

Luis Antonio Ligorred Padilla

Análisis de la influencia de  
factores clínicos e histopatológicos  
sobre la supervivencia específica  
del cáncer en los pacientes  
intervenidos de adenocarcinoma  
de colon en estadio II con  
evolución a estadio IV

Departamento  
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es  
Borrego Estella, Vicente Manuel  
Horndler Argarete, Carlos

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

**ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE  
FACTORES CLÍNICOS E  
HISTOPATOLÓGICOS SOBRE LA  
SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA DEL CÁNCER  
EN LOS PACIENTES INTERVENIDOS DE**

Luis Antonio Ligorred Padilla

Director/es

Borrego Estella, Vicente Manuel

Horndler Argarete, Carlos

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2015



**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, GINECOLOGÍA Y**  
**OBSTETRICIA**



**TESIS DOCTORAL**

**ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE FACTORES CLÍNICOS  
E HISTOPATOLÓGICOS SOBRE LA SUPERVIVENCIA  
ESPECÍFICA DEL CÁNCER EN LOS PACIENTES  
INTERVENIDOS DE ADENOCARCINOMA DE COLON  
EN ESTADIO II CON EVOLUCIÓN A ESTADIO IV**

**LUIS ANTONIO LIGORRED PADILLA**

*Zaragoza, 2015*

El Prof. Dr. D. Vicente M. Borrego Estella, Facultativo Especialista de Área de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y Profesor Asociado del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

## **CERTIFICA:**

Que el presente trabajo, titulado: “Análisis de la influencia de factores clínicos e histopatológicos sobre la supervivencia específica del cáncer en los pacientes intervenidos de adenocarcinoma de colon en estadio II con evolución a estadio IV” de D. Luis Antonio Ligorred Padilla, se ha realizado bajo mi dirección en el Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, planteando unos objetivos adecuados e innovadores, desarrollando una metodología científica correcta y que concluye con resultados de indudable interés. Por todo ello, considero que se encuentra en condición óptima para su presentación y defensa pública ante un Tribunal para optar al Grado de Doctor, cumpliendo todos los requisitos y criterios de calidad científica.

Y para que así conste y obre los efectos oportunos, firmo la presente en Zaragoza a uno de Septiembre de dos mil quince.

Fdo. Prof. Dr. D. Vicente M. Borrego Estella  
Director de la Tesis Doctoral

El Dr. D. Carlos Hörndler Argarate, Facultativo Especialista de Área del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza

## **CERTIFICA:**

Que el presente trabajo, titulado: “Análisis de la influencia de factores clínicos e histopatológicos sobre la supervivencia específica del cáncer en los pacientes intervenidos de adenocarcinoma de colon en estadio II con evolución a estadio IV” de D. Luis Antonio Ligorred Padilla, se ha realizado bajo mi dirección en el Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, planteando unos objetivos adecuados e innovadores, desarrollando una metodología científica correcta y que concluye con resultados de indudable interés. Por todo ello, considero que se encuentra en condición óptima para su presentación y defensa pública ante un Tribunal para optar al Grado de Doctor, cumpliendo todos los requisitos y criterios de calidad científica.

Y para que así conste y obre los efectos oportunos, firmo la presente en Zaragoza a uno de Septiembre de dos mil quince.

Fdo. Dr. D. Carlos Hörndler Argarate  
Director de la Tesis Doctoral

*A mi mujer Lali, a mi familia, a mis directores y a mis amigos  
por su cariño, enseñanza, complicidad y comprensión*



# ÍNDICE

|   |           |
|---|-----------|
| <b>ÍNDICE</b>   | <b>1</b>  |
| <b>CAPÍTULO I.- INTRODUCCIÓN</b>  | <b>4</b>  |
| <b>I.1.- SITUACIÓN ACTUAL DEL CÁNCER COLORRECTAL</b>  | <b>5</b>  |
| I.1.1.- EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL  | 5         |
| I.1.2.- FACTORES ETIOLÓGICOS IMPLICADOS EN LA GÉNESIS DEL CCR   | 7         |
| I.1.3.- CARCINOGENÉISIS DEL CÁNCER COLORRECTAL. VÍAS MOLECULARES IMPLICADAS EN EL CÁNCER COLORRECTAL  | 11        |
| I.1.3.1.- Marcadores de proliferación y control del ciclo celular   | 19        |
| I.1.3.2.- Marcadores de reparación de errores de la replicación (MMR-MisMatches Repair genes)   | 20        |
| I.1.3.3.- Marcadores proliferativos de conducción tras la activación del EGFR   | 21        |
| I.1.3.4.- Otros marcadores moleculares  | 23        |
| I.1.4.- GRUPOS DE RIESGO Y CRIBADO POBLACIONAL DEL CÁNCER COLORRECTAL   | 25        |
| I.1.5.- LA CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL   | 28        |
| I.1.6.- FACTORES PRONÓSTICOS A CORTO PLAZO (MORBILIDAD Y MORTALIDAD POSTOPERATORIA) TRAS LA CIRUGÍA DEL CCR   | 31        |
| I.1.7.- FACTORES PRONÓSTICOS A LARGO PLAZO (RECURRENCIA Y SUPERVIVENCIA) TRAS LA CIRUGÍA DEL CCR  | 37        |
| <b>I.2.- FACTORES CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS IMPLICADOS EN EL PRONÓSTICO DEL CC EN ESTADIO II</b>  | <b>49</b> |
| <b>CAPÍTULO II.- OBJETIVOS</b>  | <b>62</b> |
| <b>CAPÍTULO III.- MATERIAL Y MÉTODOS</b>  | <b>64</b> |
| <b>III.1.- MATERIAL</b>   | <b>65</b> |
| <b>III.2.- METODOLOGÍA</b>  | <b>70</b> |
| III.2.1.- METODOLOGÍA CLÍNICA   | 70        |
| III.2.1.1.- Estudio preoperatorio   | 70        |
| III.2.1.2.- Preparación preoperatoria para la intervención quirúrgica   | 73        |
| III.2.1.3.- Técnica quirúrgica laparoscópica  | 75        |
| III.2.1.4.- Técnica anestésica  | 76        |
| III.2.1.5.- Estudio anatomopatológico   | 77        |
| III.2.1.6.- Seguimiento postoperatorio  | 78        |
| III.2.1.7.- Tratamiento quimioterápico adyuvante a la resección del cáncer de colon en estadio II   | 79        |
| III.2.2.- METODOLOGÍA ESTADÍSTICA   | 80        |
| III.2.2.1.- Parámetros analizados. Codificación de datos  | 80        |
| III.2.2.2.- Programa y estudio estadístico  | 92        |
| <b>CAPÍTULO IV.- RESULTADOS</b>   | <b>95</b> |
| <b>IV.1.- CURVAS DE SUPERVIVENCIA O DE KAPLAN-MEIER. SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG), ESPECÍFICA DEL CÁNCER (SGEC) Y LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE) EN PACIENTES INTERVENIDOS CON CC EN ESTADIO II</b> | <b>96</b> |

|   |            |
|---|------------|
| <b>IV.2.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA E INFERENCIAL</b> (variables comparadas según la evolución de estadio II a estadio IV)                                  | <b>97</b>  |
| IV.2.1.- FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE Y DEL CC EN ESTADIO II  | 97         |
| IV.2.2.- FACTORES DEPENDIENTES DEL SEGUIMIENTO A CORTO PLAZO  | 98         |
| IV.2.3.- FACTORES DEPENDIENTES DEL ANÁLISIS HISTOLÓGICO   | 99         |
| <b>IV.3.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA E INFERENCIAL</b> (variables comparadas según la utilización de QT adyuvante a la resección del CC en estadio II)       | <b>100</b> |
| IV.3.1.- FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE Y DEL CC EN ESTADIO II  | 100        |
| IV.3.2.- FACTORES DEPENDIENTES DEL SEGUIMIENTO A CORTO PLAZO  | 101        |
| IV.3.3.- FACTORES DEPENDIENTES DEL ANÁLISIS HISTOLÓGICO   | 102        |
| <b>IV.4.- ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE</b> (Modelo de regresión de Cox) <b>POR FACTORES</b>   | <b>103</b> |
| IV.4.1.- FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE Y DEL CC EN ESTADIO II  | 103        |
| IV.4.2.- FACTORES DEPENDIENTES DEL SEGUIMIENTO A CORTO PLAZO, DE LA QT ADYUVANTE Y DEL SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO  | 104        |
| IV.4.3.- FACTORES DEPENDIENTES DEL ANÁLISIS HISTOLÓGICO   | 105        |
| <b>CAPÍTULO V.- DISCUSIÓN</b>   | <b>106</b> |
| V.1.- SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS  | 109        |
| V.2.- SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS  | 141        |
| <b>CAPÍTULO VI.- CONCLUSIONES</b>   | <b>163</b> |
| <b>CAPÍTULO VII.- BIBLIOGRAFÍA</b>  | <b>166</b> |
| <b>CAPÍTULO VIII.- ANEXOS</b>   | <b>212</b> |
| <b>ANEXO I.- CLASIFICACIÓN TNM DEL CÁNCER COLORRECTAL Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL HNPCC</b>  | <b>213</b> |
| <b>TABLA 1.-</b> Clasificación TNM del cáncer de colon (AJCC/UICC, Cancer Staging Manual 7 <sup>th</sup> ed, 2010)  | 214        |
| <b>TABLA 2.-</b> Clasificación TNM del cáncer de recto (AJCC/UICC, Cancer Staging Manual 7 <sup>th</sup> ed, 2010)  | 216        |
| <b>TABLA 3.-</b> Criterios clínicos establecidos por consenso para el diagnóstico de individuos con HNPCC (Criterios de Amsterdam modificados y Bethesda) | 218        |
| <b>ANEXO II.- CLASIFICACIÓN DE LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS Y DEL RIESGO ANESTÉSICO</b>   | <b>219</b> |
| <b>TABLA 1.-</b> Clasificación de las Complicaciones Quirúrgicas (Clasificación de Clavien y Dindo, 2009)   | 220        |
| <b>TABLA 2.-</b> Ejemplos clínicos de los Grados de Complicación  | 221        |
| <b>TABLA 3.-</b> Clasificación de la American Society of Anesthesiologists (ASA) para estimar el riesgo anestésico (Clasificación de ASA, 1978)           | 222        |
| <b>ANEXO III.- CARTA DE ACEPTACIÓN COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET REALIZACIÓN PROYECTO DE TESIS DOCTORAL</b>              | <b>223</b> |

# **I. INTRODUCCIÓN**

## I.1.- SITUACIÓN ACTUAL DEL CÁNCER COLORRECTAL

### I.1.1.- Epidemiología del cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal (CCR) es una patología oncológica frecuente<sup>1-16</sup> 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 diagnosticados<sup>17-23</sup>. 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 desarrollados<sup>17-23</sup>.

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 país<sup>17-23</sup>.

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 mujeres<sup>17-23</sup>.

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 casos<sup>17-23</sup>.

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 mujeres<sup>17-23</sup>. Los CCR hereditarios no polipósicos (Síndrome de Lynch), en los que existe una inestabilidad de microsátélites<sup>24-27</sup> y los CCR asociados a poliposis familiar, se asocian generalmente a series de individuos más jóvenes<sup>20-22, 28</sup>.

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<sup>23, 29, 30</sup>. 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]<sup>23, 31</sup>. Bezerra de Souza et al<sup>23</sup> 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.1.2.- Factores etiológicos implicados en la génesis del CCR

La etiología del CCR, posiblemente, es multifactorial<sup>23, 32-39</sup>. La alta frecuencia parece estar más estrechamente relacionada con factores ambientales que con factores genéticos o raciales<sup>33, 34</sup>. El CCR resulta de la compleja interacción entre la susceptibilidad genética y los distintos factores biológicos y ambientales<sup>34</sup>. Diversos estudios han demostrado que la prevención primaria y secundaria, a través de programas de screening, son los instrumentos más efectivos para reducir significativamente la incidencia y la morbimortalidad de esta enfermedad (Chan et al<sup>40</sup>, 2010). La prevención primaria tiene como objetivos identificar los factores de riesgo en la dieta y en el estilo de vida para intentar modificarlos a través de la educación de la población. Tanto la dieta como el estilo de vida pueden incidir en las diferentes etapas del desarrollo del CCR, ya sea previamente a la aparición de los adenomas, durante el crecimiento de éstos o en el proceso de transformación a cáncer<sup>34</sup>.

Los hábitos dietéticos parecen ser los más implicados en la patogenia de este cáncer. Más del 70% de los casos de CCR son esporádicos y están relacionados con el estilo de vida, de manera que una alimentación pobre en fruta, verdura, fibra, calcio y vitamina D, una ingesta excesiva de carne roja y procesada, aumento del consumo de azúcar, grasas saturadas y alcohol, llevar una vida sedentaria, ser obeso y fumar, son factores de riesgo para este cáncer<sup>23, 32-39, 41-48</sup>. Este tipo de alimentación es, por otra parte, propio de países desarrollados donde la incidencia de carcinoma colorrectal es más alta<sup>33, 41</sup>. Varios estudios epidemiológicos han mostrado una asociación entre la dieta y el riesgo de desarrollar CCR. Existen importantes diferencias en la incidencia del CCR entre distintas áreas geográficas, siendo mayor en los países occidentales y en grandes áreas industriales con mayor desarrollo económico. También aumenta el riesgo en inmigrantes procedentes de áreas geográficas con baja incidencia de CCR que llegan a grandes zonas industriales, debido a que adoptan características del estilo de vida de esta población<sup>34</sup>. La ingesta excesiva de macronutrientes puede contribuir al desarrollo de CCR, no obstante se desconoce si este tipo de alimento, de manera independiente, contribuye al aumento del riesgo (Giovannucci et al<sup>49</sup>, 2002).

Los resultados de un metaanálisis (en el que se incluyen 23 estudios de cohortes y 8 de casos y controles) dan cuenta de que la obesidad presenta una asociación directa, e independiente de otros factores, con el riesgo de CCR, aunque de forma más débil de lo que previamente se suponía. El riesgo es más elevado en varones que en mujeres (Moghaddam et al<sup>50</sup>, 2007). El estudio European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition indica que el índice de masa corporal y el perímetro de cintura como indicadores de obesidad abdominal, se asocian con el

riesgo de CCR en ambos sexos (Dai et al<sup>51</sup>, 2007). Esta asociación se confirma en un metaanálisis de 2008 (Pischon et al<sup>52</sup>, 2006). Los diferentes estudios respecto a la dieta, obesidad, obesidad central e inactividad física relacionados al riesgo de CCR apoyan la hipótesis de que los niveles elevados de insulina circulante constituyen un factor de riesgo. En un metaanálisis de estudios de cohortes se muestra un exceso de riesgo de CCR asociado con valores elevados de péptido C, insulina circulante y marcadores de glucemia (Hooker et al<sup>53</sup>, 2008). Individuos con diabetes presentan un riesgo incrementado de CCR (Limburg et al<sup>54</sup>, 2006).

La presencia de carcinógenos en las heces, en base a estos tipos de dieta, ha sido descrito por algunos autores como factor desencadenante de la mutagénesis en el epitelio de colon<sup>33, 41</sup>. Entre las sustancias tóxicas se le ha asignado un papel relevante a algunos ácidos biliares, como el ácido desoxicólico, y a ciertos ácidos grasos, como el ácido oleico<sup>33, 41</sup>. La dieta también parece jugar un importante papel en la etiopatogenia del CCR, condicionando otros factores como el hábito estreñido (que conlleva un mayor tiempo de contacto con los carcinógenos), la existencia de una flora bacteriana anómala y la composición química de las heces. Sin embargo, la naturaleza precisa de esta relación dieta-carcinoma aún es controvertida para otros autores<sup>33, 41</sup>.

Los fumadores<sup>23, 39, 44, 45</sup>, tras abandonar el hábito tabáquico durante más de 10 años, presentan un mayor riesgo en comparación con los no fumadores, siendo la cantidad de tabaco fumado más importante que el número de años como fumador<sup>33, 42</sup>. El seguimiento de algunos estudios a largo plazo (30 y 40 años) muestra un aumento del riesgo de CCR<sup>34</sup>. Los resultados de un metaanálisis en el que se incluyen 42 estudios observacionales dan cuenta de una asociación entre el consumo de cigarrillos y el desarrollo de adenomas colorrectales, con riesgos diferenciados para los fumadores actuales y ocasionales (Botteri et al<sup>55</sup>, 2008). El dejar de fumar a edades tardías en la vida no elimina el mayor riesgo para el CCR; para prevenir este riesgo aumentado es necesario dejar de fumar en la adolescencia y en la juventud (Abrams et al<sup>56</sup>, 2008). Este grupo<sup>56</sup> además aconseja el screening del CCR en aquellos individuos fumadores, ya que se duplica el riesgo de presentar adenomas de colon y aumenta la mortalidad por CCR.

En un análisis conjunto de los datos de 8 estudios de cohortes se muestra una asociación positiva entre la ingesta de alcohol y el desarrollo de CCR (Cho et al<sup>57</sup>, 2004). Esta asociación se incrementa con el mayor consumo<sup>23, 38, 44, 45</sup>. Sin embargo, es importante señalar que los resultados pueden estar sesgados debido a posibles factores de confusión (dieta, sexo, etc.). En un metaanálisis más reciente con datos de 16 estudios de cohortes se muestra que la ingesta de alcohol se asocia tanto con el riesgo de cáncer de colon como con el de recto (Moskal et al<sup>58</sup>, 2007).



En cuanto a la terapia de reemplazo hormonal en mujeres postmenopáusicas, las diferencias en las hormonas sexuales podrían explicar el hecho de que la proporción de mujeres premenopáusicas con CCR es menor respecto a los hombres con CCR<sup>34</sup>. Esta observación llevó a investigar si la terapia hormonal posmenopáusica reduce el riesgo de CCR. En diversos metaanálisis<sup>59, 60</sup> de estudios observacionales se muestra una asociación inversa entre el tratamiento hormonal y el riesgo de CCR en mujeres postmenopáusicas. En un análisis más reciente (Heiss et al<sup>61</sup>, 2008) se muestra que este efecto desaparece a los 3 años del cese del tratamiento e, incluso, incrementa la incidencia de adenomas colorrectales y el riesgo de CCR. Diferentes estudios observacionales<sup>62, 63</sup> han demostrado una asociación inversa entre el CCR y el tratamiento hormonal de reemplazo con la combinación de estrógeno más progesterona, pero no para la terapia con estrógenos aislados. Sin embargo, cabe destacar que en un estudio (Hildebrand et al<sup>64</sup>, 2009) se observó que la terapia con estrógenos solos por tiempo prolongado se asoció con un menor riesgo de CCR, pero este efecto no se demostró con la combinación de estrógenos más progesterona.

Entre los factores etiológicos figuran, también, las enfermedades inflamatorias intestinales de larga evolución, cuyo mayor riesgo de desarrollo de carcinoma de colon está reconocido<sup>32, 33</sup>. En piezas de resección de colon por enfermedad inflamatoria crónica se pueden encontrar carcinomas en un 15% de los casos con displasia moderada o severa<sup>33</sup>. Los pacientes con colitis ulcerosa extensa, de siete años o más de evolución, sobre todo aquellos de comienzo temprano de la enfermedad, son incluidos en la población de alto riesgo<sup>33</sup>. De igual modo, la enfermedad de Crohn de larga evolución presenta una mayor propensión al desarrollo de adenocarcinoma que la población normal<sup>33</sup>. Los pacientes con colitis ulcerosa padecen una incidencia de CCR 20 veces mayor que el resto de la población<sup>32</sup>. Los CCR asociados a colitis ulcerosa pueden ser múltiples, planos, infiltrativos, mucinosos y con células en anillo de sello. Aunque las alteraciones moleculares en los CCR esporádicos y asociados a colitis ulcerosa son similares, se han visto diferencias en frecuencia y secuencia de alteraciones genéticas; la mutación APC ocurre más tarde y la mutación de p53 tiene lugar de forma más precoz en los CCR asociados a colitis ulcerosa<sup>32</sup>. En los pacientes con enfermedad de Crohn el riesgo de CCR es 3 veces el de la población normal, y existe riesgo de adenocarcinoma de intestino delgado y grueso<sup>32</sup>. Los adenocarcinomas mucinosos son vistos en la enfermedad de Crohn con mayor frecuencia que en CCR esporádicos y estos pacientes también presentan un incremento de frecuencia de adenocarcinomas en fístulas perianales, y de carcinomas escamosos en mucosa anal<sup>32</sup>. La proctitis ulcerosa no se asocia a mayor riesgo de carcinoma y a pesar de los episodios recurrentes de inflamación en la enfermedad

diverticular, la diverticulitis tampoco ha demostrado ser un factor de riesgo específico para desarrollar CCR<sup>33</sup>.

La exposición de la población a la contaminación industrial se ha relacionado con la mortalidad debida a tumores del sistema digestivo, entre ellos el del CCR, y esta podría ser más alta entre las poblaciones que residen en las proximidades de fuentes industriales del sector del metal<sup>65</sup>.

Como se ampliará posteriormente, alrededor del 75% de los pacientes con CCR son esporádicos, se desarrollan en personas que no presentan antecedentes personales ni hereditarios demostrados de la enfermedad y, por lo tanto, factores dietéticos y ambientales han sido implicados en la etiología<sup>34</sup>. En este grupo mayoritario de casos esporádicos, la edad es el principal factor de riesgo de CCR<sup>66-107</sup>. El resto de los CCR (alrededor del 25%) se desarrollan en personas con riesgo adicional que incluye diferentes situaciones<sup>20-22, 28, 34</sup>: antecedente personal de adenoma o cáncer colorrectal; enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn); antecedente familiar de adenoma o cáncer colorrectal; antecedente familiar de poliposis adenomatosa familiar de herencia autosómica dominante; antecedente familiar de cáncer hereditario colónico no asociado a poliposis de herencia autosómica dominante (síndrome de Lynch); antecedente personal de cáncer de mama, ovario o endometrio, estando éstos últimos relacionados con el CCR hereditario no polipósico, según lo descrito por los criterios de Bethesda (incluyen criterios de Amsterdam)<sup>20-22, 24-28</sup>.

### I.1.3.- Carcinogénesis del CCR. Vías moleculares implicadas en el CCR

Las vías de carcinogénesis son una secuencia de alteraciones moleculares que llevan al desarrollo de un tumor, su entendimiento es clave para el diseño de estrategias de prevención, diagnóstico temprano y tratamiento del CCR<sup>108</sup>. Las lesiones precursoras del carcinoma colorrectal han sido objeto de numerosos estudios basados en el modelo de carcinogénesis colónica propuesto por Fearon y Vogelstein en 1990<sup>33, 109, 110</sup>. Este modelo establece que la progresión morfológica de un pólipo adenomatoso de bajo a alto grado (carcinoma in situ) a carcinoma invasivo y metastásico se acompaña por (y presumiblemente se causa por) una serie de alteraciones moleculares<sup>33</sup>. Estas alteraciones incluyen la activación mutacional de oncogenes y la inactivación de genes supresores tumorales. Se cree que son necesarios, al menos, cuatro o cinco genes mutados para producir un fenotipo completamente maligno. Esto debe incluir la mutación activadora del oncogén Ras, mutaciones en el gen p53 y delección del gen DCC. Un cambio adicional (muy temprano) es la mutación del gen APC<sup>33</sup>. Cada una de estas alteraciones genéticas secuenciales confiere a las células afectadas un fenotipo más maligno y disminuye su dependencia a las señales del medio ambiente<sup>33, 111</sup>.

Para el desarrollo del CCR se han descrito varias vías que explican en parte la alta heterogeneidad fenotípica y genotípica de esta enfermedad. Estas vías son: la supresora, la mutadora y la serrada<sup>108</sup>.

El mecanismo de recambio celular que ocurre en las criptas intestinales es importante para entender los procesos de malignización del del epitelio colorrectal y lesiones premalignas implicadas en el desarrollo del CCR. El recambio ocurre cada tres a seis días y consiste en la generación de nuevas células a partir de las células madre de la zona proliferativa, que se especializan en células epiteliales intestinales en la zona de diferenciación, manteniendo así la mucosa colónica<sup>112</sup>.

Alteraciones en las vías de señalización que regulan el recambio celular de las criptas colónicas y que llevan a la persistencia de las señales proliferativas y antiapoptóticas propias del nicho de células madre pueden iniciar una vía de carcinogénesis y conducir a la aparición de CCR, al favorecer la supervivencia celular a este nivel, aún a pesar de la existencia de células defectuosas, haciendo que el tejido sea susceptible al desarrollo de cáncer<sup>108</sup>.

Un desequilibrio en el patrón normal de recambio, que favorece la proliferación y disminuye la apoptosis, lleva a que ocurra una distorsión morfológica de las criptas, formando focos de criptas aberrantes (ACF, aberrant crypt foci)<sup>113</sup>, que microscópicamente se ven como pólipos o protrusiones de tejido hacia la luz intestinal.

Los pólipos adenomatosos se refieren a pólipos de origen epitelial caracterizados por un exceso de células displásicas<sup>108</sup>. Estos pólipos son de tipo tubular, veloso o túbulo-veloso (los de tipo veloso son los de mayor potencial maligno)<sup>108</sup>. Por otro lado, los pólipos serrados deben su nombre a su arquitectura glandular serrada o en dientes de sierra; estos pueden ser displásicos (10-20%) o no displásicos (80-90%)<sup>114</sup>. Los pólipos serrados no displásicos incluyen: pólipos hiperplásicos y el pólipo o adenoma sésil serrado (SSP/SSA, sessile serrated polyp/sessile serrated adenoma)<sup>114</sup>.

Los pólipos serrados displásicos incluyen el adenoma serrado o adenoma serrado tradicional (SA/TSA, serrated adenoma/traditional serrated adenoma)<sup>114</sup>. El SA/TSA consiste en un pólipo de componente serrado con displasia celular, que contiene mayor número de células epiteliales anormales que los SSP/SSA, pero menos atipia que los adenomas convencionales<sup>114</sup>.

Anatómicamente, el colon se puede dividir en derecho o proximal, e izquierdo o distal, teniendo como referencia el ángulo esplénico<sup>115</sup>. Esta división es importante, porque se han identificado diferencias embriológicas, morfológicas y moleculares de la mucosa normal a estos niveles<sup>108, 115</sup>. Estas diferencias se sustentan en diferentes procesos de carcinogénesis, donde en colon proximal es importante la vía mutadora y la vía serrada, mientras que en colon distal predomina la vía supresora<sup>108, 115</sup>.

Desde el punto de vista genético, el CCR puede clasificarse como hereditario y esporádico<sup>116</sup>. El CCR hereditario incluye síndromes causados por mutaciones germinales en genes de alta penetrancia, como APC, MYH, familia de genes MMR, SMAD4, BMPR1, STK11 y PTEN estos síndromes explican un bajo porcentaje de todos los casos de CCR. La gran mayoría corresponde al tipo esporádico, lo que implica la interacción de múltiples factores ambientales (dieta, actividad física, entre otros)<sup>117</sup> y genéticos, por la ganancia de mutaciones somáticas y polimorfismos en genes de baja penetrancia<sup>118-120</sup>.

Las vías de carcinogénesis colorrectal incluyen las **vías clásicas** de carcinogénesis, que son aquellas que favorecen la progresión de un adenoma convencional a adenocarcinoma, conocido como secuencia adenoma-adenocarcinoma, y **las vías alternativas** de carcinogénesis, que son

aquellas que permiten la progresión de un pólipo serrado a adenocarcinoma, conocido como la vía serrada de carcinogénesis<sup>108</sup>.

En 1988, Volgestein describió lo que hoy conocemos como la primera vía de carcinogénesis, que corresponde a la vía supresora, como una secuencia de múltiples pasos a escala molecular y morfológica, donde la ganancia de cambios moleculares en los pólipos adenomatosos lleva a su malignización<sup>121</sup>.

Años después se describió otra vía de progresión adenoma- adenocarcinoma conocida como la vía mutadora<sup>122</sup>; al ser las primeras vías descritas, estas dos vías se consideran como las vías clásicas.

1) Vía supresora, también conocida como de inestabilidad cromosómica del CCR (CIN) (ver Figura 1). Es la vía más común representando el 85% de los CCR esporádicos y también explica los casos de poliposis adenomatosa familiar<sup>123</sup>. Afecta más frecuentemente el colon distal y se caracteriza por generar inestabilidad cromosómica, aneuploidía y pérdida de heterocigidad<sup>124</sup>. Las alteraciones descritas en esta vía son:

- Mutaciones en los genes APC y CTNNB1, importantes en la vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina, generan una resistencia a la degradación de  $\beta$ -catenina mediante el sistema ubiquitina-proteosoma, por lo que se acumula en citoplasma y se trasloca al núcleo, donde actúa promoviendo la sobreexpresión de oncoproteínas<sup>125, 126</sup>; esto genera un fenotipo hiperproliferativo que favorece la ganancia de mutaciones en otros genes, permitiendo la progresión a adenoma temprano<sup>116</sup>. Más aún, se considera que la activación constitutiva de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina no solo es importante en la iniciación de la carcinogénesis colorrectal, sino que podría controlar el potencial maligno de las células en etapas más avanzadas<sup>127</sup>.

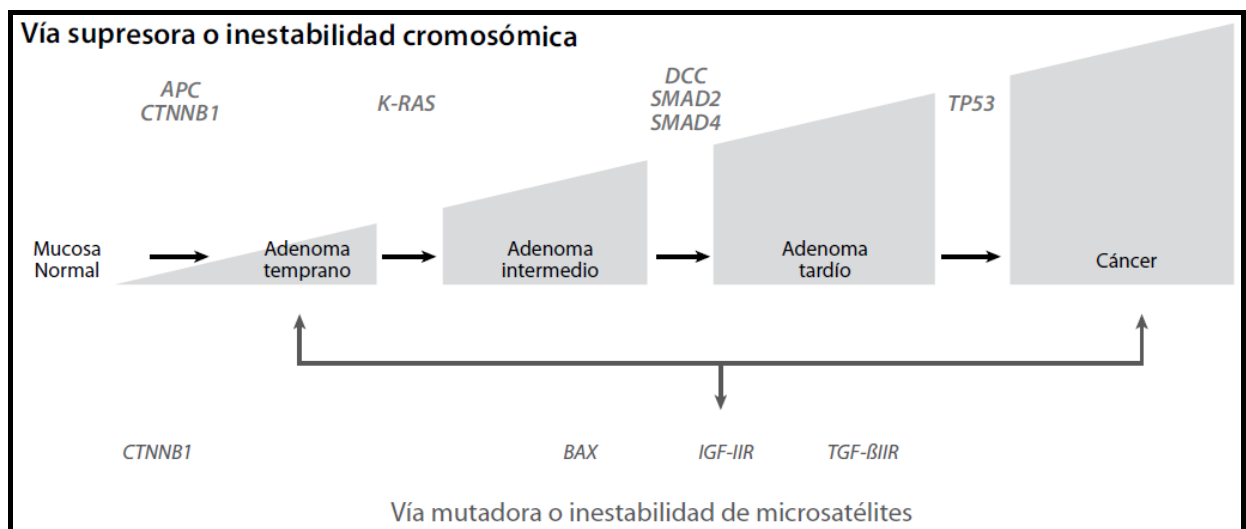
En los casos de poliposis adenomatosa familiar, la mutación en APC es una mutación germinal y en CCR esporádico somática. En tumores que presentan APC nativo o no mutado, suele producirse una mutación en  $\beta$ -catenina que genera resistencia a su propia degradación activando también la vía Wnt.

- El adenoma temprano progresa a adenoma intermedio por mutación de ganancia de función en el oncogén KRAS, lo que conduce a la activación de forma incontrolada de la vía de señalización celular MAPK-cinasa.

- En el adenoma intermedio, el patrón hiperproliferativo es muy marcado, lo que permite el desarrollo de un fenotipo de inestabilidad cromosómica que lleva a la pérdida de copias de genes ubicados en el brazo largo del cromosoma 18, como: DCC, SMAD4 y SMAD2<sup>128-132</sup>. Lo anterior contribuye a la inmortalización de las células y favorece la progresión al adenoma tardío<sup>116</sup>.

- Por último, el fenotipo de inmortalización celular del adenoma tardío conduce a la adquisición de más mutaciones, incluidas las del gen TP53, evento clave en el desarrollo del adenocarcinoma en condiciones normales. Su inactivación por medio de una mutación, genera una activación incontrolada del ciclo celular y una alteración en el programa de muerte celular programada<sup>116, 123, 132</sup>.

Figura 1.- Vías clásicas de carcinogénesis colorrectal a partir de adenomas<sup>108¶</sup>.



Pueden existir mutaciones germinales heredadas en algún alelo de los genes MMR (**primer golpe**) e iniciar el proceso de carcinogénesis por un mecanismo de pérdida de heterocigocidad (**segundo golpe**).

¶ Fuente: Sanabria MC, Umaña A, Serrano ML, Sánchez M, Mesa J, Hernández GA. *Vías de carcinogénesis colorrectal y sus implicaciones clínicas*. Rev Colomb Cancerol. 2012; 16: 174.

2) Vía mutadora o de inestabilidad de microsatélites (MSI) del CCR (ver Figura 1), se ha asociado con el 15% de los CCR esporádicos<sup>117</sup> y también, con el síndrome de Lynch I o HNPCC (hereditary non-polyposis colorectal cancer). Esta vía es más común en colon proximal y se caracteriza por presentar un fenotipo mutador en regiones microsatélite, acompañado de estabilidad cromosómica; es decir, son tumores diploides.

A diferencia de la vía supresora, esta vía no se ha relacionado con una cascada de eventos progresivos a escala genética. A pesar de lo anterior, se acepta que el primer paso de progresión del epitelio normal a adenoma se da por la mutación o inactivación de los dos alelos en un gen de la familia MMR (mismatch repair genes); en los casos de HNPCC, la primera mutación es germinal. Esto predispone a fallas en los sistemas de reparación del ADN y a un fenotipo mutador que provoca MSI, alterando genes importantes en el control del ciclo celular, como: CTNNB1, TGF- $\beta$ IIR, IGF-IIR, BAX y PTEN<sup>133, 134</sup>.

Mutaciones en CTNNB1 se relacionan con un fenotipo hiperproliferativo, mientras que mutaciones en TGF- $\beta$ IIR, IGF-IIR y BAX le confieren a la célula resistencia a la apoptosis. Se ha descrito que las mutaciones en TGF- $\beta$ IIR y BAX contribuyen a la progresión del tumor, mas no en su inicio, pues se han encontrado principalmente en CCR avanzado con MSI<sup>134</sup>. Igualmente, la ganancia de una mutación o metilación en las dos copias del gen supresor de tumor PTEN (inhibidor de la vía de señalización PI3K) lleva a la inmortalización y malignización celular, favoreciendo rápidamente la progresión de adenoma-adenocarcinoma<sup>134</sup>.

Estudios adicionales han evaluado la presencia de mutaciones en TP53 y KRAS, relacionados con la vía supresora, en CCR con MSI, y han encontrado que estas son menos frecuentes en este tipo de tumores<sup>135</sup>, lo que está a favor de dos vías de carcinogénesis independientes para la progresión adenoma-adenocarcinoma.

3) Vía serrada de carcinogénesis (ver Figura 2): incluye dos vías de malignización del tejido en colon a partir de pólipos serrados por mutaciones en los genes KRAS o BRAF<sup>136</sup>, cada uno con características fenotípicas diferentes. Anteriormente, estos pólipos se consideraban benignos; sin embargo, su potencial premaligno surge a partir de varias observaciones, como: la presencia de pólipos hiperplásicos adyacentes a adenomas y adenocarcinomas<sup>137</sup>; la concomitancia de características histológicas de tipo hiperplásico y adenomatoso<sup>138</sup>, y la alta frecuencia de estos pólipos en la población de alto riesgo de CCR hereditario y en CCR esporádico<sup>139, 140</sup>. Actualmente, se considera que hasta un 20% de todos los CCR se desarrollan por la vía serrada de carcinogénesis<sup>129</sup>.

El 61% de los adenomas serrados se desarrollan por la vía serrada de carcinogénesis a partir de mutaciones en el gen BRAF alterando la vía de señalización Ras/Raf/MAPK, caracterizándose por un fenotipo de hipermetilación del ADN y MSI<sup>141</sup>. Esto lleva al desarrollo de un ACF que progresa a un pólipo hiperplásico de variante microvesicular no displásico, precursor del SSP/SSA<sup>141-143</sup>. Posteriormente, los SSP/SSA progresan a SA con evidencia de metilación en islas CpG del ADN, lo que causa el silenciamiento de genes, como los de la familia MMR, que favorece el desarrollo de un fenotipo de MSI y su progresión a CCR<sup>113</sup>. De acuerdo con esto, se ha detectado ausencia de expresión del gen de reparación hMLH1, por metilación en su promotor, en pólipos serrados de pacientes con CCR con MSI<sup>139</sup>. Recientemente, un estudio también resaltó el papel de las proteínas p53 y  $\beta$ -catenina en la progresión de lesiones serradas no displásicas a lesiones serradas con displasia y cáncer<sup>144</sup>.

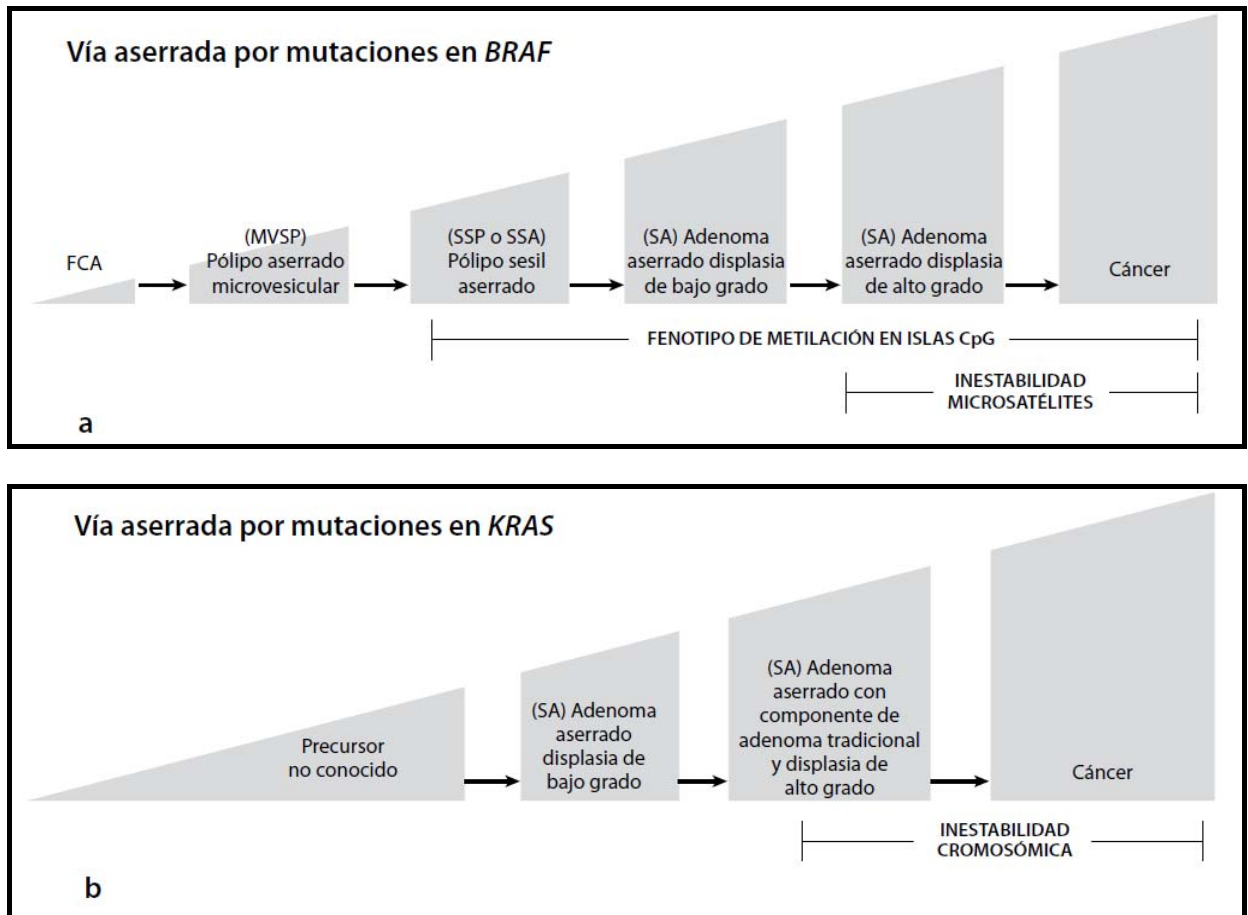
El 27% de los SA inician por la vía serrada de carcinogénesis por mutaciones en KRAS y se caracteriza por presentar un fenotipo de inestabilidad cromosómica, sin fenotipo de hipermetilación ni MSI. De acuerdo con esto, existen estudios en los que se demuestra la concomitancia de lesiones típicas de la vía serrada, tipo SA con alto grado de displasia, con adenocarcinomas originados por la vía supresora<sup>129</sup>.

La ganancia de una mutación en KRAS (altera la vía Ras/Raf/MAPK, al igual que la vía serrada por mutaciones en BRAF. Debido a su fenotipo de inestabilidad cromosómica, se considera que esta vía se solapa con la vía supresora y que mutaciones en KRAS no son un buen marcador de esta vía alterna<sup>141</sup>.

Existe un síndrome de poliposis hiperplásica que se desarrolla por la vía serrada, del cual no se conoce el gen implicado ni el patrón de herencia con que es transmitido; sin embargo, se ha identificado que la hipermetilación del gen MGMT es la alteración molecular más frecuente<sup>144</sup>. Otro estudio<sup>145</sup> ha puntualizado tres fenotipos asociados con este síndrome: el de colon derecho, en el que predominan pólipos largos y sésiles tipo SSP/SSA, asociados con mutaciones en BRAF; el de colon izquierdo, en el que predomina la presencia de múltiples pólipos hiperplásicos pequeños asociados con mutaciones en KRAS; y el mixto, en el cual se encuentran las lesiones anteriores asociadas con SA.



Figura 2.- Vías alternas de carcinogénesis colorrectal a partir de pólipos hiperplásicos serrados<sup>108¶</sup>.



(a) Vía serrada por mutaciones en BRAF. (b) Vía serrada por mutaciones en KRAS.

En ambas figuras se muestra la progresión de las lesiones serradas hasta su malignización, en correlación con las alteraciones moleculares; las lesiones sin displasia citológica están escritas en negro y las lesiones con displasia están escritas en amarillo.

¶ Fuente: Sanabria MC, Umaña A, Serrano ML, Sánchez M, Mesa J, Hernández GA. *Vías de carcinogénesis colorrectal y sus implicaciones clínicas*. Rev Colomb Cancerol. 2012; 16: 176.

Según el último Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica<sup>28, 146</sup>, una de las revoluciones terapéuticas que está sucediendo en la actualidad se basa en el conocimiento de los biomarcadores que intervienen en las rutas moleculares de las células cancerosas, frente a las que se han diseñado medicamentos que bloquean algunas de ellas, por lo que han pasado a formar parte del arsenal terapéutico disponible. Otros biomarcadores, como los genes de la vía reparadora del ácido desoxirribonucleico (ADN) o el gen APC, ya se analizan de forma rutinaria para determinar la susceptibilidad del sujeto a padecer CCR hereditario.

Con los datos disponibles en la actualidad, este grupo de expertos<sup>28, 146</sup> recomienda que en los pacientes con CCR localizado<sup>28, 146</sup> se determine la inestabilidad de microsatélites, ya que es un factor predictivo relevante para decidir el tratamiento adyuvante. Sin embargo, aunque los otros marcadores y las firmas de expresión genética ColoPrint<sup>®147</sup>, Oncotype Dx<sup>®148</sup> y Almac Diagnostics<sup>®149</sup> han demostrado tener valor pronóstico, no existe todavía consenso sobre su uso en la práctica clínica.

En cuanto al CCR avanzado<sup>28, 146</sup>, la determinación del estado mutacional de K-RAS es indispensable antes de administrar un tratamiento con antireceptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Sin embargo, la determinación de otros biomarcadores, como las mutaciones de B-RAF, EGFR, PI3K y PTEN, no debe llevarse a cabo de forma rutinaria, ya que hoy por hoy no influye en la planificación del tratamiento pero su papel pronóstico es todavía incierto.

### I.1.3.1.- Marcadores de proliferación y control del ciclo celular

La proteína p53 (gen PT53)<sup>33, 11, 123, 132, 135, 150-159</sup> es el controlador del ciclo celular por excelencia y se encarga fundamentalmente de que ninguna célula con alteraciones importantes en su DNA complete el ciclo celular induciendo la apoptosis y senescencia celular<sup>20, 22, 152</sup>. Tiene un papel transcendental dentro de la carcinogénesis del CCR, especialmente en los carcinomas ligados a la vía supresora, la más importante desde el punto de vista cuantitativo<sup>20, 22, 152</sup>.

El gen de p53, localizado en el cromosoma 17p13.1, es el gen supresor de tumores más frecuentemente alterado en la globalidad de las neoplasias, presente en un 4-26% de los adenomas y en un 70% de los tumores colorrectales<sup>160</sup>. Se ha postulado que la inactivación funcional del p53 es uno de los factores necesarios para la transición de adenoma a carcinoma en el colon<sup>160</sup>. Las mutaciones de p53 son más frecuentes en las neoplasias de colon distal y recto, estando relacionadas con un pronóstico peor y con una supervivencia menor<sup>160</sup>.

Generalmente se detecta p53+ cuando la p53 es anormal y permite que las células alteradas genéticamente (tumoraes), eviten la apoptosis o muerte celular<sup>20, 22, 152</sup>. Al igual que otros grupos (Nanashima et al<sup>161</sup> y Okubo et al<sup>154</sup>), consideramos que la proteína p53 en el tumor primario es similar a los sitios metastásicos<sup>22</sup>.

El Ki-67<sup>33, 152, 155-158</sup> es un anticuerpo monoclonal contra un antígeno nuclear que marca todas las células que están dentro del ciclo celular activo (fuera de la fase G0), no sólo las que se encuentran en mitosis<sup>20, 22, 152</sup>. Su expresión esta directamente relacionada con la capacidad de crecimiento del tumor<sup>20, 22, 152</sup>. De forma cuantitativa, expresa el índice de proliferación celular en determinados tipos de tumores como el adenocarcinoma colorrectal<sup>20, 22, 152, 162</sup>.

### I.1.3.2.- Marcadores de reparación de errores de la replicación

La inestabilidad de microsatélites (MSI-MicroSatellites Instability)<sup>27, 33, 62, 122, 133-135, 139, 140, 163-168</sup> es la alteración subyacente a un grupo importante de CCR, los ligados al cáncer familiar no polipósico (HNPCC-Hereditary NonPolyposis Colorectal Cancer) y también a un 15% de los CCR esporádicos<sup>20, 28, 32, 33, 62, 146, 163-166, 169</sup>. Se considera que este tipo de carcinogénesis puede tener un mejor pronóstico mejor y una mayor respuesta a la QT<sup>22, 32, 33</sup>. Las alteraciones en los genes reparadores de errores (mutaciones) génicos humanos en la replicación génica del ADN (MMR-MisMatches Repair genes) repercuten en una zona repetitiva llamada microsatélites, provocando inestabilidad, que será alta (IMS-A o H, alteración de dos o más microsatélites) o baja (IMS-B o L, alteración de uno de los microsatélites) en función del número de microsatélites que la presenten<sup>32, 33</sup>. Los genes reparadores MMR codifican una serie de proteínas: MLH1 (mutL homolog 1), MSH2 (mutS homolog 2), MSH6 (mutS homolog 6) y PMS2 (postmeiotic segregation increased 2), y sus marcadores inmunohistoquímicos presentan una buena reproductibilidad para estudiar esta alteración en el CCR<sup>20, 22, 32, 33</sup>.

La obtención del consentimiento informado es crucial, teniendo en cuenta que la pruebas genética de inestabilidad de microsatélites, puede proporcionar información que repercuta en el ámbito familiar del paciente, por lo que el paciente puede negarse a que se realice<sup>28, 146</sup>. Cuando se identifica un paciente con síndrome de Lynch mediante los criterios clínicos de sospecha Amsterdam<sup>24, 25</sup>, se debe ofrecer al paciente la posibilidad de determinar si existe alguna mutación en la familia de los genes de reparación de errores de apareamiento (MMR) en el marco de un asesoramiento genético adecuado<sup>26</sup>. Así, el primer paso en un paciente con criterios clínicos de sospecha debe ser el análisis de la MSI o de la falta de expresión de las proteínas producidas por estos genes, mediante inmunohistoquímica. En función de la presencia o no de mutaciones en los genes MMR o en los genes EpCAM (Epithelial cell adhesión molecule) cuya proteína inactiva el gen MSH2, se podrá orientar de forma más específica sobre el riesgo que tienen los portadores para desarrollar alguno de los cánceres asociados al síndrome de Lynch, así como las medidas más idóneas de seguimiento en cuanto a pruebas, periodicidad y edad de comienzo<sup>26</sup>. En algunos casos de CCR no familiar también se puede recomendar la realización del análisis de la MSI, dado que hasta el 10% de estos CCR pueden expresarlo<sup>27</sup>. Es más, recientemente se ha propuesto ampliar las indicaciones de este tipo de análisis a cualquier CCR o cáncer endometrial, al resultar ser coste-efectivo, al menos en el CCR. Por último, existen modelos matemáticos que pueden ayudar a determinar las posibilidades de que una familia presente una mutación en los genes MMR<sup>170</sup>.

### I.1.3.3.- Marcadores proliferativos de conducción tras la activación del EGFR

La unión de EGF (factor de crecimiento epidérmico) a su receptor (EGFR) implica la activación de cinasas como MAPK y PI3K y por tanto, de la proliferación celular<sup>33</sup>. Subyacente al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), y tras la activación del mismo, la señal puede transmitirse a través de 3 grandes vías de señalización intracelular<sup>28, 146</sup>: a) mediante la activación de RAS-BRAF-MAPK; b) mediante la activación de PI3K-AKT-PTEN-mTOR, y c) mediante la vía del transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3). Por tanto, existen distintos conductores de la señal proliferativa, como KRAS, BRAF, EGFR, PI3K y PTEN<sup>28, 146</sup>.

Su conocimiento ha permitido el desarrollo de anticuerpos monoclonales, que permiten bloquear la progresión tumoral durante algún tiempo del CCR avanzado<sup>33, 171</sup>. Determinados ciclos de QT administrada sobre las MHCCR tanto en neoadyuvancia como en adyuvancia con Cetuximab-Erbitux<sup>®</sup> y Panitumumab-Vectibix<sup>®</sup> se basan en anticuerpos monoclonales contra este gen<sup>170, 172</sup>.

Dentro de la familia de genes RAS, se conocen los 3 miembros H-RAS (11p15.5)<sup>28, 146</sup>, N-RAS (1p13.2)<sup>28, 146, 173, 174</sup> y K-RAS (12p12.2)<sup>28, 125, 135, 136, 141, 145, 146, 150, 159, 173-181</sup>, siendo este último y en menor medida el N-Ras, los que presentan mutaciones con mayor frecuencia en el CCR. Estos genes codifican, en condiciones normales, una serie de proteínas RAS, las cuales transmiten la señalización producida mediante la activación de los receptores de membrana<sup>28, 146, 160</sup>. La determinación de la mutación activadora del oncogen Ras se realiza habitualmente a través del gen K-Ras (RAs Sarcomas) y del gen N-Ras (neuroblastoma Ras viral (v-ras) oncogene homolog), en tejido fijado con formalina y parafina. El oncogen Ras aparece mutado hasta en el 50% de los CCR. Los genes Ras codifican unas proteínas RAS que son miembros de una gran superfamilia de proteínas GTPasas (GAP, del inglés GTPase Activating Protein) y que cumplen un rol complejo en la transacción de las señales originadas en receptores de membrana (ej. EGFR)<sup>28, 146</sup>. La estimulación de este receptor causa la activación de moléculas RAS que activan de forma simultánea varias cascadas intracelulares que median la proliferación y progresión del ciclo celular. La indemnidad de esta vía es un blanco para lograr tratamientos eficaces<sup>33</sup>.

Las mutaciones de genes como RAS (en concreto, K-RAS) y BRAF, generan una activación incontrolada de la vía MAPK-cinasa. Las mutaciones en el gen K-Ras (no nativo, no salvaje, no wt-wild type) en su codón 13 (algunas veces en el 12) del exon 2 de la región codificante del gen K-Ras y las mutaciones en el B-RAF (V600E) generan la activación

incontrolada de la vía MAPK-cinasa impiden la respuesta a determinados agentes quimioterápicos como el Cetuximab-Erbitux<sup>®</sup> o el Panitumumab-Vectibix<sup>®</sup> que son anticuerpos monoclonales antiEGFR (factor del crecimiento epidérmico-EGFR)<sup>170, 182, 183</sup>. Estas mutaciones, sin embargo, no alteran la efectividad de otros anticuerpos monoclonales que tienen distintos mecanismos de acción antiVEGF (factor del crecimiento endotelial vascular-VEGF) como el Bevacizumab-Avastin<sup>®</sup>. La formación de nuevos vasos es un proceso íntimamente implicado con el crecimiento y progresión tumoral de cualquier neoplasia. El conocimiento de esta vía ha permitido el desarrollo de fármacos que la inhiben y que han mejorado el tratamiento del CCR<sup>33, 171</sup>.

Actualmente, se selecciona el régimen de terapia sistémica en función de determinados factores predictivos biológicos, tales como el estado de mutación en K-Ras. Esta estrategia ha tenido una doble repercusión: en primer lugar, ha ayudado a optimizar la elección del tratamiento de primera línea, lo que ha reducido el riesgo de progreso inmediato de la enfermedad; asimismo, también ha servido para seleccionar mejor las estrategias de tratamiento de «rescate» de segunda línea y obtener una respuesta suficiente como para indicar la cirugía<sup>170, 182, 183</sup>.

El gen B-RAF<sup>150, 173-175, 177, 178</sup> codifica una proteína llamada B-Raf y codifica uno de los principales efectores intracelulares de K-RAS. Las mutaciones de BRAF son mutuamente excluyentes con las mutaciones de K-Ras de forma que estas nunca están presentes en tumores K-Ras mutados y viceversa, por lo que el estudio de las mutaciones en el gen B-RAF se debería de realizar a los pacientes con K-Ras tipo salvaje (nativo o wt-wild type)<sup>28, 146</sup>. Este oncogen aparece mutado hasta en el 10% de los CCR y se asocian con la presencia de alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H) la presencia de mutaciones BRAF se asocia con un peor pronóstico<sup>28, 146</sup>. Sin embargo, como factor predictivo de la respuesta a terapias dirigidas frente a EGFR, su papel es más controvertido<sup>33</sup>.

#### I.1.3.4.- Otros marcadores inmunohistoquímicos y moleculares

El gen APC (adenomatous polyposis coli)<sup>160, 185, 186</sup> se caracterizó por primera vez en la línea germinal de pacientes con poliposis adenomatosa familiar. Se ha determinado su alteración hasta en un 80% de los pólipos adenomatosos, considerándose el defecto más frecuente y más precoz por presentar una frecuencia similar en cualquier estadio de la carcinogénesis colorrectal; se han objetivado mutaciones de este gen APC ya en adenomas de 0.5 cm de tamaño, con una incidencia de hasta un 34-70% en los carcinomas esporádicos. La mutación en el gen APC<sup>33, 186</sup> es uno de los cambios considerados iniciadores del proceso de carcinogénesis en el CCR y activa la vía supresora-Wnt. El gen APC, localizado en el cromosoma 5q21, sintetiza una proteína homónima (APC) que interactúa con las proteínas controladoras de la función celular, tales como la  $\beta$ -catenina, la glucógeno sintetasa kinasa (GSK), la proteína end-binding (EB) 1 y la kinasa Bub. Cuando la  $\beta$ -catenina (mediadora de esta vía) se une a sus receptores nucleares y da lugar a la transcripción de múltiples factores que activan la proliferación celular. El gen APC actúa como supresor de tumores al frenar a  $\beta$ -catenina y permitir su degradación. Así, aquellas mutaciones germinales o somáticas de APC provocarán una activación continua de la vía Wnt. En tumores que presentan APC nativo suele producirse una mutación en  $\beta$ -catenina o una acumulación de la misma que genera resistencia a su propia degradación, activando pues la vía Wnt. Por lo tanto, la mutación del gen APC conlleva un incremento de la  $\beta$ -catenina nuclear a nivel de las criptas de la mucosa del colon, lo que provoca la hiperproliferación del epitelio del colon que favorece la aparición de fenómenos displásicos<sup>160</sup>.

La mutación de TGF- $\beta$ <sup>167</sup> está implicada en la transición adenoma-displasia de alto grado-carcinoma. Dicha vía puede verse alterada tanto por mutaciones como por deleciones. A nivel de la membrana plasmática se ubican los receptores de los TGF- $\beta$ , que en condiciones normales tienen una función inhibidora de la proliferación celular. El gen receptor TGFBR1 se localiza en el cromosoma 9q33-34, mientras que el gen del receptor TGFBR2 se encuentra en el cromosoma 3p21-22. La funcionalidad fisiológica de estas proteínas implica las modificaciones moleculares de SMAD2 y SMAD4 que interaccionan en el ciclo celular, por lo que las mutaciones a nivel de los receptores de los factores de crecimiento  $\beta$  o las mutaciones a nivel de las proteínas SMAD conllevarán un crecimiento celular descontrolado<sup>160</sup>.

La activación de la vía PI3K por distintos mediadores está implicada en la transformación maligna de la mucosa colónica. Alteraciones genéticas menos comunes que están relacionados con esta vía son, la pérdida de PTEN (que inhibe PI3K) o la amplificación de AKT (que forma parte

de la vía PI3K)<sup>187</sup>. La ruta PI3K-AKT-mTOR es otra de las principales vías efectoras de señalización intracelular que activa la estimulación del EGFR. Se han descrito mutaciones activadoras de PIK3CA en aproximadamente el 15% de los carcinomas de colon, fundamentalmente en el exón 9 (69%) y en el exón 20 (20%)<sup>174</sup>. Parece que únicamente las mutaciones del exón 20 se asocian con resultados clínicos inferiores en series no controladas de pacientes tratados con Cetuximab. Por otro lado, PTEN es un gen supresor tumoral que inhibe la vía de señalización PI3K/AKT. La pérdida de la función de PTEN mediante mutaciones, deleciones o silenciamiento epigenético conduce a la activación de esta ruta. Algunos estudios han observado una asociación significativa entre la pérdida de expresión de PTEN y una menor respuesta a los tratamientos anti-EGFR<sup>181, 188</sup>. No obstante, otros autores han obtenido conclusiones discordantes. Esta disparidad de resultados puede ser debida tanto a la falta de estandarización de la técnica empleada para la detección de PTEN como a la complejidad de las interacciones intracelulares con otras rutas que pueden modular esta respuesta<sup>28, 146</sup>.

La expresión de la transcriptasa inversa humana (hTERT-human telomerase reverse transcriptase) se ha podido evidenciar en multitud de cánceres llevando las células tumorales hacia la inmortalidad<sup>22, 182</sup>.

Una creciente evidencia apoya la idea de que el cáncer humano puede ser considerado como una enfermedad de células madre o stem cells<sup>20, 22, 152, 189-191</sup>. Según la teoría de las stem cells del cáncer (CSC), los tumores no deben ser vistos como simples expansiones monoclonales de células transformadas, sino más bien como complejos tejidos anormales donde el crecimiento es impulsado por una minoría patológica, las stem cells tumorales, que han adquirido en el contexto del tumor las características de crecimiento incontrolado y la capacidad de formar metástasis y, por otro lado, mantienen su capacidad inherente de distinguirse en una especie fenotípicamente heterogénea y aberrante<sup>192</sup>. Asimismo, algunos grupos ya han publicado resistencias a tratamientos como la QT y la RT mediadas por stem cells<sup>193</sup>.



### I.1.4.- Grupos de riesgo y cribado poblacional del cáncer colorrectal

El CCR es una enfermedad que, por sus características biológicas y el impacto socioeconómico que conlleva, cumple las condiciones para ser objeto de cribado<sup>21, 194</sup>. La elevada prevalencia de este tipo de tumor y la existencia de su precursor, el adenoma, cuyo diagnóstico y tratamiento (polipectomía endoscópica) puede alterar la historia natural de la enfermedad y mejorar su pronóstico<sup>21, 194</sup>, justifican ampliamente los esfuerzos en la implantación de los programas de cribado poblacional.

Para Bezerra de Sousa et al<sup>23</sup> existen tres causas principales que pueden estar relacionadas con el descenso en las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en una población definida: los cambios en los factores de riesgo, los programas de screening y las mejorías en los tratamientos. En un estudio realizado en Estados Unidos, en el periodo de 1975-2000, se observó una reducción de un 26% en la mortalidad por CCR. El 53% de la reducción observada en la mortalidad ocurrió debido al screening, un 35% a causa de los cambios en los factores de riesgo y el 12% por los avances conseguidos en los tratamientos<sup>195</sup>.

A corto plazo, tras la implantación de un programa de screening, ocurre un aumento de la incidencia debido a la detección de los casos prevalentes. A largo plazo, ocurre lo inverso: la incidencia se reduce a causa del diagnóstico de pólipos precancerígenos y su consecuente remoción<sup>23, 196</sup>. A nivel internacional, la elección de una determinada modalidad de screening para el CCR varía de acuerdo con el coste y la disponibilidad de recursos diagnósticos disponibles. La colonoscopia sigue siendo el gold standard, sin embargo esta alternativa requiere un examinador cualificado, implica costes más elevados y es el test diagnóstico más inconveniente para el paciente<sup>23</sup>. Por estas razones la colonoscopia como método de screening a nivel poblacional es el recurso menos indicado en países con pocos recursos. En estos casos, el Análisis de Sangre Oculta en Heces (Fecal Occult Blood Test-FOBT) surge como alternativa viable debido a su bajo coste y fácil realización, aunque sea menos sensible que los exámenes estructurales en la detección de pólipos precancerígenos. La mayoría de países que poseen programas de screening, utilizan FOBT como método diagnóstico, como es el caso de República Checa, Japón, Israel, Francia, Dinamarca y otros, mientras que Polonia, Alemania y Estados Unidos poseen programas de screening que utilizan la colonoscopia<sup>23</sup>.

En España, los programas de screening desarrollados empezaron en el año 2000 y están limitados a algunas regiones, donde se utilizan el FOBT en la mayor parte de la población y la colonoscopia en menor medida<sup>23, 196-198</sup>. Debido las tasas elevadas de incidencia, la Estrategia

Cáncer del Sistema Nacional de Salud desde finales de 2009 tiene por objetivo implementar programas poblacionales de cribado del cáncer colorrectal basados en la determinación de sangre oculta en las heces<sup>23, 199</sup>.

Alrededor del 75% de los pacientes con CCR son esporádicos, se desarrollan en personas que no presentan antecedentes personales ni hereditarios demostrados de la enfermedad y, por lo tanto, factores dietéticos y ambientales han sido implicados en la etiología<sup>34</sup>. En este grupo mayoritario de casos esporádicos, la edad es el principal factor de riesgo de CCR<sup>66-107</sup>. El resto de los CCR (alrededor del 25%) se desarrollan en personas con riesgo adicional debido a las siguientes situaciones<sup>20-23, 28, 34</sup>:

1. Antecedente personal de adenoma o cáncer colorrectal.
2. Enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn).
3. Antecedente familiar de adenoma o cáncer colorrectal.
4. Antecedente familiar de poliposis adenomatosa familiar de herencia autosómica dominante (síndrome de Gardner).
5. Antecedente familiar de cáncer hereditario colónico no asociado a poliposis de herencia autosómica dominante (síndrome de Lynch).
6. Historia personal de cáncer de mama, ovario o endometrio, estando éstos últimos relacionados con el CCR hereditario no polipósico, según lo descrito por los criterios de Bethesda (incluyen criterios de Amsterdam)<sup>20-22, 28</sup>. Se aconseja remitir a estos pacientes a una Unidad de Consejo Genético específico<sup>20-22, 28</sup>.

Todas las personas incluidas en estos grupos de riesgo deben ser controladas con exámenes determinados e individualizados. El control de los grupos de riesgo con las recomendaciones adecuadas debe ser el inicio de todo programa de prevención y detección temprana del CCR<sup>34</sup>. Sin embargo, para lograr el impacto significativo deseado, es decir, la disminución de la incidencia y mortalidad del CCR, debe planearse un programa de screening del CCR en el grupo mayoritario de personas con riesgo promedio<sup>34</sup>. De acuerdo al riesgo relativo que representan los diferentes antecedentes señalados, clásicamente se divide a la población en<sup>34</sup>:

A. Grupo de riesgo bajo o promedio (70-80% del total):

1. Toda la población de 50 ó más años de edad sin factores de riesgo.
2. Antecedente familiar de cáncer colorrectal o adenomas en un familiar de 2º ó 3º grado.
3. Antecedente familiar de cáncer colorrectal o adenomas en un familiar de 1º grado mayor de 60 años o en dos familiares de 2º grado.

B. Grupo de riesgo moderado (20-30% del total):

1. Antecedente personal de adenomas (se subdivide este grupo teniendo en cuenta el tamaño y número de los adenomas, la histología vellosa o grado de displasia).
2. Antecedente personal de cáncer colorrectal resecado previamente con intento curativo. Se establece un régimen de vigilancia.
3. Antecedente de cáncer colorrectal o pólipos adenomatosos en un familiar de 1º grado menor de 60 años o en dos familiares de 1º grado independientemente de la edad.

C. Grupo de riesgo alto (5-10% del total):

1. Antecedente familiar de poliposis adenomatosa familiar (PAF).
2. Antecedente de cáncer colorrectal hereditario familiar no asociado a poliposis (síndrome de Lynch).
3. Enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn).

Desde que el prestigioso National Polyp Study Group (Winawer et al<sup>200</sup>, 1993) estimó que, después de un programa de cribado y de un control endoscópico adecuado, podrían llegar a evitarse hasta el 90% de los casos de CCR, en nuestro país y en nuestra comunidad hemos intentado generalizar este screening en la población por encima de los 50 años<sup>21, 194, 201, 202</sup>. La evidencia científica aportada tanto por los estudios prospectivos aleatorizados como casos y controles<sup>201</sup> hacen que en la actualidad, se indique el cribado y los métodos de detección temprana en la población mayor de 50 años y con riesgo medio de padecer CCR y en los pacientes mayores de 40 años con familiares que padecen CCR<sup>33</sup>.

Además, se han puesto de manifiesto otros beneficios tras la implantación de programas de cribado de CCR<sup>21, 194, 201, 202</sup> que incluyen no sólo el diagnóstico precoz del mismo (prevención secundaria) sino también la disminución de la incidencia de la enfermedad (prevención primaria) la cual según el método de cribado puede oscilar entre el 20-58%. La prevención primaria del CCR basada en medidas legislativas y educativas, debe ser una prioridad en las estrategias de salud pública dado que son las más eficaces para el control de una enfermedad, y son más baratas que las medidas asistenciales<sup>23</sup>.

A pesar de esto, según nuestras cifras (Molinos-Arruebo I<sup>21</sup>, 2013), todavía queda mucho camino por recorrer en cuanto la concienciación de la población de nuestro país y de nuestra comunidad autónoma<sup>23</sup>. En un estudio publicado recientemente (Bezerra de Sousa et al<sup>23</sup>, 2012) sobre las estimaciones y proyecciones de incidencia, prevalencia y mortalidad del CCR en Aragón para el periodo de 1998 a 2022, los autores consideran que dada la asociación entre la incidencia de CCR y los factores asociados con el estilo de vida, éstos últimos se deben de tener en cuenta en la decisión de la estrategia a seguir para una prevención eficaz<sup>23, 33</sup>. En la población de Aragón no hay relación entre las tendencias encontradas y la implantación de programas de screening y las diferencias en las tendencias encontradas según el sexo en la población de Aragón, por consiguiente, podrían estar relacionadas con los cambios en los factores de riesgo<sup>23</sup>. Para Bezerra de Sousa et al<sup>23</sup> aunque las tendencias sean de reducción en la incidencia y mortalidad en mujeres, el incremento y las altas tasas en hombres precisan ser tratados de manera preferente en el plan de combate contra el CCR en Aragón incluyendo los test genéticos ya descritos<sup>28, 146</sup>.

### I.1.5.- 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 antirreflujo<sup>203-205</sup> y cirugía bariátrica<sup>205</sup>. Después de la primera colecistectomía laparoscópica realizada en 1985, esta técnica creció un 73.7% hasta 1992<sup>204</sup>. 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%<sup>205</sup>. Sin embargo, en la cirugía colorrectal, después de dos décadas de la primera colectomía laparoscópica (Jacobs et al<sup>206</sup>, 1991), su implantación ha sido más lenta de lo esperada en un principio<sup>204, 207</sup> y desde 1991 solamente creció un 24.3% hasta 2005 y un 41.6% hasta 2010<sup>204</sup>. 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 CCR<sup>207-210</sup>. En nuestra comunidad<sup>211</sup>, la implantación de esta técnica ha sido muy lenta principalmente por dos factores<sup>207-210</sup>: 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<sup>205, 207, 210, 212, 213</sup> (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<sup>207, 212-216</sup>.

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 CCR<sup>206</sup>: Barcelona Trial<sup>207, 212</sup>, el Clinical Outcomes of Surgical Therapy (COST) Trial<sup>214</sup>, el Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection (COLOR) Trial<sup>215</sup> y el Convencional Laparoscopic-Assisted Surgery in Patients with Colorrectal Cancer (CLASSIC)<sup>216</sup>. Algunos de estos estudios randomizados<sup>207, 214</sup> 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 laparoscopia<sup>213</sup> de forma satisfactoria, en el Hospital Universitario Miguel Servet nos propusimos su desarrollo<sup>211</sup>. Hasta entonces, nuestra unidad<sup>211</sup> 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<sup>194, 213</sup>. Nos propusimos implantar la técnica laparoscópica<sup>211</sup> para obtener las ventajas que aporta esta cirugía sin incrementar las complicaciones<sup>194</sup>, manteniendo los criterios oncológicos de resecabilidad<sup>194</sup> (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 plazo<sup>194</sup>, especialmente en relación con la supervivencia y la recurrencia (supervivencia libre de enfermedad-SLE)<sup>194, 213</sup>. 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 desarrollo<sup>211</sup>.

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 hospitales<sup>209</sup>. 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 abierta<sup>208</sup>. Un mejor conocimiento del riesgo real del implante metastásico durante la cirugía laparoscópica<sup>208</sup> 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<sup>203, 204, 208</sup>. 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)<sup>207, 209, 210, 212, 217</sup>. 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 CCR<sup>209</sup>. 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)<sup>211</sup>.

Distintas ventajas<sup>212, 218-226</sup> 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<sup>203, 218, 227</sup> 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 quirúrgico<sup>210</sup> descrita por algunos autores como Lacy et al<sup>207, 212</sup> en las dos publicaciones que posee el grupo del Hospital Clínic de Barcelona respecto al seguimiento a largo plazo (mediana de seguimiento 43 meses<sup>207</sup> y 95 meses<sup>212</sup>, 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.)<sup>212</sup>.

### I.1.6.- Factores pronósticos a corto plazo (morbilidad y mortalidad postoperatoria) tras la cirugía del CCR

El CCR, se subdivide tanto clínica como quirúrgicamente en dos entidades: cáncer de colon (CC) y recto (CR), con comportamientos evolutivos, pronósticos y de supervivencia diferentes, y con alternativas quirúrgicas distintas con diferente morbimortalidad<sup>194</sup>.

Conocer la morbimortalidad postoperatoria del CCR tiene una gran importancia por ser uno de los indicadores de calidad de un proceso asistencia y permite compararnos con otros centros y con los estándares de calidad establecidos<sup>194</sup>. Por otra parte, el conocer los factores pronósticos en cuanto a morbimortalidad, nos permite informar individualmente a cada paciente en función de ellos<sup>228</sup>.

El descenso de la morbimortalidad en las resecciones del CCR ha sido un factor importante para el gran desarrollo acaecido en el tratamiento quirúrgico del CCR<sup>194</sup>. En la actualidad, para estar en consonancia con los resultados de los centros de referencia, las cifras de morbilidad postoperatorias tras la resección del CCR deben situarse entre el 11% y el 38% según lo descrito en varias series con gran número de pacientes<sup>203, 209, 210, 213</sup>. Sin embargo, la mayoría de estos trabajos se basan en una muestra muy heterogénea, incluyendo patología benigna y maligna como indicación para la resección de colon o recto, perfiles de pacientes muy diferentes y no se diferencian conceptos como el de morbilidad, mortalidad y complicaciones<sup>203-205, 209, 210, 212, 213</sup>. Si tenemos en cuenta sólo los pacientes sometidos a resección del CCR, que es actualmente una de las indicaciones más importantes para la cirugía colorrectal, los estudios publicados han obtenido cifras de morbilidad a 30 días del 10.8% al 36%<sup>207, 210</sup>. En la guías españolas se recomienda que la mortalidad postoperatoria sea menor del 5% en la cirugía programada y menor del 20% en la cirugía urgente<sup>211</sup>.

La edad es uno de los factores de riesgo que se describe habitualmente<sup>229, 230</sup>. Alves et al<sup>230</sup> dividen a los pacientes en sólo 2 grupos, y encuentran que la mortalidad en los mayores de 70 años se multiplica por 2.2. Fazio et al<sup>229</sup> hacen más subgrupos, y hallan respectivamente unas *odds ratio*-OR de 3.3 para los pacientes de 65-74 años, de 4.8 para los pacientes de 75-84 años, y de 9.5 para los pacientes de más de 85 años. Esto no quiere decir que la edad avanzada contraindique la cirugía, pero sí que tenga una gran implicación para valorar cuidadosamente su realización de forma individualizada, según el estado del paciente y las características del tumor<sup>194</sup>.

El sexo masculino condiciona mayor mortalidad en algunas revisiones<sup>194</sup>.



La localización colónica con respecto a la rectal se acompaña de una mayor mortalidad, pero sin tener una asociación en el estudio multivariante. Se han descrito otros factores como el sobrepeso<sup>231</sup> y status sociocultural bajo<sup>229, 230, 232, 233</sup>.

La cirugía urgente es otro de los factores relacionados ya que aproximadamente triplica la mortalidad en la mayoría de las series. Hasta un tercio de los pacientes con CCR se puede presentar de manera urgente con un tumor complicado, una situación de alta mortalidad que implica, además, peor pronóstico a largo plazo. El CC es la primera causa de oclusión de colon, un 60% de los casos en la población anciana<sup>230</sup>. El porcentaje de CC que se presenta con oclusión completa descrito en la literatura varía entre un 8 y un 29%. El riesgo de oclusión depende, entre otros factores, de la localización del tumor; es más frecuente la oclusión de tumores del ángulo esplénico (49%), seguida de los del colon izquierdo o derecho, con similar riesgo (el 23 y el 22%, respectivamente), mientras que es rara la oclusión del recto<sup>232, 234</sup>.

La perforación es una complicación mucho menos frecuente que afecta a un 2-12%, 24 de los pacientes con CC. El CC perforado es la segunda causa de peritonitis de causa colónica después de la diverticulitis aguda perforada, el 38% de los casos. Aunque la perforación puede ocurrir de manera diastásica, proximalmente al tumor, y como complicación de la oclusión, la forma más frecuente de perforación es a nivel del propio tumor por necrosis del tejido neoplásico (el 65% de los casos)<sup>235</sup>.

Existen diferencias en las características y la incidencia del CC y el CR que hacen importante su distinción en los estudios. Los factores más importantes son: la preponderancia del tratamiento electivo sobre el urgente en el CR por la menor tasa de complicaciones que requieren intervenciones urgentes de los tumores rectales; las posibles diferencias en los factores pronósticos; la mayor dificultad técnica de la disección pelviana, que requiere de un aprendizaje específico y avanzado y tiene implicaciones tanto para la realización de cirugía radical como para la de anastomosis seguras; la mayor tasa de fijación a estructuras vecinas y el lugar de la radioquimioterapia neoadyuvante y la radioterapia adyuvante en el manejo del CR no indicados para los tumores de colon<sup>231</sup>.

Mientras que se acepta ampliamente que la estrategia para el manejo de los tumores oclusivos en el tercio medio del colon trasverso o próximos es una hemicolectomía derecha ampliada o derecha simple con anastomosis ileocólica, el tratamiento de las urgencias del colon izquierdo sigue siendo un tema controvertido<sup>235</sup>. Hoy se acepta que la resección tumoral es el tratamiento de elección de los pacientes con CC izquierdo ocluido<sup>236</sup>. Por otra parte, la prótesis



autoexpandible constituye una alternativa terapéutica eficaz en pacientes con oclusión de intestino grueso<sup>235</sup>. En lo que respecta a la complicación por perforación de los tumores de colon izquierdo, actualmente el manejo más ampliamente aceptado es la resección y colostomía terminal (operación de Hartmann).

La cirugía de los tumores más evolucionados tiene una mayor mortalidad, que se relaciona con el estadio tumoral, con la irreseccabilidad tumoral o con la cirugía paliativa<sup>229, 230, 232</sup>. La cuestión principal consiste en seleccionar al paciente candidato a una intervención que combine el control de la complicación que pone en riesgo inmediato su vida y el de la enfermedad tumoral. A pesar de que la prioridad absoluta es siempre preservar la vida del paciente grave y de que, en general, el CC complicado se presenta en estadios más avanzados de la enfermedad, el objetivo del cirujano debería ser ofrecer el tratamiento más adecuado según los principios de la cirugía oncológica, siempre que las condiciones del paciente lo permitan. Probablemente, sólo respetando estos principios se podría conseguir acercar las tasas de supervivencia tras cirugía urgente a las obtenidas después de la cirugía electiva del CC<sup>235</sup>.

Una de las complicaciones más importantes en la cirugía del CCR es la dehiscencia de anastomosis<sup>211</sup>. La incidencia varía en diferentes series entre un 0.5 y un 30%, dependiendo de la localización del tumor y de la definición de dehiscencia<sup>237</sup>. Esta complicación es más frecuente tras la cirugía del CR y se asocia a una considerable morbilidad y mortalidad<sup>238</sup>. Las causas de la dehiscencia anastomótica son, en principio, las mismas independientemente de la vía de abordaje (abierto o laparoscópico). En cualquier caso, los porcentajes varían según se incluyan sólo los casos clínicos o también los radiológicos en el postoperatorio<sup>210</sup>.

Varios estudios de cohortes y casos-contróles publicados en los últimos años sugieren que la dehiscencia de anastomosis y la consiguiente infección peritoneal se asocian con porcentajes más elevados de recurrencia y con una mayor mortalidad relacionada con el cáncer<sup>239-241</sup>. La asociación entre dehiscencia de anastomosis, infección peritoneal y recurrencia refuerza el valor pronóstico del cirujano en los pacientes intervenidos de CCR y obliga, todavía más si cabe, a que la morbilidad postoperatoria se mantenga dentro de los estándares de calidad exigidos<sup>238</sup>. Por otra parte, las evidencias existentes del impacto que esta complicación tiene sobre el resultado oncológico parecen ser suficientes como para que se considere la indicación de tratamiento adyuvante en estos pacientes independientemente del estadio tumoral.

La estenosis anastomótica<sup>211</sup> es una de las complicaciones definidas en la resección colorrectal ya sea por causa benigna o maligna, que sobre todo está en relación con procesos inflamatorios, con frecuencia desencadenados por una dehiscencia<sup>210</sup>. De hecho una fuga larvada es con frecuencia la causa de una estenosis ulterior<sup>210</sup>. Para evitar esta complicación es necesario que la anastomosis se realice en un lugar óptimo, con suficiente luz y, además, se debe permitir que tras la anastomosis (generalmente mecánica) la cicatrización sea correcta<sup>211</sup>. La utilización de grapadoras circulares de radio pequeño favorece la aparición de estenosis, por lo que se recomienda utilizar las pistolas de mayor diámetro<sup>210, 211</sup> (ver “Material y Métodos”). Por otro lado, es recomendable descubrir cuanto antes una estenosis, para establecer un tratamiento endoscópico temprano tal y como realizamos en nuestra serie en los pacientes descritos con anterioridad<sup>211</sup>.

La existencia de enfermedades asociadas o de un mal estado físico incrementa la morbimortalidad postoperatoria. El estado físico se puede valorar de forma global y simple con el grado ASA, que está claramente asociado a la mortalidad postoperatoria en la literatura médica. Puede argumentarse que el grado ASA es bastante inespecífico, pero es el sistema de clasificación de riesgo más simple y universal, por lo que es el utilizado en la mayor parte de las revisiones<sup>229, 230, 232</sup>. Se han descrito diferentes enfermedades y síndromes que se asocian a una mayor mortalidad, como ascitis, accidentecerebrovascular y comorbilidad neurológica. También se ha asociado diversos trastornos analíticos a la mortalidad, como la hipopotasemia, la trombocitopenia, la hipernatremia y la hiponatremia<sup>232</sup>.

El nivel de hemoglobina o el nivel de hematocrito como posibles factores de riesgo no se analizaron en la mayor parte de las publicaciones. Fazio et al<sup>229</sup> encuentran que el hematocrito menor de 31 está asociado a mayor mortalidad.

Existe numerosa literatura médica que relaciona el número de pacientes atendidos por el hospital y por el cirujano con los resultados, que mayoritariamente concluyen que a menor número de pacientes mayor mortalidad postoperatoria<sup>228</sup>.

En cuanto al tipo de abordaje, nuestra cifra de morbilidad postoperatoria en 2012 (datos no publicados<sup>211</sup>) en la cirugía laparoscópica del 25% para los pacientes con intervenidos por CC y del 25% para el grupo de pacientes intervenidos de CR estuvo en consonancia con la de otros grupos<sup>209, 213</sup> y mejoró las cifras de otros autores<sup>224</sup> pero fue superior a la obtenida en otros centros<sup>208</sup>. Los resultados obtenidos demostraron que la CL del CCR era segura y reproducible<sup>158</sup>. En el metanálisis realizado por Ma et al<sup>217</sup> en 2011 sobre 15 estudios randomizados y un total de 4207 pacientes, se pudo comprobar que el abordaje laparoscópico del CCR era solapable al abierto

en términos de recurrencia (local y a distancia), supervivencia y mortalidad postoperatoria si bien la resección mínimamente invasiva presentó una menor morbilidad postoperatoria.

La infección de herida quirúrgica<sup>211</sup> es la complicación más frecuente tanto en la resección laparoscópica como laparotómica tanto del CC como del CR<sup>207, 209</sup>. En la cirugía colorrectal, al producirse una contaminación por gérmenes de la luz intestinal al seccionarla, se favorecen las infecciones y cuando la perforación es accidental, el riesgo aumenta de forma exponencial<sup>210</sup>. En laparoscopia la minilaparotomía está más expuesta que las pequeñas incisiones para los trócares<sup>210</sup>. Se describe entre un 1.5% y un 10% de infecciones de la herida quirúrgica<sup>207, 210</sup>. Bruce et al<sup>237</sup> describen un 8% de infecciones en las incisiones de los trócares, pero no en la minilaparotomía, en CL por enfermedad diverticular. Lacy et al<sup>207</sup> obtienen una tasa de infección del 7.2% en cirugía oncológica de colon por laparoscopia y del 28.7% por laparotomía. Billingham et al<sup>204</sup> describen un 5.6% de infecciones por laparoscopia y 10.8% por cirugía abierta.

En cualquier caso, debe evitarse la manipulación del colon con pinzas fuertes, tanto en cirugía oncológica como en procesos benignos, puesto que puede provocar la perforación del mismo<sup>211</sup>. Igualmente, la extracción de la pieza debe realizarse con protección de los bordes de la herida (nuestro grupo emplea un protector plástico basado en un sistema de retracción de heridas Alexis® Applied Medical®; ver “Material y Métodos”) y evitando movimientos que pueden provocar la apertura de la línea de grapas del colon-recto. Deben aspirarse los posibles hematomas y acúmulos líquidos, y el drenaje aspirativo del tejido subcutáneo en la minilaparotomía parece disminuir el riesgo de infección según algunos autores<sup>210</sup> aunque para nuestro grupo no es una práctica rutinaria. En el caso de contaminación de la herida en el acto operatorio, nuestra recomendación es que conviene realizar un lavado con alguna solución desinfectante<sup>211</sup>.

En cuanto a la mortalidad postoperatoria tras la CL<sup>211</sup>, Blanco et al<sup>210</sup> exponen que los resultados de mortalidad postoperatoria dependen del tipo de enfermedad, el estadio tumoral y la experiencia del equipo en cirugía laparoscópica colorrectal<sup>210</sup> si bien, en los últimos años los resultados no han variado significativamente<sup>210</sup>. La mortalidad del abordaje laparoscópico varía entre 0-3%<sup>210</sup> pero debemos tener en cuenta nuevamente que en las series con mayor número de pacientes<sup>210</sup> se agrupan casos de diferente etiología, maligna o benigna. No obstante, si tenemos sólo en cuenta las publicaciones con pacientes exclusivamente con CCR la mortalidad oscila entre un 0-4%<sup>210</sup>. En nuestra serie comentada anteriormente y cuyos datos no han sido todavía publicados<sup>211</sup>, de los dos pacientes fallecidos por CC uno se sometió a abordaje laparoscópico y otro fue intervenido mediante cirugía abierta (1.8% *vs* 1.8%,  $p=0.999$ ). Al auditarnos con otros grupos, pudimos comprobar que esta cifra de mortalidad fue superponible a la de otras series de la

bibliografía<sup>203, 208, 213</sup>, si bien hay autores como Lacy et al<sup>207, 212</sup> que muestran una mortalidad más baja en sus 111 pacientes intervenidos de CC por laparoscopia (0.9%) aunque esta variable no presentó diferencias significativas respecto a los otros 108 pacientes intervenidos por vía abierta (2.7%).

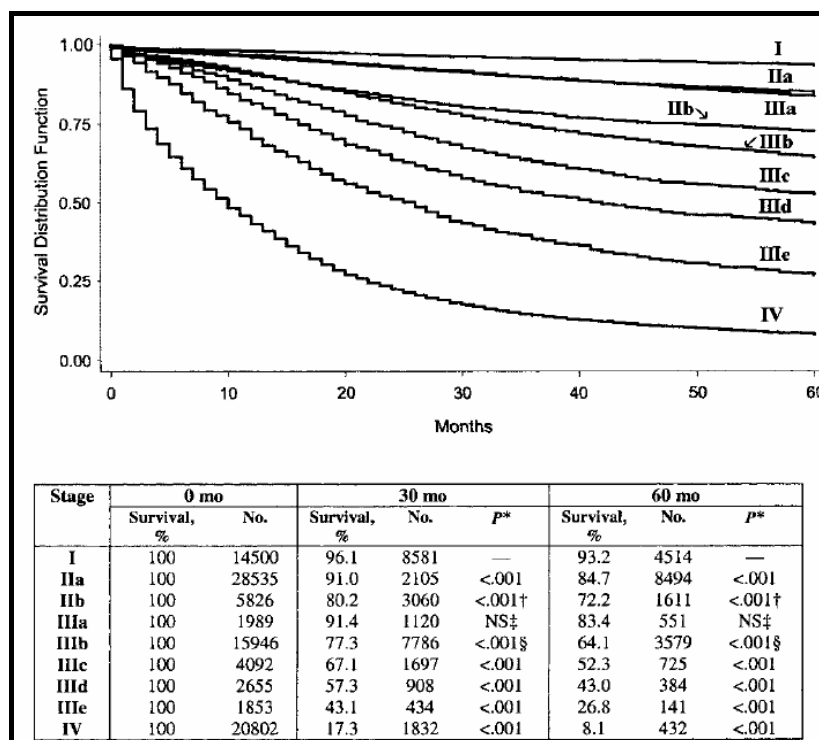
El MRC CLASICC<sup>216</sup> fue primer estudio multicéntrico aleatorizado que comparó los resultados de la cirugía laparoscópica y convencional incluyendo a pacientes con CR. El estudio británico, en nuestra opinión y en la de otros grupos<sup>224</sup>, lejos de despejar las dudas sobre la supuesta eficacia del abordaje laparoscópico en el tratamiento del CR, abre un debate sobre las dificultades de implantación de esta técnica en la práctica asistencial. Aunque existe evidencia científica, fruto de estudios aleatorizados<sup>207, 212, 214-216</sup>, de que la cirugía laparoscópica obtiene unos resultados equivalentes a los de la cirugía convencional en el tratamiento del cáncer de colon, en la actualidad existen pocos estudios al respecto sobre el cáncer de recto<sup>210</sup>. En este sentido, los resultados a corto plazo de nuestro grupo<sup>211</sup>, demostraron que la CL del CR es una técnica también factible y segura (5% de mortalidad en CL *vs* 1.8% de mortalidad en cirugía abierta,  $p=0.851$ ).

### I.1.7.- Factores pronósticos a largo plazo (recurrencia y supervivencia) tras la cirugía del CCR

El estudio de los factores pronósticos es de capital importancia en el campo de la oncología, para el conocimiento de la historia natural, la toma de decisiones, la valoración de la eficiencia asistencial y la planificación terapéutica<sup>32, 194</sup>.

La supervivencia media sin tener en cuenta el estadio tumoral de los pacientes con CCR a los 5 años de la cirugía oscila entre el 40 y el 60% en la mayoría de las series<sup>32, 242, 243</sup> y la supervivencia actuarial (supervivencia global, supervivencia actual, SG) a 5 años puede variar entre el 8.1% y el 93.2% si se tiene en cuenta el estadio<sup>243</sup>. La recurrencia local, la afectación de los ganglios regionales y la diseminación vascular hematógena, son los responsables de los fracasos por lo que de los múltiples factores que determinan el pronóstico de los pacientes con este cáncer estos dos son los más importantes<sup>32, 194, 242, 244, 245</sup>.

**Figura 3.- Supervivencia según la American Joint Committee on Cancer 6th edition con los estadios tumorales basados en la afectación ganglionar (N stages)<sup>243¶</sup>.**



\*Los *p*-valores determinados por log-rank test hacen referencia a la comparación entre el estadio correspondiente y el estadio en el escalon superior, excepto en los casos indicados. †: IIIa vs IIb; ‡: IIa vs IIIa; §: IIb vs IIIb; NS: no significativo.

¶ Fuente: 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: 1423.

El principal factor determinante de supervivencia en aquellos pacientes en los que es posible realizar una cirugía con intención curativa es la recurrencia tumoral, local y a distancia<sup>194, 244</sup>. Entre el 50-70% de los pacientes con CCR presentan o presentarán MHCCR en el momento del diagnóstico o a lo largo de su evolución (un 75-85% de las recurrencias se diagnostica durante los primeros 2 ó 3 años de seguimiento), por lo que las MHCCR deben considerarse un problema epidemiológico y sociosanitario importante, del mismo modo que constituyen un factor pronóstico determinante para todos los pacientes con CCR (dos tercios de estos pacientes fallecen como consecuencia de las MHCCR)<sup>21, 182, 246-262</sup>. En torno a un 10-30% de los casos de CCR, las MH están presentes en el momento del diagnóstico (MHCCR sincrónicas) y alrededor del 40-50% de los pacientes presentarán afectación hepática durante el seguimiento, tras la resección del CCR (MHCCR metacrónicas)<sup>21, 182, 246-262</sup>. Aunque la cirugía es el gold standard y el único tratamiento que aumenta la supervivencia a largo plazo de los pacientes con MHCCR, sólo un pequeño porcentaje de pacientes (10-30%)<sup>21, 182, 246-262</sup>, son candidatos a la cirugía en el momento del diagnóstico. Las razones son: imposibilidad técnica para realizar una cirugía radical con márgenes adecuados de resección, la limitación funcional hepática debido a un volumen hepático residual estimado tras la cirugía incapaz de llevar a cabo las funciones vitales propias del hígado y, por la presencia de enfermedad extrahepática irresecable<sup>21, 182, 246-262</sup>.

En cuanto a las características del paciente (edad y sexo), se ha observado un peor pronóstico en los CCR en pacientes muy jóvenes y muy mayores<sup>32, 263</sup>. En el grupo de pacientes jóvenes este peor pronóstico se atribuye a la combinación de diversos factores, como el retraso en el diagnóstico que se traduce en estadios más avanzados, mayor proporción de casos sobre colitis ulcerosa, y mayor número de tumores de tipos histológicos de peor pronóstico como células en anillo de sello y mucinosos<sup>32</sup>. Y en relación al sexo, en general las mujeres presentan un pronóstico significativamente mejor que los varones<sup>32</sup>.

Niveles séricos altos de CEA (superiores a 5 ng/ml) suponen un peor pronóstico, independientemente del estadio tumoral<sup>32</sup>.

Las características del tumor primario son las más importantes desde un punto de vista pronóstico. El tamaño, la afectación ganglionar, la localización (colon/recto) y el estadio avanzado (Dukes o UICC) se correlacionan con cifras menores de supervivencia en algunas series<sup>246-253</sup>. El estadio tumoral es un factor predictor de gran relevancia que combina criterios de extensión local, regional y a distancia. Ha tenido un importante valor pronóstico ya desde los esquemas originales propuestos por Dukes<sup>264</sup>, Astler y Coller<sup>265</sup> y Denoix<sup>266</sup>. Sin embargo, además del estadio tumoral,

existen otras variables con valor pronóstico que influyen en el resultado oncológico como determinadas características patológicas del tumor primario, la administración de tratamiento adyuvante y, por supuesto, la calidad de la cirugía<sup>244</sup>.

La afección ganglionar es, después de la metástasis a distancia, el factor que se ha relacionado de una manera más directa con la supervivencia y el intervalo libre de enfermedad<sup>32, 245, 267-272</sup>. En un trabajo publicado en 2013 por nuestro grupo<sup>21</sup>, la afectación ganglionar N2 ( $p=0.024$ ) y la localización en el colon del tumor primario ( $p=0.011$ ) fueron factores pronósticos sobre la supervivencia de 250 pacientes intervenidos quirúrgicamente por metástasis hepáticas adenocarcinoma colorrectal (MHCCR). La importancia de la afección ganglionar en el pronóstico es conocida desde hace décadas y este concepto ha formado parte de la mayoría de las clasificaciones a lo largo de la historia<sup>194</sup>. En ese sentido, esta variable, número de ganglios obtenidos y analizados, ha sido considerada como parámetro que evaluar en el proceso de control de calidad de los servicios médicos<sup>194</sup>. En el análisis univariante<sup>21</sup>, la afectación ganglionar N2 en el CCR primario (metástasis en 4 ó más ganglios linfáticos regionales), fue factor de mal pronóstico para nosotros ( $p=0.024$ ) y para algunos autores<sup>247-249, 254</sup>, no se repite en otras series<sup>250, 255-258</sup>. Para Nordlinger et al<sup>247</sup>, la afectación ganglionar fue factor de mal pronóstico, al igual que para Fong et al<sup>248</sup> y Rees et al<sup>259</sup>. El comportamiento tumoral agresivo se considera un factor pronóstico negativo y se caracteriza por la infiltración de estructuras adyacentes o afectación de los ganglios linfáticos por el tumor primario o por las MH<sup>246-248, 253</sup>.

Nuestro grupo también publicó recientemente<sup>194</sup> que el análisis de los ganglios linfáticos regionales es el factor más importante para la toma de decisiones terapéuticas, al haberse demostrado en diversas ocasiones el beneficio significativo de la QT sobre los pacientes con ganglios positivos<sup>194</sup>. En este contexto, donde la afección ganglionar tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas, la mayoría de las sociedades científicas recomiendan el análisis de, al menos, 12 ganglios linfáticos para poder asegurar que un paciente con ganglios negativos se encuentra realmente libre de enfermedad<sup>1, 2, 4, 7, 10, 12, 13, 15, 273-275</sup>. Por tanto, los resultados de nuestro grupo<sup>21</sup>, refuerzan la idea de que la afectación ganglionar, debería considerarse una indicación protocolizada para la adyuvancia tras la colectomía y para la neoadyuvancia previa a la hepatectomía, ayudándonos adicionalmente a seleccionar los mejores candidatos para la resección hepática, excluyendo a aquellos pacientes con neoplasias rápidamente progresivas<sup>253</sup>.

Se ha observado un aumento significativo de carcinomas de localización proximal con la edad. Asimismo, se ha podido apreciar un considerable aumento de los carcinomas de sigma y disminución de los de recto<sup>33, 276</sup>. Para algunos autores existe, con respecto a la edad, una



disminución de la incidencia de cáncer en colon izquierdo y recto, un aumento en el derecho y no se detecta cambio en el transversal, siendo todo ello estadísticamente significativo sólo para el sexo femenino<sup>33</sup>. Para Ackerman y Rosai<sup>276</sup>, los tumores de localización derecha son más frecuentes en los ancianos, en la raza negra y en pacientes con enfermedad diverticular. En cuanto al tipo histológico de tumor respecto a la localización, puede decirse que en los carcinomas mucinosos la localización predominante es el recto, aunque, en relación al número de carcinomas no mucinosos observados en cada una de ellas, el porcentaje de aquéllos disminuye de derecha a izquierda del intestino<sup>33</sup>. El origen habitual de los carcinomas de células en anillo de sello es sigma o recto<sup>276</sup>.

La localización tumoral es un factor pronóstico de valor controvertido<sup>32</sup>. Algunos estudios indican que las lesiones localizadas en el colon derecho tienen un pronóstico más favorable que aquellas localizadas en sigma o recto, pero en otras series, la significación encontrada en relación a la localización tumoral ha sido mínima<sup>32</sup>. Los carcinomas de ciego tienden a ser menos invasores y dan lugar a un porcentaje menor de metástasis ganglionares<sup>33</sup>. Por el contrario, los carcinomas de recto y área rectosigmoidea infiltran más rápidamente la pared y metastatizan con mayor frecuencia<sup>276</sup>. Sin embargo, los carcinomas de colon derecho se encuentran en el estadio D de Dukes con mayor frecuencia que los de recto y, en cambio, el porcentaje de tumores en el estadio A en el rectosigma es superior a los localizados en el colon derecho<sup>33</sup>. En ambos estadios el colon izquierdo cae en una situación intermedia<sup>33</sup>. Estos hallazgos, se correlacionan con la observación de un mejor pronóstico para los carcinomas de localización cólica izquierda y recto y peor pronóstico para los localizados en colon derecho y transversal<sup>277</sup>, aunque esto no se ha corroborado por otros autores<sup>278</sup>.

Para autores como Adam et al<sup>260</sup> y Figueras et al<sup>261</sup>, a pesar de que el CR y el CC comparten cierto comportamiento biológico, el CR tiene peor pronóstico que el CC. Sin embargo, según lo mostrado en nuestra serie, tanto para nosotros como para otros grupos (Errasti et al 2010<sup>228</sup> y Fazio et al 2004<sup>229</sup>), la localización en colon con respecto al recto del tumor primario se acompañó de una menor SG a 5 años tras la hepatectomía (50.1 vs 68.8%, p=0.011), sobre todo si tenemos en cuenta la localización en el colon derecho. Este peor pronóstico también está presente en otras series como en la recientemente publicada del grupo del Paul Brousse (Adam et al<sup>262</sup>, 2011) y en el registro internacional de LiverMetSurvey<sup>®262</sup><sup>¶</sup>. Una posible explicación que puede justificar este peor pronóstico en cuanto al CC derecho, puede relacionarse con el hecho de que presenta un largo periodo sin manifestaciones clínicas (hemorragia digestiva baja, tenesmo, dolor abdominal,

---

¶ Livermetsurvey. International registry of liver metastases of colorectal cancer. [Consultado en Enero, 2015]. Disponible en: <http://www.livermetsurvey.org>



etc.), más características del CR, por lo que el diagnóstico del CC derecho acontece cuando el tumor está en estadios más avanzados y lógicamente de peor pronóstico. No obstante, nuestro estudio tuvo la limitación de que no fue diseñado para confirmar este hecho, por lo que vimos necesario realizar más estudios<sup>21</sup>.

En cuanto al tamaño del tumor, Ackerman y Rosai<sup>276</sup> consideran que cuando más grande es el tumor peor es el pronóstico, si bien reconocen que existen notables excepciones. Otros autores encuentran que el pronóstico es independiente del tamaño siempre que éste sea resecable<sup>33</sup>. Ackerman y Rosai<sup>276</sup> consideran que cuando más grande es el tumor peor es el pronóstico, si bien reconocen que existen notables excepciones. Otros autores encuentran que el pronóstico es independiente del tamaño siempre que éste sea resecable mientras que otros afirman que existe una sutil relación entre el tamaño tumoral y la incidencia de afectación ganglionar<sup>33</sup>. Se ha demostrado relación entre el tamaño tumoral y la incidencia de metástasis ganglionares<sup>32</sup>.

Respecto al tipo histológico, en general se acepta que los carcinomas mucinosos, carcinomas de células en anillo de sello y anaplásicos tienen peor pronóstico que el carcinoma convencional; y el carcinoma medular tiene mejor pronóstico<sup>32, 33</sup>. Considerado de forma global, parece que el tipo histológico tiene una importancia pronóstica secundaria, observándose que el tipo de tumor no añade información pronóstica útil por encima de otros parámetros como las metástasis en ganglios linfáticos, extensión del tumor, carácter del margen invasivo e infiltración linfocítica peritumoral. No obstante, el Colegio Americano de Patólogos (CAP) acepta que los carcinomas de células en anillo de sello, carcinoma de células pequeñas y carcinomas indiferenciados son de alto grado, aunque los únicos tipos histológicos que han demostrado tener significación pronóstica adversa independiente del estadio tumoral son el carcinoma de célula en anillo de sello y el carcinoma de célula pequeña<sup>33, 279</sup>.

La angiogénesis tumoral se expresa como un aumento de la densidad vascular en el seno y en los bordes del tumor, que se produce por inducción y por la liberación por parte de las células tumorales de múltiples moléculas angiogénicas. La angiogénesis tumoral es un predictor de mayor recurrencia y se relaciona con una disminución de la supervivencia<sup>32</sup>.

La presencia de invasión vascular empeora marcadamente el pronóstico<sup>32, 33, 272</sup>. Cuando se detecta invasión venosa la supervivencia a los 5 años disminuye considerablemente. Su presencia, aunque no significa de forma inevitable diseminación metastásica, sí se correlaciona con una mayor frecuencia de ésta. En diversos estudios realizados, la invasión venosa se ha mostrado como factor adverso independiente, tanto en análisis uni como multivariantes<sup>32, 33</sup>, mientras que otros no han

podido confirmarlo; y lo mismo ocurre con la invasión linfática. Varios estudios han demostrado que la invasión vascular en general (linfática o venosa) tiene significación pronóstica, así como la localización de dicha invasión<sup>32</sup>. Si bien parece que la supervivencia sólo se afecta cuando el margen infiltrante del tumor invade las venas localizadas más allá de la pared muscular intestinal<sup>33</sup>.

Se ha postulado que la invasión venosa estaba relacionada con la invasión local, así como con el grado de diferenciación del tumor, observándose más frecuentemente en los carcinomas que se extendían ampliamente más allá de la pared rectal y en los pobremente diferenciados<sup>33</sup>. La ausencia de vasos linfáticos en la mucosa colorrectal, hace que la diseminación linfática no ocurra a menos que la “muscularis mucosae” esté sobrepasada y la submucosa invadida<sup>33</sup>. La afectación de venas y vénulas que son tributarias de la vena porta en el colon y de la vena cava en el recto contribuyen a una diseminación hematológica<sup>33</sup>. Se cree que la disparidad de resultados en estos estudios sobre la invasión vascular está directamente relacionada con la dificultad para valorar este hallazgo<sup>32</sup>.

La invasión perineural es un signo de enfermedad avanzada y se suele considerar como criterio histológico diagnóstico de tipo de borde tumoral infiltrante con peor pronóstico<sup>32, 280</sup>.

La afectación del margen quirúrgico radial es el factor predictor de recurrencia más importante en el CCR<sup>32</sup>. La cirugía es el tratamiento principal en la mayoría de los CCR y se realiza una escisión completa de todo el tumor detectable. Los márgenes de las piezas de resección de un CCR son el proximal, distal, mesentérico, y en algunos casos, el margen radial<sup>32</sup>. Cuando la distancia del tumor al margen transversal más cercano (proximal o distal) es superior a 5 cm, las recurrencias en la anastomosis son muy raras<sup>32</sup>. En las piezas de resección anterior baja por carcinomas rectales, dada las particulares limitaciones anatómicas, se acepta como adecuado un margen distal de 2 cm, que puede ser de 1 cm en tumores T1 y T2<sup>32</sup>. En el carcinoma rectal, el margen radial ha demostrado ser el factor de riesgo más importante para las recurrencias locales, lo que a su vez se relaciona directamente con la supervivencia<sup>32</sup>. Estudios más recientes sugieren que existe una relación similar entre el margen radial en colon y las recurrencias locales, por lo que se recomienda que se mida e informe el margen radial en todos los CCR<sup>32</sup>. Las últimas recomendaciones indican que un margen radial de 2 mm o inferior debe ser considerado positivo dado que el riesgo de recurrencias locales baja cuando este margen es superior a 2 mm<sup>32</sup>.

En cuanto a las características del margen de crecimiento tumoral<sup>32, 33, 249, 281</sup> nos podemos encontrar ante un patrón de crecimiento expansivo (margen bien definido rechazando en su crecimiento por empuje a las estructuras vecinas) o infiltrante (crecimiento irregular que disecciona y separa los elementos contiguos de los tejidos que invade). Este aspecto histológico del tumor representa una información pronóstica adicional y ya ha sido estudiado por nuestro grupo anteriormente<sup>20, 22, 152</sup>. Los pacientes con tumores de margen infiltrante presentan, en general, menor supervivencia que los de bordes bien definidos o expansivos y confiere a este parámetro un valor de gran relevancia para la gradación histológica de malignidad del tumor<sup>33</sup>. Para Ackerman y Rosai<sup>276</sup>, la presencia de unos márgenes tumorales infiltrantes conlleva una mayor incidencia de metástasis linfáticas o a distancia.

Respecto al grado histológico del CCR es un factor con significación pronóstica demostrada, que en los análisis multivariantes se ha mostrado como factor pronóstico adverso independiente del estadio, mostrando un claro descenso de la supervivencia conforme empeora la malignidad histológica del tumor (peor pronóstico en los adenocarcinomas de alto grado)<sup>33, 245, 282</sup>. Tradicionalmente se ha mantenido como un índice pronóstico adicional a la hora de evaluar histológicamente a los CCR<sup>283-293</sup> y se ha relacionado el nivel de diferenciación del tumor con su capacidad metastásica, de manera que la incidencia de metástasis en ganglios linfáticos es claramente menor en los bien diferenciados que en los pobremente diferenciados<sup>33, 245</sup>. Algunos autores aprecian influencia del grado histológico sobre la supervivencia sólo en carcinomas en estadio C de Dukes<sup>33</sup>. Encuentran que el valor pronóstico de este parámetro es debido, en su mayor parte, a los tumores pobremente diferenciados, ya que entre los moderadamente y bien diferenciados la probabilidad de supervivencia es similar<sup>33</sup>. Quizás, estos resultados divergentes sean simplemente atribuibles a la variedad de criterios<sup>283-293</sup> entre patólogos y a la subjetividad que conllevan la mayoría de ellos por lo que puede invalidar en gran parte la importancia predictiva de este factor<sup>32, 33, 245</sup>.

En un estudio más reciente (2010), Nabi et al<sup>294</sup> estudian la relación entre el grado, el tipo histológico y el estadio en 100 CCR. En esta ocasión los tumores fueron divididos según el grado histológico en 3 categorías: bien diferenciados o G1, moderadamente diferenciados o G2, y pobremente diferenciados o G3. A la vista de los resultados obtenidos los autores concluyeron que los pacientes del grupo G3 mostraron más infiltración de la pared y metástasis ganglionares que los de los grupos G1 y G2.

En 2012, Ueno et al<sup>295</sup> publican un estudio en el que revisan 500 pacientes intervenidos de CCR con estadios II y III, desde el año 2000 hasta el año 2005. Establecieron el grado histológico en base al número de acúmulos o agregados de células pobremente diferenciados en el tumor (G1: <5; G2: 5-9; y G3: >10). La media de supervivencia a los 5 años para los distintos grupos fue de 96%, 85% y 59% ( $p < 0.0001$ ). Concluyeron que la presencia de clusters pobremente diferenciados en el tumor afecta a la supervivencia independientemente del estadio, y además este sistema de clasificación mostró una mejor correlación interobservador que los convencionales.

En 2013, Nozoe et al<sup>296</sup> publicaron un estudio de 357 pacientes con CCR a los que aplican un sistema de puntos basado en 5 parámetros histopatológicos, y su implicación pronóstica. Los parámetros utilizados fueron: invasión de la pared, afectación ganglionar, invasión vascular, invasión linfática y grado histológico. En este estudio el grado histológico se dividió en 2 categorías (tumores diferenciados y tumores indiferenciados). A cada paciente se le asignó un punto por cada uno de los parámetros desfavorables presentes. El rango del sistema de puntos fue de 0-5 y en el estudio de supervivencia a 5 años se observaron diferencias significativas entre los pacientes de los grupos con 0 y 1 puntos con los de los grupos 2 y 3 puntos; y 4 y 5 puntos.

Se han sugerido un gran número de sistemas de clasificación para el cáncer colorrectal. Pero en la actualidad, la mayoría de los sistemas de estratificación de los tumores gradan en 3 ó 4 grados en base a la formación de estructuras glandulares<sup>33, 279</sup> y en base a las características arquitecturales y citológicas del tumor<sup>32</sup>. Según la última actualización del Colegio Americano de Patólogos (CAP)<sup>279</sup>, los criterios usados para asignar cada una de las categorías son los siguientes: adenocarcinoma bien diferenciado o grado 1 (túbulos simples o complejos, polaridad celular, núcleos basales con tamaño uniforme); adenocarcinoma moderadamente diferenciado o grado 2 (presencia de diferenciación tubular, escasa polaridad celular); adenocarcinoma pobremente diferenciado o grado 3 (ausencia de formación glandular, pérdida total de polaridad nuclear); y adenocarcinoma indiferenciado o grado 4 (ausencia total de diferenciación).

Esta última gradación tiene el inconveniente de que es poco objetiva y poco reproducible, con grandes variaciones interobservador. Además estos tumores son muy heterogéneos en cuanto al grado, presentando casi el 80% de los casos de CCR con diferentes áreas con distintos grados histológicos.

Significativamente en la mayoría de estudios que señalan el grado tumoral como factor pronóstico, el número de grados fue reducido a 2<sup>245</sup>: adenocarcinoma de bajo grado (equivalente a los grados 1 y 2) y adenocarcinoma de alto grado (equivalente a los grados 3 y 4). En la mayoría de

estudios que documentan la potencia pronóstica del grado tumoral, el número de grados ha sido reunificado para producir una estratificación en 2 niveles<sup>32, 33, 279</sup>. Por tanto, existe relación entre el grado tumoral y el pronóstico, especialmente si los tumores se estratifican en dos grados (alto y bajo grado)<sup>32</sup>. Esta división mantiene el valor pronóstico y tiene mayor reproductibilidad interobservador pero por su valor pronóstico, relativa simplicidad y reproducibilidad, actualmente el sistema recomendado por el Colegio Americano de Patólogos<sup>279</sup> es: bajo grado con >50% formación de glándulas y alto grado con <50% formación de glándulas. El criterio a seguir para la estratificación en 2 grados se limita a la formación de glándulas, sin valorar características nucleares.

A pesar de un importante grado de variabilidad entre observadores, el grado histológico ha sido demostrado repetidamente por análisis multivariantes como un factor pronóstico independiente<sup>183, 245</sup>.

El adenocarcinoma mucinoso o el de células en anillo de sello se consideran pobremente diferenciados (con peor pronóstico) siempre que no estén asociados a alta inestabilidad de microsatélites<sup>33</sup>. Los adenocarcinomas y los carcinomas indiferenciados que tienen una alta inestabilidad de microsatélites, son considerados de bajo grado<sup>33</sup>.

En cuanto al grado nuclear<sup>20, 22, 152</sup>, actualmente los datos sobre su significación pronóstica son limitados. Existen estudios en los que ha demostrado tener valor pronóstico en relación a la supervivencia libre de enfermedad, datos morfométricos como la desviación estándar de la distancia núcleo-membrana basal<sup>32</sup>, y otros estudios han mostrado que el alto grado nuclear es un factor pronóstico adverso por análisis multivariantes, pero los criterios usados no son uniformes<sup>32</sup>.

El “Tumor Budding” (“brotes” o “yemas” o “gemaciones” celulares tumorales) hace referencia a las zonas de desdiferenciación focal en la periferia del tumor. Estos grupos tumorales infiltrantes están constituidos por escasas células con franca atipia o células tumorales aisladas inmersas en el estroma escleroso del borde de avance del tumor. La presencia de estos grupos tumorales (“buds”) se ha asociado a un comportamiento agresivo en diferentes tipos de cáncer como el de pulmón, páncreas y esófago. En cuanto al CCR, el “tumor budding” predice metástasis ganglionares o riesgo de recurrencia en el CCR<sup>32, 180</sup>. Se considera como “yemas” tumorales a las células aisladas o grupos con menos de 5 células tumorales desdiferenciadas en el borde invasivo de avance tumoral. Esta misma definición es seguida por otros autores de la bibliografía (Jass et al<sup>185</sup> y Prall et al<sup>180</sup>, 2007). Se suelen considerar dos grados de “tumor budding”. Bajo grado: ausencia total o presencia de “yemas” tumorales infiltrantes en menos de 1/3 del margen invasivo

tumoral; Alto grado: presencia de “yemas” tumorales infiltrantes en más de 1/3 del margen invasivo tumoral.

La gran mayoría de los adenocarcinomas crean una reacción inflamatoria y desmoplásica del estroma circundante (estroma peritumoral desmoplásico)<sup>13, 32, 33</sup>, es particularmente prominente en los bordes del tumor, y da la característica consistencia firme de estos carcinomas. La mayoría de las células inflamatorias acompañantes son linfocitos T, B, células plasmáticas, dendríticas e histiocitos. Nosotros lo hemos definido como la formación de tejido fibroso “nuevo”, compuesto por haces de colágeno y fibroblastos, que rodea las estructuras glandulares neoplásicas, presente sobre todo en el frente de infiltración. La inducción por parte del tumor de una respuesta estromal esclerótica (fibrosis peritumoral desmoplásica) es un factor pronóstico adverso y se ha asociado a un grado histológico menos diferenciado<sup>32</sup>.

En cuanto a la expresión de oncogenes<sup>159, 168</sup>, la mutación de K-ras<sup>125, 135, 136, 144, 145, 150, 159, 173-181</sup> se ha detectado con más frecuencia en pacientes con enfermedad recurrente<sup>32</sup>. Como se ha comentado con anterioridad, p53<sup>33, 111, 123, 132, 135, 150-159</sup> es un gen supresor con una doble acción: por un lado detecta las alteraciones del ADN y detiene el ciclo celular en la fase G1 facilitando así su reparación; y cuando estas alteraciones no son reparables p53 induce a la célula a la apoptosis. La mutación de p53 es la alteración genética más frecuente en las neoplasias humanas, la proteína mutada está presente en aproximadamente el 50% de los tumores<sup>32, 155-158</sup>. Tiene tanto valor como expresión de mal pronóstico en el valor predictivo, que como expresión de resistencia al tratamiento<sup>32, 155-158</sup>. Diversos estudios apuntan que los pacientes con tumores positivos para p53 muestran estadios más avanzados, con una mayor incidencia de metástasis ganglionares y hepáticas<sup>32, 155-158</sup>.

Ki-67 es una proteína nuclear útil para detectar células proliferativas. Aunque los métodos de citometría de flujo muestran que está presente en todas las fases del ciclo celular (G1, G2 y S), pero no en las células en fase G0 (quiescentes); su detección por métodos de inmunohistoquímica se limita a fase tardía G1 con máxima expresión en profases y metafases, y sus niveles son aparentemente indetectables durante la interfase. Por esta razón, Ki-67 se reconoce como un indicador de actividad mitótica y proliferativa<sup>32, 33, 152, 155-158</sup>.

En cuanto a la pérdida alélica del 18q, podemos comentar que esta alteración cariotípica tiene una fuerte significación pronóstica negativa en el CCR. La ausencia de esta alteración en tumores sin inestabilidad de microsatélites se asocia a una favorable respuesta a la quimioterapia en CCR estadio III<sup>32</sup>.

La presencia de inestabilidad de microsatélites<sup>27, 33, 62, 122, 133-135, 139, 140, 163-168</sup> se considera un factor predictor positivo de supervivencia. Los tumores que muestran alteraciones en >30% de los microsatélites estudiados (alta inestabilidad de microsatélites), presentan mayor supervivencia con independencia del estadio<sup>32</sup>. En estadios II-III de CCR se ha visto que aquellos pacientes que muestran estabilidad o baja inestabilidad de microsatélites se benefician del tratamiento quimioterápico con 5-FU, mientras que los que presentan alta inestabilidad de microsatélites no lo hacen<sup>32</sup>.

La expresión de la proteína Bcl-2 (oncoproteína mitocondrial que confiere longevidad a las células en fase G0 bloqueando la muerte por apoptosis), se ha relacionado con un mejor pronóstico<sup>32</sup>.

La ploidía de ADN determina la cantidad de ADN de las células tumorales con relación a las células sanas, y pueden ser euploides, aneuploides o poliploides. Varios estudios muestran correlación entre aneuploidia y riesgo de recurrencia, sin embargo el valor pronóstico con independencia del estadio no está claro<sup>32</sup>.

Otros autores han relacionado a los marcadores de células madre-stem cells con el pronóstico del CCR<sup>297-317</sup>.

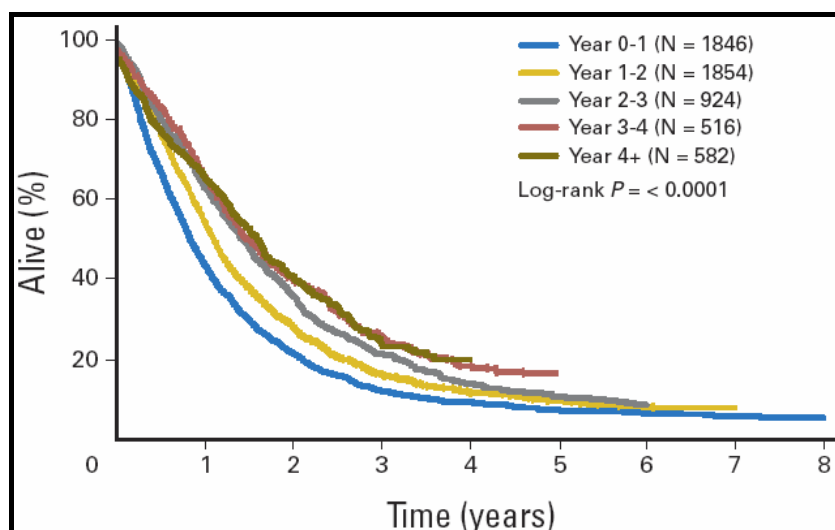


## I.2.- FACTORES CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS IMPLICADOS EN EL PRONÓSTICO DEL CC EN ESTADIO II

Cada año se diagnostican más de 100000 casos nuevos de CC en Estados Unidos provocando más de 50000 muertes anuales<sup>4, 10, 19, 275, 318</sup>. De estos nuevos casos diagnosticados, entre el 25-40% son CC en estadio II de la enfermedad según la AJCC (ver “Anexo 1”)<sup>2, 7, 10, 21, 274, 319</sup> y presentan buen pronóstico tras la resección quirúrgica a 5 años con cifras de supervivencia del 70-85%<sup>2, 11, 12, 13, 242, 320, 321</sup>.

A pesar del buen pronóstico que a priori presentan los pacientes intervenidos con CC en estadio II, el 10-30% 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<sup>2, 4, 7, 11, 12, 13, 242, 243, 320-322</sup>. Según la mayoría de los autores<sup>2, 4, 7, 11, 12, 13, 242, 243, 320-322</sup>, entre el 60-80%<sup>242</sup> 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 colectomía (ver Figura 4)<sup>242</sup>.

**Figura 4.- Supervivencia en años de los pacientes intervenidos con CC en estadios II y III en función del año de presentación de la recurrencia tumoral<sup>242¶</sup>.**



¶ Fuente: 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: 2337.

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-FU<sup>10</sup>. 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 otros<sup>10</sup>. En 2004, el estudio Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer-MOSAIC (Andrè et al<sup>323</sup>) 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<sup>148, 242, 320, 323-331</sup> 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)<sup>1-16, 21, 182, 242, 273, 320, 323-339</sup> por lo que las guías de la American Society of Clinical Oncology (ASCO)<sup>273</sup> y las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>15</sup>, no recomiendan su utilización rutinaria en estadios precoces del CC sin afectación ganglionar<sup>2, 340</sup>. 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 al<sup>341</sup> en 2002, se demostró que más del 25% de los pacientes intervenidos de CC en estadio II recibieron QT adyuvante.

La elevada frecuencia de CC en nuestro medio hace que continuamente se revisen los diferentes protocolos terapéuticos<sup>182, 242, 273, 320, 323-338</sup>, 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<sup>1-13, 274, 275, 342-344</sup>. Este subgrupo de pacientes han sido considerados por la mayoría de los autores como pacientes de alto riesgo<sup>1-13, 274, 275, 342-344</sup> 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 linfovascular y tumores pobremente diferenciados<sup>15, 273</sup>. El grupo del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)<sup>345, 346</sup> publicó un beneficio en la supervivencia de tras la administración de la adyuvancia al CC en estadio II en pacientes con mal pronóstico que fueron aquellos con tumores T4 obstruidos o perforados. Tanto los resultados del estudio NSABP<sup>345, 346</sup> como los del estudio MOSAIC<sup>323, 347</sup> se basaron en una adyuvancia que contemplaba la combinación FOLFOX.

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<sup>182, 238, 242, 273, 320, 323-338</sup>. En este contexto, hemos querido comprobar qué factores pronósticos clínicos<sup>1-16</sup> e histológicos<sup>319, 348-363</sup>, han estado implicados en la evolución a estadio IV de los pacientes intervenidos con CC en estadio II y qué tipo de pacientes pueden considerarse de alto riesgo y que potencialmente podrían beneficiarse de la QT adyuvante.

El beneficio en supervivencia de la QT basada en 5-FU para la adyuvancia del CC en estadio II ha sido demostrado por el estudio del grupo ACCENT (Adjuvant Colon Cancer Endpoints)<sup>242, 331, 340</sup>. Mamounas et al<sup>345</sup> y Wolmark et al<sup>364</sup> mostraron un 12% de mejoría en la supervivencia en un grupo de pacientes con estadio B de Dukes con infusión portal de 5-FU comparado con el grupo de cirugía sola. Un metaanálisis<sup>365</sup> posterior de 10 ensayos que comparaban la adyuvancia basada en 5-FU en infusión portal frente a la cirugía sola mostró una reducción del riesgo (*odds ratio*-OR) del 18% para el estadio B de Dukes traducido en un 5% de beneficio significativo global de supervivencia a 5 años.

En el estudio del grupo QUASAR (UK-based Quick And Simple And Reliable Trial)<sup>366</sup> sobre 3239 pacientes con CC y CR en estadios I, II y III, la asociación del 5-FU junto con ácido folínico (AF) redujo el riesgo de recurrencia a 2 años tras la cirugía pero no mejoró el pronóstico de los pacientes con CC estadio II. Además, este estudio tuvo el inconveniente de incluir un 29% de pacientes con CR, lo que dificulta la interpretación de los resultados obtenidos.

El metaanálisis de 5 ensayos randomizados realizado en el estudio IMPACT B2<sup>320</sup> (International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials) y que incluyó 1016 pacientes tratados o no con adyuvancia tras la resección de CC en estadio II (ciclos basados en 5-FU) tampoco demostró un beneficio estadísticamente significativo ni en cuanto a SLE ni en cuanto a la SG. La continuación de este estudio (Gill et al<sup>367</sup>, 2004) que incluía el análisis de los resultados obtenidos por 7 ensayos clínicos aleatorizados con 3302 pacientes con CC en estadios II y III (1440 pacientes con estadio II), sí demostró un beneficio significativo en cuanto a SLE (76% vs 72%, p=0.049) pero no pudo demostrar una mejoría significativa en cuanto a la SG a 5 años (81% vs 80%, p=0.113).

El ensayo clínico de la ASCO (Benson et al<sup>273</sup>, 2004) no pudo demostrar ese beneficio de supervivencia y la diferencia del 5% no fue significativamente superior respecto de la de los pacientes sin adyuvancia.

Aunque los factores pronósticos clínicos son importantes (por ejemplo la edad ha sido un factor pronóstico de alto riesgo en algunas series<sup>2, 5, 11</sup>), los factores pronósticos más aceptados del CC en estadio II son los anatomopatológicos<sup>1-13, 274, 275, 319, 342-344, 348-363</sup>, 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<sup>2, 21, 268, 319</sup>.

Dado que el uso de QT adyuvante a la cirugía del CC en estadio II es controvertido, el grupo japonés de Sato et al<sup>2</sup> 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 postoperatorio<sup>2</sup>. 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 expansivo<sup>2</sup>. 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)<sup>2</sup>. 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.

Con el objetivo de identificar a pacientes con CC en estadio II de alto riesgo en los que utilizar la adyuvancia, el grupo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Quah et al<sup>4</sup>, 2008) planteó un estudio retrospectivo similar al de Sato et al<sup>2</sup> pero unicéntrico y sobre 448 pacientes intervenidos de CC en estadio II en los que no se indicó QT adyuvante tras la cirugía. Los factores pronósticos independientes asociados a una menor SG a 5 años debida exclusivamente al CC fueron: tumores T4, CEA >5 ng/ml y presencia de invasión linfovascular o perineural. En el estudio del grupo americano, la SG a 5 años de los pacientes sin estos factores pronósticos fue del 95%, con 1 de estos factores fue del 85% y con 2 fue del 57%. Los autores recomiendan la QT

adyuvante en este último subgrupo de pacientes porque el comportamiento biológico tumoral es similar al de los tumores en estadio III del CC.

En 2011, Koebrugge et al<sup>11</sup> 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 ASCO<sup>273</sup>: 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 ASCO<sup>273</sup>. 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).

El grupo alemán de la Universidad de Múnich (Gertler et al<sup>12</sup> en 2009) plantearon un estudio sobre 778 pacientes intervenidos por CC en estadios I y II, sin QT adyuvante y con una mediana de seguimiento prolongada (80 meses). En el análisis multivariante identificaron como factores de alto riesgo la invasión linfovascular, los tumores pobremente diferenciados y el tamaño tumoral superior a 6 cm. Las SG relacionada exclusivamente con el CC a 5 años para toda la muestra, para el subgrupo de pacientes con 1 factor de riesgo, 2 factores ó 3 factores fueron del 94.8%, 94.8%, 88.9% y 87.5%, respectivamente; y las SG a 10 años en esos mismos grupos fueron del 91%, 88.9%, 78.4% y 72.9%, respectivamente. En base a estos resultados los autores recomiendan la indicación de adyuvancia tras la colectomía cuando se presenten 2 ó más factores de alto riesgo. En este artículo este último subgrupo de alto riesgo fue del 12%.

En 2013, Santos et al<sup>1</sup> del Hospital español de Bellvitge, publicaron un trabajo sobre 432 pacientes con CC en estadio II donde propusieron un índice pronóstico basado en 4 factores pronósticos identificados en el análisis multivariante: tumores T4, tumores con invasión linfática, vascular y/o perineural. La diferencia de SG a 5 años debida exclusivamente al CC en pacientes con estos factores pronósticos fue del 61% vs 93% de la de los pacientes sin estos factores clínico-patológicos.

En este sentido, Petersen et al<sup>343</sup> en 2002 a partir de la base de datos del Gloucester Colorectal Cancer Study con más de 1000 pacientes con CCR, propusieron al igual que Santos et al<sup>1</sup> un índice-score pronóstico acumulativo para identificar el subgrupo de pacientes de alto riesgo que potencialmente se podrían beneficiar de la adyuvancia, dentro de una población de 268 pacientes con CC en estadio B de Dukes. Este score pronóstico se basó en 4 características patológicas: la invasión tumoral peritoneal, la invasión venosa, la invasión del margen tumoral y la perforación del tumor. En el estudio, un 31% de los pacientes no tuvieron ningún factor de alto riesgo y la SG a 5 años fue del 94.2%. Las SG a 5 años basadas en el índice de Petersen del resto de pacientes en función de tener 1, 2 y 3-4 factores de alto riesgo fueron 79.5%, 54.3% y 30.4%, respectivamente.

Posteriormente, el grupo inglés de Morris et al<sup>344</sup> en 2007 validaron el índice propuesto por Petersen et al<sup>343</sup> en una población de 1625 pacientes con CC en estadio B de Dukes. Este grupo introdujo una quinta variable pronóstica, el número de ganglios resecaos. Consideró como pacientes de bajo riesgo a los que no presentaban ningún factor del índice de Petersen<sup>343</sup> o 1 sólo factor, y consideró a los pacientes con alto riesgo cuando presentaron de 2 a 5 factores pronósticos. El estudio mostró un beneficio significativo neto de SG a los 5 años del 24% entre el subgrupo de pacientes con alto riesgo y el resto de pacientes. El estudio tuvo el inconveniente de que sólo el 23.3% de los pacientes presentaron en el informe anatomopatológico todos los factores incluidos en el índice de Petersen<sup>343</sup>.

En 2008, el objetivo del grupo esloveno de Stor et al<sup>5</sup> 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 trabajo publicado en 2007 por el equipo italiano de Cianchi et al<sup>13</sup> de la Universidad de Florencia, incluyó a 238 pacientes intervenidos de CCR en estadio II (158 pacientes con CC) con una mediana de seguimiento de 110 meses. En el análisis multivariante se identificó al patrón de crecimiento tumoral infiltrante y a la extensión extramural tumoral más allá de la muscularis propia (>5 mm) como factores pronósticos independientes de alto riesgo. La combinación de estos dos parámetros permitió identificar dos grupos de pacientes con bajo y alto riesgo de recidiva tumoral y la SG a 8 años fue de 83.3% y 53.4%, respectivamente.

El grupo del hospital taiwanés de La Defensa (Lin et al<sup>7</sup>, 2009) plantearon un estudio unicéntrico con 375 pacientes con CC en estadio II de CC para intentar aclarar la controversia sobre la utilidad del tratamiento adyuvante a la colectomía en pacientes de alto riesgo de recurrencia. De los 375 pacientes, 66 (17.6%) recibieron QT adyuvante basada en 5-FU (oral o intravenoso), 35 pacientes (9.3%) desarrollaron recidiva de la enfermedad y dentro de los 309 pacientes que no recibieron adyuvancia, 74 fueron considerados de alto riesgo. Los factores pronósticos asociados a una menor SLE en el estudio fueron: tumores T4 ( $p=0.024$ ), invasión linfovascular ( $p=0.022$ ), tumores ocluidos en el momento del diagnóstico ( $p=0.008$ ) y tumores con componente mucinoso superior al 50% ( $p=0.032$ ). Para el grupo taiwanés, sólo los pacientes considerados de alto riesgo con presencia de 1 ó más de los factores pronósticos citados ( $n=102$ , 27.2%) y no el resto de pacientes, se beneficiaron de la terapia adyuvante (SLE a 3 años: 96.4% *vs* 84.7%,  $p=0.045$ ; SG a 5 años: 100% *vs* 86.4%,  $p=0.015$ ). Este estudio sin embargo, tuvo las limitaciones de una mediana de seguimiento relativamente corta (48.5 meses) y que 61 pacientes se perdieron durante dicho seguimiento. En la publicación los autores recomiendan al igual que Sargent et al<sup>340, 368</sup>, tener como “end point” a la hora de valorar la efectividad de la adyuvancia en los ensayos clínicos la SLE y no la SG a 5 años.

Cakar et al<sup>10</sup> en 2013 realizaron una revisión retrospectiva sobre 2 grupos de pacientes divididos en base a la siguiente metodología: 42 pacientes en el grupo de tratamiento adyuvante tras la resección del CC en estadio II y alto riesgo (obstrucción colónica/perforación, histología mucinosa, ganglios linfáticos insuficientes, tumores T4, invasión linfática/vascular o perineural, niveles elevados de CEA preoperatorios y tumores de bajo grado) y 21 en el grupo de no tratamiento adyuvante (observación tras la colectomía). No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto al sexo, tamaño del tumor, localización del tumor y número de ganglios linfáticos extirpados. La mediana de seguimiento fue de 33.9 meses en el grupo de tratamiento adyuvante y 29.3 meses en el grupo sin tratamiento adyuvante. 4 pacientes desarrollaron recurrencia de la enfermedad (6.3%), 3 de los cuales fueron del grupo tratamiento. La SLE en



ambos grupos no difirió de forma estadísticamente. Los autores concluyeron que la administración de QT adyuvante en los pacientes de alto riesgo permitió conseguir una SLE similar a la que presentaron los pacientes de bajo riesgo por lo que parece racional ofrecer la adyuvancia a aquellos pacientes con CC en estadio II de alto riesgo a pesar de ser un tema controvertido. Al igual que otros autores<sup>7, 340, 368</sup>, el grupo turco también considera más adecuado tener como “end point” a la hora de valorar la efectividad de la adyuvancia en los ensayos clínicos la SLE y no la SG a 5 años.

El equipo francés del Hospital Lariboisière en un trabajo más antiguo (Burdy et al<sup>342</sup>, 2001) tuvieron el mismo objetivo que el de Lin et al<sup>7</sup> pero sobre 108 pacientes intervenidos por CC en estadio II en los que no se indicó QT adyuvante tras la cirugía, y los dividieron en 2 grupos: pacientes sin recurrencia (n=74) y pacientes fallecidos por el CC o vivos pero con recurrencia (n=34). Se estudiaron 33 variables clínico-patológicas y en el análisis multivariante se asociaron significativamente y de forma independiente con un alto riesgo de recurrencia tumoral: el sexo masculino (p=0.005), tumor oclusivo (p=0.002), invasión de órganos pericolónicos (T4 tumor; p=0.020) y menos de 14 ganglios aislados (p=0.010). El estudio identificó a este subgrupo de pacientes de alto riesgo de recurrencia y que podría tenerse en cuenta en futuros ensayos clínicos con adyuvancia. Sin embargo la pérdida de pacientes fue del 33% en la duración del estudio, el 18.5% fallecieron por otras causas diferentes a las derivadas del CC y 10 pacientes presentaron otro tipo de cáncer diferente en el seguimiento.

Recientemente, el grupo japonés de Hashimoto et al<sup>274</sup> (2013) ha diseñado una nueva subclasificación de los pacientes con CCR en estadio II basada en factores clínicopatológicos sobre 422 pacientes con estadio II de CCR con resección curativa y con disección de más de 12 ganglios linfáticos para excluir la posibilidad migración de pacientes entre los estadios II y III. En el análisis multivariante de la publicación, el nivel de CEA preoperatorio anormal (p=0.004) y la invasión en profundidad (p=0.039) se comportaron como factores de riesgo independientes sobre la SLE a 5 años. Los autores clasificaron a los pacientes en 3 apartados: Grado A, si el nivel de CEA fue normal independientemente de la invasión en profundidad; Grado B, si la invasión en profundidad fue considerada como T3 y también presentar un nivel de CEA elevado; y Grado C, si la invasión en profundidad fue considerada como T4 y también el nivel de CEA fue elevado. Los autores encontraron diferencias significativas en los índices acumulados de SLE a los 5 años entre cada grado (Grado A *vs* Grado B, p= 0.047; Grado A *vs* Grado C, p<0.001; Grado B *vs* Grado C, p=0.013). Los autores concluyeron que la subclasificación del estadio II de CCR, acorde con la invasión en profundidad y con el nivel de CEA preoperatorio podría ser útil para predecir el pronóstico.



El grupo americano de McKenzie et al<sup>275</sup> 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 autores como veremos a continuación<sup>8</sup>.

Como hemos podido comprobar, la QT adyuvante se indica habitualmente en pacientes con estadio II de cáncer de colon caracterizado por factores de mal pronóstico, incluyendo obstrucción, perforación, intervención urgente, tumores T4, resección de menos de 12 ganglios linfáticos e histología desfavorable. En este contexto, el punto de partida del trabajo realizado por el grupo de la Universidad de Wisconsin (O'Connor et al<sup>8</sup>, 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<sup>®</sup>. 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.

En el estudio publicado por Hirosawa et al<sup>3</sup> en 2009 se partió de una muestra constituida por 462 pacientes diagnosticados de CCR, de los cuales 179 pacientes eran estadio II y 114 estadio IIIA. Se realizó una comparación en base a los factores histológicos entre el grupo de pacientes que no tuvieron recurrencia y los que sí la presentaron. Los factores pronósticos independientes hallados en el estudio del grupo de Tokio fueron sobre la SLE el sexo masculino, la invasión linfática y la venosa; y sobre la SG la edad y la invasión linfática. Aquellos pacientes jóvenes y con invasión linfática en estadio II de CCR, tuvieron un elevado riesgo de recurrencia y menor supervivencia por lo que en estos casos sí estaría indicada la adyuvancia a la resección.

Para el grupo japonés de la universidad de Kurume (Ogata et al<sup>6</sup>, 2005) también fue importante identificar los factores pronósticos que predecían la supervivencia después de una resección con intención curativa de CC en estadio II y estadio III con el objeto de protocolizar la administración de la QT adyuvante. Para ello, realizaron un estudio retrospectivo de 190 pacientes con estadios II y III. Dichos paciente no recibieron previamente tratamiento neoadyuvante con RT, QT o inmunoterapia. De los 190 pacientes, 127 recibieron QT adyuvante con 5-FU vía oral y 63 únicamente tratamiento quirúrgico. Se llevó a cabo un análisis uni y multivariante de los factores pronósticos. El análisis univariante reveló que la invasión de órganos vecinos, la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos mesentéricos (N1-2) y la invasión linfática y venosa fueron factores pronósticos de una menor SLE y una menor SG. En el análisis multivariante, las metástasis en los ganglios linfáticos mesentéricos (N1-2) así como la invasión linfática y venosa fueron factores relacionados con una menor SG y una menor SLE. Los autores concluyen que los pacientes con CC en estadio II/III que presenten metástasis en los ganglios linfáticos mesentéricos o invasión linfovascular, tienen un mayor riesgo de recurrencia y muerte después de una resección potencialmente curativa, por lo que consideran razonable el uso de QT adyuvante. Para estos autores, la adyuvancia basada en fluoropirimidinas orales no reduce significativamente el riesgo de recurrencia y de muerte en estos pacientes considerados de alto riesgo por lo que ven necesario la utilización de combinaciones basadas esencialmente en el oxaliplatino (por ejemplo FOLFOX).

En cuanto a los factores pronósticos moleculares e inmunohistoquímicos del CC en estadio II se han publicado diferentes estudios<sup>32, 33, 109, 146-151, 163-166, 173-179, 184, 321, 369-392</sup> que describen una amplia gama de marcadores ya desarrollados anteriormente, entre los que destacan<sup>1, 2, 4</sup> la inestabilidad de microsatélites (MSI)<sup>393</sup>, deleción 18q, alteración en la proteína TP53, alteraciones en la expresión del gen de la proteína timidilato sintasa, mutaciones K-RAS<sup>177, 393</sup> y B-RAF<sup>177, 393</sup>, copias de RNA<sup>370, 394</sup> y más recientemente las firmas de expresión génica ColoPrint<sup>®147</sup>, Oncotype Dx<sup>®148</sup> y Almac Diagnostics<sup>®149</sup>.

Dado que el CCR en general y en el CC en particular, no parece obedecer a una única mutación o alteración génica, sino que pueden coexistir en el mismo paciente varias de ellas, resulta lógico suponer que el pronóstico y la evaluación del paciente pueden variar dependiendo de las mutaciones o alteraciones que se detecten<sup>33</sup>.

Según el último Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de Oncología Médica (Navarro et al<sup>28</sup> y García-Alfonso et al<sup>146</sup> en 2012), con los datos disponibles en la actualidad, este grupo de expertos<sup>28, 146</sup> recomienda que en los pacientes con CC localizado

(incluyendo el estadio II de la enfermedad)<sup>28, 146</sup> se determine la inestabilidad de microsátélites, ya que es un factor predictivo relevante para decidir el tratamiento adyuvante. Sin embargo, aunque algunos marcadores y las firmas de expresión genética ColoPrint<sup>®147</sup>, Oncotype Dx<sup>®148</sup> y Almac Diagnostics<sup>®149</sup> han demostrado tener valor pronóstico, no existe todavía consenso sobre su uso en la práctica clínica.

Existen estudios que sugieren que la pérdida de heterocigosidad (LOH) de 18q es un biomarcador pronóstico<sup>395</sup>, siendo las pérdidas de expresión de DCC y SMAD4 las dianas moleculares putativas implicadas<sup>396</sup>. Sin embargo, los datos obtenidos en el estudio más robusto que aborda esta cuestión dentro del ensayo prospectivo y aleatorizado PETACC-3 no han validado este biomarcador pronóstico cuando el análisis se controlaba por el estado de la MSI, tanto en estadio II como en estadio III<sup>397</sup>. De igual forma, un estudio realizado en una cohorte de 555 tumores con microsátélites estables, que incluía CC en estadio II, descartó el valor pronóstico de LOH de 18q<sup>398</sup>.

Por el contrario, el valor pronóstico de la MSI, también sugerido inicialmente por un metaanálisis de estudios retrospectivos y heterogéneos<sup>399</sup>, ha sido validado mediante varios análisis asociados a grandes estudios prospectivos fase III<sup>393, 397, 400, 401</sup>. La MSI es el único biomarcador pronóstico que ha sido suficientemente validado en estudios prospectivos e independientes mediante análisis multivariantes, en los que se incluyen otros factores de riesgo clinicopatológicos relevantes<sup>28, 146</sup>. Así, los resultados del estudio PETACC-3 validan este efecto en el CC estadio II, aunque no en el estadio III<sup>397</sup>. En el análisis secundario del estudio QUASAR, la MSI evaluada mediante IHQ de las proteínas reparadoras fue el factor de riesgo pronóstico más relevante con respecto a la recaída<sup>393</sup>.

La MSI es un marcador de susceptibilidad al CCR hereditario, pero también es un factor predictivo de gran relevancia para decidir el tratamiento adyuvante del paciente con CC estadio II<sup>28, 146</sup>. Está bien establecido que su presencia confiere mejor pronóstico<sup>28, 146</sup>. Sin embargo, el potencial de la MSI como marcador predictivo negativo con respecto al beneficio que aporta la QT adyuvante es controvertido<sup>402</sup>. Para el Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de Oncología Médica<sup>28, 146</sup> los pacientes con CC estadio II e MSI no son candidatos a recibir QT adyuvante, ya que tienen un bajo riesgo de recaída y no existe evidencia científica del beneficio que este tratamiento puede aportarles.

Los cambios genéticos detectados en CC pueden dar lugar a cambios globales en el transcriptoma que se confirman exhaustivamente a través de técnicas de alto rendimiento (firmas de expresión génica)<sup>28, 146</sup>. Varios estudios han evaluado el valor pronóstico de los perfiles de expresión, obteniendo resultados prometedores<sup>403-411</sup>. Sin embargo, estos estudios tienen limitaciones importantes, ya que utilizan un número limitado de muestras para generar las firmas de expresión génica, carecen de una cohorte externa e independiente de muestras que validen los hallazgos obtenidos, y no disponen de comparaciones entre estos parámetros moleculares y los factores clinicopatológicos utilizados habitualmente en la práctica clínica.

Sin embargo, existen dos plataformas comerciales que han superado estas limitaciones. Una de ellas, la firma génica Oncotype Dx<sup>®148</sup> de CCR, ya se comercializa en Estados Unidos. Esta prueba se desarrolló inicialmente al analizar de forma aleatoria 761 genes candidatos de muestras obtenidas de pacientes con cáncer de colon estadio II y III incluidos en los ensayos clínicos NSABP C-01/C-02/C-04/C-06 y CCF mediante técnicas de transcripción reversa de la reacción en cadena de la polimerización (RT-PCR)<sup>321</sup>. Así, se seleccionaron 7 genes con valor pronóstico y 6 genes con valor predictivo para ser validados como firmas génicas. Para ello, se analizaron de forma prospectiva 1200 muestras de pacientes incluidos en el ensayo QUASAR y los resultados se correlacionaron con la evolución de los pacientes. De esta forma se consiguió validar el valor pronóstico de la firma génica, estableciendo 3 categorías de riesgo (alto, intermedio y bajo) con tasas de recaída a los 3 años del 22, del 18 y del 12% ( $p=0.046$ ), respectivamente. Sin embargo, el valor predictivo de la firma génica no pudo ser validado, lo cual compromete la utilidad clínica de esta prueba<sup>148</sup>.

La otra plataforma comercial, ColoPrint<sup>®147</sup>, se ha desarrollado como prueba con valor pronóstico mediante micromatrices multigénicas de ácido desoxirribonucleico complementario (ADNc) en Agilent de 44 K, utilizando muestras de tumor frescas y un planteamiento inicial agnóstico. Así, se pudo crear una firma de expresión de 18 genes, más robusta, que clasifica a los pacientes como de alto o bajo riesgo de recaída, independientemente de factores clinicopatológicos<sup>412</sup>. Esta plataforma ha sido recientemente validada en una serie independiente, en la cual se demuestra mediante un análisis multivariante que ColoPrint<sup>®147</sup> tiene valor pronóstico para la SLE, especialmente en pacientes en estadio II<sup>394</sup>. Otra serie independiente ha generado resultados similares<sup>413</sup>, mientras que está en marcha un estudio prospectivo de confirmación, el PARSC (Prospective Study for the Assessment of Recurrence Risk in Stage II Colon Cancer

Patients Using ColoPrint™ NCT00903565)<sup>¶</sup>. Por tanto, aunque los resultados de ColoPrint<sup>®</sup><sup>147</sup> con casi una diferencia en el riesgo de SLE del 20% son alentadores, necesitan ser validados mediante estudios prospectivos e independientes antes de recomendar su uso en la práctica clínica.

En cuanto al CC avanzado<sup>28, 146</sup>, la determinación del estado mutacional de K-RAS es indispensable antes de administrar un tratamiento con antireceptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Sin embargo, la determinación de otros biomarcadores, como las mutaciones de B-RAF, EGFR, PI3K y PTEN, no debe llevarse a cabo de forma rutinaria, ya que hoy por hoy no influye en la planificación del tratamiento. Aunque en pacientes con CC estadio II y III el estado de K-RAS no ha demostrado tener valor pronóstico, tal y como se desprende del estudio realizado sobre un total de 1564 muestras obtenidas de 3278 pacientes reclutados en varios ensayos clínicos con quimioterapia adyuvante (PETACC-3, EORTC 40993 y SAKK 60-00)<sup>177</sup>, es importante señalar que en pacientes con CC metastásico el estado de K-RAS influye decisivamente a la hora de planificar el tratamiento del paciente<sup>28, 146</sup>. Por tanto, el papel pronóstico de todos estos marcadores es todavía incierto.

---

<sup>¶</sup> [Consultado en Enero, 2015]. Disponible en: <http://165.112.8.96/ct2/show/results/NCT00903565>

## **II. OBJETIVOS**

- 1.- **Comparar las características clínicas e histopatológicas de los pacientes intervenidos por adenocarcinoma de colon en estadio II con evolución a estadio IV y posterior fallecimiento por cáncer** dependientes del paciente, del cáncer de colon primario, de la QT adyuvante postcolectomía y del seguimiento a corto plazo (morbilidad y mortalidad del postoperatorio inmediato a 90 días) **frente a las de los pacientes intervenidos por adenocarcinoma de colon en estadio II sin evolución de nuestra serie.**
  
- 2.- **Analizar qué características clínicas e histopatológicas** expuestas anteriormente, **diferenciaron a los pacientes intervenidos por adenocarcinoma de colon en estadio II que recibieron QT adyuvante postcolectomía frente a las de los pacientes intervenidos por adenocarcinoma de colon en estadio II que no la recibieron.**
  
- 3.- Estudiar qué **factores pronósticos clínicos e histopatológicos** analizados han influido en la supervivencia global específica del cáncer (SGEC) a 5 años **de los pacientes intervenidos por adenocarcinoma de colon en estadio II con evolución a estadio IV y posterior fallecimiento por cáncer de nuestra serie.**
  
- 4.- Determinar en nuestra serie y en base a los factores pronósticos clínicos e histopatológicos analizados, el **subgrupo de pacientes con adenocarcinoma de colon en estadio II considerados de alto riesgo de evolución tumoral y posterior fallecimiento por cáncer y que potencialmente podrían haberse beneficiado de la administración de QT adyuvante tras a la colectomía.**

# **III. MATERIAL Y MÉTODOS**



### III.1.- MATERIAL

Se ha realizado un estudio retrospectivo a partir de una base de datos completada de forma prospectiva<sup>4, 12</sup> con los datos de 147 pacientes intervenidos quirúrgicamente de cualquier tipo de resección de colon con intención curativa, desde Enero 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 reseccable 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<sup>4, 275</sup>.

Como punto de partida para la recogida de datos, se asumió el momento del diagnóstico del CC, realizando desde Enero de 2008 un muestreo consecutivo para no introducir sesgos de selección muestral y evitar así la selección de los casos más favorables. 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. El seguimiento ambulatorio se realizó en las consultas del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo (Unidad de Cirugía Coloproctológica y Unidad Hepatobiliopancreática) y del Servicio de Oncología Médica, finalizando la recogida de datos en Enero de 2015. En nuestro caso, ningún paciente se perdió en el durante el periodo de seguimiento definido en el estudio y de los 46 pacientes fallecidos, 23 fallecieron por causa relacionada con el cáncer (recurrencia hepática o extrahepática de la enfermedad) y otros 23 pacientes fallecieron durante el seguimiento a largo plazo por empeoramiento ajeno al cáncer.

La elección de esta muestra de pacientes no es arbitraria ya que, según la mayoría de los autores<sup>2, 4, 7, 11, 12, 13, 242, 243, 320-322</sup>, entre el 60-80%<sup>242</sup> 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 colectomía<sup>92</sup>. Por este motivo, decidimos seleccionar para realizar la revisión sistemática y exhaustiva se basó exclusivamente en pacientes que tuviesen un seguimiento mínimo superior a 30 meses. Para el cálculo del tamaño muestral, se ha utilizado el cálculo de proporciones. Teniendo en cuenta que la probabilidad o proporción esperada (**p**) de encontrar un paciente intervenido de CC en estadio II que desarrolle con algún tipo de recurrencia de la enfermedad (hepática o extrahepática), es según la bibliografía<sup>2, 4, 7, 11, 12, 13, 242, 243, 320-322</sup> aproximadamente del 10% al 30% (0.15-0.30), asumiendo una precisión (**d**) del 3% al 10% (0.03-0.10), donde **Z $\alpha$**  es una constante (1.96 para un nivel de

confianza del 95%) y  $q$  (que equivale a  $1-p$ ) es nivel de confianza o seguridad del 95% (0.95), aplicamos la siguiente fórmula<sup>414-416</sup>:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2}$$

En función de la proporción esperada que utilicemos (30-50%), el número exigible de pacientes a estudiar es de 126 a 138 y dado que el número total de pacientes recogidos para el estudio fue de 147 se puede considerar como un número de pacientes correcto.

Han quedado excluidos del análisis estadístico a largo plazo en relación a las cifras de supervivencia global específica del cáncer-SGEC, los 5 pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato (90 días siguientes a la primera colectomía<sup>20-22, 66, 414, 417-427</sup>), en consonancia con otros autores<sup>1, 20-22, 66, 67, 275, 414, 419, 428</sup>. Tampoco se tuvieron en cuenta al comparar entre sí las cohortes de pacientes que evolucionaron o no de estadio II a IV, ni al comparar entre sí las cohortes de pacientes en las que se administró o no QT adyuvante postcolectomía. Sin embargo, estos 5 pacientes sí se han tenido en cuenta para conformar la estadística descriptiva de la totalidad de la serie (n=147).

Con el objetivo de ampliar los resultados ya publicados por nuestro grupo<sup>16, 20-22, 66, 152, 429</sup> y de evaluar comparativamente el efecto de la evolución a estadio IV de los pacientes intervenidos por adenocarcinoma de colon en estadio II, dentro de la totalidad de los pacientes que no fallecieron en el postoperatorio inmediato (n=142), hemos dividido la muestra en **2 cohortes o grupos** de pacientes en función de si hubo **evolución de la enfermedad de estadio II a IV durante el seguimiento de la resección del CC** (pacientes con evolución; n=43, 30.3%) o no (pacientes sin evolución; n=99, 69.7%).

Del mismo modo, 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 que no fallecieron en el postoperatorio inmediato (n=142), hemos dividido la muestra en **2 cohortes o grupos** de pacientes en función de si se administró **QT adyuvante<sup>2,10</sup> postcolectomía** (pacientes con QT adyuvante; n=37, 26.1%) o no (pacientes sin QT adyuvante; n=105, 73.9%).

Las cohortes **se compararon entre sí para detectar diferencias** en cuanto a sus **variables clínicas** dependientes del paciente, del CC primario, de la QT adyuvante postcolectomía (entre las cohortes con evolución o no de la enfermedad de estadio II a IV), del seguimiento a corto plazo (morbilidad y mortalidad del postoperatorio inmediato a 90 días)<sup>20-22, 66, 414, 417-427</sup>, del seguimiento a largo plazo (curvas Kaplan-Meier de supervivencia global específica del cáncer-SGEC a 5 años)<sup>1, 2, 5, 11, 20-22, 66, 68-71, 275, 414, 417, 419, 427, 430, 431</sup>; y en cuanto a sus **variables histopatológicas**.

Tras realizar esta comparación y para determinar **qué variables pronósticas definidas en nuestro estudio influyeron en la supervivencia de los pacientes intervenidos por adenocarcinoma de colon en estadio II tras la evolución a estadio IV**, analizamos a largo plazo las curvas Kaplan-Meier de supervivencia global específica del cáncer-SGEC a 5 años<sup>1, 4, 12, 13, 343, 344, 432-434</sup> en relación a cada una de las variables.

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.

Hemos realizado un estudio histomorfológico básico<sup>‡20, 22, 32, 33, 152, 275</sup> de la pieza de resección (invasión tumoral en profundidad<sup>¶</sup>; número de nódulos linfáticos resecaados<sup>¶</sup>; mínimo margen longitudinal de resección; tipo histológico; grado histológico de diferenciación tumoral; características del margen tumoral en cuanto a su patrón de crecimiento; invasión vascular, perineural y linfática)<sup>152</sup>. Respecto al análisis histológico, hemos querido analizar mediante el presente trabajo, si un estudio ampliado al expuesto anteriormente<sup>20, 22, 152</sup> y basado en otros marcadores histológicos como la determinación y cuantificación del “Tumor Budding”<sup>180, 319, 348, 352-357, 359-363, 435-442</sup> y la determinación del estroma peritumoral desmoplásico<sup>32, 33, 443-453</sup>, pueden orientar hacia el pronóstico y la eficacia de la cirugía realizada (posibilidades de evolución a estadio IV de la enfermedad en el seguimiento), ayudando a protocolizar en estos pacientes la administración de QT adyuvante a la resección del cáncer de colon en estadio II.

---

‡ Respecto de los datos obtenidos del análisis histológico sobre la totalidad de los pacientes de nuestra serie (n=147), por diferentes razones técnicas (como insuficiente material representativo, defecto de procesamiento, etc.), en 21 muestras nos hemos encontrado con algún dato histológico faltante<sup>22, 32, 33, 152</sup>.

¶ Desde 2004 hemos empleado la clasificación TNM según la AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed.: *Colon and rectum*. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. editors. New York, NY: Springer-Verlag, 2010. p. 143-164<sup>21, 22, 66</sup>.

Los datos del análisis histológico son referentes a la pieza quirúrgica obtenida tras realizar la primera resección de colon. Para minimizar sesgos o discrepancias en las observaciones<sup>22, 315, 454</sup>, el mismo patólogo fue quien revisó sistemáticamente y de forma retrospectiva<sup>13, 22, 315, 316, 455-458</sup> la totalidad de las muestras, realizando en las piezas de resección de nuestros pacientes un análisis histológico con técnicas de tinción de hematoxilina eosina<sup>22, 32, 33, 152, 249, 455, 459</sup>. Además, el patólogo no tuvo información sobre los datos clínicos del paciente, ni de los resultados en cuanto a supervivencia y recurrencia de la enfermedad<sup>13, 22, 315, 456</sup>.

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 CC complicados intervenidos de urgencia por 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<sup>1-12, 274, 275, 342, 460</sup>; los pacientes con diagnóstico inicial de CC primario en estadios I, III y IV<sup>2, 4, 275</sup>; los pacientes con estadio II y recurrencia colorrectal<sup>4</sup> sin recurrencia hepática y/o extrahepática asociada y los pacientes con CC 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<sup>§</sup> previa por tomografía computarizada-TC y los pacientes con un riesgo preanestésico (American Society of Anesthesiologists-ASA)<sup>461</sup> ASA 4<sup>¶</sup>. 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.

Con la autorización de la Comisión de Investigación de nuestro hospital (ver “Anexo III”) y con el apoyo del Servicio de Archivos y Documentación, 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 pacientes están incluidos en el listado. 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.

---

<sup>§</sup> 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.

<sup>¶</sup> 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.

## **III.2.- METODOLOGÍA**

### **III.2.1.- METODOLOGÍA CLÍNICA**

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

En todo momento se ha mantenido el secreto profesional respecto a los datos de los pacientes siendo escrupulosamente cuidadosos en el manejo de los mismos.

#### **III.2.1.1.- Estudio preoperatorio**

##### **III.2.1.1.1.- Estudio preoperatorio del cáncer de colon inicial (estadio II)**

Tras realizar una historia clínica completa y una exploración física que incluya tacto rectal obligado, se realiza una analítica de sangre y orina, con estudio de la función hepática y renal y determinación del Antígeno Carcinoembrionario (CEA). El diagnóstico se realiza mediante estudio endoscópico (Fibrocolonoscopia) y posterior confirmación mediante estudio histopatológico de las muestras biópsicas obtenidas. Todos los pacientes con cáncer de colon se exploran con una colonoscopia completa hasta fondo de ciego, con resección de los pólipos sincrónicos significativos que presente que no vayan a ser resecados en el acto quirúrgico. En el caso de neoplasias de pequeño tamaño o adenocarcinoma invasor sobre pólipo es recomendable el tatuaje de la lesión para su localización posterior.

En el caso de neoplasia estenosante, o cuando el diagnóstico se realiza en el curso de una complicación como obstrucción o perforación, en los que no es posible llevar a cabo una colonoscopia, deberá practicarse un TC con contraste endovenoso y/o una colonografía (colonoscopia virtual) por TC.

Las técnicas de imagen utilizadas en el estudio preoperatorio fueron la ecografía de abdomen, TC helicoidal bifásica (fases portal y de equilibrio), una TC torácica y una TC abdominopélvica. La TC se realizó con un multidetector Toshiba® Aquilion® de 64 coronas con sistema de adquisición helicoidal multicorte y detector matricial. En los pacientes con antecedentes de reacciones adversas graves al contraste yodado, se realizó una TC sin contraste.

En la actualidad no se considera necesario el uso rutinario del PET-TC. No obstante puede ser de utilidad en la valoración de algunas imágenes no conclusivas de metástasis siempre que tenga relevancia en el manejo del paciente, quedando a criterio del Comité de Tumores de Cáncer Colorrectal su indicación. Tampoco se considera indicado para la valoración de lesiones subcentimétricas dado que están por debajo de su umbral de resolución.

### III.2.1.1.2.- Estudio preoperatorio de la recurrencia hepática y/o extrahepática (estadio IV)<sup>21</sup>

En los casos de recurrencia colorrectal, se indicó la realización de un PET o un PET-TC para descartar afectación metastásica a otro nivel. En casos de recurrencia hepática y/o extrahepática el único criterio para la selección de enfermos fue la posibilidad de llevar a cabo la resección completa R0 de toda la enfermedad tumoral hepática y/o extrahepática detectable, dejando un remanente hepático funcional viable y compatible con la vida del paciente. No se aplicaron criterios de exclusión basados en el número y el tamaño de las metástasis o en la presencia de invasión locorregional de la enfermedad.

Las técnicas de imagen utilizadas en el estudio preoperatorio de los pacientes con recurrencia hepática fueron la ecografía de abdomen, TC helicoidal bifásica (fases portal y de equilibrio), una TC torácica, una TC abdominopélvica y una fibrocolonoscopia total en caso de que ésta no se hubiera practicado en los últimos 6 meses. El informe histológico de la pieza quirúrgica del tumor primario se revisó con la intención de confirmar la idoneidad de dicha resección.

En los casos en los que la enfermedad hepática se consideró irresecable por imposibilidad de obtener un margen de tejido sano con suficiente hígado residual o en casos no óptimamente resecables por concurrir factores de mal pronóstico, se administró QT neoadyuvante, con el objetivo de lograr una reducción de la masa tumoral que hiciera posible una cirugía radical, reevaluando conjuntamente al paciente en el comité de tumores cada 3 meses. Salvo excepciones y sin tener en cuenta el momento en el que se introdujeron en nuestro hospital los quimioterápicos que se exponen a continuación, si *K-ras nativo (wild type-wt)*: FOLFOX+Cetuximab o Panitumumab; y si *K-ras mutado*: XELOX+Bevacizumab o FOLFOX+Bevacizumab.

En el caso de RH de  $\geq 5$  segmentos, realizamos una TC helicoidal con cálculo del VHR, y se consideró VHR insuficiente cuando fue  $<25\%$  en hígados sanos y  $<35\%$  en hígados patológicos (diferentes grados de esteatosis, esteatohepatitis o síndrome obstrucción sinusoidal

portal por la QT neoadyuvante empleada). En los pacientes con enfermedad resecable pero con elevado riesgo de presentar insuficiencia hepática postoperatoria, como consecuencia de una resección amplia, se indicó una técnica de oclusión portal (TOP).

La respuesta radiológica a la QT se ha evaluado de acuerdo a los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) utilizados por Therasse et al<sup>462, 463</sup> y Eisenhauer et al<sup>464</sup> y desde 2012 los criterios definidos por Chun et al<sup>465</sup> que comparan la respuesta morfológica con la patológica. Dicha respuesta se determinó a través de TC y/o RM y/o PET-TC, en el comité multidisciplinar semanal, cada 3-6 ciclos de tratamiento quimioterápico.

Los pacientes con MH metacrónicas fueron considerados para cirugía hepática según una *one stage hepatectomy* MHCCR o una *two stage hepatectomy*.

Para nuestro grupo el diagnóstico preoperatorio o intraoperatorio de EHD intraabdominal (implantes diafragmáticos, peritoneales, adenopatías del hilio hepático, etc.) no es una contraindicación para realizar la resección hepática y se procedió la misma siempre y cuando fuese R0 globalmente curativa. En los casos de EHD extrabdominal (principalmente metástasis pulmonares) la resección se practicó a los 2-3 meses de la resección hepática con QT adyuvante opcional. En los pacientes que presentaban metástasis pulmonares asociadas, se valoró su resección de manera consensuada con el servicio de Cirugía Torácica, practicándose en primer lugar la resección hepática, seguida de la pulmonar a los 2-3 meses, tras 2-3 ciclos opcionales de QT a criterio del oncólogo, siempre y cuando ambas lesiones fuesen potencialmente resecables<sup>253, 466, 467</sup>.

En casos de nueva recurrencia tumoral hepática, se indicó la realización de un PET o un PET-TC para descartar afectación metastásica a otro nivel.



### III.2.1.2.- Preparación preoperatoria para la intervención quirúrgica

#### III.2.1.2.1.- Protocolo de enfermería preoperatorio de cirugía de COLON IZQUIERDO y SIGMA

- 1.- El paciente ingresará 2 días antes de la intervención y se comprobará si tiene las siguientes pruebas, si no se realizarán:
  - a) Analítica: Hemograma, Bioquímica, estudio de coagulación.
  - b) Pruebas cruzadas y reserva de sangre-CCHH (2-3 unidades).
  - c) Radiología: Tórax, TC/ECO abdominal, RM pélvica, ECO endorrectal, etc.
  - d) ECG.
  - e) Consulta preanestésica.
  
- 2.- DIETA:

Día del ingreso: Dieta sin residuos.

Día previo a intervención quirúrgica: Dieta líquida sin residuos en la comida y cena dieta absoluta desde las 24 horas.
  
- 3.- PREPARACIÓN DE COLON:

2º día: se aplicará la pauta de: Moviprep® (2 sobres en 1 litro a las 12 horas a tomar en 1 hora y 2 sobres en 1 litro a las 17 horas a tomar en 1 hora). Nota: El Moviprep® tarda unas 3 horas en hacer efecto.
  
- 4.- CORTE DE VELLO  
El día de la intervención (a poder ser 1 hora antes): desde mamilas hasta tercio superior de ambos muslos incluyendo pubis. Se deberá afeitar siempre el periné. Será revisado por enfermería.
  
- 5.- LAVADO GENERAL:  
El día de la intervención se duchará insistiendo en ombligo y pliegues.
  
- 6.- MEDICACIÓN:
  - a) En pacientes de riesgo (cardiopatía, nefropatía etc.) y por indicación médica, se canalizará vía venosa el día anterior y se pasarán 1000 cc. de suero glucosalino en 24 horas.
  - b) Protección gastroduodenal: Omeprazol (IBP) 1 comprimido VO la noche antes de la intervención (21 horas).
  - c) Profilaxis TVP: Heparina bajo peso molecular (HBPM) Bemiparina 3500 UI: Hibor® 3500 UI, la noche antes de la intervención quirúrgica. Valorar vendaje de extremidades inferiores.
  - d) Loracepam 1 comprimido SL a las 23 horas.
  - e) Profilaxis antibiótica: Metronidazol 500 mgr + Cefuroxima 1500 mg en quirófano. En Alérgicos a aminoglucósidos: Ceftriaxona 2 gr IV + Metronidazol 500 mg IV.
  
- 7.- Antes de bajar a quirófano retirar: ropa interior, prótesis dentales, gafas, lentillas, joyas, horquillas y esmalte de uñas.
  
- 8.- Sonda nasogástrica sólo si hay prescripción facultativa.

### III.2.1.2.2.- Protocolo de enfermería preoperatorio de cirugía de COLON DERECHO

- 1.- Dos días antes de la intervención el paciente comenzará con una dieta domiciliaria sin residuos e ingresará 1 día antes de la intervención comprobándose si tiene las siguientes pruebas, si no se realizarán:
  - a) Analítica: Hemograma, Bioquímica, estudio de coagulación.
  - b) Pruebas cruzadas y reserva de sangre-CCHH (2-3 unidades).
  - c) Radiología: Tórax, TC/ECO abdominal, RM pélvica, ECO endorrectal, etc.
  - d) ECG.
  - e) Consulta preanestésica.
  
- 2.- DIETA:

Día previo a intervención quirúrgica: Dieta líquida sin residuos en la comida y cena dieta absoluta desde las 24 horas.
  
- 3.- PREPARACIÓN DE COLON:

Se aplicará enema de limpieza al ingreso.
  
- 4.- CORTE DE VELLO  
Desde mamilas hasta tercio superior de ambos muslos incluyendo pubis. Se realizará lo más cerca posible de la intervención a poder ser una hora antes) y será revisado por enfermería.
  
- 5.- LAVADO GENERAL:

El día de la intervención se duchará insistiendo en ombligo y pliegues.
  
- 6.- MEDICACIÓN:
  - a) En pacientes de riesgo (cardiopatía, nefropatía etc.) y por indicación médica, se canalizará vía venosa el día anterior y se pasarán 1000 cc. de suero glucosalino en 24 horas.
  - b) Protección gastroduodenal: Omeprazol (IBP) 1 comprimido VO la noche antes de la intervención (21 horas).
  - c) Profilaxis TVP: Heparina bajo peso molecular (HBPM) Bemiparina 3500 UI: Hibor® 3500 UI, la noche antes de la intervención quirúrgica. Valorar vendaje de extremidades inferiores.
  - d) Loracepam 1 comprimido SL a las 23 horas.
  - e) Profilaxis antibiótica: Metronidazol 500 mgr + Cefuroxima 1500 mg en quirófano. En Alérgicos a aminoglucósidos: Ceftriaxona 2 gr IV + Metronidazol 500 mg IV.
  
- 7.- Antes de bajar a quirófano retirar: ropa interior, prótesis dentales, gafas, lentillas, joyas, horquillas y esmalte de uñas.
  
- 8.- Sonda nasogástrica sólo si hay prescripción facultativa.

### III.2.1.3.- Técnica Quirúrgica Laparoscópica

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 abdominal<sup>468-470</sup>. Sin embargo, la técnica laparoscópica presenta algunas variaciones entre los diferentes grupos por lo que hemos considerado oportuno desarrollarla de una forma más pormenorizada. 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 Enseal<sup>®</sup> Tissue Sealer Device<sup>®</sup> de 5 mm. y de 35 cm. de longitud conectado a un generador de radiofrecuencia G11 (ambos de Ethicon Endosurgery-Johnson and Johnson) o de LigaSure Atlas<sup>™</sup> Hand Switching Laparoscopic Instrument de 10 mm. ó 5 mm. y de 37 cm. de longitud conectado a un ForceTriad<sup>™</sup> Energy Platform (ambos de Covidien<sup>™</sup>).

#### 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<sup>®</sup> Stapler Echelon Flex<sup>™</sup> 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<sup>®</sup> Applied Medical<sup>®</sup>) por minilaparotomía a demanda (minilaparotomía subcostal derecha o media periumbilical). Resección de la pieza y anastomosis extraabdominal mecánica laterolateral funcional (Powered Endopath<sup>®</sup> Stapler Echelon Flex<sup>™</sup> 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<sup>®</sup>) 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.

### **III.2.1.4.- Técnica Anestésica<sup>21</sup>**

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 ASA<sup>461, 471</sup>. 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.

### **III.2.1.5.- Estudio anatomopatológico**

Todos los datos del estudio anatomopatológico han sido referentes a la pieza quirúrgica obtenida tras realizar la resección del cáncer de colon y se ha realizado de forma sistemática siguiendo un protocolo macro y microscópico.

Dentro de la descripción macroscópica el informe final incluye el tipo de espécimen, dimensiones, descripción macroscópica del tumor, localización anatómica, tamaño del tumor (dimensión máxima), configuración macroscópica, nivel macroscópico de invasión en profundidad, distancia a los márgenes de resección, ganglios linfáticos regionales y no regionales aislados de la pieza o remitidos por separado.

La descripción microscópica incluye el análisis histológico y se expone de una forma detallada más adelante.

### III.2.1.6.- Seguimiento Postoperatorio

El seguimiento de los pacientes tiene por objetivo detectar recidivas del tumor que puedan ser susceptibles de rescate terapéutico o la aparición de un nuevo CCR. Con la finalidad de detectar lo más precozmente posible la posibilidad de recidiva tumoral y así proceder a su tratamiento, en nuestro hospital se define como opción de consenso la realización de controles al alta de forma paralela y coordinada por los servicios de Cirugía General y del Aparato Digestivo y el Servicio de Oncología del hospital. En todos los pacientes se realiza un seguimiento ambulatorio al mes y a los 3 meses tras la cirugía, a partir del primer año cada 3-6 meses durante los 3 primeros años, y posteriormente un control anual de forma indefinida con un protocolo prospectivo que incluye controles clínicos (anamnesis y exploración física), controles analíticos (pruebas de función hepática, valores de CEA y CA 19.9, etc.) y pruebas de imagen torácica y abdominal (TC toracoabdominopélvica alternada con una ecografía simple y una radiografía de tórax). Adicionalmente, cada 1 ó 2 años se realiza control endoscópico del colon. En caso de no acudir a la cita fijada, se realizó un contacto telefónico con el oncólogo y el paciente<sup>21, 22, 66, 472-474</sup>. En nuestro estudio, no se perdió durante el periodo de seguimiento del estudio a ningún paciente.

El protocolo de seguimiento en nuestro grupo sigue el siguiente esquema\*:

|                          | 3 meses | 6 meses | 12 meses | 18 meses | 24 meses | 36 meses | 48 meses | 60 meses |
|--------------------------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| <b>CEA</b>               | X       | X       | X        | X        | X        | X        | X        | X        |
| <b>Colonoscopia</b>      |         |         | X        |          |          |          | X        |          |
| <b>TC</b>                |         | X       | X        |          | X        | X        |          | X        |
| <b>Ecografía</b>         |         |         |          | X        |          |          | X        |          |
| <b>Radiografía tórax</b> |         |         |          | X        |          |          | X        |          |

\*Fuente: Elaboración propia a partir del documento creado en Microsoft Office Word 2003® para Microsoft Office Access 2003® Windows XP® con número de serie 00-059-0200-92200529. Unidad de Cirugía Coloproctológica. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

### III.2.1.7.- Tratamiento quimioterápico adyuvante a la resección del cáncer de colon en estadio II<sup>1-16, 21, 182, 242, 273, 320, 323-338</sup>

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 timidilato 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 III-IV excepto aquellos que tengan IM (inestabilidad de microsátelites), tumores T4, 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 5-FU/leucovorina en 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.

## III.2.2.- METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

### III.2.2.1.- Parámetros analizados. Codificación de datos

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 **44 variables**. Se realizó una ficha en soporte informático en la se recogen datos básicos del paciente, datos clínicos y analíticos que posteriormente evaluaremos y que se encuentran reunidas bajo **6 apartados fundamentales**:

- A. DATOS DE FILIACIÓN/COMORBILIDAD DEL PACIENTE**
- B. DATOS DE LA RESECCIÓN DEL CÁNCER DE COLON EN ESTADIO II**
- C. DATOS DEL SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO A CORTO PLAZO**
- D. QT ADYUVANTE/POSTCOLECTOMÍA**
- E. DATOS DEL SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO A LARGO PLAZO**
- F. DATOS DEL ANÁLISIS HISTOLÓGICO DEL CÁNCER DE COLON EN ESTADIO II**

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).

La recogida de datos ha sido metódica y exhaustiva, constituyendo una ficha Microsoft® Office Excel 2009 para Windows 7 Ultimate® y Microsoft® Office Excel 2008 para Mac® que se expone a continuación. Esta ficha tabula todas las variables que se van a estudiar, según los parámetros recogidos en los distintos tipos de celdas. Las **44 variables** en estudio se distribuyeron de la siguiente manera:



**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**<sup>461, 471</sup>
  - *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 CC**
  - *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 abordaje**<sup>11</sup>
  - *Laparotomía: 0*
  - *Laparoscopia: 1*
5. **Conversión**
  - *No: 0*
  - *Sí: 1*

Hemos definido como **conversión**<sup>207, 209, 212, 214-216</sup> 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<sup>1, 4</sup>, 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 DEL SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO A CORTO PLAZO

### 1. Complicaciones postoperatorias\*

- No: 0
- Menores (grados I y II de la Clasificación de Clavien y Dindo): 1
- Mayores (grados III y IV de la Clasificación de Clavien y Dindo): 2

### 2. Mortalidad postoperatoria-“exitus” (grado V de la Clasificación de Clavien y Dindo)

- No: 0
- Sí: 1

### 3. Estancia media\*\* (días) (excluyendo “exitus”)

Consideramos **complicaciones postoperatorias** a aquellas acontecidas durante los 90 días siguientes a la realización de la resección del CC y definidas por la *Clasificación de Clavien y Dindo* en 2009<sup>475</sup>. Hemos considerado como **complicaciones “mayores”** (grados III y IV de la *Clasificación de Clavien y Dindo*), a aquellas que requieren actuaciones quirúrgicas, endoscópicas y/o radiológicas (grados III de la *Clasificación de Clavien y Dindo*) y a las que presentan riesgo vital para el paciente y precisan de manejo en unidad de cuidados intensivos-UCI (grados IV de la *Clasificación de Clavien y Dindo*)<sup>20-22, 66, 68-71, 414, 417, 419, 427, 430, 431</sup>. Hemos considerado como **complicaciones “menores”** (grados I y II de la *Clasificación de Clavien y Dindo*), a aquellas que condicionan un cambio en el seguimiento postoperatorio normal sin necesidad de tratamientos quirúrgicos, endoscópicos e intervencionismo radiológico pudiendo requerir de tratamiento farmacológico (incluida transfusión sanguínea y/o nutrición parenteral)<sup>20-22, 66, 68-71, 414, 417, 419, 427, 430, 431</sup>.

\* En los casos de cáncer de colon-CC para determinar la tasa de dehiscencia de anastomosis se han excluido los pacientes en los que se realizó una intervención tipo Hartmann dado que son intervenciones que no implican una anastomosis intestinal.

\*\* Para la valoración de la estancia media hospitalaria se han tenido en cuenta tanto los días de ingreso en la sala de hospitalización (planta) como los días de ingreso en la unidad de reanimación-REA o/y unidad de cuidados intensivos-UCI. De igual modo, sólo se han tenido en cuenta los días correspondientes al ingreso por la intervención del CC y no los días correspondientes al/a los reingreso/s del postoperatorio inmediato (90 días tras la intervención quirúrgica del CC)<sup>20-22, 66, 414, 417-427</sup>.

**D. QT ADYUVANTE/POSTCOLECTOMÍA**

1. **QT adyuvante postcolectomía**<sup>275</sup>
  - *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*

**E. DATOS DEL SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO A LARGO PLAZO**

1. **Recidiva hepática**
  - *No: 0*
  - *Sí: 1*
2. **Recidiva extrahepática\***
  - *No: 0*
  - *Sí: 1*
3. **Fecha del diagnóstico de las MH y/o metástasis extrahepáticas\*\***
4. **CEA al diagnóstico de las MH y/o metástasis extrahepáticas (ng/ml)**
5. **Hepatectomía**
  - *No: 0*
  - *Sí: 1*
6. **Fecha de la hepatectomía**
7. **Resección de las metástasis extrahepáticas**
  - *No: 0*
  - *Sí: 1*
8. **Fecha resección de las metástasis extrahepáticas**

---

\* Incluye tanto la enfermedad extrahepática detectada preoperatoriamente a través de pruebas de imagen, como la detectada de forma intraoperatoria, que no había sido diagnosticada previamente<sup>21, 22, 66</sup>.

\*\* Consideramos fecha del diagnóstico de las metástasis hepáticas y/o metástasis extrahepáticas a la fecha de realización de la TC toracoabdominopélvica según protocolo seguimiento postoperatorio que actualmente se aplica en la clínica diaria a todos los pacientes intervenidos de CCR<sup>21, 22, 66</sup>.

9. Meses desde la colectomía/diagnóstico de MH y/o metástasis extrahepáticas
10. Concomitancia o sincronidad de las MH con las metástasis extrahepáticas
  - No: 0
  - Sí: 1
11. Localización de las metástasis extrahepáticas<sup>§</sup>
  - Pulmón: 0
  - Peritoneo: 1
  - Ovario: 2
  - Ósea: 3
  - Cerebro: 4
12. Fecha última consulta
13. Supervivencia global
  - No: 0
  - Sí: 1
14. Supervivencia global específica del cáncer o SGEC (Disease Specific Survival-DFS)
  - No: 0
  - Sí: 1
15. Fecha del “*exitus*” (excluyendo “*exitus*” del postoperatorio inmediato a 90 días)
16. Supervivencia libre de enfermedad o SLE (Disease Free Survival-DFS)
  - No: 0
  - Sí: 1

La **supervivencia global** se definió desde la fecha de la cirugía del CC hasta la de la última revisión clínica en consulta o el fallecimiento<sup>20-22, 32, 33, 66, 414</sup>. La **supervivencia global específica del cáncer** se definió desde la fecha de la cirugía del CC hasta la del fallecimiento por causa relacionada directamente con el cáncer (recurrencia hepática o extrahepática de la enfermedad)<sup>1, 4, 12, 13, 343, 344, 432-434</sup>. La **supervivencia libre de enfermedad** se objetivó desde la fecha de la cirugía del CC, hasta la de la última revisión clínica en consulta en la cual el paciente no presentó recidiva del CCR, hepática y/o extrahepática, enfermedad residual o progresión de la enfermedad a ningún nivel, en base a los resultados de la última prueba de imagen (TC, ECO, etc.) y/o analítica (marcadores tumorales, etc.). Para analizar la supervivencia libre de enfermedad, se ha tomado como referencia la primera colectomía del cáncer de colon en estadio II, y se han considerado como pacientes no libres de enfermedad, a todos aquellos que fueron diagnosticados de recidiva hepática y/o extrahepática resecaados o no y que permanecieran vivos en el momento de corte final del estudio<sup>1, 4, 11, 20-22, 32, 33, 66, 414</sup>.

---

<sup>§</sup> Los pacientes con recurrencia colorrectal no se consideran como pacientes con evolución de la enfermedad de estadio II a IV dado que la recurrencia colorrectal sin presencia de afectación metastásica a otro nivel en la, TC, RM o PET-TC no se considera estadio IV de la enfermedad.

## F. DATOS ANÁLISIS HISTOLÓGICO DEL CÁNCER DE COLON EN ESTADIO II\*

1. **Invasión tumoral en profundidad** (T de la clasificación TNM del cáncer de colon, AJCC/UICC, 2010)<sup>¶</sup>
  - T3: 0
  - T4: 1
2. **Número de nódulos linfáticos resecaados** (con estadiaje N0 en la clasificación TNM del cáncer de colon, AJCC/UICC, 2010)<sup>¶</sup>
3. **Mínimo margen longitudinal de resección tumoral (mm.)**
4. **Tipo histológico del tumor**
  - *Adenocarcinoma convencional*: 0
  - *Adenocarcinoma mucinoso (coloide)*: 1
  - *Otros (incluye adenocarcinoma micropapilar, cribiforme, células en anillo de sello)*: 2
5. **Grado histológico de diferenciación tumoral**
  - *Bajo grado (Bien-Medianamente diferenciado)*: 0
  - *Alto grado (Poco diferenciado-Indiferenciado)*: 1
6. **Patrón de crecimiento en la periferia tumoral (características del margen tumoral)**
  - *Infiltrante*: 0
  - *Expansivo*: 1
7. **Invasión linfo-vascular**
  - *No*: 0
  - *Sí*: 1
8. **Invasión perineural**
  - *No*: 0
  - *Sí*: 1
9. **Tumor Budding (zonas germinales de desdiferenciación focal periférica tumoral)**
  - *Bajo grado*: 0
  - *Alto grado*: 1
10. **Estroma peritumoral desmoplásico**
  - *No marcado*: 0
  - *Marcado*: 1

\* Los datos del análisis histológico del cáncer de colon en estadio II, son referentes a la pieza quirúrgica obtenida tras realizar la primera resección de colon y no a la recurrencia colorrectal. En el caso de tumores sincrónicos, hay que recordar que se deben estudiar ambas neoplasias como tumores independientes y hemos seleccionado el tumor con mayor gradación histopatológica<sup>7</sup>.

<sup>¶</sup> Desde 2004 hemos empleado la clasificación TNM según la American Joint Committee on Cancer-American Cancer Society 6th ed. Green FL et al. *Part III: Digestive System. Colon and Rectum*. Green FL et al editors. 2002. New York, NY: Springer-Verlag, 2002. p. 113-124. Sin embargo, desde 2010 hemos reproducido la de la AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed.: *Colon and rectum*. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. editors. New York, NY: Springer-Verlag, 2010. p. 143-164<sup>21, 22, 66</sup>.

Como se ha comentado anteriormente, todos los datos del estudio anatomopatológico han sido referentes a la pieza quirúrgica obtenida tras realizar la primera resección del cáncer de colon en estadio II y se ha realizado de forma sistemática siguiendo un protocolo macro y microscópico. En el caso de tumores sincrónicos, hay que recordar que se deben estudiar ambas neoplasias como tumores independientes.

Para minimizar sesgos o discrepancias en las observaciones<sup>22, 315, 454</sup>, el mismo patólogo fue quien revisó sistemáticamente y de forma retrospectiva<sup>22, 32, 33, 315, 316, 455-457</sup> la totalidad de las muestras. Además, el patólogo no tuvo información sobre los datos clínicos del paciente, ni de los resultados en cuanto a supervivencia y recurrencia de la enfermedad<sup>22, 315, 456</sup>.

La **descripción macroscópica** se ha comentado con anterioridad. Es conveniente que las piezas de colectomía por tumor se remitan en fresco al servicio de anatomía patológica en el menor tiempo posible desde la extracción, a ser posible en menos de 30 min. De esta manera se garantiza la integridad de los tejidos de la muestra. Se procederá entonces a la criopreservación del tejido tumoral y no tumoral para poder incluirlo en el banco de tumores y realizar los estudios moleculares necesarios, garantizando en todo momento el correcto manejo de la pieza quirúrgica.

La **descripción microscópica** se basa en análisis histológico convencional<sup>22, 32, 33, 315, 316, 455-457</sup> de la pieza de resección y se ha realizado mediante fijación en parafina del tejido con paraformaldehído (PFA) al 4% durante al menos 24 horas y posterior tinción con hematoxilina eosina<sup>22, 32, 33, 152, 162, 249, 315, 454-457, 459, 476, 477</sup>. Hemos realizado cortes desde el centro hasta la periferia de la lesión con un grosor de 5 mm<sup>22, 152, 315, 316, 455, 456, 476-478</sup>, seleccionando cortes de todas las áreas macroscópicamente significativas<sup>‡</sup>. Las muestras se han tomado en el punto de máxima penetración del tumor y también se han tomado muestras de la zona de transición entre el tumor y la pared no tumoral, así como del peritoneo visceral de la zona tumoral. En todas las muestras representativas se pudo diferenciar: componente del tumor superficial, zona profunda y mucosa sana adyacente al tumor. Hemos empleado un microscopio óptico convencional multilente Carl Zeiss Axioskop 40<sup>®</sup> (×25, ×40, ×100, ×400 y ×1000 aumentos)<sup>22, 152</sup>.

---

<sup>‡</sup> Respecto de los datos obtenidos del análisis histológico, sobre la totalidad de los pacientes de nuestra serie (n=147), por diferentes razones técnicas (como insuficiente material representativo, defecto de procesamiento, etc.), en 21 muestras nos hemos encontrado con algún dato histológico faltante<sup>22, 32, 33, 152</sup>. Estos pacientes han sido incluidos en el estudio a sabiendas de que no se disponía de la información completa relativa a todos los marcadores. De tal forma que solo se ha podido realizar una evaluación parcial de los mismos<sup>32, 33</sup>.

Es también conveniente preservar en parafina una muestra de la mucosa cólica sana, ya que permite el diagnóstico histológico de las lesiones precursoras y se dispone de material parafinado de tejido no tumoral del paciente.

La **invasión tumoral en profundidad**<sup>2, 4, 5, 7, 11, 274</sup> (T de la clasificación TNM<sup>§</sup> del cáncer de colon, AJCC/UICC, 2010) hace referencia al nivel máximo de invasión del tumor en profundidad (de las tres medidas tridimensionales recogidas) descrito en el examen macroscópico de la pieza de resección colónica<sup>32, 33</sup>. Hemos clasificado al tumor como **T3** cuando atraviesa la muscular propia e invade la subserosa o los tejidos pericólicos no recubiertos por el peritoneo. Si la extensión extramural es  $\leq 5$  mm se considera T3ab y si es  $>5$  mm se considera T3cd<sup>282¶</sup>. Hemos clasificado al tumor como **T4** cuando perfora el peritoneo visceral (T4a) o invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras (T4b). La invasión directa en T4 incluye macroscópicamente la infiltración a otros órganos o estructuras o la invasión de otros segmentos del tracto colorrectal, por ejemplo, invasión del colon sigmoide por un carcinoma del ciego.

En referencia al **número de ganglios-nódulos linfáticos loco-regionales resecados**, es necesario examinar un mínimo de 12 ganglios<sup>1, 2, 4, 7, 10, 12, 13, 15, 273-275</sup> linfáticos para establecer el estadio del cáncer de colon. Los pacientes con estadio II y que tienen N0 pero se han examinado menos de 12 ganglios deben ser considerados de alto riesgo (estadificación subóptima). Se recomienda el estudio de 12 ganglios linfáticos, pero el número de ganglios recuperados en una resección depende de varios factores: de la técnica quirúrgica, del tamaño de la pieza y de factores del paciente (edad, variaciones anatómicas), así como de la intensidad de la búsqueda. Son más difíciles de identificar en pacientes obesos o ancianos. Estas han sido las razones por las que se han cuantificado de inicio sin utilizar ningún punto de corte concreto. Puesto que se ha observado que con frecuencia se encuentran metástasis de CC en ganglios linfáticos pequeños ( $<5$  mm. de diámetro) se requiere una búsqueda intensiva en la pieza operatoria. Si se identifican menos de 12 ganglios se debería reexaminar la pieza con o sin técnicas de aumento.

Se ha definido como ganglios linfáticos positivos (y por tanto pacientes excluidos del estudio por no tener un estadio II) a las estructuras glandulares neoplásicas de localización subcapsular o bien tejido glandular neoplásico ocupando y desestructurando

§ El prefijo “p” en la clasificación TNM significa estadificación patológica del cancer colon.

¶ Una propuesta de subdivisión de pT3 según el tumor invadiese menos de 1 mm. más allá de la muscular propia (pT3a), de 1 a 5 mm. (pT3b), entre 5 y 15 mm. (pT3c) y más de 15 mm. (pT3d) fue apoyada por el Colegio Americano de Patólogos (en su protocolo para el estudio de los carcinomas de colon y recto)<sup>282</sup>. Se hacía especial hincapié en los 5 mm. como punto de corte de mayor interés pronóstico (pT3ab frente a pT3bc).

parcial/completamente el parénquima ganglionar, con o sin presencia de rebasamiento capsular<sup>32, 33</sup>. Cualquier nódulo tumoral en el tejido adiposo sin evidencia de tejido linfoide residual deberá ser considerado como un ganglio linfático regional metastásico siempre que tenga la forma y las irregularidades de contorno de un nódulo linfático<sup>32, 33</sup>. La regionalidad de los ganglios depende de la localización anatómica del tumor<sup>2, 32, 33</sup>. Tumor en válvula ileocecal/Ciego: ganglios cecales anteriores, posteriores, ileocólicos y cólicos derechos. Colon ascendente: ileocólicos, cólicos derechos y cólicos medios. Ángulo hepático: cólicos derechos y cólicos medios. Colon transverso: cólicos medios. Ángulo esplénico: cólicos medios, izquierdos, mesentéricos inferiores. Colon descendente: cólicos izquierdos, mesentéricos inferiores, sigmoides. Colon sigmoide: mesentéricos inferiores, recto-sigmoides superiores, mesentéricos sigmoides. Los ganglios linfáticos no regionales se clasificarán como metástasis (pM1). Estos ganglios se deberán remitir por separado, especificando su localización. Los ganglios de las cadenas ilíaca externa e ilíaca primitiva no se consideran regionales en ninguna localización, y su invasión tumoral se clasifica como metástasis a distancia (M1). Los nódulos tumorales aislados en la grasa pericólica en los que no se identifican restos de ganglio linfático en el examen histológico, se incluirán en la categoría N si son de contorno liso y redondeado. Si son de contorno irregular se considerarán extensión extramural discontinua del tumor primario y se asignarán a la categoría T.

La descripción del **mínimo margen de resección** respecto del borde de avance tumoral medido en mm, es una constante dentro del estudio histológico de la literatura actual<sup>2, 5, 12, 13</sup>. El margen de resección en el cáncer de colon hace referencia al margen longitudinal. Un margen proximal o distal de 50 mm (5 cm.) minimiza el riesgo de recidiva local por lo que hemos considerado esta distancia como un margen oncológico aceptable<sup>32, 33</sup>.

Para determinar el **tipo histológico tumoral**<sup>4, 7, 10, 20, 22, 32, 33, 152</sup> hemos utilizado la clasificación de la OMS<sup>32, 33</sup> basándonos en la nomenclatura médica sistematizada de enfermedades según la codificación SNOMED-Systematized Nomenclature of Medicine<sup>479</sup>§. En nuestro estudio, en base a la prevalencia de unos tipos y extremada rareza de otros, hemos reducido la clasificación a el adenocarcinoma usual o convencional (código SNOMED M88140/3) y el adenocarcinoma mucinoso (coloide) cuando el componente mucinoso constituía más del 50% del tumor (código

§ La codificación SNOMED-Systematized Nomenclature of Medicine utiliza 5 dígitos numéricos. La morfología está clasificada en grupos y cada grupo comparte los dos primeros dígitos. El SNOMED reserva los dígitos entre M-80000 y M-99800 para las neoplasias y el M-99900 y sus diferentes códigos de comportamiento para codificar las neoplasias sin confirmación anatomopatológica. El último dígito de la morfología representa el código de comportamiento: /0 Benigno; /1 Incierto si benigno o maligno o bajo potencial de malignidad; /2 Carcinoma "in situ" (no infiltrante); /3 Maligno de localización primaria; /6 Maligno de localización secundaria o metastásica; /9 Maligno, incierto si la localización es primaria o metastásica. Puede añadirse un sexto dígito para el grado de diferenciación del tumor<sup>479</sup>.



SNOMED M88480/3)<sup>32, 33</sup>. Además, se han considerado los adenocarcinomas de alto grado *per se* como el micropapilar (presencia de pequeños agregados de células tumorales sin estroma interpuesto, que recuerda a canales linfáticos. Ha sido descrita también en cáncer de mama y vejiga. Este patrón puede ser visto como un componente diferenciado dentro de un carcinoma de colon convencional)<sup>33</sup>; comedo-cribiforme (presencia de glándulas grandes compuestas a su vez por glándulas pequeñas de patrón cribiforme con necrosis central, similar al observado en mama)<sup>32, 33</sup>; y células en anillo de sello (presencia de células con una gran vacuola de mucina que ocupa todo el citoplasma y desplaza el núcleo)<sup>32, 33</sup> (código SNOMED M88140/3)<sup>32, 33</sup>.

El **grado histológico de diferenciación tumoral**<sup>1, 2, 4, 11, 12, 15, 273, 275, 343, 344</sup>, hace referencia a la anaplasia, indiferenciación celular<sup>20, 22, 152</sup> y a su capacidad metastásica. La clasificación más admitida de los adenocarcinomas consta de cuatro grados y se basa fundamentalmente en la proporción de formación de glándulas en el tumor<sup>32, 33</sup>. **Bien diferenciado (G1)**: cuando el tumor forma >90% de glándulas; **Medianamente diferenciado (G2)**: cuando el tumor forma entre el 50% y el 90% de glándulas; **Poco diferenciado (G3)**: cuando el tumor forma <50% de glándulas; **Indiferenciado (G4)**: cuando el tumor no forma glándulas. Actualmente se recomienda estratificar en sólo dos grados (bajo y alto) dado que esta agrupación es más reproducible, reduce las variaciones de interpretación entre observadores y también tiene más peso como variable pronóstica. **Bajo grado (G1-2)**:  $\geq 50\%$  de glándulas (incluye adenocarcinoma bien/moderadamente diferenciado); **Alto grado (G3-4)**: <50% de glándulas (incluye adenocarcinoma pobremente diferenciado e indiferenciados).

Las características del margen tumoral<sup>2, 32, 33, 249</sup> en cuanto a su **patrón de crecimiento expansivo** (margen bien definido rechazando en su crecimiento por empuje a las estructuras vecinas) o **infiltrante** (crecimiento irregular que diseca y separa los elementos contiguos de los tejidos que invade), ya ha sido estudiado por nuestro grupo anteriormente<sup>20, 22, 152</sup> y este aspecto histológico del tumor representa una información pronóstica adicional. De esta última forma se presentan al menos un 25% de los tumores, correspondiéndole al resto márgenes de tipo expansivo<sup>32, 33</sup>. Los pacientes con tumores de margen infiltrante presentan, en general, menor supervivencia que los de bordes bien definidos o expansivos y confiere a este parámetro un valor de gran relevancia para la gradación histológica de malignidad del tumor<sup>2, 13</sup>. Para algunos autores<sup>2, 13</sup>, la presencia de unos márgenes tumorales infiltrantes conlleva una mayor incidencia de metástasis linfáticas o a distancia.

La invasión de vasos linfáticos y venosos (**invasión linfo-vascular**)<sup>1-4, 6, 7, 10-12, 15, 273, 343, 344</sup> se ha definido como la presencia de celularidad neoplásica por fuera de la capa muscular atravesando la pared vascular o adherida a la capa endotelial, tanto de vasos sanguíneos como linfáticos localizados más allá de la pared muscular intestinal<sup>32, 33</sup>. Se ha especificado si se trata de vasos venosos intra o extramurales en relación a la pared muscular intestinal. Se ha comprobado que la invasión de vasos venosos extramurales es un factor pronóstico negativo y su presencia, aunque no significa de forma inevitable diseminación metastásica, sí se correlaciona con una mayor frecuencia de ésta<sup>32, 33, 343, 344</sup>. La diseminación vascular vía linfática o sanguínea puede ocurrir en una fase temprana de la historia natural y, por tanto provocar una afectación ganglionar linfoide y enfermedad diseminada<sup>2, 4, 11, 12</sup>. La afectación de venas y vénulas que son tributarias de la vena porta en el colon contribuyen a una diseminación hematógena. La **invasión perineural** se ha definido como la presencia de permeación del perineuro de estructuras nerviosas por células neoplásicas<sup>32, 33</sup>. La invasión perineural ha sido un factor de mal pronóstico para predecir la supervivencia así como la invasión de linfovascular<sup>1, 4, 5</sup>.

El **“Tumor Budding”** (“brotes” o “yemas” o “gemaciones” celulares tumorales) hace referencia a las zonas de desdiferenciación en la periferia del tumor<sup>442</sup>. Estos grupos tumorales infiltrantes están constituidos por escasas células con franca atipia o células tumorales aisladas inmersas en el estroma del borde de avance del tumor. La presencia de estos grupos tumorales (“buds”) se ha asociado a un comportamiento agresivo en diferentes tipos de cáncer como el de pulmón, páncreas y esófago<sup>354, 435, 480</sup>. En cuanto al CCR, el “tumor budding” predice metástasis ganglionares o riesgo de recurrencia en el CCR<sup>32, 180, 319, 348, 352-357, 359-363, 435-442</sup>. Nos hemos basado en la definición inicialmente propuesta por Jass et al<sup>441</sup> en 1987 y que considera como “yemas” tumorales a las células aisladas o grupos con menos de 10 células tumorales desdiferenciadas en el borde invasivo de avance tumoral. Esta misma definición es seguida por otros autores de la bibliografía (Hase et al<sup>436</sup>, 1993; Morodomi et al<sup>437</sup>, 1989; Ueno et al<sup>438, 439</sup>, 2002; Jass et al<sup>185</sup> y Tanaka et al<sup>435</sup>, 2003; Prall et al<sup>180, 440</sup>, 2007; Nakamura et al<sup>348</sup>, 2008; Suzuki et al<sup>362</sup> y Wang et al<sup>363</sup>, 2009; Hayes et al<sup>361</sup> y Zlobec et al<sup>355, 356</sup>, 2010; Lugli et al<sup>359</sup> y Khanh et al<sup>360</sup>, 2011; Oshiro et al<sup>357</sup>, Grizzi et al<sup>354</sup> y Betge et al<sup>319</sup>, 2012; Horcic et al<sup>352</sup> y Karamitopoulou et al<sup>353</sup>, 2013). Al igual que Nakamura et al<sup>348</sup>, nosotros hemos considerado dos grados de “tumor budding”. **Bajo grado:** ausencia total o presencia de “yemas” tumorales infiltrantes en menos del 30% del margen invasivo tumoral; **Alto grado:** presencia de “yemas” tumorales infiltrantes (formación de gemaciones o pequeños grupos de menos de 10 células sin formar glándulas) en más de 30% del frente de avance.

La gran mayoría de los adenocarcinomas crean una reacción inflamatoria y desmoplásica del estroma circundante (**estroma peritumoral desmoplásico**)<sup>13, 32, 33, 443-453</sup>, es particularmente prominente en los bordes del tumor, y da la característica consistencia firme de estos carcinomas. La mayoría de las células inflamatorias acompañantes son linfocitos T, B, células plasmáticas, dendríticas e histiocitos<sup>443, 444</sup>. Nosotros lo hemos definido como la formación de tejido fibroso “nuevo”, compuesto por haces de colágeno y fibroblastos, que rodea las estructuras glandulares neoplásicas, presente sobre todo en el frente de infiltración. La inducción por parte del tumor de una respuesta estromal esclerótica (fibrosis peritumoral desmoplásica) es un factor pronóstico adverso<sup>445</sup> y se ha asociado a un grado histológico menos diferenciado<sup>32</sup>. Hemos considerado dos grados de estroma peritumoral desmoplásico. **No marcado:** menos del 25% de estroma peritumoral desmoplásico; **Marcado:** más del 25% de estroma peritumoral desmoplásico.

### III.2.2.2.- Programa y estudio estadístico

Todos los resultados se han registrado en una ficha personal e introducidos en una base de datos<sup>20-22, 66, 414, 481</sup> creada con el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS®) versión 15.0 para Windows 7 Ultimate®\*.

La redacción y confección del presente estudio se ha realizado siguiendo las recomendaciones del Consejo de Editores de Biología<sup>20-22, 66, 414, 481, 482</sup>.

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 diferenciando las cuantitativas de las cualitativas y posteriormente como variables independientes, para obtener así, el estudio estadístico inferencial, utilizando el correspondiente test de correlación según la naturaleza, tanto cualitativa como cuantitativa, de cada variable<sup>20-22, 66, 414, 481</sup>.

Se ha asumido un nivel de significación  $\alpha$  del 0.05, debido a que es el que mejor se adapta a las pruebas de contraste de hipótesis de la estadística inferencial en las Ciencias Biomédicas<sup>20-22, 66, 414, 481</sup> porque conjuga los riesgos antagónicos alfa y beta. Consideramos a los valores de probabilidad “ $p$ ” como estadísticamente significativos según un  $p$ valor  $p < 0.05$ <sup>20-22, 66, 414, 481</sup>.

Respecto a las variables cuantitativas se ha obtenido una descripción de todas ellas mediante el cálculo de la medida de tendencia central (media [X] o mediana [Me]) y su medida de dispersión correspondiente (desviación típica [DT] o recorrido intercuartílico [RI]) con un intervalo de confianza del 95%<sup>20-22, 66, 414, 481</sup>. 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<sup>20-22, 66, 414, 481</sup>. Si la variable cuantitativa sigue una distribución “normal” ( $p$ valor  $p > 0.05$ ) hemos utilizado como medida de tendencia central la media [X] y como medida de dispersión la desviación típica [DT]. Si la variable cuantitativa sigue una distribución no “normal” ( $p$ valor  $p < 0.05$ ) hemos utilizado como medida de tendencia central la mediana [Me] y como medida de dispersión el recorrido intercuartílico [RI]. Para las variables cualitativas, se han calculado sus valores absolutos de frecuencias, así como sus porcentajes<sup>20-22, 66, 414, 481</sup>.

---

\*Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS®) versión 15.0 (Octubre 2007) para Windows 7 Ultimate® (2009 SPSS Inc©. Headquarters, 233 S. Wacker Drive, 11th floor. Chicago, Illinois 60606. SPSS Inc. All Rights Reserved) con licencia de uso 3736243792.

En cuanto a la estadística inferencial, para la comparación entre variables cuantitativas con una distribución “normal” se ha utilizado cuando la comparación fue entre dos medias, el Test T de Student-Fisher (si la prueba de Levene de calidad de varianzas tiene un *p*valor  $p > 0.05$ , asumimos el *p*valor de las varianzas iguales y en caso contrario con un *p*valor  $p < 0.05$  asumimos el *p*valor de las varianzas diferentes)<sup>20-22, 66, 414, 481</sup>; y cuando la comparación fue entre más de dos medias, utilizamos el análisis de la varianza-ANOVA (asumiendo el *p*valor de la asociación lineal por lineal)<sup>20-22, 66, 414, 481</sup>. En aquellas comparaciones entre variables cuantitativas con distribución no “normal”, hemos utilizado las pruebas U de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis respectivamente, como pruebas no paramétricas<sup>20-22, 66, 414, 481</sup>. Respecto a las variables cualitativas, las comparaciones fueron sido establecidas mediante la utilización del Test de Chi cuadrado- $\chi^2$ <sup>20-22, 66, 414, 481</sup>.

Todas las variables con  $p < 0.100$ <sup>1, 20-22, 66, 78, 275, 343, 414, 417, 467, 483, 484</sup> en el análisis univariante, fueron incluidas en el análisis multivariante<sup>2, 20-22, 66, 414, 481, 485</sup> mediante un modelo de Regresión de Cox (Comparación de Supervivencias)<sup>1, 4, 11, 12, 13, 20-22, 66, 78, 275, 343, 414, 417, 467, 483, 484</sup>. Se realizó un análisis multivariante seleccionando en todos los casos la razón de riesgo de cada categoría (*Hazard ratio* [HR]), su IC del 95% y su *p*valor ( $p < 0.05$ ). El análisis multivariante correspondió a los resultados obtenidos tras el seguimiento a largo plazo en las curvas Kaplan-Meier de supervivencia global específica del cáncer (SGEC) a 5 años<sup>1, 4, 12, 13, 343, 344, 432-434</sup> en relación a cada una de las variables y dentro de la totalidad de los pacientes.

Finalmente, hay que realizar una serie de puntualizaciones sobre el estudio estadístico. Primero, debido a que en ocasiones los intervalos en variables cuantitativas agrupaban muy poca cantidad de casos, determinadas variables han sido transformadas en variables cualitativas, siguiendo a Kirby<sup>20-22, 66, 414, 481</sup>, formando intervalos, favoreciendo así la comparación con otras variables mediante el test de Chi cuadrado- $\chi^2$ <sup>20-22, 66, 414, 481</sup>. Segundo, se debe resaltar la importancia de tener en consideración una puntualización estadística, dado que, como se puede apreciar en la relación de pacientes incluidos en el estudio, todos los datos de las historias no siempre estaban completos, sobre todo aquellos de los pacientes intervenidos del CC en nuestro centro y derivados posteriormente a sus respectivos centros hospitalarios para control oncológico evitando desplazamientos innecesarios. Por este motivo, algunos de los aspectos analizados no se han estudiado sobre la totalidad de los pacientes, sino sólo sobre aquellos en los que constaban los datos<sup>20-22, 66, 414, 481</sup>.

El análisis de Kaplan-Meier<sup>486</sup> es uno de los métodos de análisis de supervivencia más empleados, donde se presentan proporciones de pacientes vivos (enfermos o no) y fallecidos durante un tiempo determinado. Cuando se analiza el efecto de un tratamiento o padecimiento en relación con el tiempo, generalmente se tienen diseños de antes/después, o de algunos puntos en el tiempo (1, 3 y 5 años después)<sup>2, 4, 5, 10, 12, 15, 20-22, 66, 68-71, 275, 414, 417, 419, 427, 430, 431</sup>. Una vez que se tiene la tabla de vida con los intervalos, se obtiene la curva mediante los valores de la columna intervalo para el eje de las  $x$ , y los valores de supervivencia para el eje de las  $y$ <sup>20-22, 66, 68-71, 275, 414, 417, 419, 427, 430, 431</sup>. La fórmula para calcularlo es compleja e implica álgebra matricial<sup>486</sup>, no obstante, casi todos los paquetes estadísticos (incluido el que manejamos en el presente estudio, Statistical Package for the Social Sciences®-SPSS® versión 15.0 para Windows XP®) incluyen esta función. Al emplear esta metodología y tener un seguimiento mínimo en los pacientes del estudio superior a 2 años y medio, hemos pretendido que las curvas de supervivencia actuarial Kaplan-Meier<sup>486, 487</sup> fuesen similares a las curvas de supervivencia actual tal y como publicó el grupo australiano de Chua et al<sup>488</sup> en 2011. La curva de supervivencia actual a 1-3-5 años se refiere a los pacientes que verdaderamente están vivos a esos intervalos de tiempo mientras que la curva de supervivencia actuarial a 1-3-5 años determinada a través del análisis Kaplan-Meier<sup>486, 487</sup>, se refiere a una estimación de la proporción de supervivientes (enfermos o no) que habría a esos intervalos de tiempo basados en el número de eventos (muertes) o pacientes fallecidos (censurados). Cuando el seguimiento o follow-up es limitado, la supervivencia actuarial no tiende a solaparse con la supervivencia actual y la identificación de los verdaderos pacientes vivos se aleja de la realidad, con lo que los resultados están demasiado sesgados<sup>488</sup>. En nuestro caso, ningún paciente se perdió en el durante el periodo de seguimiento definido en el estudio.

Para todos los trabajos informáticos se ha empleado un ordenador personal Hewlett-Packard Company Intel® Core™ 2 Duo CPU E8400, 2.99 GHz, 3.48 GB de RAM y un ordenador portátil MacBook Pro 7.1 Intel® Core™ 2 Duo Mac OS X 2.4 GHz, 4 GB de RAM. La transcripción del presente trabajo se ha realizado mediante el programa de tratamiento de textos Microsoft® Office Word 2009 para Windows 7 Ultimate® número ID del producto: 73961-640-7472555-57368 y Microsoft® Office Word 2008 para Mac® número ID del producto: 92726-496-0000007-12558. Para la confección de los gráficos se ha utilizado el programa de representación gráfica y estadístico Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS®) versión 15.0 para Windows XP® y la base de datos Microsoft® Office Excel 2009 para Windows 7 Ultimate® 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**

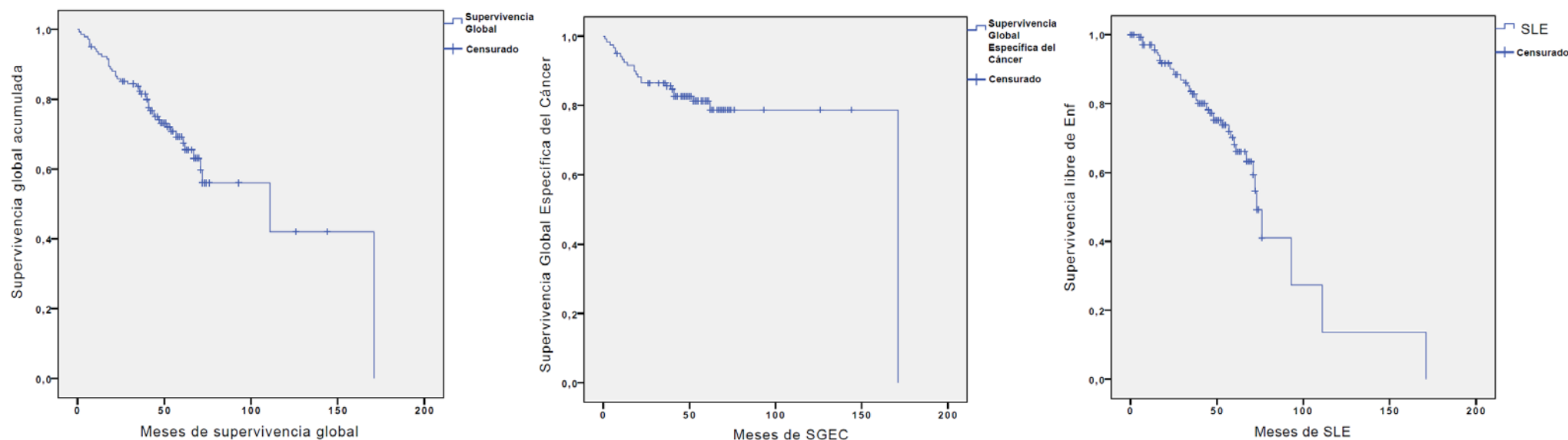
### IV.1.- CURVAS DE SUPERVIVENCIA O DE KAPLAN-MEIER.

#### SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG), ESPECÍFICA DEL CÁNCER (SGEC) Y LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE) EN PACIENTES INTERVENIDOS CON CC EN ESTADIO II<sup>¶</sup>.

|                                 | SG  |           | SGEC                                      |           | SLE                                       |           |
|---------------------------------|---|-----------|---|-----------|---|-----------|
|                                 | Seguimiento<br>Follow up<br>(meses), X±DT | 5 años, % | Seguimiento<br>Follow up<br>(meses), X±DT | 5 años, % | Seguimiento<br>Follow up<br>(meses), X±DT | 5 años, % |
| CC en estadio II (años) (n=142) | 49.5±24.4*                                | 70.8%     | 49.5±24.4*                                | 81.3%     | 45.1±23.9*                                | 70.1%     |

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

¶ Se han excluido del análisis estadístico a largo plazo de supervivencia global (SG), específica del cáncer (SGEC) y libre de enfermedad (SLE), a los 5 pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato (90 días tras la primera colectomía) (n=142).





## IV.2.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA E INFERENCIAL (variables comparadas según evolución estadio II a IV)

### IV.2.1.- FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE Y DEL CC EN ESTADIO II.

|  |  | Muestra global <sup>†</sup> | Grupo CON evolución <sup>‡</sup> | Grupo SIN evolución <sup>‡</sup> | p     |
|--|--|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------|
|  |  | Casos, n (%)                | Casos, n (%)                     | Casos, n (%)                     |       |
| <b>Factores dependientes del paciente</b>                      |  |                             |                                  |                                  |       |
| <b>Edad (años) (n=147)</b>                                     |  | 147 (72.1±11.7)*            | 43 (67.6±11.1)*                  | 99 (73.6±11.6)*                  | 0.005 |
|  | <70 años   | 49 (33.3%)                  | 22 (51.2%)                       | 27 (27.3%)                       | 0.006 |
|  | ≥70 años   | 98 (66.7%)                  | 21 (48.8%)                       | 72 (72.7%)                       |       |
| <b>Sexo (n=147)</b>  |  |                             |                                  |                                  | 0.013 |
|  | Hombre   | 83 (56.5%)                  | 31 (72.1%)                       | 50 (50.5%)                       |       |
|  | Mujer  | 64 (43.5%)                  | 12 (27.9%)                       | 49 (49.5%)                       |       |
| <b>Riesgo ASA (n=147)</b>                                      |  |                             |                                  |                                  | 0.028 |
|  | ASA 1-2  | 80 (54.4%)                  | 29 (67.4%)                       | 47 (47.5%)                       |       |
|  | ASA 3-4  | 67 (45.6%)                  | 14 (32.6%)                       | 52 (52.5%)                       |       |
| <b>Factores dependientes del tumor primario-CC</b>             |  |                             |                                  |                                  |       |
| <b>CEA al diagnóstico-preoperatorio del CC (ng/ml) (n=112)</b> |  | 112 (3.2±2.6)               | 23 (12.6±5.6)                    | 85 (6.4±1.7)                     | 0.296 |
| <b>Localización CC (n=147)</b>                                 |  |                             |                                  |                                  | 0.002 |
|  | Válvula ileocecal-ciego/ Colon ascendente-Derecho-Transverso               | 71 (48.3%)                  | 13 (30.2%)                       | 57 (57.6%)                       |       |
|  | Colon descendente-Izquierdo/Sigma  | 76 (51.7%)                  | 30 (69.8%)                       | 42 (42.4%)                       |       |
| <b>Tipo de intervención sobre el CC (n=147)</b>                |  |                             |                                  |                                  | 0.001 |
|  | Hemicolectomía derecha (incluyendo hemicolectomía derecha ampliada)        | 66 (44.9%)                  | 11 (25.6%)                       | 54 (54.5%)                       |       |
|  | Hemicolectomía izquierda/Sigmoidectomía (incluyendo intervención Hartmann) | 77 (52.4%)                  | 29 (67.4%)                       | 44 (44.4%)                       |       |
|  | Colectomía total   | 4 (2.7%)                    | 3 (7%)                           | 1 (1%)                           |       |
| <b>Tipo de abordaje (n=147)</b>                                |  |                             |                                  |                                  | 0.406 |
|  | Laparoscopia   | 40 (27.2%)                  | 11 (25.6%)                       | 29 (29.3%)                       |       |
|  | Laparotomía  | 107 (72.8%)                 | 32 (74.4%)                       | 70 (70.7%)                       |       |
| <b>Conversión (n=40)</b>                                       |  |                             |                                  |                                  | 0.180 |
|  | No   | 35 (87.5%)                  | 11 (100%)                        | 24 (82.8%)                       |       |
|  | Sí   | 5 (12.5%)                   | 0 (0%)                           | 5 (17.2%)                        |       |

\* Si la variable cuantitativa sigue una distribución “normal” hemos empleado como medida de tendencia central la media [X] y la desviación típica [DT].

† Los 5 pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato (90 días tras la primera colectomía) se han tenido en cuenta en la estadística descriptiva de la totalidad de la serie (n=147).

‡ Los 5 pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato no se tuvieron en cuenta al comparar entre sí las cohortes de pacientes que evolucionaron o no de estadio II a IV (n=142).

## IV.2.2.- FACTORES DEPENDIENTES DEL SEGUIMIENTO A CORTO PLAZO.

| Factores dependientes del seguimiento a corto plazo                                    | Muestra global <sup>†</sup> | Grupo CON evolución <sup>‡</sup> | Grupo SIN evolución <sup>‡</sup> | P     |
|--|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------|
|  | Casos, n (%)                | Casos, n (%)                     | Casos, n (%)                     |       |
| <b>Mortalidad ingreso postoperatorio</b> ( <i>Grado V de Clavien y Dindo</i> ) (n=147) |                             |                                  |                                  |       |
| <i>No</i>  | 142 (96.6%)                 |                                  |                                  |       |
| <i>Sí</i>  | 5 (3.4%)                    |                                  |                                  |       |
| <b>Morbilidad ingreso postoperatorio</b> (n=147)                                       |                             |                                  |                                  |       |
| <i>No</i>  | 59 (40.1%)                  | 21 (48.8%)                       | 38 (38.4%)                       | 0.164 |
| <i>Sí</i>  | 88 (59.9%)                  | 22 (51.2%)                       | 61 (61.6%)                       |       |
| <b>Morbilidad ingreso postoperatorio</b> (n=147)                                       |                             |                                  |                                  |       |
| <i>No</i>  | 59 (40.1%)                  | 21 (48.8%)                       | 38 (38.4%)                       | 0.640 |
| <i>Complicaciones Menores (Grados I-II de Clavien y Dindo)</i>                         | 68 (46.3%)                  | 16 (37.2%)                       | 52 (52.5%)                       |       |
| <i>Complicaciones Mayores (Grados III-IV de Clavien y Dindo)</i>                       | 20 (13.6%)                  | 6 (14%)                          | 9 (9.1%)                         |       |
| <b>Estancia Media</b> (días) (n=142)   | 142 (10±2.5)                | 43 (11.9±0.9)                    | 99 (12.9±1.4)                    | 0.676 |
| <b>Factores dependientes de la QT adyuvante</b>  |                             |                                  |                                  |       |
| <b>QT adyuvante postcolectomía</b> (n=147)   |                             |                                  |                                  |       |
| <i>No</i>  | 110 (74.8%)                 | 24 (55.8%)                       | 81 (81.8%)                       | 0.001 |
| <i>Sí</i>  | 37 (25.2%)                  | 19 (44.2%)                       | 18 (18.2%)                       |       |

<sup>†</sup> Los 5 pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato (90 días tras la primera colectomía) se han tenido en cuenta en la estadística descriptiva de la totalidad de la serie (n=147).

<sup>‡</sup> Los 5 pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato no se tuvieron en cuenta al comparar entre sí las cohortes de pacientes que evolucionaron o no de estadio II a IV (n=142).

## IV.2.3.- FACTORES DEPENDIENTES DEL ANÁLISIS HISTOLÓGICO.

| Factores Histológicos                                  | Muestra global <sup>†</sup> | Grupo CON evolución <sup>‡</sup> | Grupo SIN evolución <sup>‡</sup> | p      |
|--|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------|
|  | Casos, n (%)                | Casos, n (%)                     | Casos, n (%)                     |        |
| <b>T CCR (n=147)</b>                                   |                             |                                  |                                  |        |
| T3   | 128 (87.1%)                 | 34 (79.1%)                       | 90 (90.9%)                       | 0.049  |
| T4   | 19 (12.9%)                  | 9 (20.9%)                        | 9 (9.1%)                         |        |
| <b>Nº de ganglios linfáticos resecaados (n=147)</b>    |                             |                                  |                                  |        |
| <12  | 56 (38.1%)                  | 15 (34.9%)                       | 38 (38.4%)                       | 0.420  |
| ≥12  | 91 (61.9%)                  | 28 (65.1%)                       | 61 (61.6%)                       |        |
| <b>Mínimo margen de resección longitudinal (n=147)</b> |                             |                                  |                                  |        |
| <50 mm   | 44 (29.9%)                  | 8 (21.1%)                        | 35 (35.4%)                       | 0.077  |
| ≥50 mm   | 103 (70.1%)                 | 30 (78.9%)                       | 64 (64.6%)                       |        |
| <b>Tipo histológico (n=140)</b>                        |                             |                                  |                                  |        |
| Adenocarcinoma convencional                            | 123 (87.9%)                 | 36 (94.7%)                       | 82 (82.8%)                       | 0.068  |
| Adenocarcinoma mucinoso (coloide)                      | 17 (12.1%)                  | 2 (5.3%)                         | 15 (15.2%)                       |        |
| <b>Grado diferenciación (n=144)</b>                    |                             |                                  |                                  |        |
| Bien/ Medianamente diferenciado                        | 136 (94.4%)                 | 35 (87.5%)                       | 96 (97%)                         | 0.044  |
| Poco diferenciado/ Indiferenciado                      | 8 (5.6%)                    | 5 (12.5%)                        | 3 (3%)                           |        |
| <b>Características histológicas margen RH (n=138)</b>  |                             |                                  |                                  |        |
| Infiltrante  | 84 (60.9%)                  | 24 (63.2%)                       | 57 (60.6%)                       | 0.474  |
| Expansivo  | 54 (39.1%)                  | 14 (36.8%)                       | 37 (39.4%)                       |        |
| <b>Invasión linfo-vascular (n=140)</b>                 |                             |                                  |                                  |        |
| No   | 124 (88.6%)                 | 26 (70.3%)                       | 93 (94.9%)                       | <0.001 |
| Sí   | 16 (11.4%)                  | 11 (29.7%)                       | 5 (5.1%)                         |        |
| <b>Invasión perineural (n=138)</b>                     |                             |                                  |                                  |        |
| No   | 129 (93.5%)                 | 30 (85.7%)                       | 94 (95.9%)                       | 0.039  |
| Sí   | 9 (6.5%)                    | 5 (14.3%)                        | 4 (4.1%)                         |        |
| <b>Tumor Budding (n=129)</b>                           |                             |                                  |                                  |        |
| Bajo   | 88 (68.2%)                  | 16 (51.6%)                       | 72 (73.5%)                       | 0.023  |
| Alto   | 41 (31.8%)                  | 15 (48.4%)                       | 26 (26.5%)                       |        |
| <b>Estroma peritumoral desmoplásico (n=131)</b>        |                             |                                  |                                  |        |
| No marcado   | 76 (58%)                    | 12 (36.4%)                       | 64 (65.3%)                       | 0.004  |
| Marcado  | 55 (42%)                    | 21 (63.6%)                       | 34 (34.7%)                       |        |

<sup>†</sup> Los 5 pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato (90 días tras la primera colectomía) se han tenido en cuenta en la estadística descriptiva de la totalidad de la serie (n=147).

<sup>‡</sup> Los 5 pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato no se tuvieron en cuenta al comparar entre sí las cohortes de pacientes que evolucionaron o no de estadio II a IV (n=142).

### IV.3.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA E INFERENCIAL (variables comparadas según la utilización de QT adyuvante a la resección del CC en estadio II).

#### IV.3.1.- FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE Y DEL CC EN ESTADIO II.

|  | Muestra global <sup>†</sup> | Grupo CON QT adyuvante <sup>‡</sup> | Grupo SIN QT adyuvante <sup>‡</sup> | P      |
|--|-----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------|
|  | Casos, n (%)                | Casos, n (%)                        | Casos, n (%)                        |        |
| <b>Factores dependientes del paciente</b>                                  |                             |                                     |                                     |        |
| <b>Edad (años) (n=147)</b>   | 147 (72.1±11.7)*            | 37 (62.8±11.1)*                     | 105 (74.9±10.3)*                    | <0.001 |
| <70 años   | 49 (33.4%)                  | 24 (64.9%)                          | 25 (23.8%)                          | <0.001 |
| ≥70 años   | 98 (66.6%)                  | 13 (35.1%)                          | 80 (76.2%)                          |        |
| <b>Sexo (n=147)</b>  |                             |                                     |                                     |        |
| Hombre   | 83 (56.5%)                  | 25 (67.6%)                          | 56 (53.3%)                          | 0.094  |
| Mujer  | 64 (43.5%)                  | 12 (32.4%)                          | 49 (46.7%)                          |        |
| <b>Riesgo ASA (n=147)</b>  |                             |                                     |                                     |        |
| ASA 1-2  | 80 (54.4%)                  | 27 (73%)                            | 49 (46.7%)                          | 0.005  |
| ASA 3-4  | 67 (45.6%)                  | 10 (27%)                            | 56 (53.3%)                          |        |
| <b>Factores dependientes del tumor primario-CC</b>                         |                             |                                     |                                     |        |
| <b>CEA al diagnóstico-preoperatorio del CC (ng/ml) (n=112)</b>             | 112 (3.2±2.6)               | 20 (8.8±3.7)                        | 88 (7.5±2.1)                        | 0.775  |
| <b>Localización CC (n=147)</b>   |                             |                                     |                                     |        |
| Válvula ileocecal-ciego/ Colon ascendente-Derecho-Transverso               | 71 (48.3%)                  | 15 (40.5%)                          | 55 (52.4%)                          | 0.147  |
| Colon descendente-Izquierdo/Sigma  | 76 (51.7%)                  | 22 (59.5%)                          | 50 (47.6%)                          |        |
| <b>Tipo de intervención sobre el CC (n=147)</b>                            |                             |                                     |                                     |        |
| Hemicolectomía derecha (incluyendo hemicolectomía derecha ampliada)        | 66 (44.9%)                  | 15 (40.5%)                          | 50 (47.6%)                          | 0.756  |
| Hemicolectomía izquierda/Sigmoidectomía (incluyendo intervención Hartmann) | 77 (52.4%)                  | 22 (59.5%)                          | 51 (48.6%)                          |        |
| Colectomía total   | 4 (2.7%)                    | 0 (0%)                              | 4 (3.8%)                            |        |
| <b>Tipo de abordaje (n=147)</b>  |                             |                                     |                                     |        |
| Laparoscopia   | 40 (27.2%)                  | 8 (21.6%)                           | 32 (30.5%)                          | 0.209  |
| Laparotomía  | 107 (72.8%)                 | 29 (78.4%)                          | 73 (69.5%)                          |        |
| <b>Conversión (n=40)</b>   |                             |                                     |                                     |        |
| No   | 35 (87.5%)                  | 5 (62.5%)                           | 30 (93.8%)                          | 0.046  |
| Sí   | 5 (12.5%)                   | 3 (37.5%)                           | 2 (6.3%)                            |        |

\* Si la variable cuantitativa sigue una distribución "normal" hemos empleado como medida de tendencia central la media [X] y la desviación típica [DT].

† Los 5 pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato (90 días tras la primera colectomía) se han tenido en cuenta en la estadística descriptiva de la totalidad de la serie (n=147).

‡ Los 5 pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato no se tuvieron en cuenta al comparar entre sí las cohortes de pacientes en las que se administró o no QT adyuvante (n=142).

## IV.3.2.- FACTORES DEPENDIENTES DEL SEGUIMIENTO A CORTO PLAZO.

| Factores dependientes del seguimiento a corto plazo                                    | Muestra global <sup>†</sup> | Grupo CON QT adyuvante <sup>‡</sup> | Grupo SIN QT adyuvante <sup>‡</sup> | P     |
|--|-----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------|
|  | Casos, n (%)                | Casos, n (%)                        | Casos, n (%)                        |       |
| <b>Mortalidad ingreso postoperatorio</b> ( <i>Grado V de Clavien y Dindo</i> ) (n=147) |                             |                                     |                                     |       |
| <i>No</i>  | 142 (96.6%)                 |                                     |                                     |       |
| <i>Sí</i>  | 5 (3.4%)                    |                                     |                                     |       |
| <b>Morbilidad ingreso postoperatorio</b> (n=147)                                       |                             |                                     |                                     |       |
| <i>No</i>  | 59 (40.1%)                  | 15 (40.5%)                          | 44 (41.9%)                          | 0.522 |
| <i>Sí</i>  | 88 (59.9%)                  | 22 (59.5%)                          | 61 (58.1%)                          |       |
| <b>Morbilidad ingreso postoperatorio</b> (n=147)                                       |                             |                                     |                                     |       |
| <i>No</i>  | 59 (40.1%)                  | 15 (40.5%)                          | 44 (41.9%)                          | 0.876 |
| <i>Complicaciones Menores (Grados I-II de Clavien y Dindo)</i>                         | 68 (46.3%)                  | 19 (51.4%)                          | 49 (46.7%)                          |       |
| <i>Complicaciones Mayores (Grados III-IV de Clavien y Dindo)</i>                       | 20 (13.6%)                  | 3 (8.1%)                            | 12 (11.4%)                          |       |
| <b>Estancia Media</b> (días) (n=142)   | 142 (10±2.5)                | 37 (11.1±0.6)                       | 105 (13.1±1.4)                      | 0.383 |

<sup>†</sup> Los 5 pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato (90 días tras la primera colectomía) se han tenido en cuenta en la estadística descriptiva de la totalidad de la serie (n=147).

<sup>‡</sup> Los 5 pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato no se tuvieron en cuenta al comparar entre sí las cohortes de pacientes en las que se administró o no QT adyuvante (n=142).

## IV.3.3.- FACTORES DEPENDIENTES DEL ANÁLISIS HISTOLÓGICO.

| Factores Histológicos                                  | Muestra global <sup>†</sup> | Grupo CON QT adyuvante <sup>‡</sup> | Grupo SIN QT adyuvante <sup>‡</sup> | P      |
|--|-----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------|
|  | Casos, n (%)                | Casos, n (%)                        | Casos, n (%)                        |        |
| <b>T CCR (n=147)</b>                                   |                             |                                     |                                     |        |
| T3   | 128 (87.1%)                 | 25 (67.6%)                          | 99 (94.3%)                          | <0.001 |
| T4   | 19 (12.9%)                  | 12 (32.4%)                          | 6 (5.7%)                            |        |
| <b>Nº de ganglios linfáticos resecaados (n=147)</b>    |                             |                                     |                                     |        |
| <12  | 56 (38.1%)                  | 13 (35.1%)                          | 40 (38.1%)                          | 0.455  |
| ≥12  | 91 (61.9%)                  | 24 (64.9%)                          | 65 (61.9%)                          |        |
| <b>Mínimo margen de resección longitudinal (n=147)</b> |                             |                                     |                                     |        |
| <50 mm   | 44 (29.9%)                  | 8 (22.9%)                           | 35 (34.3%)                          | 0.147  |
| ≥50 mm   | 103 (70.1%)                 | 27 (77.1%)                          | 67 (65.7%)                          |        |
| <b>Tipo histológico (n=140)</b>                        |                             |                                     |                                     |        |
| Adenocarcinoma convencional                            | 123 (87.9%)                 | 33 (94.3%)                          | 85 (83.3%)                          | 0.247  |
| Adenocarcinoma mucinoso (coloide)                      | 17 (12.1%)                  | 1 (2.9%)                            | 16 (15.7%)                          |        |
| <b>Grado diferenciación (n=144)</b>                    |                             |                                     |                                     |        |
| Bien/ Medianamente diferenciado                        | 136 (94.4%)                 | 31 (86.1%)                          | 100 (97.1%)                         | 0.028  |
| Poco diferenciado/ Indiferenciado                      | 8 (5.6%)                    | 5 (13.9%)                           | 3 (2.9%)                            |        |
| <b>Características histológicas margen RH (n=138)</b>  |                             |                                     |                                     |        |
| Infiltrante  | 84 (60.9%)                  | 25 (71.4%)                          | 56 (57.7%)                          | 0.110  |
| Expansivo  | 54 (39.1%)                  | 10 (28.6%)                          | 41 (42.3%)                          |        |
| <b>Invasión linfo-vascular (n=140)</b>                 |                             |                                     |                                     |        |
| No   | 124 (88.6%)                 | 27 (79.4%)                          | 92 (91.1%)                          | 0.068  |
| Sí   | 16 (11.4%)                  | 7 (20.6%)                           | 9 (8.9%)                            |        |
| <b>Invasión perineural (n=138)</b>                     |                             |                                     |                                     |        |
| No   | 129 (93.5%)                 | 29 (90.6%)                          | 95 (94.1%)                          | 0.500  |
| Sí   | 9 (6.5%)                    | 3 (9.4%)                            | 6 (5.9%)                            |        |
| <b>Tumor Budding (n=129)</b>                           |                             |                                     |                                     |        |
| Bajo   | 88 (68.2%)                  | 16 (53.3%)                          | 72 (72.7%)                          | 0.046  |
| Alto   | 41 (31.8%)                  | 14 (46.7%)                          | 27 (27.3%)                          |        |
| <b>Estroma peritumoral desmoplásico (n=131)</b>        |                             |                                     |                                     |        |
| No marcado   | 76 (58%)                    | 10 (32.3%)                          | 66 (66%)                            | 0.001  |
| Marcado  | 55 (42%)                    | 21 (67.7%)                          | 34 (34%)                            |        |

<sup>†</sup> Los 5 pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato (90 días tras la primera colectomía) se han tenido en cuenta en la estadística descriptiva de la totalidad de la serie (n=147).

<sup>‡</sup> Los 5 pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato no se tuvieron en cuenta al comparar entre sí las cohortes de pacientes en las que se administró o no QT adyuvante (n=142).

## IV.4.- ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE (Modelo de regresión de Cox) POR FACTORES

### IV.4.1.- FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE Y DEL CC EN ESTADIO II<sup>¶</sup>.

|  | Casos,<br>n (%)   | ANÁLISIS UNIVARIANTE |       | ANÁLISIS MULTIVARIANTE |                     |
|--|---|----------------------|-------|------------------------|---------------------|
|  |   | SGEC                 | P     | HR*                    | IC <sub>95%</sub> * |
|  |   | 5 años, %            |       |                        |                     |
| <b>Factores dependientes del paciente</b>                      |   |                      |       |                        |                     |
| <b>Edad (años) (n=142)</b>                                     |   |                      |       |                        |                     |
|  | <70 años  | 49 (34.5%)           | 78.5% | 0.732                  |                     |
|  | ≥70 años  | 93 (65.5%)           | 84.3% |                        |                     |
| <b>Sexo (n=142)</b>  |   |                      |       |                        |                     |
|  | Hombre  | 81 (57%)             | 78.9% | 0.180                  |                     |
|  | Mujer   | 61 (43%)             | 85.4% |                        |                     |
| <b>Riesgo ASA (n=142)</b>                                      |   |                      |       |                        |                     |
|  | ASA 1-2   | 76 (53.5%)           | 84.9% | 0.166                  |                     |
|  | ASA 3-4   | 66 (46.5%)           | 77%   |                        |                     |
| <b>Factores dependientes del tumor primario-CC</b>             |   |                      |       |                        |                     |
| <b>CEA al diagnóstico-preoperatorio del CC (ng/ml) (n=108)</b> |   |                      |       |                        |                     |
|  | <5 ng/ml  | 70 (64.8%)           | 90.2% | 0.003                  | 0.929               |
|  | ≥5 ng/ml  | 38 (35.2%)           | 73.7% |                        |                     |
| <b>Localización CC (n=142)</b>                                 |   |                      |       |                        |                     |
|  | Válvula ileocecal-ciego/ Colon ascendente-Derecho-Transverso                | 70 (49.3%)           | 89%   | 0.016                  | 0.947               |
|  | Colon descendente-Izquierdo/ Sigma  | 72 (50.7%)           | 70.6% |                        |                     |
| <b>Tipo de intervención sobre el CC (n=138)</b>                |   |                      |       |                        |                     |
|  | Hemicolectomía derecha (incluyendo hemicolectomía derecha ampliada)         | 65 (47.1%)           | 90.6% | 0.004                  | 0.953               |
|  | Hemicolectomía izquierda/ Sigmoidectomía (incluyendo intervención Hartmann) | 73 (52.9%)           | 72.4% |                        |                     |
| <b>Tipo de abordaje (n=142)</b>                                |   |                      |       |                        |                     |
|  | Laparoscopia  | 40 (28.2%)           | 83.3% | 0.114                  |                     |
|  | Laparotomía   | 102 (71.8%)          | 80.7% |                        |                     |

<sup>¶</sup> Se han excluido del análisis estadístico a largo plazo de supervivencia global específica del cáncer (SGEC) a los 5 pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato (n=142).

\* **HR**: Hazard ratio; **IC<sub>95%</sub>**: Intervalo de confianza del 95%.

#### IV.4.2.- FACTORES DEPENDIENTES DEL SEGUIMIENTO A CORTO PLAZO, DE LA QT ADYUVANTE Y DEL SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO<sup>¶</sup>.

|   | Casos,<br>n (%) | ANÁLISIS UNIVARIANTE |        | ANÁLISIS MULTIVARIANTE |                     |       |
|---|-----------------|----------------------|--------|------------------------|---------------------|-------|
|   |                 | SGEC                 | P      | HR*                    | IC <sub>95%</sub> * | P     |
|   |                 | 5 años, %            |        |                        |                     |       |
| <b>Factores dependientes del seguimiento a corto plazo</b>      |                 |                      |        |                        |                     |       |
| Morbilidad ingreso postoperatorio (n=142)                       |                 |                      |        |                        |                     |       |
| No  | 59 (41.5%)      | 71.4%                | 0.272  |                        |                     |       |
| Sí  | 83 (58.5%)      | 80%                  |        |                        |                     |       |
| Morbilidad ingreso postoperatorio (n=142)                       |                 |                      |        |                        |                     |       |
| No  | 59 (41.5%)      | 71.4%                | 0.286  |                        |                     |       |
| Complicaciones Menores (Grados I-II de Clavien y Dindo)         | 68 (47.9%)      | 80%                  |        |                        |                     |       |
| Complicaciones Mayores (Grados III-IV de Clavien y Dindo)       | 15 (10.6%)      | 83.3%                |        |                        |                     |       |
| <b>Factores dependientes de la QT adyuvante</b>                 |                 |                      |        |                        |                     |       |
| QT adyuvante postcolectomía (n=142)                             |                 |                      |        |                        |                     |       |
| No  | 105 (73.9%)     | 81.2%                | 0.229  |                        |                     |       |
| Sí  | 37 (26.1%)      | 82%                  |        |                        |                     |       |
| <b>Factores dependientes del seguimiento a largo plazo</b>      |                 |                      |        |                        |                     |       |
| Recidiva hepática (n=142)                                       |                 |                      |        |                        |                     |       |
| No  | 114 (80.3%)     | 89.1%                | <0.001 | 14.189                 | 0.361-147.894       | 0.027 |
| Sí  | 28 (19.7%)      | 46%                  |        |                        |                     |       |
| Recidiva extrahepática (n=142)                                  |                 |                      |        |                        |                     |       |
| No  | 114 (76.8%)     | 90.8%                | <0.001 | 6.836                  | 1.900-24.604        | 0.003 |
| Sí  | 33 (23.2%)      | 51.3%                |        |                        |                     |       |
| Resección hepática (n=142)                                      |                 |                      |        |                        |                     |       |
| No  | 117 (82.4%)     | 91.6%                | <0.001 |                        |                     | 0.441 |
| Sí  | 25 (17.6%)      | 40%                  |        |                        |                     |       |
| Resección extrahepática (n=142)                                 |                 |                      |        |                        |                     |       |
| No  | 124 (87.3%)     | 83.9%                | 0.014  |                        |                     | 0.158 |
| Sí  | 18 (12.7%)      | 55%                  |        |                        |                     |       |
| Meses desde colectomía/diagnóstico MH y/o extrahepáticas (n=43) |                 |                      |        |                        |                     |       |
| <24 meses   | 28 (65.1%)      | 39.3%                | 0.090  |                        |                     | 0.105 |
| ≥24 meses   | 15 (34.9%)      | 60%                  |        |                        |                     |       |
| Localización metástasis extrahepáticas (n=32)                   |                 |                      |        |                        |                     |       |
| Pulmón  | 18 (56.2%)      | 47.5%                | 0.376  |                        |                     |       |
| Peritoneo   | 14 (43.8%)      | 45.5%                |        |                        |                     |       |

<sup>¶</sup> Se han excluido del análisis estadístico a largo plazo de supervivencia global específica del cáncer (SGEC) a los 5 pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato (n=142).

\* **HR**: Hazard ratio; **IC<sub>95%</sub>**: Intervalo de confianza del 95%.



IV.4.3.- FACTORES DEPENDIENTES DEL ANÁLISIS HISTOLÓGICO<sup>¶</sup>.

| Factores Histológicos   | Casos,<br>n (%) | ANÁLISIS UNIVARIANTE |       | ANÁLISIS MULTIVARIANTE |                     |       |
|---|-----------------|----------------------|-------|------------------------|---------------------|-------|
|   |                 | SGEC<br>5 años, %    | P     | HR*                    | IC <sub>95%</sub> * | P     |
|   |                 |                      |       |                        |                     |       |
| <b>T CCR (n=142)</b>  |                 |                      |       |                        |                     |       |
| T3  | 124 (87.3%)     | 81.6%                | 0.014 | 3.304                  | 1.133-9.636         | 0.029 |
| T4  | 18 (12.7%)      | 69%                  |       |                        |                     |       |
| <b>Nº de ganglios linfáticos resecaados (n=142)</b>                         |                 |                      |       |                        |                     |       |
| <12   | 53 (37.3%)      | 79%                  | 0.885 |                        |                     |       |
| ≥12   | 89 (62.7%)      | 83.3%                |       |                        |                     |       |
| <b>Mínimo margen de resección longitudinal (n=137)</b>                      |                 |                      |       |                        |                     |       |
| <50 mm  | 43 (31.4%)      | 84.7%                | 0.493 |                        |                     |       |
| ≥50 mm  | 94 (68.6%)      | 84.6%                |       |                        |                     |       |
| <b>Tipo histológico (n=135)</b>   |                 |                      |       |                        |                     |       |
| <i>Adenocarcinoma convencional</i>  | 118 (87.4%)     | 81.6%                | 0.098 |                        |                     | 0.991 |
| <i>Adenocarcinoma mucinoso (coloide)</i>                                    | 17 (12.6%)      | 95%                  |       |                        |                     |       |
| <b>Grado diferenciación (n=139)</b>   |                 |                      |       |                        |                     |       |
| <i>Bien/ Medianamente diferenciado</i>                                      | 131 (94.2%)     | 80.3%                | 0.334 |                        |                     |       |
| <i>Poco diferenciado/ Indiferenciado</i>                                    | 8 (5.8%)        | 83.3%                |       |                        |                     |       |
| <b>Características histológicas margen RH (n=132)</b>                       |                 |                      |       |                        |                     |       |
| <i>Infiltrante</i>  | 81 (61.4%)      | 85.3%                | 0.098 |                        |                     | 0.458 |
| <i>Expansivo</i>  | 51 (38.6%)      | 82.8%                |       |                        |                     |       |
| <b>Invasión linfo-vascular (n=135)</b>                                      |                 |                      |       |                        |                     |       |
| No  | 119 (88.1%)     | 84.5%                | 0.831 |                        |                     |       |
| Sí  | 16 (11.9%)      | 86.7%                |       |                        |                     |       |
| <b>Invasión perineural (n=133)</b>  |                 |                      |       |                        |                     |       |
| No  | 124 (93.2%)     | 85.1%                | 0.558 |                        |                     |       |
| Sí  | 9 (6.8%)        | 77.8%                |       |                        |                     |       |
| <b>Tumor Budding (n=129)</b>  |                 |                      |       |                        |                     |       |
| Bajo  | 88 (68.2%)      | 88.9%                | 0.096 |                        |                     | 0.946 |
| Alto  | 41 (31.8%)      | 76.5%                |       |                        |                     |       |
| <b>Estroma peritumoral desmoplásico (n=131)</b>                             |                 |                      |       |                        |                     |       |
| No marcado  | 76 (58%)        | 89.1%                | 0.160 |                        |                     |       |
| Marcado   | 55 (42%)        | 79.2%                |       |                        |                     |       |
| <b>Tumor Budding alto y estroma peritumoral desmoplásico marcado (n=64)</b> |                 |                      |       |                        |                     |       |
| Los dos presentes   | 22 (34.4%)      | 72%                  | 0.021 |                        |                     | 0.100 |
| Ninguno presente  | 42 (65.6%)      | 86.7%                |       |                        |                     |       |

<sup>¶</sup> Se han excluido del análisis estadístico a largo plazo de supervivencia global específica del cáncer (SGEC) a los 5 pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato (n=142).

\* **HR**: Hazard ratio; **IC<sub>95%</sub>**: Intervalo de confianza del 95%.

## **V. DISCUSIÓN**

## V.1.- Sobre las características clínicas

Según la Agencia Internacional de Investigación contra el Cáncer (GLOBOCAN, 2012)<sup>17</sup>, el cáncer colorrectal (CCR) en España presenta una prevalencia que lo sitúa como el tercer cáncer más frecuente en los hombres tras el cáncer de próstata y el de pulmón, y el segundo más frecuente en las mujeres tras el cáncer de mama. El CCR en España es el cáncer más frecuente considerando ambos sexos ocupando también el primer lugar en lo que respecta a la incidencia por cáncer en nuestro país<sup>17-23</sup>. En nuestro medio dentro del CCR, el cáncer de colon (CC) es el segundo tumor más letal tras el cáncer de pulmón provocando 11826 muertes cada año (en hombres 6929, un 10.8% del total; y en mujeres de 4897, 12.4% del total) y equivale al 11.5% de las muertes anuales por cáncer<sup>17</sup>.

De los casos nuevos diagnosticados de CC entre el 25-40% son CC en estadio II de la enfermedad según la American Joint Committee on Cancer (AJCC)<sup>2, 7, 10, 21, 268, 319</sup> y presentan buen pronóstico tras la resección quirúrgica a 5 años con cifras de supervivencia del 70-85%<sup>2, 11, 12, 13, 242, 320, 321</sup>. En el presente estudio, hemos podido comprobar que **la supervivencia global específica del cáncer a 5 años**<sup>1, 4, 5, 12, 13, 343, 344, 432-434</sup> de los pacientes intervenidos en nuestro centro por CC en estadio II ha sido del 81.3%, estando en consonancia con las cifras publicadas en la bibliografía<sup>2, 11, 12, 13, 242, 320, 321, 433</sup>.

Según la mayoría de los autores<sup>2, 4, 7, 11, 12, 13, 242, 243, 320-322</sup>, entre el 60-80%<sup>242</sup> de los pacientes intervenidos de CC en estadio II y que sufren algún tipo de recurrencia lo hacen **antes de los dos o tres primeros años tras la colectomía**<sup>242</sup>. En nuestra serie, hemos tenido un seguimiento mínimo en los pacientes del estudio por encima de los dos años y medio ( $49.5 \pm 24.4$  meses), superior al de algunas de las series publicadas en la literatura<sup>7, 10, 11, 342, 489-492</sup>, con lo que hemos pretendido que las curvas de supervivencia actuarial Kaplan-Meier<sup>409, 410</sup> (pacientes que verdaderamente están vivos a esos intervalos de tiempo) fuesen similares a las curvas de supervivencia actual (estimación de la proporción de supervivientes que habría a esos intervalos de tiempo basados en el número de muertes) tal y como publicó el grupo australiano de Chua et al<sup>411</sup> en 2011. Cuando el seguimiento o follow-up es limitado, la supervivencia actuarial no tiende a solaparse con la supervivencia actual y la identificación de los verdaderos pacientes vivos se aleja de la realidad, con lo que los resultados están demasiado sesgados<sup>411</sup>. No obstante, nuestra mediana de seguimiento fue inferior a la de Sato et al<sup>2</sup> y a la de otros autores como Kumar et al<sup>432</sup>, Quah et al<sup>4</sup>, Peng et al<sup>493</sup>, Yokota et al<sup>494</sup>, Petersen et al<sup>343</sup>, Gertler et al<sup>12</sup> y Gill et al<sup>9</sup>. El registro **ACCENT** (Adjuvant Colon Cancer Endpoints)<sup>495</sup> que consta de un total de 18 ensayos clínicos, evaluó el

seguimiento mínimo necesario para extraer conclusiones clínicamente relevantes acerca del beneficio en supervivencia de la adyuvancia tras la resección del CC en estadio II. El grupo de Gramont et al<sup>495</sup> concluyó que sería necesario un mínimo de 6 ó 7 años por lo que los resultados obtenidos de nuestro estudio hay que acogerlos con cierta cautela. En este sentido, nuestro seguimiento queda lejos del grupo esloveno de Stor et al<sup>5</sup> (mediana de seguimiento de 8.7 años) y del grupo del Hospital Los Angeles County (Mckenzie et al<sup>275</sup>, 2011) con un seguimiento cercano a los 15 años.

A diferencia de otros grupos como el de Santos et al<sup>1</sup>, el de Kucukzeybek et al<sup>491</sup> y el de Sato et al<sup>2</sup> que tuvieron **pérdidas durante el periodo de seguimiento** entre el 8.1%<sup>2</sup> y el 12.7%<sup>491</sup> de los pacientes, en nuestro caso, ningún paciente se perdió en el seguimiento definido en el estudio. En la serie de Lin et al<sup>7</sup> la pérdida de pacientes fue del 16.3% y en la de Burdy et al<sup>342</sup> del 33% durante la realización del estudio.

A pesar del buen pronóstico que a priori presentan los pacientes intervenidos con CC en estadio II, el 10-40% desarrollan algún tipo de recurrencia de la enfermedad (hepática o extrahepática), del mismo modo a cómo lo hacen los pacientes con estadio III y fallecen como consecuencia de la **evolución de la enfermedad**<sup>2, 4, 7, 11, 12, 13, 242, 243, 320-322, 490, 496</sup>. Los resultados de nuestro trabajo, han corroborado lo publicado en la revisión de Fang et al<sup>497</sup> y un tercio de los pacientes intervenidos por CC en estadio II (43/142 pacientes, 30.3%) presentaron evolución a estadio IV. Estos resultados estén en la línea de los publicados por el grupo francés de Burdy et al<sup>342</sup> (31.5%) no obstante, en su trabajo se excluyeron a los pacientes con adyuvancia tras la colectomía. Series europeas como la de Koebrugge et al<sup>11</sup> (16%) y Artac et al<sup>490</sup> (13.5%), japonesas como la de Sato et al<sup>2</sup> (13.8%), y americanas como la de Tsikitis et al<sup>489</sup> (10%), muestran una cifra de progresión inferior a la nuestra.

En nuestro trabajo, al comparar las características clínicas<sup>1-16</sup> de los pacientes intervenidos por CC en estadio II con evolución a estadio IV frente a las de los pacientes intervenidos sin evolución, pudimos comprobar que fueron significativamente y proporcionalmente más jóvenes ( $p=0.005$ ), más frecuentemente hombres ( $p=0.013$ ), con menor riesgo preanestésico ASA ( $p=0.028$ ), con más localización de cáncer primario en colon descendente incluyendo sigma ( $p=0.002$ ) y tuvieron más frecuencia indicación QT adyuvante ( $p=0.001$ ). Paralelamente, al comparar las características histopatológicas<sup>319, 348-363</sup> del CC de los pacientes intervenidos en estadio II y con evolución a estadio IV nuestro estudio mostró significativamente y proporcionalmente más frecuencia de tumores T4 ( $p=0.049$ ), con un grado histológico más desfavorable poco diferenciado o indiferenciado ( $p=0.044$ ), con más frecuencia de invasión linfovascular ( $p<0.001$ ) e

invasión perineural ( $p=0.039$ ), y con más zonas de “Tumor Budding” en la periferia del tumor ( $p=0.023$ ), y estroma peritumoral desmoplásico más marcado ( $p=0.004$ ), respecto a los pacientes sin evolución. Estamos de acuerdo con Artac et al<sup>490</sup>, en que estas diferencias pueden haber sesgado los resultados de nuestro trabajo al no haber conseguido grupos totalmente homogéneos. No obstante, en la mayoría de las publicaciones<sup>1-12, 274, 275, 342, 432-434, 489-492, 494, 499</sup> tampoco se ha llegado a obtener cohortes totalmente homogéneas. Desde nuestro punto de vista y del del grupo americano Quah et al<sup>4</sup> las clasificaciones tradicionales que consideran al CC en estadio II, se basan en una muestra muy heterogénea de pacientes y son insuficientes para predecir el pronóstico vital a largo plazo de estos pacientes. Los factores pronósticos definidos en nuestro estudio, podrían ayudar a identificar a los pacientes con CC en estadio II de alto riesgo y peor pronóstico que se pueden beneficiar más de la QT adyuvante.

El **uso de la 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)<sup>1-16, 21, 182, 242, 273, 320, 323-339</sup> por lo que las guías de la American Society of Clinical Oncology (**ASCO**)<sup>273</sup> y las guías de la National Comprehensive Cancer Network (**NCCN**)<sup>15</sup>, no recomiendan su utilización rutinaria en estadios precoces del CC sin afectación ganglionar<sup>2, 340</sup>.

En nuestro estudio, dentro de la totalidad de los pacientes intervenidos por CC en estadio II y que no fallecieron en el postoperatorio inmediato ( $n=142$ ), 37 pacientes (el 26.1%) recibieron **QT adyuvante complementaria a la resección quirúrgica**. Nuestro porcentaje no difiere de la publicada en la literatura<sup>498</sup> provenientes de centros asistenciales de referencia y que plantean estudios con criterios de selección solapables a los nuestros. Tsikitis et al<sup>489</sup> solo indicaron adyuvancia al 19.5% de los 871 pacientes con CC en estadio II y Lin et al<sup>7</sup> al 17.6%. No obstante, nuestra cifra es inferior a la publicada por otras series como las de los grupos turcos de Artac et al<sup>490</sup> (63.7%) y Cakar et al<sup>10</sup> (66.7%), y el grupo japonés de de Sato et al<sup>2</sup> (41.1%). 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 al<sup>341</sup> en 2002, se demostró que más del 25% de los pacientes intervenidos de CC en estadio II (el 27%) recibieron QT adyuvante entre 1991 y 1996.

Nuestro grupo al analizar qué **características clínicas**<sup>1-16</sup> **expuestas anteriormente, diferenciaron a los pacientes intervenidos por CC en estadio II que recibieron QT adyuvante** postcolectomía frente a las de los pacientes intervenidos en estadio II que no la recibieron, fueron significativamente y proporcionalmente más jóvenes ( $p<0.001$ ), con menor

riesgo preanestésico ASA ( $p=0.005$ ) y con mayor índice de conversión de cirugía laparoscópica a abierta ( $p=0.046$ ). Paralelamente, al comparar las **características histopatológicas**<sup>319, 348-363</sup> del CC de los pacientes intervenidos por CC en estadio II que recibieron QT adyuvante postcolectomía, nuestro estudio mostró significativamente y proporcionalmente más frecuencia de tumores T4 ( $p<0.001$ ), con un grado histológico más desfavorable poco diferenciado o indiferenciado ( $p=0.046$ ) y con más zonas de desdiferenciación en la periferia del tumor ( $p=0.001$ ), y estroma peritumoral desmoplásico más marcado ( $p=0.004$ ), respecto a los pacientes intervenidos en estadio II que no la recibieron. El grupo americano de McKenzie et al<sup>275</sup> 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 autores<sup>8</sup> incluyendo los de nuestro estudio. En nuestro trabajo, ha sido llamativo el hecho de que al comparar las características clínicas de los pacientes intervenidos por CC en estadio II con evolución a estadio IV frente a las de los pacientes intervenidos sin evolución tuvieron más indicación de adyuvancia ( $p=0.001$ ) pero a pesar de este hecho, la QT adyuvante no influyó significativamente sobre la supervivencia global específica del cáncer (SGEC) a 5 años de nuestra serie (81.2% *vs* 82%,  $p=0.229$ ). En el ensayo clínico de la ASCO (Benson et al<sup>273</sup>, 2004) no se pudo demostrar ese beneficio de supervivencia y la diferencia del 5% no fue significativamente superior respecto de la de los pacientes sin adyuvancia.

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-FU<sup>10</sup>. 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 otros<sup>10</sup>. En 2004, el estudio Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer-**MOSAIC** (André et al<sup>323</sup>) 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<sup>148, 242, 320, 323-331</sup> 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 beneficio en supervivencia de la QT basada en 5-FU para la adyuvancia del CC en estadio II ha sido demostrado por el estudio del grupo **ACCENT** (Adjuvant Colon Cancer Endpoints)<sup>242, 331, 340</sup>. Mamounas et al<sup>345</sup> y Wolmark et al<sup>364</sup> mostraron un 12% de mejoría en la supervivencia en un grupo de pacientes con estadio B de Dukes con infusión portal de 5-FU comparado con el grupo de cirugía sola. Un metaanálisis<sup>365</sup> posterior de 10 ensayos que comparaban la adyuvancia basada en 5-FU en infusión portal frente a la cirugía sola mostró una reducción del riesgo (*odds ratio*-OR) del 18% para el estadio B de Dukes traducido en un 5% de beneficio significativo global de supervivencia a 5 años. El metaanálisis de 5 ensayos randomizados realizado en el estudio **IMPACT B2**<sup>320</sup> (International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials) y que incluyó 1016 pacientes tratados o no con adyuvancia tras la resección de CC en estadio II (ciclos basados en 5-FU), evidenció un descenso del riesgo relativo de recurrencia del 17% y un aumento del 2% en cuanto a la supervivencia, pero no demostró un beneficio estadísticamente significativo ni en SLE (73% *vs* 76%) ni en SG (80% *vs* 82%). La continuación de este estudio (Gill et al<sup>367</sup>, 2004) que incluía el análisis de los resultados obtenidos por 7 ensayos clínicos aleatorizados con 3302 pacientes con CC en estadios II y III (1440 pacientes con estadio II), sí demostró un beneficio significativo en cuanto a SLE del 4% (76% *vs* 72%,  $p=0.049$ ) pero no pudo demostrar una mejoría significativa en cuanto a la SG a 5 años (81% *vs* 80%,  $p=0.113$ ). En el estudio del grupo **QUASAR** (UK-based Quick And Simple And Reliable Trial)<sup>366</sup> sobre 3238 pacientes con CC y CR en estadios I, II (91%) y III, la asociación del 5-FU junto con ácido fólico (AF) redujo el riesgo de recurrencia a 2 años en un 18% tras la cirugía pero no mejoró el pronóstico sobre la supervivencia de los pacientes con CC estadio II (solo un 3.6%). Además, este estudio tuvo el inconveniente de incluir un 29% de pacientes con CR, lo que dificulta la interpretación de los resultados obtenidos dado que a igualdad de estadio, el CR empeora notablemente los resultados a largo plazo respecto al CC.

Como podemos observar, la elevada frecuencia de CC en nuestro medio hace que continuamente se revisen los diferentes protocolos terapéuticos<sup>182, 241, 242, 273, 320, 323-338</sup>, 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<sup>1-13, 274, 275, 342, 344</sup>. Para Moertel et al<sup>500</sup> dada la discrepancia encontrada en la literatura sobre el beneficio de la adyuvancia tras colectomía parece razonable no generalizar el uso de QT a todos los pacientes con CC en estadio II y tan solo reservarla para aquellos **pacientes de**

**alto riesgo**<sup>1-13, 274, 275, 342, 344</sup> susceptibles de una mayor recurrencia tumoral y una menor supervivencia. Este subgrupo de pacientes han sido considerados por la mayoría de los autores como pacientes de alto riesgo<sup>1-13, 274, 275, 342, 344</sup> 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 linfovascular** y tumores **pobrementemente diferenciados**<sup>15, 273</sup>. En este contexto, hemos querido comprobar qué factores pronósticos clínicos<sup>1-16</sup> e histológicos<sup>319, 348-363</sup> han estado implicados en la evolución a estadio IV de los pacientes intervenidos con CC en estadio II y qué tipo de pacientes pueden considerarse de alto riesgo y que potencialmente podrían beneficiarse de la QT adyuvante. Como hemos podido comprobar anteriormente, **los resultados de nuestro trabajo**, han corroborado que un tercio de los pacientes intervenidos por CC en estadio II (43/142 pacientes, 30.3%) presentaron evolución a estadio IV. Al igual que otros grupos<sup>1, 2, 4, 6, 7, 10-13, 214, 432, 489-492, 494, 498</sup> pensamos que los **pacientes con alto riesgo de recurrencia o con factores de mal pronóstico de SGEC** (en nuestra serie niveles elevados de CEA al diagnóstico-preoperatorio  $\geq 5$  ng/ml, localización del CC en colon izquierdo, mayor infiltración en profundidad del tumor-T4 y presencia simultánea tanto de “Tumor Budding” alto como de estroma peritumoral desmoplásico marcado) deberían recibir tratamiento con QT adyuvante tras la resección del CC en estadio II.

El grupo del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (**NSABP**)<sup>345, 346</sup> publicó un beneficio en la supervivencia tras la administración de la adyuvancia al CC en estadio II en pacientes con mal pronóstico que fueron aquellos con tumores T4 obstruidos o perforados. Tanto los resultados del estudio NSABP<sup>345, 346</sup> como los del estudio MOSAIC<sup>323, 347</sup> se basaron en una adyuvancia que contemplaba la combinación FOLFOX, si bien el estudio NSABP<sup>345, 346</sup> estuvo constituido por una muestra heterogénea que también combinó otros quimioterápicos como la vincristina. El punto de partida del trabajo realizado por el grupo de la Universidad de Wisconsin (O'Connor et al<sup>8</sup>, 2011) fue determinar el beneficio de la adyuvancia en la SG en los pacientes con estadio II de CC que tuvieron factores de mal pronóstico partiendo de una base de datos con 43032 pacientes de Medicare<sup>®</sup>. 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.



En 2011, Koebrugge et al<sup>11</sup> 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 ASCO<sup>273</sup>. 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. 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), por lo que los autores concluyeron que el número de factores de alto riesgo influye de manera directa en los resultados a largo plazo.

En este sentido, Petersen et al<sup>343</sup> en 2002 a partir de la base de datos del Gloucester Colorectal Cancer Study con más de 1000 pacientes con CCR, propusieron al igual que Santos et al<sup>1</sup> un índice-score pronóstico acumulativo para identificar el subgrupo de pacientes de alto riesgo que potencialmente se podrían beneficiar de la adyuvancia, dentro de una población de 268 pacientes con CC en estadio B de Dukes. Este score pronóstico se basó en 4 características patológicas: la invasión tumoral peritoneal, la invasión venosa, la invasión del margen tumoral y la perforación del tumor. En el estudio, un 31% de los pacientes no tuvieron ningún factor de alto riesgo con una SG a 5 años del 94.2% y las SG a 5 años basadas en el índice de Petersen<sup>343</sup> del resto de pacientes en función de tener 1, 2 y 3-4 factores de alto riesgo fueron 79.5%, 54.3% y 30.4%, respectivamente. Posteriormente, el grupo inglés de Morris et al<sup>344</sup> en 2007 validaron el índice propuesto por Petersen et al<sup>343</sup> en una población de 1625 pacientes con CC en estadio B de Dukes. Este grupo<sup>344</sup> introdujo una quinta variable pronóstica, el número de ganglios resecaos. Consideró como pacientes de bajo riesgo a los que no presentaban ningún factor del índice de Petersen<sup>343</sup> ó 1 sólo factor, y consideró a los pacientes con alto riesgo cuando presentaron de 2 a 5 factores pronósticos. El estudio mostró un beneficio significativo neto de SG a los 5 años del 24% entre el subgrupo de pacientes con alto riesgo y el resto de pacientes. Nuestro trabajo no ha pretendido validar este score pronóstico y no consideramos los casos con cirugía paliativa mientras que en el estudio del grupo inglés<sup>343</sup> sí se incluyeron. Desde nuestro punto de vista, el trabajo de Petersen et al<sup>343</sup> presentó el sesgo de que al ser un estudio retrospectivo, en los pacientes donde no se encontraron las variables del score en la historia clínica, se asumió que no estaban presentes en el paciente. Este hecho hizo que en el estudio original de Petersen<sup>343</sup> solo el 8.9% de los pacientes con CC fuesen considerados de alto riesgo, mientras que en el trabajo de Morris et al<sup>344</sup> al no cometer este sesgo, este porcentaje se elevó hasta el 28.7%.

El grupo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Quah et al<sup>4</sup>, 2008) planteó un estudio retrospectivo partiendo de una cohorte de 448 pacientes intervenidos de CC en estadio II sin tener en cuenta los factores de alto riesgo de recurrencia definidos en las guías ASCO<sup>273</sup> y los factores pronósticos independientes asociados a una menor SGEC a 5 años fueron los tumores T4, CEA >5 ng/ml y la presencia de invasión linfovascular o perineural. En el estudio del grupo americano<sup>4</sup>, la SGEC a 5 años de los pacientes sin estos factores pronósticos fue del 95%, con 1 de estos factores fue del 85% y con 2 fue del 57%. Los autores recomiendan la QT adyuvante en este último subgrupo de pacientes porque el comportamiento biológico tumoral es similar al de los tumores en estadio III del CC.

En este contexto, 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<sup>182, 238, 242, 273, 320, 323-338</sup>.

Los factores pronósticos más aceptados del CC en estadio II son los anatomopatológicos<sup>1-13, 274, 275, 319, 342-344, 348-363</sup>, 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 (TNM)<sup>2, 21, 268, 319</sup>. Sin embargo, desde nuestro punto de vista y del de otros autores<sup>1-16</sup>, 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.

Actualmente, aunque la edad es una variable que se analiza habitualmente en todas las publicaciones con CC en estadio II<sup>1-12, 274, 275, 342, 432-434, 489-494, 498, 499</sup>, son escasos los estudios con una muestra importante de pacientes de edad avanzada y con CC en estadio II<sup>2, 3, 5, 8, 11, 275, 432, 433, 490, 492, 498, 501</sup>, y además los puntos de corte que toman los diferentes autores son diferentes lo que dificulta la comparación entre ellos<sup>8, 21, 66, 410, 411, 433, 492, 501-519</sup>. Nuestra media de edad estuvo en torno a 72 años siendo similar a la de la cohorte de Quah et al<sup>4</sup>, Trivedi et al<sup>492</sup> y Koebrugge et al<sup>11</sup>, pero superior a la de la de otras series publicadas como la de Kumar et al<sup>432</sup>, Gertler et al<sup>12</sup>, Cakar et al<sup>10</sup>, Artac et al<sup>490</sup>, Burdy et al<sup>342</sup> e Hirosawa et al<sup>3</sup>. En nuestro estudio, la media de **edad** de los pacientes que recibieron adyuvancia fue significativamente inferior de la del grupo que no la recibieron (62.8 años *vs* 74.9 años,  $p < 0.001$ ). Del mismo modo, en el estudio del grupo americano de McKenzie et al<sup>275</sup> en 2011 sobre 3716 pacientes con CC en estadio II, 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. Para nuestro grupo y para el de Oliphant et al<sup>433</sup>, esta diferencia puede ser debida en parte al sesgo que cometemos al indicar adyuvancia a los pacientes más jóvenes con menos **comorbilidad** y con mejor respuesta inmune. Nuestros resultados están en la misma línea dado que en nuestro estudio los pacientes intervenidos por CC en estadio II que recibieron QT adyuvante postcolectomía frente a los que no la recibieron, tuvieron significativamente menor riesgo preanestésico ASA (73% *vs* 27%,  $p = 0.005$ ). Schrag et al<sup>341</sup> y Kirkpatrick et al<sup>337</sup> plantearon esta misma teoría. En el primer estudio<sup>341</sup>, el ser un paciente joven, la ausencia o poca comorbilidad del paciente y los tumores pobremente diferenciados, se asociaron con la indicación de adyuvancia. En el segundo estudio<sup>337</sup>, a parte de la edad, la comorbilidad, la obstrucción tumoral por tumores T4, el grado de diferenciación, el número de ganglios, el nivel socioeconómico y el tipo de seguro sanitario, también se asociaron con la indicación de adyuvancia. Para Schrag et al<sup>341</sup> solamente el 56% de todos los pacientes con CC en estadio II son remitidos al oncólogo tras la cirugía y este porcentaje cae alarmantemente hasta el 31.5% cuando se trata de pacientes de edad avanzada. Además, de este 31.5% solo la mitad terminarán finalmente recibiendo adyuvancia. Un análisis secundario del estudio MOSAIC<sup>501, 502</sup>, puso de manifiesto la

ausencia de beneficio sobre la SG de los pacientes de edad avanzada tras la administración adicional de Oxaliplatino a los ciclos basados en 5-FU no mejoraba la SG y la SLE. No obstante, en el estudio MOSAIC<sup>323, 347</sup> los pacientes ancianos tuvieron una edad comprendida exclusivamente entre 70 y 75 años, lo que dificulta la aplicabilidad de sus conclusiones en nuestra cohorte.

La edad ha sido un factor pronóstico de alto riesgo en algunas series<sup>2, 3, 5, 11, 275, 433, 492</sup> pero no en la nuestra. Los resultados de nuestro estudio no mostraron a la edad como un factor de mal pronóstico significativo sobre la SGEC a 5 años (78.5% *vs* 84.3%,  $p=0.732$ ). Recientemente, en consonancia con los resultados de nuestro trabajo, Kumar et al<sup>432</sup> (2015) han publicado cifras de supervivencia similares en el grupo de pacientes de edad avanzada y los más jóvenes tras la indicación de adyuvancia. En el estudio de Hirosawa et al<sup>3</sup>, los factores de mal pronóstico independientes sobre la SLE fueron el sexo masculino, la invasión linfática y la venosa; y sobre la SG la edad y la invasión linfática. Aquellos pacientes jóvenes y con invasión linfática en estadio II de CCR, tuvieron un elevado riesgo de recurrencia y menor supervivencia por lo que en estos casos sí que consideraron indicada la adyuvancia a la resección, igual que si fuese un estadio IIIA. No obstante, el estudio del grupo de Tokio<sup>3</sup> partió de una muestra constituida por 462 pacientes diagnosticados de CCR, de los cuales 179 pacientes fueron estadio II y 114 estadio IIIA, lo que puede explicar en parte los diferentes factores pronósticos encontrados en su estudio y el nuestro. Para O'Connor et al<sup>8</sup>, la adyuvancia no mejoró la supervivencia de los pacientes con CC en estadio II y con edad superior a 65 años incluso al analizar de forma independiente los subgrupos de alto y bajo riesgo. El grupo japonés de Sato et al<sup>2</sup> en 2011 sobre un estudio multicéntrico comprobó que entre otros factores de mal pronóstico asociados a una menor SG a 5 años estuvieron la edad superior a 50 años y el sexo masculino por lo que consideraron indicado aplicar adyuvancia tras la colectomía a este tipo de pacientes. Stor et al<sup>5</sup> identificó un descenso significativo en la SG a 5 años en pacientes mayores de 65 años y en el análisis multivariante del estudio de Koebrugge et al<sup>11</sup> se identificó a la edad (considerada como variable cuantitativa continua) como un nuevo factor de mal pronóstico adicional a los definidos por la ASCO<sup>273</sup>. No obstante, a diferencia de nuestro trabajo, el trabajo del grupo esloveno<sup>5</sup> y el del grupo holandés<sup>11</sup> se basaron en una muestra de 181 pacientes y 212 pacientes con CC en estadio II, respectivamente, pero en los que no se indicó en ningún caso QT adyuvante a la colectomía, lo que pudo justificar la discrepancia encontrada respecto a la edad, en sus estudios y el nuestro.

Recientemente, un estudio multicéntrico escocés entre 2001 y 2004 con 871 pacientes de 16 hospitales (Oliphant et al<sup>433</sup>, 2015), mostró la aplicabilidad del score pronóstico de riesgo de recurrencia en CC en estadio basado en dos variables y publicado anteriormente en 2010 por

McMillan et al<sup>520</sup>: la edad  $\geq 75$  años (HR=2.11) y la colectomía de urgencia (HR=1.97). Cuando no hubo estos factores de mal pronóstico, la SGEC a 5 años fue del 88.7%, cuando hubo uno de ellos la SGEC fue del 78.2% y cuando se presentaron los dos, la SGEC fue del 65.9%. Por otro lado, para algunos grupos<sup>521, 522</sup>, la edad del paciente ha demostrado que puede modificar el número de ganglios linfáticos obtenidos tras la resección del CC, con una reducción del 6.8% por cada incremento de 10 años de edad<sup>523-525</sup>. Prandi et al<sup>526</sup> explicaron este fenómeno mediante la hipótesis de que el cirujano realiza resecciones menos extensas en pacientes de mayor riesgo quirúrgico (mayores de 65 años). Ni Berberoglu et al<sup>527</sup> ni Sarli et al<sup>528</sup> pudieron demostrar diferencias en el número de ganglios según la edad de los pacientes. Para Kelder et al<sup>529</sup> los pacientes con edad avanzada y con comorbilidad pueden presentar una respuesta inmune disminuida respecto al resto de pacientes por lo que correlativamente se desarrollarían menos ganglios en las cadenas o estaciones de drenaje linfático del CC. Como podemos observar, todas estas hipótesis van en la línea de justificar un mayor uso de adyuvancia tras la colectomía en los pacientes de edad avanzada, por lo que nuestros resultados deberían hacernos reflexionar sobre la potencial necesidad de indicar más adyuvancia en los pacientes mayores.

La **clasificación ASA** (American Society of Anesthesiologists) es una escala muy utilizada por los anestesiólogos para la valoración prequirúrgica del estado físico del paciente<sup>461, 471</sup> que conlleva cierto grado de subjetividad en la interpretación del riesgo asociado<sup>21, 66</sup>. Nuestros resultados indican que un 54.4% de los pacientes fueron ASA 2 frente a un 45.6% ASA 3. No hubo ningún paciente considerado ASA 4 o superior, ni tampoco casos clasificados como ASA 1, cuya definición como “paciente sano”<sup>461, 471</sup> no sería aplicable a nuestros pacientes con una enfermedad neoplásica, siendo criterio suficiente para considerar al paciente ASA 2 según nuestra opinión<sup>21, 66</sup>.

En nuestra serie, la comorbilidad valorada a través del riesgo anestésico ASA<sup>461, 471</sup> ha estado relacionada de forma estadísticamente significativa con administración de adyuvancia a la colectomía ( $p=0.005$ ). En nuestro trabajo solamente 10 pacientes de los pacientes con riesgo ASA 3-4 (15.1%) recibieron adyuvancia frente a 56 pacientes con riesgo ASA 3-4 que no la recibieron (84.9%). Los resultados de nuestro estudio no mostraron al riesgo preanestésico ASA como un factor de mal pronóstico significativo sobre la SGEC en nuestra serie (84.9% *vs* 77%,  $p=0.166$ ). En el trabajo de Peng et al<sup>493</sup>, la adyuvancia se ofreció más frecuentemente a pacientes más jóvenes y con menor riesgo preanestésico ASA. Nuestros resultados son coincidentes con los de Kelder et al<sup>529</sup> y los de Koebrugge et al<sup>11</sup> 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 al<sup>507</sup>.

Otras de las razones que para Tan et al<sup>530</sup> y Keating et al<sup>531</sup> justifican la falta de indicación de adyuvancia en estos pacientes de edad avanzada son el mayor riesgo de toxicidad de la QT<sup>502</sup> (que implica el abandono de los ciclos pautados por el oncólogo hasta en un tercio de los casos según Neugut et al<sup>517</sup>) y una menor expectativa de vida en estos pacientes mayores por causas no siempre relacionadas con el cáncer propiamente dicho<sup>510, 530</sup>. En este sentido, Trivedi et al<sup>492</sup> observaron que el riesgo de fallecer durante el seguimiento de su estudio aumentaba un 5% por cada año de edad cumplido, posiblemente por el reflejo de una menor esperanza de vida en los pacientes de edad avanzada y con CC.

Existen estudios observacionales<sup>503-505, 514, 515</sup> y randomizados<sup>502</sup> donde se ha comparado directamente la efectividad de la QT adyuvante entre pacientes jóvenes y pacientes seleccionados de edad avanzada<sup>518, 519</sup> concluyendo que el beneficio potencial en cuanto a una mayor supervivencia en ambos grupos es similar<sup>530, 531</sup>. Sin embargo, para Tan et al<sup>530</sup>, Keating et al<sup>531</sup> y otros autores, muchos pacientes que podrían beneficiarse de esa mayor supervivencia no reciben adyuvancia sobre todo si son mayores y presentan comorbilidad asociada<sup>606-609</sup>. En el estudio americano de Keating et al<sup>531</sup> 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 al<sup>513</sup> 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)<sup>461, 471</sup>, sin embargo, para valorar el estado funcional de los pacientes de edad avanzada, Lewis et al<sup>532</sup> utilizaron la escala *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status* (ECOG-PS), mientras que otros autores prefieren el *Comprehensive Geriatric Assessment* (CGA)<sup>75</sup>. El CGA<sup>75</sup> parece bastante completo y según Reddy et al<sup>430</sup>, 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. Son pocos los trabajos prospectivos publicados<sup>516</sup> que incluyan parámetros geriátricos por lo que para nuestro grupo y para el de Aapro et al<sup>511</sup>, Extermann et al<sup>512</sup> y Keating et al<sup>531</sup>, 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 al<sup>430</sup>, 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 al<sup>167</sup> 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 Pittsburgh<sup>430</sup> o el grupo holandés de Koebrugge et al<sup>11</sup>, 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.

En casi todas las series de CC en estadio II presentes en la literatura, la influencia de la edad y el **sexo** sobre la supervivencia y el riesgo de recurrencia se analizan de forma rutinaria<sup>1-12, 274, 275, 342, 432-434, 489-492, 494, 498, 499</sup>. Autores como Arenal et al<sup>533</sup>, han publicado diferencias en cuanto a una mayor proporción de mujeres en las series<sup>492</sup> posiblemente explicadas por una mayor esperanza de vida en el sexo femenino. Nuestros resultados y los de otros grupos<sup>2, 432, 490</sup> son contrapuestos dado que en nuestro estudio, hubo una mayor proporción de hombres respecto de las mujeres (56.5% *vs* 43.5%), aunque el sesgo de nuestro tamaño muestral puede haber influido en estas discrepancias.

A diferencia de estos grupos<sup>534</sup>, en nuestra serie evidenciamos una clara tendencia hacia un mayor uso de adyuvancia en hombres en comparación con las mujeres (67.6% *vs* 32.4%,  $p=0.094$ ). Somos incapaces de explicar este hecho, ya que en la cohorte de pacientes mujeres no hay características diferentes que sean estadísticamente significativas con respecto al grupo de hombres (datos no mostrados) por lo que vemos necesario el aumento del nuestro tamaño muestral y la realización de estudios prospectivos, aleatorizados y multicéntricos para poder clarificar estos resultados. No obstante, una de las posibles explicaciones para esta tendencia hacia una mayor indicación de adyuvancia en hombres, la podríamos encontrar a través de la relación que algunos autores<sup>522</sup> han encontrado entre el sexo y el número de ganglios extraídos en la colectomía. Fan et al<sup>522</sup> evidenciaron diferencias en cuanto a un mayor número de ganglios resecaados en mujeres basadas en potenciales diferencias hormonales respecto a los varones. El mayor número de ganglios resecaados en mujeres entroncaría con la idea del empeoramiento del pronóstico al analizar pocos ganglios linfáticos en los hombres y por tanto, considerarlo de alto riesgo por la probabilidad de infraestadificarlo equivocadamente y de indicar más adyuvancia. No obstante, Sarli et al<sup>528</sup> no pudieron demostrar diferencias en cuanto al número de ganglios extraídos en la colectomía según el sexo de los pacientes. Otros autores como Artac et al<sup>490</sup>, han planteado



diferencias biológicas interracial<sup>497</sup> o sexuales que determinen un peor pronóstico vital por una peor respuesta a la adyuvancia.

Los resultados de nuestro estudio no mostraron al sexo como un factor de mal pronóstico significativo sobre la SGEC en nuestra serie (78.9% *vs* 85.4%,  $p=0.180$ ). Algunos autores<sup>534</sup> han obtenido cifras de mejor pronóstico tras la colectomía en pacientes mujeres, pero este hallazgo nunca se ha explicado con claridad y se ha argumentado una supuesta influencia hormonal en dicho pronóstico. En una serie histórica de Godwin et al<sup>534</sup> basada en un estudio prospectivo sobre 11000 pacientes con CCR, se evidenció una mayor supervivencia en mujeres respecto de los hombres. En la serie de Lin et al<sup>7</sup>, las mujeres tuvieron una SG a 5 años significativamente superior a la de los hombres (98.6% *vs* 80.1%), pero sorprendentemente en la discusión de su artículo no reflejaron ninguna reflexión al respecto.

En el ámbito de las metástasis hepáticas (MH) la concentración de **CEA diagnóstico-preoperatorio** >5, >50, >100 ó >200 ng/ml ha sido un factor de mal pronóstico en numerosas series, sobre todo cuando la cifra es superior a 200 ng/ml<sup>247, 248, 250, 535</sup>. Sin embargo, otros autores<sup>257</sup> no encuentran diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los pacientes con CEA preoperatorio elevado *vs* CEA normal. En el estudio del grupo del Hospital Clínico de Barcelona (Martí et al<sup>536</sup>, 2009), un valor de CEA preoperatorio por encima de 200 ng/ml y la afectación extrahepática se asociaron significativamente con un aumento de la recurrencia<sup>536</sup>. En un estudio realizado por nuestro grupo sobre una muestra de pacientes intervenidos de MHCCR (Molinos Arruebo I, 2013<sup>21</sup>), un CEA preoperatorio  $\geq 200$  ng/ml fue sido factor de mal pronóstico tanto en la supervivencia global como en cuanto a la recurrencia y a 5 años, la SG (0% *vs* 55.5%) y la SLE (0% *vs* 30.8%) fueron nulas. Además, en el análisis multivariante, un nivel preoperatorio de CEA  $\geq 200$  ng/ml fue un factor de mal pronóstico independiente sobre la SLE (HR=4.5;  $p=0.001$ ), pero el que sólo 9 pacientes presentaran un CEA al diagnóstico  $\geq 200$  ng/ml hizo que el valor estadístico de este hallazgo perdiera cierta consistencia. En este sentido, Koebrugge et al<sup>11</sup> no analizaron el valor del CEA dada la pérdida de datos de esta variable en su estudio retrospectivo sobre 236 pacientes con CC en estadio II.

Es llamativo el hecho de que los resultados de nuestro estudio mostrasen CEA diagnóstico-preoperatorio  $\geq 5$  ng/ml como un factor de mal pronóstico significativo sobre la SGEC en nuestra serie (73.7% *vs* 90.2%,  $p=0.003$ ). Este hecho debe hacernos reflexionar sobre el beneficio potencial que han dejado de tener los pacientes con niveles del CEA elevados, por no haber recibido significativamente más adyuvancia que los que tuvieron niveles normales ( $p=0.775$ ). Muchos estudios han demostrado que el nivel de CEA preoperatorio tiene valor pronóstico, sin embargo,



se conoce poco sobre la función biológica del CEA, que podría actuar como molécula de adhesión cuando se expresa en la superficie celular o secretado como inmunomodulador<sup>537, 538</sup>. Estamos de acuerdo en que un nivel elevado de CEA podría reflejar una mayor agresividad tumoral con una biología tumoral más desfavorable, favoreciendo la diseminación peritoneal y la recurrencia posterior<sup>537</sup>. De acuerdo con otros autores<sup>316, 537</sup>, pensamos que el nivel del CEA tanto al diagnóstico preoperatorio de la resección del CC como en el seguimiento, en algunos pacientes se comporta como un indicador indirecto tanto de agresividad biológica del tumor como de su respuesta a la QT. Autores como Tsikitis et al<sup>489</sup>, destacan la capacidad diagnóstica del CEA en la detección precoz de recurrencias asintomáticas, si bien se ha descrito que hasta un 40% de las recurrencias no expresan un aumento del mismo.

Recientemente, el grupo japonés de Hashimoto et al<sup>274</sup> (2013) ha diseñado una nueva subclasificación de los pacientes con CCR en estadio II basada en factores clínicopatológicos sobre 422 pacientes con estadio II de CCR con resección curativa y con disección de más de 12 ganglios linfáticos para excluir la posibilidad migración de pacientes entre los estadios II y III. Los autores clasificaron a los pacientes en 3 apartados: Grado A, si el nivel de CEA preoperatorio fue normal independientemente de la invasión en profundidad; Grado B, si la invasión en profundidad fue considerada como T3 y con un nivel de CEA elevado; y Grado C, si la invasión en profundidad fue considerada como T4 y también con un nivel de CEA elevado. Los autores encontraron diferencias significativas en los índices acumulados de SLE a los 5 años entre cada grado (Grado A *vs* Grado B,  $p=0.047$ ; Grado A *vs* Grado C,  $p<0.001$ ; Grado B *vs* Grado C,  $p=0.013$ ) y concluyeron que la subclasificación del estadio II de CCR, acorde con la invasión en profundidad y con el nivel de CEA preoperatorio podría ser útil para predecir el pronóstico. Basándonos en los resultados obtenidos en nuestro trabajo, que exponen al CEA preoperatorio y a la invasión en profundidad T4 como factores de mal pronóstico sobre la SGEC en nuestra serie ( $p=0.013$  y  $p=0.014$ , respectivamente), estamos de acuerdo con Hashimoto et al<sup>274</sup> en que a la hora de indicar adyuvancia a la colectomía los niveles de CEA preoperatorio tienen un papel muy importante incluso en pacientes con CC-T3. No obstante, a diferencia de nuestro estudio, el grupo japonés de los 422 pacientes incluidos en su serie, 78 presentaban cáncer de recto, lo que puede limitar de cara al futuro la validez externa y la aplicabilidad de su clasificación en nuestro hospital.

Como hemos comentado anteriormente, desde nuestra perspectiva y desde la de Quah et al<sup>4</sup>, la determinación del CEA asociada a otros factores definidos por las recomendaciones de la ASCO<sup>273</sup> (en nuestro caso los tumores T4 y en el suyo<sup>4</sup> la invasión linfovascular o perineural), es útil para identificar a aquellos pacientes con CC en estadio II de alto riesgo de recurrencia y menor

supervivencia, y que se pueden beneficiar de la terapia adyuvante. Aunque nuestros resultados están en consonancia respecto a considerar a los tumores T4 y al CEA >5 ng/ml como factores de mal pronóstico, metodológicamente estos autores excluyeron de su estudio a los pacientes con adyuvancia tras la cirugía lo que puede explicar en parte las diferencias encontradas en cuanto a los factores de mal pronóstico de invasión linfovascular y perineural en su estudio y el nuestro.

En nuestro trabajo, al comparar la **localización del CC** de los pacientes intervenidos en estadio II, los pacientes con localización en colon izquierdo no recibieron significativamente ni proporcionalmente más adyuvancia que los que tuvieron la localización en colon derecho ( $p=0.147$ ). Nuestros resultados son contrapuestos a los del grupo americano de McKenzie et al<sup>275</sup>, para los que los pacientes que recibieron adyuvancia presentaron más CC en el lado izquierdo. El hecho de que los resultados de nuestro estudio mostrasen a la localización en colon izquierdo como un factor de mal pronóstico significativo sobre la SGEc en nuestra serie (70.6% vs 89%,  $p=0.016$ ), debe hacernos reflexionar sobre el beneficio potencial que potencialmente han dejado de recibir estos pacientes al no recibir más adyuvancia que los que tuvieron la localización en colon derecho.

La inestabilidad de microsatélites (MSI-MicroSatellites Instability)<sup>27, 33, 62, 122, 133-135, 139, 140, 163-168, 385, 391</sup> es la alteración subyacente a un grupo importante de CC (un 15% de los pacientes<sup>491</sup>), los ligados al cáncer familiar no polipósico (HNPCC-Hereditary NonPolyposis Colorectal Cancer) y también a un grupo de CC esporádicos<sup>150</sup>. Las alteraciones en los genes reparadores de errores (mutaciones) génicos humanos en la replicación génica del ADN (MMR-MisMatches Repair genes) repercuten en unas zonas repetitivas llamadas regiones marcadoras de microsatélites, provocando inestabilidad, que será alta (IMS-A o H, alteración de dos o más microsatélites) o baja (IMS-B o L, alteración de uno de los microsatélites) en función del número de microsatélites que la presenten<sup>454</sup>. Se ha considerado que este tipo de carcinogénesis con tumores con inestabilidad alta (IMS-A o H), puede tener un peor pronóstico y una menor respuesta a la QT (sobre todo fluoropirimidinas)<sup>2, 10, 150, 399, 539</sup>, al mismo tiempo que suelen ir ligados a CC proximales (colon derecho). Para McGee et al<sup>539</sup>, entre un 20-25% de los CC derechos expresan una inestabilidad de microsatélites alta (IMS-H) mientras que los CC izquierdos raramente expresan genes con MSI. El grupo americano<sup>539</sup> considera que el CC en estadio II puede por tanto, dividirse en dos grupos, los pacientes con CC del lado izquierdo que serían MSI estables y que se podrían beneficiar de la adyuvancia y los pacientes con CC del lado derecho que serían IMS-H y que no se beneficiarían de la QT tras la colectomía. En nuestro estudio, la localización distal del CC actuó como factor de mal pronóstico, por lo que posiblemente en nuestra cohorte haya habido un mayor número de CC izquierdos con inestabilidad de microsatélites o ligados al cáncer familiar no polipósico. Además, para Weiss et al<sup>498</sup> a pesar de que los pacientes con CC proximales presentan más inestabilidad de microsatélites, los CC distales presentan más inestabilidad cromosómica, factor que también pudo influir en los resultados encontrados en nuestro trabajo. En el futuro, la realización de un análisis inmunohistoquímico del CC en estadio II en nuestra serie permita esclarecer estas hipótesis.

En el estudio de Weiss et al<sup>498</sup> con 23578 pacientes y sobre la base de datos SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), la adyuvancia solo mejoró la supervivencia de los pacientes con CC en estadio III con independencia de la localización pero no hubo beneficio de supervivencia en los pacientes con CC en estadio II (2941 pacientes). El que en este estudio sobre pacientes Medicare<sup>®</sup>, el 93% de los pacientes tuvieran más de 65 años<sup>498</sup>, pudo influir sobre la frecuencia de la IMS dado que con la edad se disminuye la probabilidad de encontrar IMS<sup>498</sup>. Para el grupo esloveno de Stor et al<sup>5</sup> la localización tampoco se comportó como un factor de mal pronóstico en los 181 pacientes de su serie con CC estadio II si bien en su estudio no se indicó adyuvancia en ningún paciente.

En cuanto al **tipo de intervención realizada sobre el CC**, los resultados estuvieron en la misma línea que los de la localización del CC y los pacientes con intervenciones sobre colon izquierdo no recibieron significativamente ni proporcionalmente más adyuvancia que los que tuvieron la localización en colon derecho ( $p=0.756$ ). El hecho de que los resultados de nuestro estudio mostrasen a las intervenciones sobre colon izquierdo como un factor de mal pronóstico significativo sobre la SGEC en nuestra serie (72.4% vs 90.6%,  $p=0.004$ ), debe hacernos reflexionar nuevamente sobre el beneficio potencial que potencialmente han dejado de recibir estos pacientes al no recibir más adyuvancia que los que tuvieron intervenciones sobre colon derecho.

A principios de los años 2000, tras la publicación de los primeros resultados preliminares<sup>206, 207, 212, 214-216</sup>, en los que se demostraba que con una buena técnica la cirugía del cáncer de colon y recto se podía realizar por laparoscopia<sup>213</sup> de forma satisfactoria, en el Hospital Universitario Miguel Servet nos propusimos su desarrollo. Intentamos implantar la **técnica laparoscópica** para obtener las ventajas que aporta esta cirugía sin incrementar las complicaciones<sup>194</sup>, manteniendo los criterios oncológicos de reseabilidad<sup>194</sup> (número de ganglios, ligaduras vasculares en la raíz de los vasos, distancia de la neoplasia a los márgenes de resección, entre otros) y sin empeorar los resultados a largo plazo<sup>194</sup>, especialmente en relación con la supervivencia y la recurrencia<sup>194, 213</sup>. 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 desarrollo.

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 cirugía laparoscópica (CL) en nuestros hospitales<sup>209</sup>. Esta razón y la mejoría en los recursos tecnológicos explicarían que prácticamente el 30% (40/147 pacientes, 27.2%) de los CC de nuestra serie se interviniese por vía laparoscópica. No obstante,

debemos comentar que en un trabajo realizado recientemente por nuestro grupo (Del Campo M<sup>211</sup>, 2013), el 50% de la cirugía del CC se realizó por vía laparoscópica si bien fue un estudio que comprendió exclusivamente a pacientes intervenidos de CC y CR en el año 2012.

Nuestro estudio no mostró diferencias significativas al comparar si el realizar la colectomía por vía laparoscópica o laparotómica del CC en estadio II, fue un hecho proporcional más frecuente en la cohorte con evolución a estadio IV ( $p=0.406$ ), por lo que en lo que respecta a esta variable, las cohortes fueron totalmente comparables. Tampoco pudimos evidenciar diferencias significativas en cuanto a una mayor indicación proporcional de adyuvancia basada en el tipo de abordaje ( $p=0.209$ ). Uno de los resultados más importantes del presente estudio, ha sido el que el tipo de abordaje del CC de los pacientes intervenidos en estadio II no fue un factor de mal pronóstico de SGEC a 5 años en nuestros pacientes (83.3% *vs* 80.7%,  $p=0.114$ ). Todos estos resultados no hacen más que ratificar al abordaje laparoscópico como una alternativa oncológicamente igual de eficaz que el laparotómico y nos ponen en consonancia con lo publicado en 4 estudios de gran tamaño muestral, prospectivos y randomizados y que han demostrado la seguridad, factibilidad y radicabilidad oncológica de la cirugía laparoscópica del CCR<sup>206</sup>: Barcelona Trial<sup>207, 212</sup>, el Clinical Outcomes of Surgical Therapy (COST) Trial<sup>214</sup>, el Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection (COLOR) Trial<sup>215, 540</sup> y el Convencional Laparoscopic-Assisted Surgery in Patients with Colorectal Cancer (CLASSIC)<sup>216</sup>. Algunos de estos estudios randomizados<sup>207, 214</sup> 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. Respecto al CC, varios estudios confirman que la técnica laparoscópica consigue igual resultado a largo plazo en recidiva y supervivencia que la cirugía abierta<sup>208, 224, 541, 542</sup> incluso algunos estudios apuntan datos de posibles ventajas en supervivencia libre de enfermedad en pacientes con estadios avanzados quizás más evidente en el estadio III como apunta como apunta el grupo de Lacy et al<sup>207, 212</sup>. Posiblemente el hecho de que la ventaja del abordaje laparoscópico sea más evidente en el estadio III posiblemente esté en relación con que este estadio presenta más probabilidad de diseminación tumoral que los estadios I y II, y el estado inmunológico de los pacientes con estadios más avanzados sea también más precario<sup>207</sup>. Este grupo observó una mayor supervivencia y una tendencia muy significativa hacia una menor recurrencia en su estudio de 2002<sup>207</sup> en los pacientes del grupo laparoscópico no obstante, estas diferencias dejaron de ser significativas para simplemente pasar a ser tendencias significativas en su segundo estudio publicado en 2008<sup>212</sup> y con un seguimiento más amplio.

Por otro lado, se conocen algunas desventajas<sup>203, 218, 227</sup> relacionadas al procedimiento laparoscópico tampoco resuletas en el presente estudio, como por ejemplo un mayor tiempo quirúrgico, necesidad de curva de aprendizaje y un mayor coste del procedimiento. La llamada curva de aprendizaje<sup>203, 227</sup> debe ser cumplida inicialmente en la realización de procedimientos benignos con un número variable que va desde los 20 casos, definidos en el en los estudios multicéntricos COLOR<sup>215</sup> y COST<sup>214</sup>, hasta más de 100 casos<sup>208, 209</sup>. En nuestro servicio, la introducción de la técnica se realizó de forma progresiva y controlada, tanto en número de intervenciones realizadas como en la complejidad de las mismas y prueba de ello ha sido que en cuanto al procedimiento más habitual que hemos realizado en el CC, la hemicolectomía derecha laparoscópica supuso más de la mitad de los casos intervenidos por este abordaje en nuestro servicio (21/40 pacientes, 52.5%; datos no mostrados). El estudio español de Suñol et al<sup>213</sup> y los estudios multicéntricos americanos de Billingham et al<sup>204</sup> y Carmichael et al<sup>205</sup> muestran resultados similares. Otros grupos, sin embargo, encuentran cifras superiores en cuanto a la realización de sigmoidectomías laparoscópicas<sup>203, 207-209</sup>. En este sentido, coincidimos con Tobalina et al<sup>208</sup> en que las curvas de aprendizaje de diferentes procedimientos laparoscópicos avanzados se funden y acortan entre sí, ya que muchos de los gestos implicados son esencialmente equivalentes, y creemos que la experiencia laparoscópica previa en otras patologías nos ha sido muy útil.

Nosotros creemos, al igual que el grupo de Suñol et al<sup>213</sup>, que es tan importante la formación previa en cirugía colorrectal como la formación laparoscópica avanzada para minimizar el inconveniente de la **conversión** de cirugía laparoscópica a cirugía abierta. Tuvimos que realizar conversión en 5 pacientes de los 40 con CC en estadio II intervenidos por vía laparoscópica (12.5%). Nuestra cifra mejora los índices de conversión situados tradicionalmente en torno a un 19-36%<sup>204, 214</sup>. El grupo de Tobalina et al<sup>208</sup> presentó una tasa de conversión solapable a la obtenida en nuestro estudio (12.2% *vs* 12.5%) y además siguieron la misma metodología que nosotros al incluir en su serie a sus primeros casos de CL de CC dentro de su curva de aprendizaje.

Las causas de conversión no están bien definidas en la bibliografía y tampoco se dispone de una nomenclatura homogénea<sup>204, 208, 209, 224, 226, 227, 543, 544</sup>, por lo que en este sentido consideramos que es fundamental estandarizar el significado del término conversión para poder evaluar los resultados de la cirugía y separar conceptualmente las dos vías de abordaje.

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. De los cinco casos en los que hubo que convertir, en tres de ellos se planteó la administración de QT

adyuvante frente a los otros dos pacientes convertidos sin adyuvancia ( $p=0.046$ ). El que se generase un subgrupo con tan pocos pacientes nos ha impedido extraer conclusiones del análisis estadístico de supervivencia. No obstante, nuestra cifra de conversión del 12.5% en el tratamiento laparoscópico del CC en estadio II incluye a 40 pacientes sin afectación ganglionar pero con tumores T3 o T4 por lo que en este sentido, al auditarnos con las cifras de la bibliografía actual<sup>203, 204, 208, 214</sup>, se han respetado los índices de calidad establecidos. El hecho de haber analizado exclusivamente a pacientes con tumores T3 o T4, posiblemente se ha relacionado con una mayor dificultad técnica para la realización de cirugía laparoscópica (incorrecta identificación de planos y mayor número de complicaciones intraoperatorias).

Nuestro estudio no mostró diferencias significativas ni al comparar si la presencia de **morbilidad** tras la resección del CC de los pacientes intervenidos en estadio II fue un hecho diferencial más frecuente en la cohorte con evolución a estadio IV ( $p=0.164$ ) ni al comparar desglosada según la clasificación de Clavien y Dindo<sup>475</sup> la presencia de morbilidad ( $p=0.640$ ), por lo que las cohortes fueron homogéneas en cuanto a esta variable. Tampoco pudimos evidenciar diferencias significativas en cuanto a una mayor indicación de adyuvancia basada en la presencia de morbilidad tras la resección ( $p=0.522$ ) o en la morbilidad desglosada según la clasificación de Clavien y Dindo<sup>475</sup> ( $p=0.876$ ). En base a los resultados de presente trabajo, la morbilidad desglosada según la clasificación de Clavien y Dindo<sup>475</sup> no fue un factor pronóstico de SGEC en nuestros pacientes (71.4% *vs* 80% *vs* 83.3%,  $p=0.286$ ).

El descenso de la morbimortalidad en las resecciones de CC ha sido un factor importante para el gran desarrollo acaecido en el tratamiento quirúrgico del CC. En la actualidad, para estar en consonancia con los resultados de los centros de referencia, las cifras de morbilidad deben ser inferiores al 38%, aunque esta última es un concepto no unificado en las diferentes series, pero puede servir como referencia según lo descrito en varias series con gran número de pacientes<sup>203, 209, 210, 213</sup>. Sin embargo, la mayoría de estos trabajos se basan en una muestra muy heterogénea, incluyendo patología benigna y maligna como indicación para la resección de colon y perfiles de pacientes muy diferentes y no se diferencian conceptos como el de morbilidad, mortalidad y complicaciones<sup>203-205, 208-210, 213</sup>. Si tenemos en cuenta solo los pacientes sometidos a resección de colon por CC, que es actualmente una de las indicaciones más importantes para la cirugía del colon, los estudios publicados han obtenido cifras de morbilidad a 30 días del 10.8% al 36%<sup>207, 210</sup>.

De los pacientes que tuvieron algún tipo de morbilidad postoperatoria (en total 88/147 pacientes, 59.9%), 68/147 pacientes (46.3%) han sido complicaciones menores (grados I-II de Clavien y Dindo<sup>475</sup>) y 20/147 pacientes (13.6%) sufrieron complicaciones mayores (grados III-IV de Clavien y Dindo<sup>475</sup>). Nuestra cifra de **morbilidad postoperatoria** del 59.9% ha sido superior a la obtenida por otros autores<sup>208, 209, 210, 213, 540, 543, 545-549</sup> que publican estudios con CC en general y no en estadio II en particular, lo que dificulta la comparación entre sus resultados y los de nuestro trabajo. Esta discrepancia puede deberse en parte, al hecho de que nuestro hospital, al ser un centro de referencia, es al que se derivan pacientes más complejos y a que el **abordaje multidisciplinar que llevamos a cabo es cada vez más agresivo**<sup>20-22, 66, 182, 251, 253, 257, 259, 261, 416, 467, 483, 484, 550</sup>: la edad media de nuestros pacientes fue superior a los 72 años, casi un 45.6% de los pacientes presentaban un riesgo ASA 3-4, con resección hepática en el 89.3% de los pacientes con recidiva hepática (incluyendo hepatectomías mayores, resección en localización bilateral,



tratamiento local con RF y rehepatectomías) y resección de la enfermedad extrahepática en el 54.5% de los pacientes con recurrencia tumoral pulmonar localizada.

Otro factor importante es el periodo de tiempo que se ha determinado para definir la morbilidad y mortalidad perioperatoria. En nuestro estudio, hemos considerado al igual que Xu et al<sup>434</sup>, un **periodo de 90 días** tras la colectomía<sup>20-22, 66, 414, 417-427</sup>. Sin embargo, en la literatura revisada, se considera con frecuencia un periodo de 30 días<sup>1, 8, 205, 210, 213, 224, 226, 227, 275, 433, 498</sup> tras la cirugía, lo que podría explicar que nuestros datos de morbilidad postoperatoria sean algo superiores a los obtenidos por estos autores. Mullen et al<sup>427</sup> han observado recientemente un aumento de un 47% en las cifras de mortalidad al comparar los datos obtenidos a los 30 días y a los 90 días del postoperatorio, además han concluido que considerando un periodo de 30 días se puede subestimar el verdadero riesgo de una cirugía mayor<sup>417</sup>. En la revisión de Blanco et al<sup>210</sup>, los diversos criterios de inclusión y de definición de morbilidad provocaron una variabilidad entre unos estudios y otros de hasta un 30%.

Las complicaciones postoperatorias se han definido según la **clasificación de Clavien y Dindo en 2009**<sup>475</sup> (ver “Anexo II”). Una limitación de nuestro estudio podría ser la propia estratificación de las complicaciones postoperatorias en función de la clasificación de Clavien y Dindo<sup>475</sup> de forma **retrospectiva**. Además, es una clasificación rigurosa hasta tal punto que considera como complicaciones grados I y II, a aquellas que condicionan un cambio en el seguimiento postoperatorio normal sin necesidad de tratamientos quirúrgicos, endoscópicos e intervencionismo radiológico pudiendo requerir de tratamiento farmacológico (incluida transfusión sanguínea o/y nutrición parenteral).

Este hecho podría explicar en parte el por qué hubo un 77.3% de complicaciones menores (68/88 pacientes con morbilidad) y solo un 22.7% de complicaciones mayores (20/88 pacientes con morbilidad). Sin embargo, pensamos que esta forma de clasificación, aunque sea retrospectiva, es bastante precisa, ya que se basa en las consecuencias terapéuticas derivadas de la complicación. Además, nuestro estudio es el primero hasta nuestro conocimiento, en aportar los resultados a corto y largo plazo tras la colectomía por CC en estadio II basándose en la clasificación de Clavien y Dindo<sup>475</sup>. En este sentido, nuestro grupo considera que una buena forma de unificar criterios y evitar la disparidad de cifras en cuanto a morbimortalidad postoperatoria se refiere, es aplicar esta clasificación en el campo de la cirugía del CCR en general y del CC en estadio II en particular.

Para nosotros y para otros grupos<sup>251, 417</sup> de igual modo que las complicaciones mayores están íntimamente relacionadas con la mortalidad, las complicaciones menores lo están con la estancia media hospitalaria. En nuestra serie, la morbilidad postoperatoria estuvo directamente relacionada con la mortalidad postoperatoria ( $p < 0.001$ , datos no mostrados), con una estancia media más prolongada ( $p < 0.001$ , datos no mostrados) y con la necesidad de transfusión intra o postoperatoria ( $p < 0.001$ , datos no mostrados). La mejoría en los cuidados y detección de las complicaciones menores y mayores han aumentado en los últimos años, lo que consecuentemente ha resultado en un mejor tratamiento de las mismas<sup>67-71, 251, 262, 417-428, 430, 431, 467, 483, 484</sup> y para corroborar este hecho, hemos observado que las complicaciones menores no han influido sobre la mortalidad de nuestros pacientes (datos no mostrados).

En relación a la **mortalidad postoperatoria** (grado V de la clasificación de Clavien y Dindo), en nuestra serie de pacientes con CC en estadio II fallecieron 5 pacientes (5/147 pacientes, 3.4%), que se excluyeron del análisis estadístico a largo plazo en consonancia con otros autores<sup>1, 20-22, 66, 67, 275, 414, 419, 428</sup>. La mortalidad en la bibliografía varía entre 0-3%<sup>210</sup> pero debemos tener en cuenta nuevamente que en las series con mayor número de pacientes<sup>210, 551, 552</sup> se agrupan casos de diferente etiología, maligna o benigna. No obstante, si tenemos solo en cuenta las publicaciones con pacientes exclusivamente con CCR la mortalidad oscila entre un 0-4%<sup>210</sup>. Al auditarlos con otros grupos, autores como Lacy et al<sup>207, 212</sup> que muestran una mortalidad más baja en sus 111 pacientes intervenidos de CC por laparoscopia (0.9%) aunque esta variable no presentó diferencias significativas respecto a los otros 108 pacientes intervenidos por vía abierta (2.7%).

Los cinco pacientes fallecidos en el postoperatorio inmediato fueron mayores de 70 años, dos hombres y tres mujeres. Un paciente fue ASA 3 y los otros cuatro ASA-2. Todos los pacientes tuvieron abordaje laparotómico de su CC en estadio II. Un hombre de 85 años ASA-2 y una mujer de la misma edad ASA-3 fallecieron en el 11º día y 3º día del postoperatorio respectivamente, tras sendas hemicolectomías izquierdas por CC en colon transversal y descendente respectivamente. El hombre con DM tipo II, se tuvo que reintervenir por hemoperitoneo secundario a laceración esplénica y posteriormente en UCI sufrió un FMO con edema agudo de pulmón y sobreinfección respiratoria. La mujer tras la extubación presentó insuficiencia respiratoria progresiva que obligó a reintubarla y deterioro del estado general con cuadro séptico de origen no filiado que desembocó en el fallecimiento por FMO. Una mujer de 84 años de edad ASA-2 falleció en el 7º día del postoperatorio inmediato tras una hemicolectomía derecha por un CC en ciego como consecuencia de una dehiscencia de anastomosis y sepsis secundaria a la misma. Un hombre de 74 años ASA-2 y una mujer de 78 años de edad ASA-3 fallecieron en el 27º día y 15º día del

postoperatorio respectivamente, tras sendas sigmoidectomías por CC en sigma. El hombre con HTA, EPOC y arteriopatía periférica sufrió una dehiscencia de anastomosis y sepsis secundaria a la misma con atelectasia completa del pulmón izquierdo tras la reintervención. La mujer con HTA, y asma sufrió una evisceración y también una dehiscencia de anastomosis cuatro días después que desembocaron en un FMO y exitus.

Nuestro grupo es muy consciente de que tras la colectomía, una de las complicaciones más importantes es la dehiscencia de anastomosis<sup>204, 208-211, 433, 549, 551-553</sup> por el número de reintervenciones que puede obligar a realizar y consideramos que deben evitarse la tensión en la anastomosis, la isquemia de los bordes que se van a unir y la interposición de grasa en la línea de unión. Los porcentajes globales de fuga anastomótica son menores al 10% en la mayoría de los grupos<sup>209-211</sup>. En un estudio multicéntrico alemán<sup>210, 549, 551, 552</sup> se publicó una tasa de dehiscencia del 4.2% y en otro americano<sup>204</sup> un 5.4%. En cualquier caso, los porcentajes varían según se incluyan sólo los casos clínicos o también los radiológicos en el postoperatorio<sup>210</sup>. En nuestro estudio al basarnos en la clasificación de Clavien y Dindo<sup>475</sup> no contabilizamos el porcentaje de dehiscencias ya que como se ha comentado anteriormente, con independencia de la complicación, esta clasificación<sup>475</sup> se basa en las consecuencias terapéuticas derivadas de ella.

Las dehiscencias provocaron un 1.8% de reintervenciones en el estudio de Schiedeck et al<sup>210, 553</sup>. El grupo del hospital de Galdakano (Tobalina et al<sup>208</sup>, 2007) aporta cifras superiores de fugas anastomóticas reintervenidas (3.3%) si bien este grupo presenta en su serie de 90 pacientes patología benigna y maligna. Como podemos comprobar, el índice de reintervenciones varía notablemente en la bibliografía<sup>204, 208-211, 433, 549, 551-554</sup>. En este sentido, estamos de acuerdo con Oliphant et al<sup>433</sup> y Daams et al<sup>554</sup> en que con los avances acaecidos en los últimos años en los diferentes campos de la cirugía y la radiología, se ha logrado reducir el número de reintervenciones (grado IV de la clasificación de Clavien y Dindo<sup>475</sup>) y aumentar el del tratamiento conservador de la fuga anastomótica manteniendo el drenaje colocado en la cirugía, con dieta absoluta, nutrición parenteral total (NPT) y sueroterapia (grado II de la clasificación de Clavien y Dindo<sup>475</sup>). Estos avances podrían explicar que mientras que en el estudio original de McMillan et al<sup>520</sup> la dehiscencia de anastomosis fue un tercer factor de mal pronóstico, en el estudio posterior de Oliphant et al<sup>433</sup> para validar el score pronóstico de McMillan et al<sup>520</sup>, la fuga anastomótica no se comportase como factor pronóstico sobre la SGEC. No obstante, el estudio de McMillan et al<sup>520</sup> contó casi con un 50% de cánceres rectales lo que también pudo justificar las diferencias encontradas entre su estudio y el de Oliphant et al<sup>433</sup>.

El diseño de nuestro estudio no nos permite sacar conclusiones al respecto de si el drenaje colocado en la cirugía evitó o no la reoperación de estos pacientes, pero no cabe duda que posiblemente ayudó a evitar el que una complicación grado II pasase a grado III-IV y consecuentemente a la mortalidad postoperatoria (grado V de la clasificación de Clavien y Dindo<sup>475</sup>). Este hecho también podría explicar en parte, el por qué hubo un 77.3% de complicaciones menores *vs* 22.7% de complicaciones mayores. Colocar un drenaje no protege de una dehiscencia pero sí permite, no obstante, una detección temprana de una fuga y, en algunos casos, intentar un tratamiento conservador tal y como sucedió en los pacientes comentados anteriormente. En este sentido, uno de los interrogantes que deja abierto nuestro estudio al utilizar la clasificación de Clavien y Dindo<sup>475</sup>, es el de si es correcto clasificar en la bibliografía a todas las dehiscencias de igual manera, cuando en realidad el tratamiento de las mismas difiere tan notoriamente. Estudios prospectivos y aleatorizados con mayor número de pacientes intervenidos de CC en estadio II que empleen esta clasificación<sup>475</sup>, posiblemente nos den la respuesta.

Aunque dentro del contexto de la cirugía del cáncer de recto, el International Study Group of Rectal Cancer (Rahbari et al<sup>555</sup>, 2010) clasifica a las fugas anastomóticas en tres grados en función de la repercusión que ocasionen en la situación clínica del paciente y del tratamiento que requieran (A: tratamiento conservador sin ninguna actuación adicional; B: tratamiento radiológico o endoscópico pero no quirúrgico; y C: tratamiento quirúrgico). Esta clasificación es superponible a la de de Clavien y Dindo<sup>475</sup> y en el futuro, sería interesante tenerla en cuenta conjuntamente para valorar las dehiscencias anastomóticas en pacientes con cirugía por CC en general y en estadio II en particular.

En nuestro centro, tras la intervención, la mayoría de nuestros pacientes se trasladan a la unidad de Reanimación-REA donde permanecen 24-48 horas o a la planta de hospitalización en el caso de colectomías derechas o sigmoidectomías sin comorbilidad asociada. En la sala de hospitalización se inicia la tolerancia oral y deambulación, lo que influye de forma favorable en el alta precoz<sup>21, 22, 66, 211</sup>. En este sentido, la mediana de **estancia postoperatoria** en nuestra serie ha sido de 10 días a pesar de que como hemos visto en los pacientes con CCR el abordaje que se lleva a cabo cada vez es más agresivo<sup>20-22, 182, 251, 252, 257, 259, 261, 416, 467, 483, 484, 550</sup>. En nuestro estudio tampoco se mostraron diferencias significativas al comparar si la estancia postoperatoria fue un hecho diferencial más frecuente en la cohorte con evolución a estadio IV ( $p=0.676$ ), por lo que los grupos fueron homogéneos en cuanto a esta variable. Para la valoración de la estancia media hospitalaria se han tenido en cuenta tanto los días de ingreso en la sala de hospitalización (planta) como los días de ingreso en la unidad de REA o/y unidad de cuidados intensivos-UCI. De igual modo, sólo se han tenido en cuenta los días correspondientes al ingreso por la intervención del CC y no los días correspondientes al/a los reingreso/s del postoperatorio inmediato (90 días tras la intervención quirúrgica del CC)<sup>20-22, 66, 414, 417-427</sup>.

A pesar de que nuestro estudio no fue diseñado en este sentido, nuestro grupo considera que desde un punto de vista de gestión sanitaria, el aumento de la estancia media dentro del proceso asistencial de los pacientes intervenidos por presentar CCR en general y CC en estadio II en particular, provoca un mayor consumo de recursos que incrementa los costes en la salud pública y del gasto global sanitario en un contexto de restricciones económicas. En este sentido, es llamativo el hecho que a pesar de que variables clínicas como la edad y el sexo se analizan de forma rutinaria en todas las publicaciones con CC en estadio II<sup>1-12, 274, 275, 342, 432-434, 489-492, 494, 498, 499</sup>, solamente hemos encontrado un estudio multicéntrico americano (Xu et al<sup>434</sup>, 2014) y un estudio holandés (Koebrugge et al<sup>11</sup>, 2011), donde exponga la importancia de la estancia media hospitalaria. El análisis multivariante del estudio holandés<sup>11</sup>, identificó a la estancia media hospitalaria y a la edad avanzada como dos nuevos factores de mal pronóstico adicionales a los definidos por la ASCO<sup>273</sup>. Posiblemente, la relación estuviese en que la adyuvancia se ofreció con menos frecuencia a los pacientes de edad avanzada por la comorbilidad que presentaron, lo que indirectamente pudo afectar a su estancia media hospitalaria. No obstante, en su artículo<sup>11</sup> no argumentaron la relación entre el número de días de ingreso y la recurrencia de la enfermedad a largo plazo. Para este grupo<sup>11</sup>, 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.

En la publicación del grupo de Cleveland<sup>434</sup> sobre 4206 pacientes con CC en estadio II mayores de 65 años, una estancia media superior a 14 días se relacionó con un retraso superior a 3 meses en el inicio de la QT adyuvante tras la colectomía, lo que influyó negativamente en la SG y la SGEN de los pacientes de su serie. Sin embargo, en nuestro trabajo, no pudimos evidenciar diferencias significativas en cuanto a la indicación de adyuvancia basada en la estancia postoperatoria tras la resección ( $p=0.383$ ). Para Dobie et al<sup>556</sup>, los pacientes con mayor tasa de incumplimiento de la QT tuvieron más edad, fueron más frecuentemente solteros, tuvieron más complicaciones postoperatorias y más reingresos. No obstante, el estudio de Dobie et al<sup>556</sup>, incluyó pacientes con CC en estadio III por lo que la generalización a pacientes con estadio II necesitaría validarse previamente.

En este sentido, debemos tener en cuenta que pueden existir otras razones médicas para una estancia postoperatoria prolongada<sup>251</sup> además de la propia colectomía como el reinicio del tratamiento anticoagulante, reajuste de la terapia insulínica en pacientes diabéticos, retraso en la aparición de reflejo vesical con imposibilidad de retirada del sondaje urinario, retraso en la retirada de la sonda nasogástrica por íleo paralítico y el retraso en la tramitación de camas en casos de traslado al hospital de crónicos de nuestro sector sanitario<sup>21, 22, 66, 414-416</sup>. Para disminuir la estancia media de los pacientes, autores como Cannon et al<sup>68</sup> y Cho et al<sup>81</sup> han contado con un protocolo interno de rehabilitación por parte de enfermería que aconsejaba a los pacientes de forma preoperatoria sobre diferentes estrategias para fomentar el alta precoz (correcta nutrición o fisioterapia respiratoria entre otras). En un futuro sería interesante implementar estas estrategias en un protocolo consensuado en nuestro grupo multidisciplinar.

Para algunos autores<sup>433</sup> el impacto de la especialización de la cirugía colorrectal queda demostrado en la mejoría de los resultados postoperatorios y a largo plazo, lo que se podría traducir en un descenso del coste hospitalario global. No obstante, nuestro estudio no ha abordado este aspecto. Otro hecho a tener en cuenta y en el que tampoco hemos profundizado en nuestro trabajo por considerar que iba más allá de los objetivos fijados, ha sido el del abordaje laparoscópico del CCR dentro del contexto de pacientes con CC en estadio II. Las ventajas de la cirugía laparoscópica frente a la cirugía convencional, incluyendo la de una menor estancia media hospitalaria, ya han sido expuestas con anterioridad.

Dado que nuestro servicio carece de un protocolo de cirugía “fast-track”<sup>207, 212, 225, 226</sup>, nuestro estudio tampoco ha abordado la aplicabilidad de los principios de la cirugía “fast track” en los pacientes con CCR planteada por algunos autores<sup>557, 558</sup>. Este método descrito por Bardram et

el<sup>557</sup> en 1995 bajo el concepto de mejorar la recuperación del paciente tras la cirugía (Enhanced Recovery After Surgery-ERAS)<sup>226</sup> ha sido adoptado por numerosos centros ingleses, nórdicos y alemanes<sup>558-561</sup> y su eficiencia ya ha sido demostrada en estudios randomizados<sup>561</sup>. No obstante, hasta ahora pocos de esos estudios randomizados han comparado el método “fast-track” en el contexto de la cirugía del CCR abierta y laparoscópica<sup>226</sup>. La introducción del método “fast-track”<sup>225-227</sup> en el manejo pre-, intra- y postoperatorio de los pacientes intervenidos por vía laparoscópica de CCR como método clínico multimodal perioperatorio, podría suponer una ventaja para los pacientes ya que disminuye el ayuno, evita las alteraciones hidroelectrolíticas al no realizar la preparación del colon y además agiliza la movilización del paciente, la retirada de sondajes, el inicio de la dieta, etc., por lo que podría traducirse en una menor tasa de complicaciones postoperatorias.



En nuestro trabajo, respecto a los pacientes intervenidos de CC en estadio II y con evolución de la enfermedad a estadio IV, tanto en el análisis uni como multivariante la SGEC de los pacientes con **recidiva hepática** (28/142 pacientes, 19.7%) fue significativamente inferior a la del resto de la serie (46% *vs* 89.1%,  $p < 0.001$ ; HR=14.189,  $p = 0.027$ ) del mismo modo a como la **recidiva extrahepática** (33/142 pacientes, 23.2%) también disminuyó de forma significativa la SGEC a 5 años en esta cohorte de pacientes (51.3% *vs* 90.8%,  $p < 0.001$ ; HR=6.836,  $p = 0.003$ ).

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección o gold standard en los pacientes con metástasis hepáticas del cáncer colorrectal (MHCCR) incluyendo las derivadas del estadio II, ya que es el único con capacidad para aumentar de una forma evidente la supervivencia a largo plazo<sup>20-22, 66, 182, 237-241, 246-262, 416, 550</sup> incluso conseguir su curación<sup>20-22, 66, 182, 246-262, 416, 550</sup>. Con la mejora en los diferentes campos de la cirugía hepática, el riesgo asociado a las intervenciones hepáticas ha disminuido<sup>20-22, 66, 182, 246-262, 416, 550</sup>, lo que ha llevado de forma paralela a una disminución de las contraindicaciones quirúrgicas también en pacientes con MHCCR<sup>20-22, 182, 251-262, 416, 550</sup>. Son varios los factores que han contribuido a mejorar la seguridad de las resecciones hepáticas y, al igual que otros autores<sup>67-71, 182, 251-262, 417-428, 430, 431, 483, 484, 557</sup>, pensamos que las cifras de supervivencia y morbimortalidad están íntimamente relacionadas con varios hechos, algunos de ellos difíciles de contrastar a través del diseño de nuestro estudio: mejor selección de los pacientes; mejora de la técnicas radiológicas, quirúrgicas y anestésicas; mejores cuidados perioperatorios de los pacientes y centralización de los pacientes.

En este sentido, con el fin de aumentar el número de pacientes con MHCCR que se beneficiarían del tratamiento quirúrgico, nuestro grupo multidisciplinar, en consonancia con otros centros<sup>182, 251, 253, 257, 259, 261, 467, 483, 484</sup>, ha realizado a lo largo de la última década un cambio en los criterios clásicos de selección de los pacientes con MHCCR, evolucionando hacia unos criterios menos restrictivos y más ampliados con el objetivo de rescatar y convertir en resecables algunos pacientes que inicialmente no lo eran. Por tanto, es necesario un abordaje multidisciplinar<sup>20-22, 66, 182, 251, 253, 257, 259, 261, 416, 467, 483, 484, 550</sup> para integrar correctamente todos los procedimientos (cirugía, quimioterapia-QT perioperatoria, tratamientos endoscópicos y radiológicos intervencionistas y radioterapia-RT en otros). La ampliación de los criterios de resecabilidad para las MHCCR basados en un enfoque más agresivo<sup>20-22, 66, 182, 251, 253, 257, 259, 261, 416, 467, 483, 484, 550</sup> que combina entre otras la cirugía con la QT neoadyuvante (para disminuir el tamaño de las lesiones cuando éste es el motivo de considerar una lesión como irreseccable)<sup>20-22, 66-71, 182, 251, 253, 257, 259, 261, 416-428, 430, 431, 467, 483, 484, 550</sup>, las técnicas de oclusión portal o bipartición hepática (para conseguir la hipertrofia del hígado remanente en casos en que la resección hepática necesaria implique un futuro remanente hepático



funcionalmente insuficiente), la aplicación de métodos de destrucción local (en situaciones donde el margen quirúrgico es insuficiente o para destruir MH contralaterales)<sup>20-22, 66-71, 182, 251, 253, 257, 259, 261, 416-428, 430, 431, 467, 483, 484, 550</sup> y la resección hepática en dos tiempos (tras un intervalo que permita la regeneración hepática)<sup>67-71, 417-428, 430, 431</sup>, han permitido aumentar el número de pacientes candidatos a cirugía<sup>20-22, 66-71, 182, 251, 253, 257, 259, 261, 416-428, 430, 431, 467, 483, 484, 550</sup> y esto ha permitido que de forma paralela, que nuestro grupo haya conseguido una progresión geométrica en el número de pacientes con MH reseçadas en estos últimos años<sup>20-22, 66, 416</sup>.

En torno a un 30-40% de los casos de CCR, las MH están presentes en el momento del diagnóstico (MHCCR sincrónicas) y alrededor del 60-70% de los pacientes presentarán afectación hepática durante el seguimiento, tras la resección del CCR (MHCCR metacrónicas)<sup>20-22, 66, 182, 251, 253, 257, 259, 261, 416, 550</sup>. Sólo un pequeño porcentaje de pacientes (10-30%)<sup>20-22, 66, 182, 251, 253, 257, 259, 261, 416, 550</sup> son candidatos a la cirugía en el momento del diagnóstico existiendo tres razones fundamentales<sup>20-22, 66, 182, 251, 253, 257, 259, 261, 416, 550</sup>: la imposibilidad técnica para realizar una cirugía radical con márgenes adecuados de resección (por proximidad de las MH a estructuras biliares o vasculares y multinodularidad, entre otros factores); la limitación funcional hepática debido a un volumen hepático residual estimado tras la cirugía insuficiente y, por motivos oncológicos (presencia de enfermedad extrahepática irresecable). En nuestro estudio, de los 28 pacientes con recidiva hepática metacrónica (19.7%), 25 pudieron someterse a resección hepática (89%), por lo que los resultados de nuestra serie se desmarcan claramente de las cifras publicadas en la literatura<sup>182, 246-262</sup>. No obstante, hemos de tener en cuenta que el sesgo producido por el seguimiento limitado de nuestro trabajo (49.5±24.4 meses) ha sido muy importante, y es de esperar que en el futuro con una muestra más amplia de pacientes y un seguimiento más prolongado, nuestras cifras se vayan acercando paulatinamente a las de las series publicadas<sup>182, 246-262</sup>.

Actualmente, en pacientes seleccionados con MHCCR reseccables, es posible obtener una tasa de supervivencias a los 5 años que oscila, según las series, entre un 20 y un 58%<sup>20-22, 66, 182, 246-262, 416, 467, 483, 484, 550</sup>. Incluso en pacientes con varios factores de mal pronóstico se alcanzan supervivencias a los 5 años entre el 40-58% según la revisión de Pawlik<sup>550</sup>, el 36% en la serie de Figueras et al<sup>261, 473, 474</sup> y el 53.8% según Marín et al<sup>257</sup>). En este sentido, los resultados de nuestro trabajo pueden compararse de forma positiva con otros centros de referencia de cirugía hepática<sup>67-71, 182, 246-262, 417-428, 430, 431, 467, 483, 484, 550</sup> dado que a pesar de que la SGEC de los pacientes con **recidiva hepática y con resección hepática** fue significativamente inferior de la del resto de la serie (40% vs 91.6%, p<0.001), un 40% de SGEC a los 5 años está en consonancia con la mayoría de las series<sup>20-22, 66, 182, 246-262, 416, 550</sup>. Además, hay que tener en cuenta que este resultado a largo plazo se

obtiene tomado como referencia la fecha de la colectomía y no de la hepatectomía a diferencia de las series de MHCCR publicadas<sup>20-22, 66-71, 182, 246-262, 416-428, 430, 431, 467, 483, 484, 550</sup>, por lo que sería lógico esperar una SGEC a 5 años superior a la comentada. Desde esta perspectiva y teniendo en cuenta que índice de resecabilidad de pacientes con MH fue del 89.3% (25/28 pacientes con recidiva hepática), nuestros resultados están en la línea con los publicados en los últimos años por nuestro grupo<sup>20-22, 66, 416</sup> y confirman nuevamente que nuestra política de indicación de resección hepática siguiendo criterios los “ampliados”<sup>66, 182, 251, 253, 257, 259, 261, 467, 483, 484, 550</sup> expuestos anteriormente, ha sido oncológicamente adecuada.

Según los resultados de nuestro trabajo, la SGEC a 5 años tras la **resección de la recidiva extrahepática** fue significativamente inferior de la del resto de la serie (55% *vs* 83.9%,  $p=0.014$ ), pero un 55% de SGEC a los 5 años está en consonancia con la mayoría de las series<sup>563-566</sup> y es un resultado esperanzador. En la bibliografía, el 50-70% de los pacientes intervenidos de MHCCR, presentarán recidiva de la enfermedad en el remanente hepático o en otras localizaciones<sup>20, 22, 66, 247, 248, 261, 416, 473, 474</sup>. Los resultados del presente estudio corroboran estas cifras dado que muestran que en el 72% de los pacientes con resección hepática (17/25 pacientes con resección hepática, datos no mostrados) también se presentó recidiva extrahepática metacrónica. Los datos de diferentes estudios sobre pacientes con MHCCR y enfermedad extrahepática (extrahepatic disease-EHD) establecían clásicamente que este grupo de pacientes tenía mal pronóstico y tradicionalmente se ha considerado una contraindicación para la resección hepática<sup>20, 22, 66, 262, 416, 567-576</sup>. Estudios más recientes, como resultado de los avances en la técnica quirúrgica, mejores pruebas de imagen y mayor efectividad de los tratamientos con QT, han demostrado que la resección de la EHD se relaciona con mayor supervivencia a largo plazo y puede ser potencialmente curativa<sup>20, 22, 66, 262, 416, 567-576</sup>. La EHD resecable que en la serie de Fong et al<sup>248</sup> era una contraindicación para la resección hepática, no contraindica la cirugía ni para nosotros ni para otros autores<sup>20, 22, 66, 262, 416, 577-586</sup> siempre que sea subsidiaria de resección R0. En nuestro centro, se sigue una política multidisciplinaria agresiva con los pacientes con CC en estadio II y con evolución a estadio IV que se presentan con EHD, y se plantea la cirugía en pacientes con recurrencia extrahepática asociada a QT perioperatoria (Molinos-Arruebo I<sup>21</sup>, 2013). Nuestra línea de trabajo en el Comité de Tumores nos hace entrar en consonancia con grupos como el de Ramia et al<sup>567</sup>, Chua et al<sup>570</sup>, Elías et al<sup>577-579</sup> y Carpizo et al<sup>572</sup>, para los que la EHD limitada y resecable ya no debe considerarse una contraindicación para la resección.

El **índice de resecabilidad** de pacientes con MH (89.3%, 25/28 pacientes con recidiva hepática) fue superior al de los pacientes con recidiva extrahepática (54.5%, 18/33 pacientes con recidiva extrahepática), indicando posiblemente una biología tumoral más desfavorable o una localización extrahepática con mayor tasa irresecabilidad. En este sentido, la SGEC a 5 años no difirió significativamente en función de si la **recidiva extrahepática fue pulmonar o peritoneal** (47.5% *vs* 45.5%,  $p=0.376$ ). Tradicionalmente, la recidiva pulmonar ha tenido mejor pronóstico que otras localizaciones incluida la peritoneal<sup>563-566, 571, 573, 576, 579-587</sup>. Es de esperar que con la implementación y desarrollo de un programa de cirugía de la carcinomatosis peritoneal (Barrios et al<sup>587</sup>, 2009), los resultados encontrados en nuestro estudio sean mejorables.

En los pacientes intervenidos de CC en estadio II, los **meses desde la colectomía hasta el diagnóstico de la evolución de la enfermedad a estadio IV** también ha mostrado un comportamiento evidente como factor pronóstico. Según los resultados de nuestro estudio, la evolución de la enfermedad a estadio IV en un periodo inferior a 24 meses, ha mostrado una tendencia clara hacia una menor SGEC respecto de la evolución en un tiempo igual o superior a esa cifra (39.3% *vs* 60%,  $p=0.090$ ). En esta misma línea, para Sato et al<sup>2</sup> el tiempo medio de recurrencia tras la colectomía fue de 17.5 meses. Este hecho podría reflejar una mayor naturaleza agresiva tumoral con una biología tumoral más desfavorable y debería hacernos reflexionar sobre la aplicabilidad en la clínica diaria del seguimiento oncológico basado en el CEA<sup>21, 247, 248, 250, 316, 536-538</sup> y seguir desarrollando distintas plataformas génicas<sup>147-149, 403-413</sup> que nos ayuden a detectar los pacientes que se pueden obtener un beneficio potencial más evidente con la indicación de adyuvancia.

## V.2.- Sobre las características histopatológicas

Los factores pronósticos más aceptados del CC en estadio II son los anatomopatológicos<sup>1-13, 274, 275, 319, 348-363, 401-403, 588</sup>, 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<sup>2, 21, 268, 319</sup>. En nuestro estudio todas las piezas quirúrgicas pasaron de forma sistemática por un estudio anatomopatológico siguiendo un protocolo macro y microscópico que incluyó un estudio **histomorfológico básico**<sup>20, 22, 27, 28, 32, 33, 62, 122, 133-135, 139, 140, 146, 152, 163, 165-168, 275</sup> con técnicas de tinción de hematoxilina-eosina<sup>22, 32, 33, 152, 249, 455, 459</sup>. Al igual que han realizado otros grupos, para minimizar sesgos o discrepancias en las observaciones<sup>22, 315, 454</sup>, el mismo patólogo fue quien revisó sistemáticamente y de forma retrospectiva<sup>13, 22, 32, 33, 315, 316, 454-457, 459</sup> la totalidad de las muestras. Además, el patólogo no tuvo información sobre los datos clínicos del paciente, ni de los resultados en cuanto a supervivencia y recurrencia de la enfermedad<sup>22, 315, 456</sup>.

La **invasión tumoral en profundidad**<sup>2, 4, 5, 7, 11, 274</sup> (T de la clasificación TNM del cáncer de colon, AJCC/UICC, 2010<sup>21, 22, 66</sup>) hace referencia al nivel máximo de invasión del tumor en profundidad (de las tres medidas tridimensionales recogidas) descrito en el examen macroscópico de la pieza de resección colónica<sup>32, 33</sup>. Hemos clasificado al tumor como T3 cuando atraviesa la muscular propia e invade la subserosa o los tejidos pericólicos no recubiertos por el peritoneo. La invasión directa en T4 incluye macroscópicamente la infiltración a otros órganos o estructuras o la invasión de otros segmentos del tracto colorrectal. Tanto en el estudio uni como multivariante, la SGEC a 5 años de los pacientes con tumores T4 fue significativamente inferior a la de los pacientes con tumores T3 (69% vs 81.6%, p=0.014; HR=3.304, p=0.029). De todos los factores de mal pronóstico de nuestra serie y ya comentados anteriormente (niveles de CEA≥5 ng/ml, localización y cirugía del CC en en lado izquierdo), nuestro estudio solo mostró significativamente y proporcionalmente más frecuencia de indicación QT adyuvante postcolectomía en los tumores T4 frente a los T3 (66.7% vs 20.2%, p<0.001). A pesar de ello, la adyuvancia no consiguió mejorar la supervivencia de los pacientes con tumores T4 por lo que es previsible que haya existido algún factor relacionado con la biología tumoral puede haber mermado el beneficio potencial de la QT. En el análisis SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) realizado por O'Connell et al<sup>243</sup> en 2004, los tumores T4 (estadio IIB) fueron un factor de mal pronóstico independiente con una reducción de la supervivencia a 5 años del 13% respecto de los T3 (estadio IIA) (85% vs 72%). En la publicación del hospital español de Bellvitge (Santos et al<sup>1</sup>, 2013), el factor histopatológico más robusto en cuanto a un peor pronóstico fueron los tumores T4<sup>243, 385, 391, 535, 551</sup>. Sobre 432 pacientes con CC en estadio II, propusieron<sup>1</sup> un índice pronóstico basado en 4 factores pronósticos

identificados en el análisis multivariante: tumores T4, tumores con invasión linfática, vascular y/o perineural. La diferencia de SGEC a 5 años en pacientes con estos factores pronósticos fue del 61% *vs* 93% de la de los pacientes sin estos factores clínico-patológicos. Los tumores T4 incrementaron tres veces el riesgo de fallecer por cáncer tras la colectomía reflejando una enfermedad biológicamente más agresiva si bien, no obtuvieron diferencias significativas en cuanto a una mayor recurrencia de los tumores T4 frente a los T3. Tras la recidiva, estos autores<sup>1</sup> consideran que existe una tendencia hacia una mayor indicación de cirugía de rescate en los tumores originales T3 frente a los T4 posiblemente relacionada con un comportamiento menos agresivo y con menor diseminación.

Para la American Joint Committee on Cancer (AJCC)<sup>2, 7, 10, 21, 268, 319</sup> y para Tsikitis et al<sup>489</sup>, el único factor de mal pronóstico asociado al CC en estadio II fue la invasión tumoral en profundidad. En la publicación del estudio de la Clínica Mayo<sup>489</sup>, los tumores T4 tuvieron respecto de los T3 el triple de recurrencia y además se asociaron con menor tiempo libre de enfermedad. Desde nuestro punto de vista y de Petersen et al<sup>343</sup>, los tumores T4 con independencia de que afecten a estructuras adyacentes o perforen el peritoneo visceral, no solo tienen la capacidad de producir metástasis peritoneales sino también de producir recurrencia locorregional<sup>7, 13</sup>. Esta idea entronca con la de conseguir una resección R0 que no solo implique al margen mesocólico y retroperitoneal, sino también a la porción inflamatoria macroscópica peritumoral<sup>343</sup>, foco de posibles implantes<sup>13</sup>. Esta reacción inflamatoria sería más evidente según Petersen et al<sup>343</sup>, en los CC de sigma donde el proceso tumoral se puede solapar con una patología diverticular crónica subyacente.

El equipo francés del Hospital Lariboisière (Burdy et al<sup>342</sup>, 2001) estudiaron 33 variables clínico-patológicas y en el análisis multivariante se asociaron significativamente y de forma independiente con un alto riesgo de recurrencia tumoral el sexo masculino, los tumores oclusivos, los tumores T4 y menos de 14 ganglios aislados. El estudio identificó a este subgrupo de pacientes de alto riesgo de recurrencia y que podría tenerse en cuenta en futuros ensayos clínicos con adyuvancia. Sin embargo, el estudio excluyó a pacientes con adyuvancia tras la colectomía, el 18.5% fallecieron por otras causas diferentes a las derivadas del CC y 10 pacientes presentaron otro tipo de cáncer diferente en el seguimiento. En 2008, Stor et al<sup>5</sup> 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, identificaron un descenso significativo en la SG a 5 años en pacientes mayores de 65 años, tumores pT4 y con invasión perineural. Para este grupo<sup>5</sup>, Gertler et al<sup>12</sup>, Kumar et al<sup>432</sup> y otros grupos<sup>320, 340, 345, 367</sup>, la invasión tumoral en profundidad se ha relacionado con la extensión a los ganglios

linfáticos locorregionales correspondientes, por lo que estas dos variables estarían íntimamente relacionadas. En el estudio del grupo alemán de la Universidad de Múnich<sup>12</sup>, el análisis multivariante identificó a la invasión linfovascular, a los tumores pobremente diferenciados y T4 como factores de alto riesgo de SGEC, no obstante el que en su serie también se excluyesen a los pacientes con adyuvancia y el que el 36% de la serie fuesen pacientes con CC en estadio I, son hechos que pudieron sesgar los resultados encontrados.

En la serie de Koebrugge et al<sup>11</sup> los tumores T4 no fueron un factor de mal pronóstico pero en el estudio del grupo holandés<sup>11</sup> solo 22 de los 236 pacientes con CC en estadio II fueron T4 y excluyeron del estudio a los pacientes con adyuvancia tras la colectomía, por lo que estos dos hechos pudieron influir en las diferencias encontradas entre nuestro trabajo y el suyo. Para este grupo<sup>11</sup> no fue posible analizar de forma independiente como tres factores de mal pronóstico a la obstrucción, la perforación y los tumores T4. Nuestra forma de razonar es similar que la de Koebrugge et al<sup>11</sup> y Lin et al<sup>7</sup>, para los que los tumores T4 estarían íntimamente relacionados con estas dos complicaciones, la obstrucción y la perforación. Como hemos comentado anteriormente, la perforación estaría relacionada con la capacidad de producir metástasis peritoneales y la obstrucción con la capacidad de producir recurrencia locorregional por diseminación ganglionar<sup>7,13</sup>.

Otro factor a tener en cuenta, ha sido que en nuestro trabajo hemos considerado al tumor como T4 con independencia de cuando el tumor perforaba el peritoneo visceral (T4a)<sup>268</sup> o invadía directamente o se adhería a otros órganos o estructuras (T4b)<sup>268</sup>. En el futuro sería interesante según Tsikitis et al<sup>489</sup>, tener en cuenta esta subdivisión para aportar más claridad en cuanto a la relación pronóstica de esta variable histológica y la supervivencia de los pacientes con CC en estadio II.

Si bien la afección ganglionar se relaciona con un peor pronóstico de la enfermedad tumoral, continúa siendo controvertido el motivo por el que la exéresis de tejido aparentemente sano (ganglios negativos) se relaciona con un mejor pronóstico planteándose en la bibliografía diferentes teorías<sup>5, 244, 342, 391, 521-523, 528, 529, 588-596</sup>. Según la **migración de estadio**<sup>5, 244, 521, 522, 588</sup>, el empeoramiento del pronóstico al analizar pocos ganglios linfáticos se relacionaría con errores en el proceso de estadificación. Así, cuando el **número de ganglios linfáticos analizados** es bajo, hay mayor probabilidad de estadificar equivocadamente a un paciente que cuando el número de ganglios analizados es mayor. Esta falsa estadificación supondría asignarle un mejor pronóstico del que realmente tiene, por lo que este paciente con un menor número de ganglios analizados tendrá una menor supervivencia que el resto de su grupo. Según la teoría de la adecuación **técnica e institucional**<sup>244, 528</sup>, el empeoramiento del pronóstico al analizar pocos ganglios linfáticos estaría relacionado con la técnica quirúrgica y el estudio anatomopatológico (características del centro y del personal que realiza las diferentes técnicas). El interés de los médicos (cirujanos y anatomopatólogos), así como su experiencia, se asociaría tanto con una mejor técnica quirúrgica como con un estudio más exhaustivo del espécimen. Según la teoría de la de la **relación huésped-tumor**<sup>5, 244</sup> desarrollada por algunos autores como Caplin et al<sup>591</sup> McPartland et al<sup>590</sup>, Sarli et al<sup>618</sup> y más recientemente por Budde et al<sup>597</sup> (2014), algunos factores tumorales podrían estimular el crecimiento ganglionar, facilitando así su detección por parte de los anatomopatólogos.

En este contexto, donde la afección ganglionar tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas, la mayoría de las sociedades científicas<sup>15, 273</sup> recomiendan el análisis de, al menos, 12 ganglios linfáticos<sup>1, 2, 4, 7, 10, 12, 13, 15, 273-275</sup> para poder asegurar que un paciente con ganglios negativos se encuentra realmente libre de enfermedad. En el estudio sueco de Jestin et al<sup>594</sup>, se valoró la supervivencia de los pacientes con estadio II y con 12 o más ganglios analizados, y se encontró diferencias en el pronóstico y la supervivencia cuando se analizaba, al menos, 12 ganglios. En 1990, según los estudios de Hermanek<sup>598</sup> y Scott et al<sup>599</sup>, durante el Congreso Mundial de Gastroenterología celebrado en Sydney (Australia), se recomendó, de manera formal, obtener un mínimo de 12 ganglios linfáticos para estadificar correctamente a los pacientes con CCR<sup>600</sup>. Posteriormente, este número fue aceptado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC)<sup>21, 22, 66, 268</sup> y por la International Union Against Cancer (UICC)<sup>244</sup>, que también recomendaron obtener, al menos, 12 ganglios y si no se consigue llegar a este número, realizar pruebas más específicas para localizar ganglios linfáticos. Actualmente, los criterios de la 7ª edición de la AJCC<sup>268</sup> recomiendan obtener un número de ganglios entre 10 y 14. El sistema de estadificación TNM (promovido por estas dos sociedades)<sup>21, 22, 66</sup> ha sido aceptado por la mayoría de las asociaciones científicas, las que



han recomendado también este número de ganglios<sup>245, 282, 601, 602</sup>. España no ha sido una excepción a esta corriente y en la Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos<sup>603</sup> se afirma que la obtención de al menos 12 ganglios linfáticos es una exigencia para la estadificación adecuada del CCR. Estas han sido las razones por las que en nuestro estudio se ha considerado como punto de corte esta cifra.

De este modo, y considerando esta cifra como referencia, nos planteamos al realizar nuestro estudio, comprobar si en nuestra Unidad de Cirugía Coloproctológica se estaban cumpliendo los estándares de calidad actuales en el tratamiento quirúrgico de los pacientes intervenidos por CC en estadio II, en base al número de ganglios resecaos en la intervención quirúrgica. En el periodo del estudio la mediana de ganglios resecaos fue de  $13 \pm 5$ . Esta cifra es superponible a lo publicado en la literatura<sup>521, 522, 528, 590</sup> incluso es superior a la mostrada por otros grupos<sup>529, 588</sup>. En nuestro trabajo el porcentaje de pacientes en los que resecaron 12 ganglios o más fue del 61.9% (91/147 pacientes) cifra que aunque es claramente mejorable, no difiere de la publicada por Fan et al<sup>522</sup> y otras series<sup>593, 595</sup> provenientes de centros asistenciales de referencia y que plantean estudios con criterios de selección solapables a los nuestros. En el estudio de Santos et al<sup>1</sup>, dos tercios de los pacientes tuvieron más de 12 ganglios en la pieza y los autores consideraron que fue una cifra que reflejaba una correcta estadificación. En la serie de Bannura et al<sup>602</sup> el promedio de ganglios examinados por paciente fue 16.2 y el 58% de la serie tuvo un recuento de 12 o más ganglios evaluados. Llama la atención que en el estudio de Koebrugge et al<sup>11</sup> tan solo un 30.2% de los pacientes tuviesen 10 ó más ganglios en la pieza quirúrgica y que el requisito de un número mínimo de 12 ganglios examinados, se cumpliera sólo en el 37% de los casos en la serie SEER que analizó 116995 pacientes con un promedio de 9 ganglios por paciente<sup>525</sup>. Cifras similares encontraron en el estudio americano de la National Cancer Database (40% en 31515 pacientes estadio II)<sup>603</sup>, en el Registro Canadiense de Cáncer de Ontario (27% de 1789 casos estadio II)<sup>604</sup> y en el estudio poblacional francés de Maurel et al<sup>605</sup> (19% de 851 pacientes). Del mismo modo, en el estudio del Hospital Valle de Hebrón (Rivadulla-Serrano et al<sup>588</sup>, 2010) el porcentaje de pacientes en los que resecaron 12 ganglios o más fue ostensiblemente inferior a la mostrada por nuestro estudio (35.1%).

Aunque parece haber consenso en que el punto de corte en el número de ganglios linfáticos obtenidos en el CC es de 12, han sido muchos los estudios que, por diferentes procedimientos, han intentado dar respuesta a la cuestión de si hay un número mínimo de ganglios que se debe analizar en la cirugía del CC<sup>244</sup>. Hemos encontrado resultados muy dispares, desde los 6 ganglios de Hernanz et al<sup>606</sup> hasta los 30 de Leibl et al<sup>607</sup> y Joseph et al<sup>592</sup> para quienes se debería

obtener un mínimo de 30 ganglios para que la probabilidad de estadificación correcta alcanzase el 85%. No obstante, Goldstein et al<sup>608</sup> en un trabajo publicado en 2002 y Cserni et al<sup>609</sup> en un estudio sobre más de 8000 pacientes llevado a cabo en Hungría con la base de datos SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), aseguraron que no hay un número mínimo de ganglios. Desde nuestro punto de vista, 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 nuestra opinión y en la de otros autores<sup>244, 588, 589</sup>, esta discrepancia en la literatura, y hasta disponer de resultados concluyentes, 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. Además, en la última edición del sistema TNM<sup>21, 22, 66</sup>, debemos hacer la puntualización que en él no se recoge en ningún momento la obtención de tal número de ganglios y propone obtener entre 7 y 14. Como hemos comentado anteriormente, en el periodo en el que se desarrolló nuestro estudio, el percentil 10 de esta variable se situó en 7 ganglios por lo que en el 90% de los pacientes se obtuvo un nº de ganglios igual o superior a esta cifra (datos no mostrados), cumpliéndose también de este modo, los estándares de calidad exigidos por la última edición del sistema TNM<sup>21, 22, 66</sup>.

En este contexto, desde nuestro punto de vista y del de otros autores como Martínez-Ramos et al<sup>244</sup> y Sarli et al<sup>528</sup>, los factores que modifican el número de ganglios analizados dependen de la anatomía o de las condiciones biológicas del paciente<sup>609</sup>, de la técnica quirúrgica<sup>609</sup> y del estudio anatomopatológico<sup>610</sup>. Sin embargo, las cohortes estudiadas fueron comparables en cuanto al número de ganglios resecaos ( $p=0.420$ ). Tampoco pudimos evidenciar diferencias significativas en cuanto a una mayor indicación de adyuvancia basada en la resección de más o menos de 12 ganglios en la pieza quirúrgica ( $p=0.455$ ). En base a los resultados de presente trabajo, el resecao más o menos de 12 ganglios en la pieza quirúrgica del CC de los pacientes intervenidos en estadio II no fue un factor pronóstico de SGEC en nuestros pacientes (83.3% *vs* 79%,  $p=0.885$ ). Estos resultados son concordantes con los de Tsikitis et al<sup>489</sup> y Stor et al<sup>5</sup>. No obstante, en la serie del grupo esloveno<sup>5</sup>, ningún paciente llevó adyuvancia a la colectomía.

En base a los resultados de presente trabajo, el **tipo histológico tumoral** en la pieza quirúrgica del CC de los pacientes intervenidos con estadio II no se comportó como un factor pronóstico significativo de SGEC en nuestra serie (81.6% *vs* 95%,  $p=0.098$ ), si bien hubo una tendencia hacia una menor supervivencia en los pacientes con adenocarcinoma convencional-intestinal respecto del mucinoso. Sin embargo, esta tendencia no se correspondió con una mayor indicación de adyuvancia en los pacientes con adenocarcinoma convencional-intestinal ( $p=0.247$ ). Al margen de que con un mayor número de pacientes posiblemente estas diferencias llegarían a ser significativas, no deberíamos pasar por alto el potencial beneficio que podría haber dejado de tener en nuestra serie los pacientes con adenocarcinoma convencional-intestinal dado que no recibieron mayor indicación de adyuvancia respecto del mucinoso-coloide.

Para determinar el tipo histológico tumoral<sup>4, 7, 10, 20, 22, 32, 33, 152</sup> hemos utilizado la clasificación de la OMS<sup>32, 33</sup> basándonos en la nomenclatura médica sistematizada de enfermedades según la codificación SNOMED-Systematized Nomenclature of Medicine<sup>479</sup>. Por lo general, los pacientes con este tipo de tumor convencional-intestinal tienen una supervivencia menor que aquellos con tumores no mucinosos. Algunos autores como Nozoe et al<sup>611</sup>, afirman que el pronóstico de los CCR mucinosos sólo se relaciona con el estadio de la enfermedad y la extensión de la misma, mientras que otros como Ikeda et al<sup>612</sup> señalan que estas tasas de supervivencia se relacionan con una naturaleza más agresiva del tipo histológico mucinoso. Nuestros resultados aunque están en la línea de otros grupos<sup>245, 445</sup>, se contraponen a los de otros autores como los del grupo del hospital taiwanés de La Defensa (Lin et al<sup>7</sup>, 2009) que plantearon un estudio unicéntrico con 375 pacientes con CC en estadio II los factores pronósticos asociados a una menor SLE en el estudio fueron: tumores T4, invasión linfovascular, tumores ocluidos en el momento del diagnóstico y tumores con componente mucinoso. Para algunos autores como Prieto-Cuadra<sup>33</sup> y Payá<sup>613</sup>, el adenocarcinoma mucinoso o el de células en anillo de sello se consideran pobremente diferenciados y por tanto con un peor pronóstico.

Para algunos autores, los adenocarcinomas mucinosos son más frecuentes en el recto y en general se considera que tienen peor pronóstico que el adenocarcinoma convencional<sup>32</sup>. El que en nuestra serie solamente se hayan estudiado a pacientes con CC y no con CR, puede haber hecho que el porcentaje obtenido en nuestra serie respecto al tipo histológico (87.4% convencional-intestinal *vs* 12.6% mucinoso-coloide), haya sesgado la verdadera repercusión pronóstica del tipo mucinoso.

Según Tsikitis et al<sup>489</sup> y Stor et al<sup>5</sup>, el alto **grado histológico de diferenciación** ha sido tradicionalmente un factor de mal pronóstico en numerosas series como la del grupo turco de Cakar et al<sup>10</sup> y la del grupo alemán de Gertler et al<sup>12</sup>. En el estudio de Harris et al<sup>614</sup> sobre 1031 pacientes, los tumores de alto grado tuvieron un riesgo de recurrencia del 6.8% respecto de los tumores bien o medianamente diferenciados. El grado histológico de diferenciación tumoral<sup>1, 2, 4, 11, 12, 15, 273, 275, 343, 344, 385, 391, 535</sup>, hace referencia a la anaplasia, indiferenciación celular<sup>20, 22, 152</sup> y a su capacidad metastásica, por lo que en nuestra serie, hubo proporcionalmente una mayor indicación de adyuvancia en los pacientes con alto grado histológico de diferenciación (62.5% *vs* 23.7%,  $p=0.028$ ). El alto grado histológico no se comportó como un factor de mal pronóstico significativo sobre la SGEC a 5 años (83.3% *vs* 80.3%,  $p=0.334$ ), por lo que es de esperar que los pacientes con CC en estadio II pobremente diferenciados o indiferenciados, se han beneficiado de la adyuvancia.

La diferencia entre nuestros resultados y los de otros autores<sup>5, 10, 12, 489, 614</sup>, puede haber estado relacionada con la forma de clasificar a los adenocarcinomas<sup>497</sup>. Esta clasificación habitualmente consta de cuatro grados y se basa fundamentalmente en la proporción de formación de glándulas en el tumor<sup>32, 33</sup> pero en la revisión de 2014 de Fang et al<sup>497</sup>, se comentó la variabilidad interobservador existente en la determinación del grado histológico<sup>290</sup> y su posible repercusión en la comparación entre los estudios. Por ello, actualmente se recomienda estratificar en sólo dos grados<sup>497</sup>: bajo (Bien-Medianamente diferenciado) y alto (Poco diferenciado-Indiferenciado). Desde nuestro punto de vista, aunque esta agrupación es más reproducible y reduce las variaciones de interpretación entre observadores, no hemos podido demostrar su peso como variable pronóstica en nuestra serie. Además, en nuestro estudio, se pudo evidenciar una tendencia hacia una mayor presencia proporcional en la cohorte de evolución a estadio IV del adenocarcinoma intestinal o convencional respecto del mucinoso o coloide (30.5% *vs* 11.8%,  $p=0.068$ ) y del alto grado histológico de diferenciación tumoral respecto del bajo grado (62.5% *vs* 26.7%,  $p=0.044$ ). Estas diferencias han hecho que las cohortes no fuesen del todo comparables en cuanto estas variables y que los resultados obtenidos tengamos que asumirlos con ciertas reservas, teniendo ya en mente continuar aumentando el número de pacientes en un futuro. Aunque nuestra metodología se basó en el análisis pronóstico de los factores histopatológicos del CC primario, otros autores<sup>615</sup> ampliaron el estudio a las MHCCR, relacionando el grado de diferenciación tumoral con la presencia de pseudocápsula fibrosa peritumoral.

Los resultados de nuestro estudio no mostraron ni a la invasión linfo-vascular (84.5% *vs* 86.7%,  $p=0.831$ ) ni a la invasión perineural (89.1% *vs* 79.2%,  $p=0.558$ ), como factores de mal pronóstico significativo sobre la SGEC en nuestra serie. Tampoco hubo diferencias en cuanto a la indicación de adyuvancia basada en estas dos variables ( $p=0.068$  y  $p=0.500$ , respectivamente). La invasión de vasos linfáticos y venosos (**invasión linfo-vascular**)<sup>1-4, 6, 7, 10-12, 15, 273, 343, 344</sup> se ha definido como la presencia de celularidad neoplásica atravesando la pared vascular o adherida a la capa endotelial, tanto de vasos sanguíneos como linfáticos localizados más allá de la pared muscular intestinal<sup>32, 33</sup>. En la serie de Stor et al<sup>5</sup>, la invasión linfovascular no fue factor pronóstico, sin embargo en su publicación solo un 3.1% de los pacientes la presentaron frente a un 11.9% de nuestro estudio. En el análisis multivariante del grupo japonés de la universidad de Kurume (Ogata et al<sup>6</sup>, 2005) sobre 190 pacientes, la invasión linfovascular se comportó como un factor pronóstico de mayor recurrencia y muerte después de una resección potencialmente curativa. No obstante, el que la cifra de adyuvancia en su serie fuese casi tres veces superior a la de nuestro estudio (66.8% *vs* 26.1%) y el que metodológicamente en su serie la mitad de los pacientes presentaran estadio III, pueden haber justificado las diferencias encontradas entre sus resultados y los nuestros.

No obstante, la diseminación vascular vía linfática o sanguínea puede ocurrir en una fase temprana de la historia natural y, por tanto provocar una afectación ganglionar linfoide y enfermedad diseminada<sup>2, 4, 11, 12</sup>, siendo un factor de mal pronóstico en numerosas series como la de Hirosawa et al<sup>3</sup>, Quah et al<sup>4</sup>, Cakar et al<sup>10</sup>, Gertler et al<sup>12</sup>, Santos et al<sup>1</sup>, Petersen et al<sup>343</sup>, Lin et al<sup>7</sup>, Ogata et al<sup>6</sup> y Morris et al<sup>344</sup>.

La **invasión perineural** se ha definido como la presencia de permeación del perineuro de estructuras nerviosas por células neoplásicas<sup>32, 33</sup> y ha sido un factor de mal pronóstico sobre la supervivencia en numerosas series<sup>1, 4, 5, 10, 280, 491, 535</sup>. En el trabajo de Kucukzeybek et al<sup>491</sup> con una cifra de invasión perineural cercana a la nuestra (5.9%), esta variable junto con la perforación tumoral, fueron los factores de mal pronóstico asociados a una menor supervivencia.

Al igual que sucedía con el grado histológico de diferenciación tumoral<sup>497</sup>, para Santos et al<sup>1</sup> la discrepancia en las series<sup>1-5, 10-12, 15, 273, 343, 344, 491</sup> en cuanto al comportamiento o no de la invasión linfo-vascular y la invasión perineural como factores pronósticos en los pacientes con CC en estadio II, refleja la controversia existente sobre la falta de consenso y uniformidad en su determinación<sup>497, 616, 617</sup>. Lai et al<sup>618</sup> evaluando la invasión linfovascular con anticuerpos D2-40 y CD34, observaron que en pacientes con CC en estadio II hubo cinco veces más riesgo de muerte

por el cáncer que con la determinación clásica con hematoxilina-eosina que fue de dos veces. No obstante, en su estudio la invasión linfovascular no predijo la respuesta a la adyuvancia.

Al comparar las características histopatológicas del CC de los pacientes intervenidos en estadio II y con evolución a estadio IV nuestro estudio mostró significativamente y proporcionalmente más frecuencia de invasión linfovascular ( $p < 0.001$ ) e invasión perineural ( $p = 0.039$ ), respecto a los pacientes sin evolución. Estas diferencias han hecho que las cohortes no fuesen del todo comparables en cuanto estas variables y que los resultados obtenidos tengamos que asumirlos con ciertas reservas, al igual que ha sucedido anteriormente tanto con el tipo como por el grado histológico.

Las características del margen tumoral<sup>2, 32, 33, 249</sup> en cuanto a su **patrón de crecimiento expansivo** (margen bien definido rechazando en su crecimiento por empuje a las estructuras vecinas) **o infiltrante** (crecimiento irregular que disecciona y separa los elementos contiguos de los tejidos que invade), ya ha sido estudiado por nuestro grupo anteriormente en las MHCCR<sup>20, 22, 152</sup> y este aspecto histológico del tumor representa una información pronóstica adicional<sup>13</sup>. De esta última forma se presentan al menos un 25% de los tumores, correspondiéndole al resto márgenes de tipo expansivo<sup>32, 33</sup>, sin embargo en nuestra serie la frecuencia del crecimiento infiltrante ha sido muy superior a la del expansivo (60.9% *vs* 39.1). Nuestro estudio no mostró diferencias significativas al comparar si alguno de los patrones de crecimiento en el margen tumoral fue un hecho diferencial en la cohorte con evolución a estadio IV ( $p=0.474$ ), por lo que ambas cohortes fueron homogéneas en cuanto a la distribución de esta variable.

Los pacientes con tumores de margen infiltrante presentan, en general, menor supervivencia que los de bordes bien definidos o expansivos y para algunos autores<sup>13</sup>, la presencia de unos márgenes tumorales infiltrantes conlleva una mayor incidencia de metástasis linfáticas o a distancia. Sin embargo, a pesar de no ser significativas las diferencias encontradas, los resultados mostrados en nuestro estudio se contraponen a los aportados por estos autores dado que mostraron una tendencia hacia una mayor SGEC en los pacientes con patrón de crecimiento infiltrante respecto del expansivo (85.3% *vs* 82.8%,  $p=0.098$ ). No pudimos evidenciar diferencias significativas en cuanto a una mayor indicación de adyuvancia basada en el patrón de crecimiento infiltrante o expansivo ( $p=0.110$ ). Del mismo modo a como ha sucedido anteriormente con el tipo histológico, al margen de que con un mayor número de pacientes posiblemente estas diferencias llegarían a ser significativas, no deberíamos pasar por alto el beneficio que podría haber tenido sobre nuestra serie la indicación de adyuvancia en los pacientes con patrón de crecimiento expansivo. Nuestros resultados están en la línea de los de Halvorsen et al<sup>445</sup> y los del grupo japonés de Sato et al<sup>2</sup> para los que la disección de menos de 12 ganglios, la invasión venosa y el tipo de crecimiento expansivo se comportaron como factores de mal pronóstico independientes de recurrencia y supervivencia a 5 años.

Nuestro grupo ha descrito recientemente<sup>22, 152</sup> tendencias muy llamativas en cuanto a una mayor supervivencia a 5 años en aquellos pacientes intervenidos de MHCCR que presentaban un margen tumoral expansivo frente a los que lo presentaban infiltrante (46% *vs* 22%), si bien estas tendencias no resultaron estadísticamente significativas. No obstante, según la tendencia observada en los resultados, para nuestro grupo el patrón de crecimiento expansivo parece tener un comportamiento biológico tumoral más agresivo que el infiltrante.

En el análisis multivariante del trabajo publicado en 2007 por el equipo italiano de Cianchi et al<sup>13</sup>, se identificó al patrón de crecimiento tumoral infiltrante y a los tumores T4 como factores pronósticos independientes de alto riesgo. En el estudio del grupo de la Universidad de Florencia<sup>13</sup> un tercio de los pacientes presentaron cáncer de recto (33.6%) y al igual que en el estudio de Tanaka et al<sup>435</sup>, Cianchi et al<sup>13</sup> incluyeron exclusivamente a pacientes con tumores T3 por lo que este sesgo puede limitar la aplicabilidad de sus resultados en nuestra serie. Otros autores<sup>619, 620</sup> han correlacionado la influencia de este mismo patrón infiltrante con un peor pronóstico tras la resección de las MHCCR.



Nuestro grupo ha observado que en la literatura actual existe un interés creciente por el estudio de la periferia tumoral considerándola íntimamente relacionada con su agresividad oncológica y reflejando su riesgo de diseminación tumoral<sup>146, 319, 447</sup>. Por ello, hemos querido analizar mediante el presente trabajo, si un estudio histológico ampliado al expuesto anteriormente<sup>20, 22, 152</sup> y basado en otros marcadores histológicos como la determinación y cuantificación del **“Tumor Budding”**<sup>180, 319, 348, 352-357, 359-363, 435-442</sup> y la determinación del **estroma peritumoral desmoplásico**<sup>32, 33, 443-453</sup>, pueden orientar hacia el pronóstico y la eficacia de la cirugía realizada (posibilidades de evolución a estadio IV de la enfermedad en el seguimiento), ayudando a protocolizar en estos pacientes la administración de QT adyuvante a la resección del CC en estadio II.

Estamos de acuerdo con Lai et al<sup>621</sup> en que sería deseable obtener cohortes de pacientes más homogéneas para poder minimizar los sesgos en los resultados obtenidos en los estudios. Al comparar las características histopatológicas del CC de los pacientes intervenidos en estadio II y con evolución a estadio IV nuestro estudio mostró significativamente y proporcionalmente más zonas de “Tumor Budding” en la periferia del tumor ( $p=0.023$ ) y estroma peritumoral desmoplásico más marcado ( $p=0.004$ ), respecto a los pacientes sin evolución, por lo que nuestros resultados pueden haber estado sesgados.

El **“Tumor Budding”** (“brotes” o “yemas” o “gemaciones” celulares tumorales) hace referencia a las zonas de desdiferenciación en la periferia del tumor<sup>442</sup>. Estos grupos tumorales infiltrantes están constituidos por escasas células con franca atipia o células tumorales aisladas inmersas en el estroma del borde de avance del tumor. La presencia de estos grupos tumorales (“buds”) se ha asociado a un comportamiento agresivo en diferentes tipos de cáncer como el de pulmón, páncreas y esófago<sup>354, 435, 480</sup>. En cuanto al CCR, el “tumor budding” predice metástasis ganglionares o riesgo de recurrencia en el CCR<sup>32, 180, 319, 348, 352-357, 359-363, 435-442</sup> y según Hase et al<sup>436</sup> refleja la actividad biológica del tumor. Nos hemos basado en la definición inicialmente propuesta por Jass et al<sup>441</sup> en 1987 y que considera como “yemas” tumorales a las células aisladas o grupos con menos de 10 células tumorales desdiferenciadas en el borde de avance tumoral. Esta misma definición es seguida por otros autores de la bibliografía (Hase et al<sup>436</sup>, 1993; Morodomi et al<sup>437</sup>, 1989; Ueno et al<sup>438, 439</sup>, 2002; Jass et al<sup>185</sup> y Tanaka et al<sup>435</sup>, 2003; Prall et al<sup>180, 440</sup>, 2007; Nakamura et al<sup>348</sup>, 2008; Suzuki et al<sup>362</sup> y Wang et al<sup>363</sup>, 2009; Hayes et al<sup>361</sup> y Zlobec et al<sup>355, 356</sup>, 2010; Lugli et al<sup>359</sup> y Khanh et al<sup>360</sup>, 2011; Oshiro et al<sup>357</sup>, Grizzi et al<sup>354</sup> y Betge et al<sup>319</sup>, 2012; Horcic et al<sup>352</sup> y Karamitopoulou et al<sup>353</sup>, 2013).

Los resultados del presente estudio mostraron al “tumor budding” como una variable con tendencia hacia el mal pronóstico sobre la SGEC a 5 años en nuestra serie (88.9% *vs* 76.5%,  $p=0.096$ ). Nuestros resultados están en la línea de los de Lai et al<sup>621</sup> para los que la SGEC a 5 años de los pacientes con alto grado de tumor budding fue del 66.7% frente al 92% de los pacientes con bajo grado. Tanaka et al<sup>435</sup>, sobre una muestra de 138 pacientes con CC en estadio II obtuvieron una SGEC a 5 años de los pacientes con alto grado de tumor budding del 74% frente al 98% de los pacientes con bajo grado. Esta variable fue la única significativa sobre la SGEC pero este estudio<sup>435</sup> incluyó exclusivamente a pacientes con tumores T3. Okuyama et al<sup>622</sup> sobre 100 pacientes con CC en estadio II obtuvieron una SG a 5 años de los pacientes con tumor budding del 67% frente al 97% de los pacientes sin él, sin embargo, este grupo<sup>622</sup> incluyó CC con ganglios afectados (estadio III) y exclusivamente a pacientes con CC bien o medianamente diferenciados. Nakamura et al<sup>348</sup>, estudiaron a 200 pacientes con CC en estadio II y encontraron una SG a 5 años significativamente inferior en los pacientes con alto grado de “tumor budding” frente a los de bajo grado (73.9% *vs* 93.7%). Para Nakamura et al<sup>348</sup>, los pacientes con CC en estadio II y alto grado de “tumor budding” tuvieron una SG a 5 años similar a los CC en estadio III. Adicionalmente, para este grupo japonés, el alto grado de “tumor budding” se correlacionó significativamente con la capacidad de desarrollar recidivas locorregionales, MH, pulmonares y peritoneales. Nakamura et al<sup>348</sup> aconsejan plantear la administración de QT adyuvante a la resección del CC en estadio II y con alto grado de “tumor budding”.

Una posible explicación para los resultados de nuestro estudio que mostraron al “tumor budding” de alto grado como una variable con tendencia hacia una menor SGEC, podría ser la presencia de una biología tumoral más desfavorable en estos pacientes mediada previsiblemente por procesos de resistencia<sup>8, 623</sup> a la QT adyuvante tras la colectomía. En nuestro trabajo, hemos podido observar que de forma significativa y proporcionalmente ha habido una mayor indicación de adyuvancia en los pacientes con más zonas de desdiferenciación en la periferia del tumor ( $p=0.001$ ) respecto a los pacientes intervenidos en estadio II que no la recibieron, y sin embargo la tendencia observada fue tener una SGEC inferior (88.9% *vs* 76.5%,  $p=0.096$ ). Actualmente, se selecciona el régimen de terapia sistémica en función de determinados factores predictivos biológicos, tales como el estado de mutación en K-ras<sup>22, 170, 172, 183, 430, 624</sup>. En este sentido, para Zlobec et al<sup>355</sup>, el “tumor budding” de alto grado se relacionó con una ausencia de respuesta a la adyuvancia basada en anticuerpos monoclonales antiEGFR. Las mutaciones en el gen K-ras (no nativo, no wt-wild type) impiden la respuesta a determinados agentes quimioterápicos como el Cetuximab-Erbitux<sup>®</sup> o el Panitumumab-Vectibix<sup>®</sup> que son anticuerpos monoclonales antiEGFR (factor del crecimiento epidérmico-EGFR)<sup>22, 170, 172, 183, 430, 624</sup>. Para este grupo, la determinación del

“tumor budding” y el estado mutacional del gen K-ras pudo preveer la respuesta a antiEGFR con una probabilidad del 80%. Sin embargo, el estudio de Zlobec et al<sup>355, 356</sup> no encontró relación entre el “tumor budding” de alto grado con las mutaciones en el gen K-ras, no analizó otro tipo de mutaciones como las del gen N-RAS, B-RAF, PIK3CA y PTEN, y no profundizó en si el “tumor budding” de alto grado alteraba también la efectividad de otros anticuerpos monoclonales que tienen distintos mecanismos de acción como el Bevacizumab-Avastin<sup>®</sup>, englobado dentro de los anticuerpos monoclonales antiVEGF (factor del crecimiento endotelial vascular-VEGF).

Al igual que Nakamura et al<sup>348</sup> y otros autores<sup>353, 363</sup>, nosotros hemos considerado dos grados de “tumor budding”, bajo grado (68.2% de los pacientes, ausencia total o presencia de yemas tumorales infiltrantes en menos del 30% del margen invasivo tumoral) y alto grado (31.8% de los pacientes presencia de yemas tumorales infiltrantes en más del 30% del margen invasivo tumoral). Metodológicamente, en el trabajo de Lai et al<sup>621</sup> se consideraron estos dos grados pero la interpretación no fue la misma dado que para el grupo chino<sup>621</sup> el bajo grado incluyó la presencia de 0-9 “buds”<sup>353</sup> (73.3% de los pacientes) y el alto grado 10 ó más “buds”<sup>353</sup> (26.7% de los pacientes). Estas diferencias pudieron justificar en parte, las discrepancias encontradas entre las cohortes de su trabajo y el nuestro.

El “tumor budding” se ha correlacionado con el pobre grado de diferenciación<sup>319, 439</sup>, el patrón de crecimiento infiltrante<sup>319, 439, 621</sup>, la invasión en profundidad, la invasión linfovascular<sup>319, 439, 621</sup>, el estadio tumoral avanzado<sup>625</sup>, la mutación en el gen APC (adenomatous polyposis coli)<sup>185</sup>, la expresión de la proteína C4.4A<sup>357</sup>, las alteraciones en los genes reparadores de mutaciones en el ADN (MMR-MisMatches Repair genes)<sup>359</sup> y los marcadores de células madre o stem cells<sup>360</sup>, entre otras muchas variables.

Según Lai et al<sup>621</sup> el patrón de crecimiento infiltrante en el margen está íntimamente relacionado con la producción de yemas de celulares tumorales y algunos autores han llegado a considerarlos como parte del mismo proceso pero el que también se observen estas yemas tumorales con el patrón de crecimiento expansivo desmonta esta teoría. Betge et al<sup>319</sup> en 2012 realizaron un estudio randomizado con 120 pacientes con CC en estadio II en el que correlacionaron el patrón de crecimiento con el “tumor budding”.

En cuanto a la relación del “tumor budding” con la invasión linfovascular, Lugli et al<sup>626</sup> considera que según avanza la clasificación TNM la presencia del “tumor budding” también aumenta sin embargo, Lai et al<sup>621</sup> consideran que cuando el tumor se disemina hacia los ganglios linfáticos la cuantificación de las yemas tumorales pierde importancia como variable pronóstica

adicional. Desde nuestro punto de vista, esta teoría resalta la importancia del “tumor budding” dentro del contexto de pacientes con CC en estadio II<sup>146</sup> no obstante, autores como Lugli et al<sup>626</sup> y Cianchi et al<sup>13, 627</sup> han relacionado al “tumor budding” con la invasión ganglionar.

En cuanto a la relación con la invasión tumoral en profundidad, Wang et al<sup>363</sup>, observaron que en el CC en estadio II, la formación de yemas tumorales fue más frecuente en tumores T4a que en los T3. En este estudio<sup>363</sup>, la producción de yemas de celulares tumorales también se relacionó con la presencia de un patrón de crecimiento infiltrante. Tanto Horcic et al<sup>352</sup> como Wang et al<sup>363</sup>, destacaron en sus publicaciones la variabilidad interobservador existente en la determinación del “tumor budding” y en la necesidad de consensuar la metodología en el procesamiento e interpretación de las muestras.

La gran mayoría de los adenocarcinomas crean una reacción inflamatoria y desmoplásica del estroma circundante (**estroma peritumoral desmoplásico**)<sup>13, 32, 33, 443-453</sup>, es particularmente prominente en los bordes del tumor y da la característica consistencia firme de estos carcinomas. La mayoría de las células inflamatorias acompañantes son linfocitos T, B, células plasmáticas, dendríticas e histiocitos<sup>443, 444</sup>. Crispino et al<sup>447</sup> y Caporale et al<sup>446, 453</sup>, consideran que es un proceso poco conocido y al igual que nuestro grupo, la definen como una formación de tejido conectivo fibroso “nuevo” en la matriz extracelular, compuesto por haces de colágeno y fibroblastos, que rodea las estructuras glandulares neoplásicas y que está presente sobre todo en el frente de avance tumoral. Para Crispino et al<sup>447</sup>, la desmoplasia se asoció con una mayor invasión vascular (OR=21.9) y una mayor mortalidad (OR=14.3), aconsejando la adyuvancia en los pacientes con presencia de desmoplasia. En nuestro trabajo, la presencia de zonas de estroma peritumoral desmoplásico más marcado se correlacionó significativa y proporcionalmente con una mayor indicación de adyuvancia en los pacientes intervenidos en estadio II (p=0.004). Ganggaiswari et al<sup>452</sup> (2010) correlacionaron en pacientes menores de 40 años, la mayor frecuencia de desmoplasia y de presencia del factor del crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A), obteniendo en esta cohorte una menor supervivencia. En un futuro, sería interesante evaluar en nuestros pacientes, si la efectividad de ciertos quimioterápicos englobados dentro de los anticuerpos monoclonales antiVEGF (Bevacizumab-Avastin<sup>®</sup>, por ejemplo), puede estar condicionada por la presencia más marcada de un estroma peritumoral desmoplásico.

La mayor indicación proporcional de más adyuvancia en nuestra serie a la cohorte con presencia de zonas de desmoplasia más marcada, posiblemente influyó en que los resultados de nuestro estudio no mostrasen al estroma peritumoral desmoplásico como factor de mal pronóstico significativo sobre la SGEC a 5 años en nuestra serie (89.1% *vs* 79.2%, p=0.160). Para algunos

autores como Lunevicius et al<sup>615</sup> y Caporale et al<sup>446, 453</sup>, el incremento de la síntesis de colágeno en la desmoplasia junto con la retracción tisular inducida por los miofibroblastos puede actuar como una barrera defensiva frente al avance del tumor lo que se traduciría en una mayor supervivencia tras la resección del cáncer. Caporale et al<sup>446, 453</sup> tras comparar las cohortes en base a la presencia o no de desmoplasia, pudieron comprobar que se relacionó con el patrón de crecimiento infiltrante y con el adenocarcinoma de tipo convencional no mucinoso. No obstante, la comparación de la serie de 2005 de Caporale et al<sup>453</sup> (429 pacientes con un seguimiento superior a 5 años) con la nuestra está sesgada dado que no excluyeron a los pacientes con cáncer de recto e intrujeron en el análisis estadístico a diferentes estadios tumorales. Hewitt et al<sup>628</sup>, examinaron la variación intratumoral y peritumoral de la respuesta desmoplásica y observaron un descenso de la invasión tumoral en zonas centrales con mayor reacción desmoplásica frente a las zonas más periféricas donde la reacción desmoplásica estaba ausente. Coulson-Thomas al<sup>450</sup> (2011), en un modelo bi y tridimensional, observaron que la formación de la matriz extracelular a base de la síntesis de colágeno rodearía a las células neoplásicas y se comportaría como un inhibidor de la migración de dichas células.

Uno de los resultados más sorprendentes de nuestro trabajo es que la SGEC a 5 años de los pacientes con presencia simultánea tanto de “Tumor Budding” alto como de estroma peritumoral desmoplásico marcado frente a la de los pacientes sin ninguno de estos marcadores la diferencia ha sido significativa inferior (72% *vs* 86.7%,  $p=0.021$ ). La menor supervivencia en los pacientes con presencia simultánea de estos dos marcadores histológicos, está en consonancia con las teorías defendidas por otros grupos<sup>293</sup> que consideran que la desmoplasia actúa como un obstáculo para que pueda actuar la respuesta inmune del huésped, permite la desdiferenciación celular tumoral y facilita la invasión linfovascular y por ende la producción de metástasis en otros órganos. Para Masson et al<sup>629</sup>, la desmoplasia puede promover la invasión tumoral alterando los niveles de oxígeno, nutrientes y proteasas durante la migración y proliferación de células endoteliales. Nakada et al<sup>630</sup>, sobre 109 biopsias de CCR encontraron que la reacción desmoplásica se relacionó con la invasión submucosa y plantearon la posibilidad de resección endoscópica en aquellos pacientes con leve reacción desmoplásica en la biopsia y resección quirúrgica en los que se evidencia una prominente reacción desmoplásica en la biopsia preoperatoria. En esta misma línea, Hirose et al<sup>451</sup>, sobre 359 pacientes comprobaron en un estudio multicéntrico retrospectivo que los CCR no pediculados con invasión de submucosa mostraron una mayor presencia de reacción desmoplásica, por lo que plantean que en el informe anatomopatológico de la biopsia preoperatoria incluya esta variable para decidir sobre la resección endoscópica o quirúrgica del CCR. Sin embargo, en el estudio japonés<sup>451</sup>, los CCR pediculados no mostraron relación con la

presencia de desmoplasia por lo que las conclusiones del trabajo solo serían aplicables a los CCR no pediculados. Posteriormente se validó el trabajo de Hirose et al<sup>451</sup> mediante un estudio prospectivo multicéntrico japonés (Kimura et al<sup>449</sup>, 2010) con 112 pacientes, pero este estudio solo incluyó pacientes con CCR en estadio I, por lo que las conclusiones del estudio estarían sesgadas al compararlas con las nuestras.

La menor supervivencia en los pacientes con presencia simultánea de estos dos marcadores histológicos, nos hace converger con Halvorsen et al<sup>445</sup>, que sobre 527 pacientes con CCR, la inducción por parte del tumor de una respuesta estromal esclerótica (fibrosis peritumoral desmoplásica) fue considerada como un factor de mal pronóstico (RR=1.5) y se asoció a un grado histológico menos diferenciado<sup>32</sup>. Para Jass et al<sup>293</sup>, la infiltración linfocítica se relacionó también con un peor pronóstico en sus 447 pacientes con cáncer de recto. No obstante, hemos de tener en cuenta que los trabajos publicados por el grupo noruego<sup>445</sup> (1989) y por Jass et al<sup>185, 293</sup> (1986), son series históricas previas a la introducción de la QT moderna<sup>8, 251, 433, 492</sup>, por la comparación con los resultados encontrados en nuestro estudio es compleja.

Estamos de acuerdo con Yokota et al<sup>494</sup>, Crispino et al<sup>447</sup> y Caporale et al<sup>446, 453</sup>, en que puede también puede existir cierta variabilidad interobservador en la determinación del estroma peritumoral desmoplásico dado que la reacción inflamatoria asociada puede llevar a una infraestimación del borde tumoral. Este sesgo puede haber justificado las diferencias encontradas en la literatura respecto al verdadero valor de la desmoplasia en el pronóstico de los pacientes intervenidos por CC en estadio II. En este sentido, para valorar la presencia o no de estroma peritumoral desmoplásico, metodológicamente, hemos utilizado un método solapable al de Crispino et al<sup>447</sup> a través de la tinción con hematoxilina eosina<sup>22, 32, 33, 152, 162, 249, 315, 454-457, 459, 476, 477</sup> y un método de cuantificación cualitativo considerándolo como marcado o no marcado, pero ellos utilizaron tres divisiones: maduro, intermedio e inmaduro. En el estudio italiano de la Universidad de La Sapienza<sup>447</sup> sobre 34 pacientes con CCR en estadio II, se describió que la mortalidad estuvo más asociada a una desmoplasia inmadura con escaso colágeno que a una desmoplasia más madura con más láminas de colágeno y fibroblastos (OR=15.6). Caporale et al<sup>446</sup> (2010) en 86 de los 429 pacientes originales con CCR en estadio II<sup>453</sup>, plantearon un estudio inmunohistoquímico para cuantificar la reacción desmoplásica en base a la determinación adicional del área “relativa” de desmoplasia. Los pacientes con una mayor área “relativa” de desmoplasia tuvieron una mayor supervivencia respecto de la de los pacientes con escasa área “relativa” de desmoplasia (RR=2). En la misma línea de los resultados comentados anteriormente, este grupo siguió considerando a la

desmoplasia como una **barrera defensiva** frente al avance del tumor por lo que la consideraron como un factor de buen pronóstico tras la resección del cáncer.

Como hemos comentado anteriormente, al igual que otros grupos<sup>1, 2, 4, 6, 7, 10-13, 214, 432, 489-492, 494, 498</sup> pensamos que los **pacientes con alto riesgo de recurrencia o con factores de mal pronóstico de SGEC** (en nuestra serie niveles elevados de CEA al diagnóstico-preoperatorio  $\geq 5$  ng/ml, localización del CC en colon izquierdo, mayor infiltración en profundidad del tumor-T4 y presencia simultánea tanto de “Tumor Budding” alto como de estroma peritumoral desmoplásico marcado) deberían recibir tratamiento con QT adyuvante tras la resección del CC en estadio II.



Los resultados aportados por nuestro estudio, al igual que los de otros autores<sup>4, 521, 522, 529, 531, 532, 588, 590, 597, 631-633</sup>, hay que interpretarlos con cierta cautela por varias razones. Primero, a diferencia de los estudios randomizados prospectivos<sup>207, 212, 214-216, 592</sup>, al realizar un análisis retrospectivo aunque haya sido sobre una base de datos completada de forma prospectiva<sup>7</sup>, ha sido un estudio no randomizado-no aleatorizado, y es posible que se hayan producido algunas limitaciones o sesgos de selección<sup>224</sup>, explicados tanto por la propia naturaleza del estudio como porque las cohortes de pacientes no fueron comparadas entre sí al mismo tiempo.

Segundo, 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.

Tercero, a pesar de que nuestro trabajo plantea una muestra de 147 pacientes, superior a la del grupo americano de McPartland et al<sup>590</sup>, nuestro trabajo presenta un número de pacientes limitado tanto si nos comparamos con estudios nacionales<sup>1, 588</sup> e internacionales<sup>2, 3, 5-10, 11, 13, 274, 275, 343, 344, 521, 522, 528, 529</sup>. Esta diferencia es mucho más evidente si tenemos en cuenta los estudios multicéntricos: en 1998 del grupo francés de Maurel et al<sup>605</sup> con 851 pacientes sobre los resultados de la base de datos FRANCIM (network of French cancer registries); en 2002 el del grupo italiano de Prandi et al<sup>526</sup> con 3648 pacientes y 5 hospitales del INTACC-01/02 (National Intergroup for Adjuvant Therapy on Colon Cancer); en 2002 el del grupo de Cserni et al<sup>609</sup> con 8574 pacientes y sobre la base de datos SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results); el estudio prospectivo multicéntrico grupo americano de Joseph et al<sup>592</sup> en 2003 con 1585 pacientes sobre los resultados del ensayo multicéntrico INT-0089 (Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group y el Cancer Leukemia Group B); el del grupo también americano de Le Voyer et al<sup>593</sup> con 3411 pacientes y sobre ese mismo ensayo INT-0089; en 2003 el del grupo americano ya comentado de Swanson et al<sup>603</sup> con 35787 pacientes sobre la base de tados NCDB (National Cancer Data Base); en 2013, Artac et al<sup>490</sup> con 554 pacientes de 7 hospitales; y en 2015, Oliphant et al<sup>433</sup> con 871 pacientes y 16 hospitales. 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. Desde nuestro punto de vista, es recomendable la creación de registros nacionales e internacionales con los diferentes especialistas implicados en el tratamiento de estos pacientes. 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.



Cuarto, nuestro estudio como el de otros<sup>521, 528, 588, 590</sup> ha sido unicéntrico, con un número limitado de pacientes, con un seguimiento inferior a otras series publicadas<sup>2, 4, 5, 9, 12, 275, 343, 432, 493, 494</sup> y la variación en cuanto a la ampliación de criterios de resección hepática en los pacientes con MHCCR<sup>20-22, 66, 182, 251, 253, 257, 259, 261, 416, 467, 483, 484, 550</sup> en nuestro hospital durante el periodo de duración del estudio, pueden haber sesgado alguno de los resultados. Para minimizar estos sesgos, en el futuro sería interesante la elaboración de estudios prospectivos<sup>207, 212, 214-216, 592</sup>, aleatorizados, multicéntricos y con mayor número de pacientes para poder extrapolar los resultados obtenidos a otros centros hospitalarios. Además, también sería de gran ayuda para los profesionales sanitarios la elaboración de protocolos o guías clínicas que ayuden a unificar criterios en el proceso asistencial de los pacientes con CC en estadio II evolucionen o no a estadio IV.

Quinto, aunque realizamos el cálculo del tamaño de la muestra requerida para obtener una potencia estadística aceptable al igual que otros estudios<sup>207, 212</sup> y se realizó un análisis estadístico multivariante al igual que en los de otros autores<sup>1- 5, 7, 8, 11, 12, 275, 342-344, 521, 528, 588, 597, 602</sup>, en un futuro, con una muestra más amplia de pacientes este tipo de estudio estadístico multivariante se podrá realizar de una forma más robusta.

Sexto, la centralización de esta patología en centros de referencia de cirugía hepática como el nuestro, tiene que cobrar cada vez más importancia porque todavía existe un grupo no cuantificado de pacientes con lesiones múltiples, bilobares o poco diferenciadas que no se derivan a los centros de referencia y se orientan hacia una QT paliativa<sup>341, 497</sup>.

Séptimo, aunque en nuestro estudio se ha tenido en cuenta la aplicación de QT adyuvante, las diferencias en cuanto a la estructura sanitaria propia de cada país, la selección de pacientes y la falta de datos sobre la duración de la misma, los quimioterápicos utilizados, la toxicidad de los mismos y la tasa de cumplimiento, hacen que algunos de los resultados sean difíciles de interpretar y comparar con los de otros grupos de trabajo<sup>432, 434, 491, 539</sup>.

Octavo, 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<sup>204, 207, 212</sup>, la pérdida hemática<sup>204, 207, 212, 226, 227</sup>, los días postoperatorios hasta el inicio del peristaltismo intestinal y de la ingesta oral<sup>207, 212, 227</sup> y las complicaciones intraoperatorias de origen anestésico<sup>227</sup>.

Noveno, la utilidad de una historia clínica digital<sup>634, 635</sup> versátil que permita poder cribar las búsquedas en base a diferentes parámetros como por ejemplo la edad o la comorbilidad según su código ICD-10<sup>636</sup>‡, cobra especial importancia.

Décimo, dado que la presencia de factores pronósticos desfavorables no excluye la posibilidad de supervivencia a largo plazo ni de curación en los pacientes con CC en estadio II, estamos de acuerdo con otros autores<sup>497, 637</sup> en la necesidad de hallar otros marcadores biológicos que complementen a los clínico-patológicos y que permitan dar una orientación respecto a la agresividad biológica tumoral. En este aspecto, no hemos realizado técnicas de tinción inmunohistoquímicas y no hemos estudiado el papel de la proteína p53 (gen PT53)<sup>33, 123, 132, 135, 150-159, 535</sup>, el anticuerpo monoclonal Ki-67 (también denominado MIB-1)<sup>33, 152, 155-158, 535</sup>, y la inestabilidad de microsatélites (MSI-MicroSatellites Instability)<sup>5, 27, 33, 62, 122, 133-135, 139, 140, 163-168</sup>. También ha quedado pendiente el análisis de los marcadores moleculares gen K-Ras<sup>125, 136, 150, 173-179, 181, 385, 393</sup>, gen N-Ras<sup>173, 174</sup>, gen B-RAF<sup>125, 150, 173-175, 177, 178, 181, 184, 381, 385, 393</sup>, Ciclina D<sup>5</sup> y E-cadherina<sup>5</sup>.

---

‡ Clasificación ICD-10 de 2010 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10<sup>th</sup> Revision, Version for 2010)<sup>636</sup>. Disponible en: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/XI>

## **VI. CONCLUSIONES**

1.- Los resultados de nuestro trabajo, han corroborado que un tercio de los pacientes intervenidos por CC en estadio II presentaron evolución a estadio IV.

2.- En nuestro trabajo, al comparar las características clínicas de los pacientes intervenidos por CC en estadio II con evolución a estadio IV frente a las de los pacientes intervenidos sin evolución, pudimos comprobar que fueron significativamente y proporcionalmente más jóvenes, más frecuentemente hombres, con menor riesgo preanestésico ASA, con más localización de cáncer primario en colon descendente incluyendo sigma y tuvieron más frecuencia indicación QT adyuvante. Paralelamente, al comparar las características histopatológicas nuestro estudio mostró significativamente y proporcionalmente más frecuencia de tumores T4, con un grado histológico más desfavorable poco diferenciado o indiferenciado, con más frecuencia de invasión linfovascular e invasión perineural, y con más zonas de “Tumor Budding” en la periferia del tumor, y estroma peritumoral desmoplásico más marcado, en los pacientes con evolución. Estas diferencias pueden haber sesgado los resultados de nuestro trabajo al no haber conseguido grupos totalmente homogéneos. No obstante, en la mayoría de las publicaciones tampoco se ha llegado a obtener cohortes totalmente homogéneas.

3.- Al analizar qué características clínicas expuestas anteriormente, diferenciaron a los pacientes intervenidos por CC en estadio II que recibieron QT adyuvante postcolectomía frente a las de los pacientes intervenidos en estadio II que no la recibieron, fueron significativamente y proporcionalmente más jóvenes, con menor riesgo preanestésico ASA y con mayor índice de conversión de cirugía laparoscópica a abierta. Paralelamente, al comparar las características histopatológicas nuestro estudio mostró significativamente y proporcionalmente más frecuencia de tumores T4, con un grado histológico más desfavorable poco diferenciado o indiferenciado y con más zonas de “Tumor Budding” en la periferia del tumor, y estroma peritumoral desmoplásico más marcado, en los pacientes que recibieron QT adyuvante postcolectomía.

4.- En cuanto a los resultados a largo plazo de nuestra serie de pacientes intervenidos por adenocarcinoma de colon en estadio II con evolución a estadio IV y posterior fallecimiento por cáncer, los factores de mal pronóstico sobre la supervivencia global específica del cáncer (SGEC) a 5 años en el análisis univariante fueron los niveles elevados de CEA al diagnóstico-preoperatorio  $\geq 5$  ng/ml, la localización del CC en colon izquierdo, una mayor infiltración en profundidad del tumor-T4 y la presencia de “Tumor Budding” más estroma peritumoral desmoplásico. El análisis multivariante solo confirmó los resultados obtenidos en el análisis univariante en cuanto a la mayor infiltración en profundidad del tumor-T4.

5.- Aunque los pacientes con mayor infiltración en profundidad del tumor-T4 recibieron significativamente más adyuvancia, pensamos que potencialmente otros pacientes de nuestra serie con alto riesgo de recurrencia o con factores de mal pronóstico de SGEC (niveles elevados de CEA al diagnóstico-preoperatorio  $\geq 5$  ng/ml, localización del CC en colon izquierdo, mayor infiltración en profundidad del tumor-T4 y presencia de “Tumor Budding” más estroma peritumoral desmoplásico) deberían de haber recibido tratamiento con QT adyuvante tras la resección del CC en estadio II.

6.- Los factores pronósticos definidos en nuestro estudio, pueden ayudar a identificar a los pacientes con CC en estadio II de alto riesgo de recurrencia y menor supervivencia, y que se pueden beneficiar de la terapia adyuvante. No obstante, los resultados aportados por nuestro estudio, hay que interpretarlos con cierta cautela y para minimizar los sesgos encontrados en nuestro trabajo, en el futuro sería interesante la elaboración de estudios prospectivos, aleatorizados, multicéntricos y con mayor número de pacientes para poder validar y extrapolar los resultados obtenidos a otros centros hospitalarios.

## **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 2012 data. World Health Organization (WHO). *Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. [Consultado en Enero, 2015]. Disponible en: <http://www.globocan.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 Enero, 2015]. 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. ISBN-10: 84-697-0170-3. ISBN-13: 978-84-697-0170-6.
22. Saadí-Moro S. *New clinical and histological prognostic factors in the study of colorectal liver metastases*. University of Zaragoza Editions. 2013, 92. ISSN: 2254-7606. ISBN-10: 84-695-8821-4. ISBN-13: 978-84-695-8821-5.
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. García-Muñoz I. Tesis Doctoral: *Estudio de la supervivencia en el cáncer colorrectal en relación con el grado arquitectural sumatorio y topográfico*. Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Málaga (SPICUM). Departamento de Histología y Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. Málaga, 2013.
33. Prieto-Cuadra JD. Tesis Doctoral: *Marcadores patobiológicos y supervivencia en el cáncer colo-rectal. Estudio molecular y topográfico de la beta-catenina, p53 y proteínas reparadoras*. Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Málaga (SPICUM). Departamento de Histología y Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. Málaga, 2013.
34. Gualdrini AU, Iummato LE. *Cáncer colorrectal en la Argentina. Organización, cobertura y calidad de las acciones de prevención y control. Propuesta del Programa de prevención y detección temprana, y acciones para su implementación. Informe final 2011*. Instituto Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud. 2011. p. 12-130.
35. Corpet DE. *Red meat and colon cancer: Should we become vegetarians, or can we make meat safer?* Meat Sci. 2011; 89: 310-6.
36. Magalhaes B, Peleteiro B, Lunet N. *Dietary patterns and colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis*. Eur J Cancer Prev. 2012; 21: 15-23.
37. Schlienger JL, Luca F, Vinzio S, Pradignac A. *Obesity and cancer*. Rev Med Interne. 2009; 30: 776-82.
38. Boffetta P, Hashibe M. *Alcohol and cancer*. Lancet Oncol. 2006; 7: 149-56.
39. Slattery ML, Potter JD, Friedman GD, Ma KN, Edwards S. *Tobacco use and colon cancer*. Int J Cancer. 1997; 70: 259-64.
40. Chan AT, Giovannucci EL. *Primary prevention of colorectal cancer*. Gastroenterology. 2010; 138: 433.
41. Gonzalez CA, Riboli E. *Diet and cancer prevention: contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study*. Eur J Cancer. 2010; 46: 2555-62.

42. Raskov H, Pommergaard HC, Burcharth J, Rosenberg J. *Colorectal carcinogenesis - update and perspectives*. World J Gastroenterol. 2014; 20: 18151-64.
43. Berghofer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. *Obesity prevalence from a European perspective: A systematic review*. BMC Public Health. 2008; 8: 200.
44. Bejar L, Gili M, Lopez J, Ramirez G, Cabanillas J, Cruz C. *Trends in colorectal cancer in Spain from 1951-2007 and alcohol and cigarette consumption*. Gastroenterol Hepatol. 2010; 33: 71-9.
45. Núñez Pérez A, Soto Carballada C, Castro Pastor A. *Consumo de drogas en España: Reflexiones sobre sus tendencias epidemiológicas y sociales*. Psiquiatría Pública. 1998; 10: 355-60.
46. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. *Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010; 19: 1893-907.
47. Chen Y, Li L, Xu R. *Disease Comorbidity Network Guides the Detection of Molecular Evidence for the Link Between Colorectal Cancer and Obesity*. AMIA Jt Summits Transl Sci Proc. 2015; 2015: 201-6.
48. Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, Toledo E, Garcia- Lopez M, Martinez-Gonzalez MA. *Increasing trend in the prevalence of morbid obesity in Spain: From 1.8 to 6.1 per thousand in 14 years*. Rev Esp Cardiol. 2011; 64: 424-6.
49. Giovannucci E. *Modifiable risk factors for colon cancer*. Gastroenterol Clin North Am. 2002; 31: 925-43.
50. Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. *Obesity and risk of colorectal cancer: a metaanalysis of 31 studies with 70000 events*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007; 16: 2533-47.
51. Dai Z, Xu YC, Niu L. *Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies*. World J Gastroenterol. 2007; 13: 4199-4206.
52. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H et al. *Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC)*. J Natl Cancer Inst. 2006; 98: 920-31.
53. Hooker CM, Gallicchio L, Genkinger JM, Comstock GW, Alberg AJ. *A prospective cohort study of rectal cancer risk in relation to active cigarette smoking and passive smoke exposure*. Ann Epidemiol. 2008; 18: 28-35.
54. Limburg PJ, Vierkant RA, Fredericksen ZS et al. *Clinically confirmed type 2 diabetes mellitus and colorectal cancer risk: a population-based, retrospective cohort study*. Am J Gastroenterol. 2006; 101: 1872-9.
55. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. *Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis*. Gastroenterology. 2008; 134: 388-95.
56. Abrams JA, Terry MB, Neugut AI. *Cigarette smoking and the colorectal adenoma-carcinoma sequence*. Gastroenterology. 2008; 134: 617-9.
57. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J et al. *Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies*. Ann Intern Med. 2004; 140: 603-13.

58. Moskal A, Norat T, Ferrari P, Riboli E. *Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies*. Int J Cancer. 2007; 120: 664-71.
59. Beral V, Banks E, Reeves G, Appleby P. *Use of HRT and the subsequent risk of cancer*. J Epidemiol Biostat. 1999; 4: 191-210.
60. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. *Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis*. Am J Med. 1999; 106: 574-82.
61. Heiss G, Wallace R, Anderson GL et al. *Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin*. JAMA. 2008; 299: 1036-45.
62. Newcomb PA, Zheng Y, Chia VM, Morimoto LM, Doria-Rose VP, Templeton A, Thibodeau SN, Potter JD. *Estrogen plus progestin use, microsatellite instability, and the risk of colorectal cancer in women*. Cancer Res. 2007; 67: 7534-9.
63. Tannen RL, Weiner MG, Xie D, Barnhart K. *Estrogen affects post-menopausal women differently than estrogen plus progestin replacement therapy*. Hum Reprod. 2007; 22: 1769-77.
64. Hildebrand JS, Jacobs EJ. *Incidence and Postmenopausal Hormone Use by Type, Recency, and Duration in Cancer Prevention Study II*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009; 18: 2835-41.
65. López-Abente G, García-Pérez J, Fernández-Navarro P et al. *Colorectal cancer mortality and industrial pollution in Spain*. BMC Public Health. 2012; 12: 589.
66. 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. ISBN-10: 84-697-0847-3. ISBN-13: 978-84-697-0847-7.
67. 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.
68. Cannon RM, Martin RC, Callender GG, McMasters KM, Scoggins CR. *Safety and efficacy of hepatectomy for colorectal metastases in the elderly*. J Surg Oncol. 2011; 104: 804-8.
69. Kulik U, Framke T, Großhening A, Ceylan A, Bektas H, Klempnauer J, Lehner F. *Liver resection of colorectal liver metastases in elderly patients*. World J Surg. 2011; 35: 2063-72.
70. Cook EJ, Welsh FK, Chandrakumaran K, John TG, Rees M. *Resection of colorectal liver metastases in the elderly: does age matter?* Colorectal Dis. 2012; 14: 1210-6.
71. Robertson DJ, Stukel TA, Gottlieb DJ, Sutherland JM, Fisher ES. *Survival after hepatic resection of colorectal cancer metastases: a national experience*. Cancer. 2009; 115: 752-9.
72. de Liguori Carino N, van Leeuwen BL, Ghaneh P, Wu A, Audisio RA, Poston GJ. *Liver resection for colorectal liver metastases in older patients*. Crit Rev Oncol Hematol. 2008; 67: 273-8.

73. Di Benedetto F, Berretta M, D'Amico G, Montalti R, De Ruvo N, Cautero N, Guerrini GP, Ballarin R, Spaggiari M, Tarantino G, Di Sandro S, Pecchi A, Luppi G, Gerunda GE. *Liver resection for colorectal metastases in older adults: a paired matched analysis*. J Am Geriatr Soc. 2011; 59: 2282-90.
74. Petrowsky H, Clavien PA. *Should we deny surgery for malignant hepato-pancreatico-biliary tumors to elderly patients?* World J Surg. 2005; 29: 1093-100.
75. 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.
76. Quaglia A, Capocaccia R, Micheli A et al. *A wide difference in cancer survival between middle aged and elderly patients in Europe*. Int J Cancer. 2007; 120: 2196-2201.
77. Zacharias T, Jaeck D, Oussoultzoglou E et al. *First and repeat resection of colorectal liver metastases in elderly patients*. Ann Surg. 2004; 240: 858-65.
78. Adam R, Frillin A, Elias D, Lauren C, Ramos E, Capussotti L et al. *Liver resection of colorectal metastases in elderly patients*. Br J Surg. 2010; 97: 366-76.
79. Mazzoni G, Tocchi A, Miccini M, Bettelli E, Cassini D, De Santis M, Colace L, Brozzetti S. *Surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer in elderly patients*. Int J Colorectal Dis. 2007; 22: 77-83.
80. Cescon M, Grazi GL, Del Gaudio M, Ercolani G, Ravaioli M, Nardo B et al. *Outcome of right hepatectomies in patients older than 70 years*. Arch Surg. 2003; 138: 547-52.
81. Cho SW, Steel J, Tsung A, Marsh JW, Geller DA, Gamblin TC. *Safety of liver resection in the elderly: how important is age?* Ann Surg Oncol 2011; 18: 1088-95.
82. Caratozzolo E, Massani M, Recordare A, Bonariol L, Baldessin M, Bassi N. *Liver resection in elderly: comparative study between younger and older than 70 years patients Outcomes and implications for therapy*. G Chir. 2007; 28: 419-24.
83. Shirabe K, Kajiyama K, Harimoto N et al. *Early outcome following hepatic resection in patients older than 80 years of age*. World J Surg. 2009; 33: 1927-32.
84. Temple LK, Hsieh L, Wong WD et al. *Use of surgery among elderly patients with stage IV colorectal cancer*. J Clin Oncol 2004; 22: 3475-84.
85. 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.
86. Menon KV, Al-Mukhtar A, Aldouri A, Prasad RK, Lodge PA, Toogood GJ. *Outcomes after major hepatectomy in elderly patients*. J Am Coll Surg. 2006; 203: 677-83.
87. Nagano Y, Nojiri K, Matsuo K, Tanaka K, Togo S, Ike H, Shimada H. *The impact of advanced age on hepatic resection of colorectal liver metastases*. J Am Coll Surg. 2005; 201: 511-6.

88. Mann CD, Neal CP, Pattenden CJ, Metcalfe MS, Garcea G, Dennison AR, Berry DP. *Major resection of hepatic colorectal liver metastases in elderly patients. An aggressive approach is justified.* Eur J Surg Oncol. 2008; 34: 428-32.
89. Tamandl D, Gruenberger B, Herberger B, Kaczirek K, Gruenberger T. *Surgery after neoadjuvant chemotherapy for colorectal liver metastases is safe and feasible in elderly patients.* J Surg Oncol. 2009; 100: 364-71.
90. Nojiri K, Nagano Y, Tanaka K, Matsuo K, Yamagishi S, Ota M, Fujii S, Kunisaki C, Togo S, Shimada H. *Validity of hepatic resection of colorectal liver metastases in the elderly (75 years and older).* Anticancer Res. 2009; 29: 583-8.
91. Bockhorn M, Sotiropoulos GC, Sgourakis G, Neuhaus JP, Molmenti EP, Lang H, Frilling A, Broelsch CE. *Major liver resections in the elderly. Is an aggressive approach justified?* Int J Colorectal Dis. 2009; 24: 83-6.
92. Pasetto LM, Lise M, Monfardini S. *Preoperative assessment of elderly cancer patients.* Crit Rev Oncol Hematol. 2007; 64: 10-8.
93. Schmucker DL. *Age-related changes in liver structure and function: implications for disease?* Exp Gerontol. 2005; 40: 650-9.
94. Turrini O, Guiramand J, Moutardier V et al. *Major hepatectomy for metastasis of colorectal cancer improves survival in the elderly.* Ann Chir. 2005; 130: 562-5.
95. Aldrighetti L, Arru M, Caterini R, Finazzi R, Comotti L, Torri G, Ferla G. *Impact of advanced age on the outcome of liver resection.* World J Surg. 2003; 27: 1149-54.
96. Fortner JG, Lincer RM. *Hepatic resection in the elderly.* Ann Surg. 1990; 211: 141-5.
97. Koperna T, Kisser M, Schulz F. *Hepatic resection in the elderly.* World J Surg. 1998; 22: 406-12.
98. Bruce C, Köhne CH, Audisio RA. *Treatment of advanced colorectal cancer in the elderly.* Eur J Surg Oncol. 2007; Suppl 2: S84-7.
99. Mäkelä JT, Kiviniemi H. *Surgical treatment of colorectal cancer in patients aged over 80 years.* Int J Colorectal Dis. 2012; 27: 1055-60.
100. Nan KJ, Qin HX, Yang G. *Prognostic factors in 165 elderly colorectal cancer patients.* World J Gastroenterol. 2003; 9: 2207-10.
101. Serra-Rexach JA, Jimenez AB, García-Alhambra MA, Pla R, Vidán M, Rodríguez P, Ortiz J, García-Alfonso P, Martín M. *Differences in the therapeutic approach to colorectal cancer in young and elderly patients.* Oncologist. 2012; 17: 1277-85.
102. Merlin F, Prochilo T, Tondulli L, Kildani B, Beretta GD. *Colorectal cancer treatment in elderly patients: an update on recent clinical studies.* Clin Colorectal Cancer. 2008; 7: 357-63.
103. Mäkelä JT, Kiviniemi H. *Clinicopathological features of colorectal cancer in patients over 70 years of age.* Scand J Gastroenterol. 2011; 46: 1243-50.

104. Smith JJ, Lee J, Burke C, Contractor KB, Dawson PM. *Major colorectal cancer resection should not be denied to the elderly*. Eur J Surg Oncol. 2002; 28: 661-6.
105. Aparicio T, Navazesh A, Boutron I, Bouarioua N, Chosidow D, Mion M, Choudat L, Sobhani I, Mentré F, Soulé JC. *Half of elderly patients routinely treated for colorectal cancer receive a sub-standard treatment*. Crit Rev Oncol Hematol. 2009; 71: 249-57.
106. Sanoff HK, Goldberg RM, Pignone MP. *A systematic review of the use of quality of life measures in colorectal cancer research with attention to outcomes in elderly patients*. Clin Colorectal Cancer. 2007; 6: 700-9.
107. Stillwell AP, Buettner PG, Siu SK, Stitz RW, Stevenson AR, Ho YH. *Predictors of postoperative mortality, morbidity, and long-term survival after palliative resection in patients with colorectal cancer*. Dis Colon Rectum. 2011; 54: 535-44.
108. Sanabria MC, Umaña A, Serrano ML, Sánchez M, Mesa J, Hernández GA. *Vías de carcinogénesis colorrectal y sus implicaciones clínicas*. Rev Colomb Cancerol. 2012; 16: 170-81.
109. Markowitz SD, Bertagnolli MM. *Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer*. N Engl J Med. 2009; 361: 2449-60.
110. Fearon ER, Vogelstein B. *A genetic model for colorectal tumorigenesis*. Cell. 1990; 1: 759-67.
111. Damalas A, Ben-Ze'ev A, Simcha I et al. *Excess  $\beta$ -catenin promotes accumulation of transcriptionally active p53*. EMBO J. 1999; 18: 3054-63.
112. Graham TA, Humphries A, Sanders T et al. *Use of methylation patterns to determine expansion of stem cell clones in human colon tissue*. Gastroenterology. 2011; 140: 1241-50.
113. Roncucci L, Pedroni M, Vaccina F et al. *Aberrant crypt foci in colorectal carcinogenesis. Cell and crypt dynamics. Cell proliferation*. 2001; 33: 1-18.
114. Torlakovic EE, Gómez JD, Driman DK et al. *Sessile serrated adenoma (SSA) vs. traditional serrated adenoma (TSA)*. Am J Surg Pathol. 2008; 32: 21-9.
115. Li FJ, Lai M. *Colorectal cancer, one entity or three*. J Zhejiang Univ Sci B. 2009; 10: 219-29.
116. Søreide K, Nedrebø BS, Knapp JC et al. *Evolving molecular classification by genomic and proteomic biomarkers in colorectal cancer: potential implications for the surgical oncologist*. Surg Oncol. 2009; 18: 31-50.
117. Gunter MJ, Leitzmann MF. *Obesity and colorectal cancer: epidemiology, mechanisms and candidate genes*. J Nutr Biochem. 2006; 17: 145-56.
118. Curtin K, Wolff RK, Herrick JS et al. *Exploring multilocus associations of inflammation genes and colorectal cancer risk using hapConstructor*. BMC Med Genet. 2010; 11: 170.
119. Houlston RS, Cheadle J, Dobbins SE et al. *Meta-analysis of three genome-wide association studies identifies susceptibility loci for colorectal cancer at 1q41, 3q26.2, 12q13.13 and 20q13.33*. Nat Genet. 2010; 42: 973-7.

120. Von Holst S, Picelli S, Edler D et al. *Association studies on 11 published colorectal cancer risk loci*. Br J Cancer. 2010; 103: 575-80.
121. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR et al. *Genetic alterations during colorectal-tumor development*. N Eng J Med. 1988; 319: 525-32.
122. Liu B, Nicolaides NC, Markowitz S et al. *Mismatch repair gene defects in sporadic colorectal cancers with microsatellite instability*. Nat Genet. 1995; 9: 48-55.
123. Kamada R, Nomura T, Anderson CW et al. *Cancer associated p53 tetramerization domain mutants: quantitative analysis reveals a low threshold for tumor suppressor inactivation*. J Biol Chem. 2011; 286: 252-8.
124. Azzoni C, Bottarelli L, Campanini N et al. *Distinct molecular patterns based on proximal and distal sporadic colorectal cancer: arguments for different mechanisms in the tumorigenesis*. Int J Colorectal Dis. 2007; 22: 115-26.
125. Kim IJ, Kang HC, Jang SG et al. *Oligonucleotide microarray analysis of distinct gene expression patterns in colorectal cancer tissues harboring BRAF and K-ras mutations*. Carcinogenesis. 2006; 27: 392-404.
126. Scholer-Dahirel A, Schlabach MR, Loo A et al. *Maintenance of adenomatous polyposis coli (APC) - mutant colorectal cancer is dependent on Wnt /beta-catenin signaling*. Proc Natl Acad Sci USA. 2011; 108: 17135-40.
127. Kury S, Buecher B, Robiou-du-Pont S et al. *Low-penetrance alleles predisposing to sporadic colorectal cancers: a French case-controlled genetic association study*. BMC Cancer. 2008; 8: 326.
128. Gallione C, Aylsworth AS, Beis J et al. *Overlapping spectra of SMAD4 mutations in juvenile polyposis (JP) and JP-HHT syndrome*. Am J Med Genet A. 2010; 152: 333-9.
129. Herbst A, Bommer GT, Kriegl L et al. *ITF-2 is disrupted via allelic loss of chromosome 18q21, and ITF-2B expression is lost at the adenoma-carcinoma transition*. Gastroenterology. 2009; 137: 639-48.
130. Hibi K, Mizukami H, Shirahata A et al. *Aberrant methylation of the netrin-1 receptor genes UNC5C and DCC detected in advanced colorectal cancer*. World J Surg. 2009; 33: 1053-7.
131. Langeveld D, van Hattem WA, de Leng WW et al. *SMAD4 immunohistochemistry reflects genetic status in juvenile polyposis syndrome*. Clin Cancer Res. 2010; 16: 4126-34.
132. Kouidou S, Malousi A, Maglaveras N. *Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndrome mutations in p53 are associated with exonic methylation and splicing regulatory elements*. Mol Carcinog. 2009; 48: 895-902.
133. Kim IJ, Kang HC, Park JH et al. *Development and applications of a beta-catenin oligonucleotide microarray: betacatenin mutations are dominantly found in the proximal colon cancers with microsatellite instability*. Clin Cancer Res. 2003; 9: 2920-5.
134. Yashiro M, Hirakawa K, Boland CR. *Mutations in TGFbeta- RII and BAX mediate tumor progression in the later stages of colorectal cancer with microsatellite instability*. BMC Cancer. 2010; 10: 303.
135. Samowitz WS, Holden JA, Curtin K et al. *Inverse relationship between microsatellite instability and K-ras and p53 gene alterations in colon cancer*. Am J Pathol. 2001; 158: 1517-24.

136. Kim KM, Lee EJ, Kim YH et al. *KRAS mutations in traditional serrated adenomas from Korea herald an aggressive phenotype*. Am J Surg Pathol. 2010; 34: 667-75.
137. Azimuddin K, Stasik JJ, Khubchandani IT et al. *Hyperplastic polyps: "more than meets the eye"? Report of sixteen cases*. Dis Colon Rectum. 2000; 43: 1309-13.
138. Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM. *Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia*. Am J Surg Pathol. 1990; 14: 524-37.
139. Hawkins NJ, Ward RL. *Sporadic colorectal cancers with microsatellite instability and their possible origin in hyperplastic polyps and serrated adenomas*. J Natl Cancer Inst. 2001; 93: 1307-13.
140. Jeevaratnam P, Cottier DS, Browett PJ et al. *Familial giant hyperplastic polyposis predisposing to colorectal cancer: a new hereditary bowel cancer syndrome*. J Pathol. 1996; 179: 20-5. 45.
141. O'Brien MJ, Yang S, Mack C et al. *Comparison of microsatellite instability, CpG island methylation phenotype, BRAF and KRAS status in serrated polyps and traditional adenomas indicates separate pathways to distinct colorectal carcinoma end points*. Am J Surg Pathol. 2006; 30: 1491-501.
142. Kalady MF, Jarrar A, Leach B et al. *Defining phenotypes and cancer risk in hyperplastic polyposis syndrome*. Dis Colon Rectum. 2011; 54: 164-70.
143. Lu FI, van Niekerk de W, Owen D et al. *Longitudinal outcome study of sessile serrated adenomas of the colorectum: an increased risk for subsequent right-sided colorectal carcinoma*. Am J Surg Pathol. 2010; 34: 927-34.
144. Musulén E, López-Martos R, Sanz C et al. *Clinicopathological and morphological characteristics of colorectal carcinoma in hyperplastic polyposis syndrome*. Rev Esp Patol. 2011; 44: 75-82.
145. Hu Y, Le Leu RK, Young GP. *Detection of K-ras mutations in azoxymethane-induced aberrant crypt foci in mice using LNA-mediated real-time PCR clamping and mutantspecific probes*. Mutat Res. 2009; 677: 27-32.
146. García-Alfonso P, Salazar R, García-Foncillas J, Musulén E, García-Carbonero R, Payá A, Pérez-Segura P, Ramón y Cajal S, Navarro S; Spanish Society of Medical Oncology (SEOM); Spanish Society of Pathology (SEAP). *Guidelines for biomarker testing in colorectal carcinoma (CRC): a national consensus of the Spanish Society of Pathology (SEAP) and the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)*. Clin Transl Oncol. 2012; 14: 726-39.
147. Maak M, Simon I, Nitsche U, Roepman P, Snel M, Glas AM, Schuster T, Keller G, Zeestraten E, Goossens I, Janssen KP, Friess H, Rosenberg R. *Independent validation of a prognostic genomic signature (ColoPrint) for patients with stage II colon cancer*. Ann Surg. 2013; 257: 1053-8.
148. 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.



149. Kennedy RD, Bylesjo M, Kerr P, Davison T, Black JM, Kay EW, Holt RJ, Proutski V, Ahdesmaki M et al. *Development and independent validation of a prognostic assay for stage II colon cancer using formalin-fixed paraffin-embedded tissue*. J Clin Oncol. 2011; 29: 4620-6.
150. Berg M, Danielsen SA, Ahlquist T, Merok MA, Ågesen TH, Vatn MH, Mala T, Sjo OH, Bakka A, Moberg I, Fetveit T, Mathisen Ø, Husby A, Sandvik O, Nesbakken A, Thiis-Evensen E, Lothe RA. *DNA sequence profiles of the colorectal cancer critical gene set KRAS-BRAF-PIK3CA-PTEN-TP53 related to age at disease onset*. PLoS One. 2010; 5: e13978.
151. Resnick MB, Routhier J, Konkin T, Sabo E, Pricolo VE. *Epidermal growth factor receptor, c-MET, beta-catenin, and p53 expression as prognostic indicators in stage II colon cancer: a tissue microarray study*. Clin Cancer Res. 2004; 10: 3069-75.
152. Borrego-Estella VM, Hörndler-Argarate C, Molinos-Arruebo I, Ramia-Ángel JM, Esarte-Munía JM, Serrablo A. *Histology and immunohistochemical analysis in patients with liver metastases for colorectal cancer based on tissue microarrays*. J Gastroenterol Hepatol Res. 2012; 1: 294-301.
153. Malkin D, Li FP, Strong LC et al. *Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms*. Science. 1990; 250: 1233-8.
154. Okubo R, Masuda H, Nemoto N. *p53 mutation found to be a significant prognostic indicator in distal colorectal cancer*. Oncol Rep. 2001; 8: 509-14.
155. Padilla D, Cubo T, Villarejo P et al. *Perfil molecular del cáncer colorrectal sin afectación ganglionar de mal pronóstico mediante la determinación inmunohistoquímica de p53, Ki-67, VEGF y metaloproteína 9. ¿Es útil como modelo pronóstico de recidiva?* Rev Esp Enferm Dig. 2007; 99: 421-9.
156. Petrisor O, Giusca SE, Sajin M. *Ki-67 and p53 expressions versus differentiation degrees of colon adenocarcinoma*. Rev Med Chir Soc Med Nat Lasi. 2008; 112: 183-90.
157. Petrisor O, Giusca SE, Sajin M. *Ki-67, p53 y bcl-2 analysis in colonic versus rectal adenocarcinoma*. Rom Jour of Morphol and Embryol. 2008; 49: 163-171.
158. Wang J, Shen S, Bu X. *Expression of p53, Ki-67 and c-Myc proteus is predictive of the surgical molecular margin in colorectal carcinoma*. Pathol Oncol Research. 2011, 17: 479-487.
159. El-Serafi MM, Bahnassy AA, Ali NM, Eid SM, Kamel MM, Abdel-Hamid NA, Zekri AR. *The prognostic value of c-Kit, K-ras codon 12, and p53 codon 72 mutations in Egyptian patients with stage II colorectal cancer*. Cancer. 2010; 116: 4954-64.
160. Menéndez P, Villarejo P, Padilla D, Menéndez JM, Rodríguez Montes JA. *Carcinogénesis del cáncer colorrectal*. Spanish Jour Surg Research. 2012; 1: 27-34.
161. Nanashima A, Yamaguchi H, Sawai T, Yamaguchi E, Kidogawa H, Matsuo S et al. *Prognostic factors in hepatic metastases of colorectal carcinoma: immunohistochemical analysis of tumor biological factors*. Dig Dis Sci. 2001; 46: 1623-8.
162. Van den Eynden GG, Bird NC, Majeed AW, Van Laere S, Dirix LY, Vermeulen PB. *The histological growth pattern of colorectal cancer liver metastases has prognostic value*. Clin Exp Metastasis. 2012; 29: 541-9.

163. Bertagnolli MM, Redston M, Compton CC, Niedzwiecki D, Mayer RJ, Goldberg RM, Colacchio TA, Saltz LB, Warren RS. *Microsatellite instability and loss of heterozygosity at chromosomal location 18q: prospective evaluation of biomarkers for stages II and III colon cancer. A study of CALGB 9581 and 89803*. J Clin Oncol. 2011; 29: 3153-62.
164. Gavin PG, Colangelo LH, Fumagalli D, Tanaka N, Remillard MY, Yothers G, Kim C, Taniyama Y, Kim SI, Choi HJ, Blackmon NL, Lipchik C, Petrelli NJ, O'Connell MJ, Wolmark N, Paik S, Pogue-Geile KL. *Mutation profiling and microsatellite instability in stage II and III colon cancer: an assessment of their prognostic and oxaliplatin predictive value*. Clin Cancer Res. 2012; 18: 6531-41.
165. Shia J. *Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Part I. The utility of immunohistochemistry*. J Mol Diagn. 2008; 10: 293-300.
166. Zhang L. *Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Part II. The utility of microsatellite instability testing*. J Mol Diagn. 2008 10: 301-7.
167. Grady WM, Myeroff LL, Swinler SE et al. *Mutational inactivation of transforming growth factor  $\beta$  receptor type II in microsatellite stable colon cancers*. Cancer Res. 1999; 59: 320-4.
168. Merok MA, Ahlquist T, Røyrvik EC, Tufteland KF, Hektoen M, Sjø OH, Mala T, Svindland A, Lothe RA, Nesbakken A. *Microsatellite instability has a positive prognostic impact on stage II colorectal cancer after complete resection: results from a large, consecutive Norwegian series*. Ann Oncol. 2013; 24: 1274-82.
169. Veigl ML, Kasturi L, Olechnowicz J et al. *Biallelic inactivation of hMLH1 by epigenetic gene silencing, a novel mechanism causing human MSI cancers*. Proc Natl Acad Sci USA. 1998; 95: 8698-702.
170. Wong R, Cunningham D. *Using predictive biomarkers to select patients with advanced colorectal cancer for treatment with epidermal growth factor receptor antibodies*. J Clin Oncol. 2008; 26: 5668-70.
171. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. *Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer*. N Engl J Med. 2004; 351: 337-45.
172. Adam R, Aloia T, Lévi F, Wicherts DA, de Haas RJ, Paule B et al. *Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy*. J Clin Oncol. 2007; 25: 4593-602.
173. Balschun K, Haag J, Wenke AK, von Schönfels W, Schwarz NT, Röcken C. *KRAS, NRAS, PIK3CA exon 20, and BRAF genotypes in synchronous and metachronous primary colorectal cancers diagnostic and therapeutic implications*. J Mol Diagn. 2011; 13: 436-45.
174. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilas G, Kalogeras KT, Kotoula V, Papamichael D, Laurent-Puig P, Penault-Llorca F, Rougier P et al. *Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis*. Lancet Oncol. 2010; 11: 753-62.

175. De Roock W, De Vriendt V, Normanno N, Ciardiello F, Tejpar S. *KRAS, BRAF, PIK3CA, and PTEN mutations: implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer*. *Lancet Oncol*. 2011; 12: 594-603.
176. Deschoolmeester V, Boeckx C, Baay M, Weyler J, Wuyts W, Van Marck E, Peeters M, Lardon F, Vermorken JB. *KRAS mutation detection and prognostic potential in sporadic colorectal cancer using high-resolution melting analysis*. *Br J Cancer*. 2010; 103: 1627-36.
177. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P, Fiocca R, Klingbiel D, Dietrich D, Biesmans B, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, Cisar L, Labianca R, Cunningham D, Van Cutsem E et al. *Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial*. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 466-74.
178. Kwon MJ, Lee SE, Kang SY, Choi YL. *Frequency of KRAS, BRAF, and PIK3CA mutations in advanced colorectal cancers: Comparison of peptide nucleic acid-mediated PCR clamping and direct sequencing in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue*. *Pathol Res Pract*. 2011; 207: 762-8.
179. Sood A, McClain D, Maitra R, Basu-Mallick A, Seetharam R, Kaubisch A, Rajdev L, Mariadason JM, Tanaka K, Goel S. *PTEN gene expression and mutations in the PIK3CA gene as predictors of clinical benefit to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapy in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer*. *Clin Colorectal Cancer*. 2012; 11: 143-50.
180. Prall F, Ostwald C. *High-degree tumor budding and podia-formation in sporadic colorectal carcinomas with K-ras gene mutations*. *Hum Pathol*. 2007; 38: 1696-702.
181. Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, Buc E, Bachet JB, Lecomte T et al. *Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer*. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 5924-30.
182. Capussotti L et al. *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 55-158.
183. 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.
184. Fariña-Sarasqueta A, van Lijnschoten G, Moerland E, Creemers GJ, Lemmens VE, Rutten HJ, van den Brule AJ. *The BRAF V600E mutation is an independent prognostic factor for survival in stage II and stage III colon cancer patients*. *Ann Oncol*. 2010; 21: 2396-402.
185. Jass JR, Barker M, Fraser L, Walsh MD, Whitehall VL, Gabrielli B, Young J, Leggett BA. *APC mutation and tumour budding in colorectal cancer*. *J Clin Pathol*. 2003; 56: 69-73.
186. Morin PJ, Sparks AB, Korinek V et al. *Activation of beta-catenin-Tcf signaling in colon cancer by mutations in beta-catenin or APC*. *Science*. 1997; 275: 1787-90.
187. Jhawer M, Goel S, Wilson AJ et al. *PIK3CA mutation/PTEN expression status predicts response of colon cancer cells to the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab*. *Cancer Res*. 2008; 68: 1953-61.
188. Negri FV, Bozzetti C, Lagrasta CA, Crafa P, Bonasoni MP, Camisa R et al. *PTEN status in advanced colorectal cancer treated with cetuximab*. *Br J Cancer*. 2010; 102: 162-4.

189. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. *Applying the principles of stem cell biology to cancer*. Nature. 2001; 414: 105-11.
190. Dalerba P, Cho RW, Clarke MF. *Cancer stem cells and tumor metastasis: first steps into uncharted territory*. Ann Rev Med. 2007; 58: 267-84.
191. Jordan CT, Guzman ML, Noble M. *Cancer stem cells*. N Engl J Med. 2006; 355: 1253-61.
192. Salnikov AV, Kusumawidjaja G, Rausch V, Bruns H, Gross W, Khamidjanov A, Ryschich E, Gebhard MM, Moldenhauer G, Büchler MW, Schemmer P, Herr I. *Cancer stem cell marker expression in hepatocellular carcinoma and liver metastases is not sufficient as single prognostic parameter*. Cancer Lett. 2009; 275: 185-93.
193. Bao S, Wu Q, McLendon RE, Hao Y, Shi Q, Hjelmeland AB, Dewhirst MW, Bigner DD, Rich JN. *Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response*. Nature. 2006; 444: 756-60.
194. Borrego-Estella V, Serrablo A, Artigas JM. *Tratamiento quirúrgico del cáncer colorectal primario*. Rev Cancer. 2011; 25: 91-9.
195. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zauber AG, Anderson RN et al. *Annual report to the nation on the status of cancer, 1975- 2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates*. Cancer. 2010; 116: 544-73.
196. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. *Worldwide variations in colorectal cancer*. CA Cancer J Clin 2009; 59: 366-78.
197. Navarro M, Binefa G, Blanco I, Guardiola J, Rodríguez-Moranta F, Peris M et al. *Colorectal cancer screening: Strategies to select populations with moderate risk for disease*. Rev Esp Enferm Dig. 2009; 101: 855-60.
198. Navarro M, Peris M, Binefa G, Nogueira JM, Miquel JM, Espinas JA et al. *Colonoscopic findings from a pilot screening study for colorectal cancer in Catalonia*. Rev Esp Enferm Dig. 2008; 100: 343-8.
199. Ministerio de Sanidad y Política Social. *Estrategia en cáncer del sistema nacional de salud*. actualización aprobada por el consejo interterritorial del Sistema Nacional de Salud, el 29 de octubre de 2009, 2010. [Consultado en Enero, 2015]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/cancer.htm>.
200. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Wayne JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF et al. *Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup*. N Engl J Med. 1993; 329: 1977-81.
201. Viñales JJ, Ardanaz E, Arrazola A et al. *Epidemiología clínica del cáncer colorrectal: la detección precoz*. Cir Esp. 2003; 73: 2-8.
202. Courtier R, Casamitjana M, Macià F et al. *Resultados de un estudio de cribado poblacional de neoplasia colorectal*. Cir Esp. 2009; 85: 152-7.

203. 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.
204. 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.
205. 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.
206. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. *Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy)*. Surg Laparosc Endosc. 1991; 1: 144-50.
207. 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.
208. 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.
209. Arteaga I, Martín A, Díaz H et al. *Laparoscopia colorrectal en Canarias. Estudio multicéntrico en 144 pacientes*. Cir Esp. 2005; 77: 139-44.
210. Blanco-Engert R, Díaz-Maag R, Gascón M. *Complicaciones posoperatorias en cirugía laparoscópica del colon*. Cir Esp. 2002; 74: 232-239.
211. 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 Enero, 2015]. Disponible en: <http://zaguan.unizar.es/record/11194?ln=es>
212. 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.
213. 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.
214. 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.
215. 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.

216. 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.
217. 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.
218. Oviedo M et al. *Impacto de las técnicas mínimamente invasivas en cirugía colorectal*. Cir Esp. 2008; 84: 179-80.
219. Jenkins NL, Roth JS, Johnson JO, Pofahl WE. *Laparoscopic colorectal surgery: indications and techniques*. Curr Surg. 2005; 62: 319-23.
220. 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.
221. 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.
222. Schwenk W, Haase O, Neudecker J et al. *Short term benefits for laparoscopic colorectal resection*. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 3: CD003145.
223. Luglio G, Nelson H. *Laparoscopy for colon cancer: state of the art*. Surg Oncol Clin N Am. 2010; 19: 777-91.
224. 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.
225. 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.
226. 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.
227. 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.
228. Errasti J, Cermeño B, Campo E et al. *Factores de riesgo de mortalidad postoperatoria en el cáncer colorectal: seguimiento de una cohorte en una unidad especializada*. Cir Esp. 2010; 87: 101-7.
229. Fazio VW, Tekkis PP, Remzi F, Lavery IC. *Assessment of operative risk in colorectal cancer surgery: The Cleveland Clinic Foundation Colorectal Cancer Model*. Dis Colon Rectum. 2004; 47: 2015-23.
230. Alves A, Panis Y, Mathieu P, Manton G, Kwiatkowski F, Slim, K et al. *Postoperative mortality and morbidity in French patients undergoing colorectal surgery. Results of a prospective multicenter study*. Arch Surg. 2005; 140: 278-83.

231. Ries LAG, Eisner MP, Kosary Cl. *SEER cancer statistics review, 1973-1998*. Bethesda: National Health Institute; 2001. p. 1-22.
232. Longo WE, Virgo KS, Johnson FE, Oprian CA, Vernava AM, Wade, TP et al. *Risk factors for morbidity and mortality after colectomy for colon cancer*. Dis Colon Rectum. 2000; 43: 83-91.
233. Glen P, Simpson MF, Donnelly L, Leonard S, Macdonald A. *Thirty-day mortality from colorectal cancer surgery within a deprived population*. Colorectal Dis. 2005; 7: 193-5.
234. Ferjani AM, Griffin D, Stallard N, Wong LS. *A newly devised scoring system for prediction of mortality in opatients with colorectal cancer: A prospective study*. Lancet Oncol. 2007; 8: 317-22.
235. Biondo S, Kreisler E, Millan M et al. *Resultados a largo plazo de la cirugía urgente y electiva del cáncer de colon. Estudio comparativo*. Cir Esp. 2007; 82: 89-98.
236. Codina-Cazador A, Espín E, Biondo S et al. *Proceso docente auditado del tratamiento del cáncer de recto en España: resultados del primer año*. Cir Esp. 2007; 82: 209-13.
237. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, Russell EM, Park KG. *Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery*. Br J Surg. 2001; 88: 1157-68.
238. Pera M. *Debilidad 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.
239. Walker K, Bell S, Rickard MJ, Mehanna D, Dent OF, Chapuis PH et al. *Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection for colorectal cancer*. Ann Surg. 2004; 240: 255-9.
240. Law WI, Choi H, Lee Y, Ho JW, Seto CL. *Anastomotic leakage is associated with poor long-term outcome in patients after curative colorectal resection for malignancy*. J Gastrointest Surg. 2007; 11: 8-15.
241. Ptok H, Marusch F, Meyer F, Schubert D, Gastinger I, Lippert H, Study Group Colon/Rectum Carcinoma (Primary Tumour). *Impact of anastomotic leakage on oncological outcome after rectal cancer resection*. Br J Surg. 2007; 94: 1548-54.
242. 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.
243. 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.
244. 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.
245. 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.

246. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. *Resection of colorectal liver metastases*. World J Surg. 1995; 19: 59-71.
247. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P et al. *Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie*. Cancer. 1996; 77: 1254-62.
248. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. *Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases*. Ann Surg. 1999; 230: 309-18.
249. Nagashima I, Oka T, Hamada C, Naruse K, Osada T, Muto T. *Histopathological prognostic factors influencing long-term prognosis after surgical resection for hepatic metastases from colorectal cancer*. Am J Gastroenterol. 1999; 94: 739-43.
250. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T et al. *Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long term results*. Ann Surg. 2000; 231: 487-99.
251. Tamandl D, Gruenberger B, Herberger B, Schoppmann S, Bodingbauer M, Schindl M, Puhalla H, Fleischmann E, Schima W, Jakesz R, Laengle F, Gruenberger T. *Selective resection of colorectal liver metastases*. Eur J Surg Oncol. 2007; 33: 174-82.
252. Leporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P. *A population based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer*. Br J Surg. 2006; 93: 465-74.
253. Capussotti L, Vigano L, Ferrero A, Lo Tesoriere R et al. *Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: proposal of prognosis-based decisional model*. Ann Surg Oncol. 2007; 14: 1143-50.
254. Laurent C, Sa Cunha A, Rullier E et al. *Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastasis*. J Am Coll Surg. 2004; 198: 884-91.
255. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S et al. *Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors*. Surgery. 1994; 116: 703-10.
256. Jaeck D, Nakano H, Bachellier P, Inoue K, Weber JC, Oussoultzoglou E et al. *Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study*. Ann Surg Oncol. 2002; 9: 430-8.
257. Marín C, Robles R, Pérez D, López A et al. *Factores pronósticos tras resección hepática de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal*. Cir Esp. 2009; 85: 32-9.
258. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, Al-Mukhtar A, Prasad KR, Toogood GJ, Lodge JP. *Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases*. Eur J Surg Oncol. 2008; 34: 55-60.
259. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. *Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients*. Ann Surg. 2008; 247: 125-35.



260. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D et al. *Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival*. Ann Surg. 2004; 240: 644-58.
261. Figueras J, Torras J, Valls C, Lladó L, Ramos E, Marti Ragué J, Serrano T, Fabregat J. *Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single center experience with 501 patients*. Dis Colon Rectum. 2007; 50: 478-88.
262. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA et al. *Concomitant extrahepatic disease in patients with colorectal liver metastases: when is there a place for surgery?* Ann Surg. 2011; 253: 349-59.
263. Jansen L, Hoffmeister M, Chang-Claude J, Koch M, Brenner H, Arndt V. *Age-specific administration of chemotherapy and long-term quality of life in stage II and III colorectal cancer patients: a population-based prospective cohort*. Oncologist. 2011; 16: 1741-51.
264. Dukes CE. *The surgical pathology of rectal cancer*. J clin Patohl. 1949, 2: 95-8.
265. Astler VB, Coller FA. *The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum*. Ann Surg. 1954; 139: 846-52.
266. Denoix PF. *Enquete permanente dans les centres anticancereux*. Bull Inst Nat Hyg. 1946; 1: 70-5.
267. Xingmao Z, Hongying W, Zhixiang Z, Zheng W. *Analysis on the correlation between number of lymph nodes examined and prognosis in patients with stage II colorectal cancer*. Med Oncol. 2013; 30: 371.
268. 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.
269. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Kubota K. *Insufficient lymph node dissection is an independent risk factor for postoperative cancer death in patients undergoing surgery for stage II colorectal cancer*. Eur Surg Res. 2011; 46: 57-64.
270. Peeples C, Shellnut J, Wasvary H, Riggs T, Sacksner J. *Predictive factors affecting survival in stage II colorectal cancer: is lymph node harvesting relevant?* Dis Colon Rectum. 2010; 53: 1517-23.
271. Davies M, Arumugam PJ, Shah VI, Watkins A, Roger Morgan A, Carr ND, Beynon J. *The clinical significance of lymph node micrometastasis in stage I and stage II colorectal cancer*. Clin Transl Oncol. 2008; 10: 175-9.
272. Tsai HL, Cheng KI, Lu CY, Kuo CH, Ma CJ, Wu JY, Chai CY, Hsieh JS, Wang JY. *Prognostic significance of depth of invasion, vascular invasion and numbers of lymph node retrievals in combination for patients with stage II colorectal cancer undergoing radical resection*. J Surg Oncol. 2008; 97: 383-7.
273. 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.

274. Hashimoto T, Itabashi M, Ogawa S, Hirosawa T, Bamba Y, Shimizu S, Kameoka S. *Subclassification of Stage II colorectal cancer based on clinicopathological risk factors for recurrence*. Surg Today. 2014; 44: 902-5.
275. 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.
276. Rosai and Ackerman's. *Surgical Pathology*. 9ª ed. Rosai and Ackerman's editors. USA: Mosby. 2004. Vol 1. p. 799-825.
277. Papagiorgis P, Oikonomakis I, Karapanagiotou I et al. *The impact of tumor location on the histopathologic expression of colorectal cancer*. J BUON. 2006; 11: 317-21.
278. Gómez-Domínguez E, Trapero-Marugán M, del Pozo AJ. *The colorectal carcinoma prognosis factors. Significance of diagnosis delay*. Rev Esp Enferm Dig. 2006; 98: 322-9.
279. College of American Pathologist (CAP). [Consultado en Enero, 2015]. Disponible en: [http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer\\_protocols/2012/Colon\\_12protocol\\_3200.pdf](http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2012/Colon_12protocol_3200.pdf).
280. Huh JW, Kim HR, Kim YJ. *Prognostic value of perineural invasion in patients with stage II colorectal cancer*. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 2066-72.
281. Mia-Jan K, Jung SY, Kim IY, Oh SS, Choi E, Chang SJ, Kang TY, Cho MY. *CD133 expression is not an independent prognostic factor in stage II and III colorectal cancer but may predict the better outcome in patients with adjuvant therapy*. BMC Cancer. 2013; 13: 166-76.
282. 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.
283. Stewart FW, Spies JW. *Biopsy histology in the grading of rectal carcinoma*. Am J Pathol. 1929; 5: 109-15.
284. MacCarthy WC. *Principles of prognosis in cancer*. Jour Am Med Asso. 1931; 96: 30-33.
285. Dukes CE. *The classification of cancer of the rectum*. J Pathol Bact. 1932; 35: 323-32.
286. Wood WQ, Wikie DPD. *Carcinoma of the rectum. An anatomico-pathological study*. Edin Med Jour. 1933; 40: 321-43.
287. Raiford TS. *Carcinomas of the large bowel*. Ann Surg. 1935; 101: 863-85.
288. Grinnell RS. *The grading and prognosis of carcinoma of the colon and rectum*. Ann Surg. 1939; 109: 500-33.
289. Dukes CE, Bussey HJR. *The spread of rectal cancer and its effect on prognosis*. Br J Cancer. 1958; 12: 309-20.

290. Blenkinsopp WK, Stewart-Brown S, Blesovsky L et al. *Histopathology reporting in large bowel cancer*. J Clin Pathol. 1981; 34: 509-13.
291. Chung CK, Zaino RJ, Stryker JA. *Colorectal carcinoma: evaluation of histological grade and factors influencing prognosis*. J Surg Oncol. 1982; 21: 143-8.
292. Ming SC. Gastric carcinoma. *A pathobiological classification*. Cancer. 1977; 39: 2475-85.
293. Jass JR, Atkin WS, Cuzick J, Bussey HJR et al. *The grading of rectal cancer. Historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases*. Histopathology. 1986; 10: 437-59.
294. Nabi U, Nagi AH, Riaz S. *Morphological evaluation of colorectal carcinoma with grading staging and histological types*. J Pak Med Assoc. 2010; 60: 998-1001.
295. Ueno H, Kajiwara Y, Shimazaki H et al. *New criteria for histologic grading of colorectal cancer*. Am J Surg Pathol. 2012, 36: 139-201.
296. Nozoe T, Kohno M, Iguchi T. *Five-point scoring system based on clinicopathological data: A convenient criterion to determine prognosis of patients with colorectal carcinoma*. Oncol Lett. 2013; 5: 978-82.
297. Fan CW, Wen L, Qiang ZD, Chen T, Zhou ZG, Mo XM, Hu JK. *Prognostic significance of relevant markers of cancer stem cells in colorectal cancer. A metaanalysis*. Hepatogastroenterology. 2012; 59: 1421-7.
298. Brittan M, Wright NA. *Stem cell in gastrointestinal structure and neoplastic development*. Gut. 2004; 53: 899-910.
299. O'Brien C, Pollett A, Gallinger S, Dick J. *A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice*. Nature. 2006. 445: 106-10.
300. Ieta K, Tanaka F, Haraguchi N, Kita Y, Sakashita H, Mimori K. *Biological and Genetic Characteristics of Tumor Initiating Cells in Colon Cancer*. Ann Surg Oncol. 2008: 638-48.
301. Dalerba P, Dylla S, Park I, Liu R, Wang X, Cho S, Hoey T, Gurney A, Huang E, Simeone D, Shelton A. *Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells*. Proc Natl Acad Sci USA. 2007; 104: 10158-63.
302. Shmelkov SV, Butler JM, Hooper AT, Hormigo A, Kushner J, Milde T et al. *CD133 expression is not restricted to stem cells, and both CD133+ and CD133- metastatic colon cancer cells initiate tumors*. J Clin Invest. 2008; 118: 2111-20.
303. Bellizzi A, Sebastian S, Ceglia P, Centonze M, Divella R, Manzillo EF, Azzariti A et al. *Co-expression of CD133(+)/CD44(+) in human colon cancer and liver metastasis*. J Cell Physiol. 2013; 228: 408-15.
304. Chen KL, Pan F, Jiang H, Chen JF, Pei L, Xie FW, Liang HJ. *Highly enriched CD133(+)/CD44(+) stem-like cells with CD133(+)/CD44(high) metastatic subset in HCT116 colon cancer cells*. Clin Exp Metastasis. 2011; 28: 751-63.

305. Rebetz J, Tian D, Persson A et al. *Glial progenitor-like phenotype in low-grade glioma and enhanced CD133-expression and neuronal lineage differentiation potential in high-grade glioma*. PLoS ONE. 2008; 3: 1936.
306. Tong QS, Zheng LD, Tang ST et al. *Expression and clinical significance of stem cell marker CD133 in human neuroblastoma*, World J Pediatr. 2008; 4: 58-62.
307. Zeppernick F, Ahmadi R, Campos B et al. *Stem cell marker CD133 affects clinical outcome in glioma patients*, Clin. Cancer Res. 2008; 14: 123-9.
308. Immervoll H, Hoem D, Sakariassen PO, Steffensen OJ et al. *Expression of the "stem cell marker" CD133 in pancreas and pancreatic ductal adenocarcinomas*. BMC Cancer. 2008; 8: 48.
309. Rocco A, Liguori E, Pirozzi G, Tirino V, Compare D, Franco R, Tatangelo F et al. *CD133 and CD44 cell surface markers do not identify cancer stem cells in primary human gastric tumors*. J Cell Physiol. 2012; 227: 2686-93.
310. Muraro MG, Mele V, Däster S, Han J, Heberer M, Cesare Spagnoli G, Iezzi G. *CD133+, CD166+CD44+, and CD24+CD44+ phenotypes fail to reliably identify cell populations with cancer stem cell functional features in established human colorectal cancer cell lines*. Stem Cells Transl Med. 2012; 1: 592-603.
311. Nanashima A, Yamaguchi H, Sawai T, Yasutake T, Tsuji T, Jibiki M, Yamaguchi E, Nakagoe T, Ayabe H. *Expression of adhesion molecules in hepatic metastases of colorectal carcinoma: relationship to primary tumours and prognosis after hepatic resection*. J Gastroenterol Hepatol. 1999; 14: 1004-9.
312. Wielenga VJ, Smits R, Korinek V, Smit L, Kielman M, Fodde R, Clevers H, Pals ST. *Expression of CD44 Variant Proteins in Human Colorectal Cancer Is Related to Tumor Progression*. Am J Pathol. 1999; 154: 515-23.
313. Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C, De Maria R. *Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells*. Nature. 2007; 445: 111-5.
314. Radtke F, Clevers H. *Mechanism of Disease: from Stem Cells to Colorectal Cancer*. Science. 2005; 307: 1904-9.
315. Blazer DG 3rd, Kishi Y, Maru DM, Kopetz S, Chun YS, Overman MJ, Fogelman D, Eng C, Chang DZ, Wang H, Zorzi D, Ribero D, Ellis LM, Glover KY, Wolff RA, Curley SA, Abdalla EK, Vauthey JN. *Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases*. J Clin Oncol. 2008; 26: 5344-51.
316. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Aloia T, Lévi F, Paule B, Guettier C, Kunstlinger F, Delvart V, Azoulay D, Castaing D. *Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality?* J Clin Oncol. 2008; 26: 1635-41.
317. Pilati P, Mocellin S, Bertazza L, Galdi F, Briarava M, Mammano E, Tessari E, Zavagno G, Nitti D. *Prognostic value of putative circulating cancer stem cells in patients undergoing hepatic resection for colorectal liver metastasis*. Ann Surg Oncol. 2012; 19: 402-8.
318. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *Cancer Statistics, 2012*. CA Cancer J Clin. 2012; 62: 10-29.

319. 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.
320. 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.
321. 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.
322. 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.
323. 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.
324. 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.
325. 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.
326. 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.
327. 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.
328. 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.
329. 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.

330. Schippinger W, Samonigg H, Schaberl-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.
331. 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.
332. 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.
333. Grothey A. *Risk assessment in stage II colon cancer: to treat or not to treat?* Oncology (Williston Park). 2010; 24: 1-2.
334. 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.
335. 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.
336. 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.
337. 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.
338. 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.
339. 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.
340. 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.
341. 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.
342. 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.

343. 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.
344. 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.
345. 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.
346. 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.
347. Andre T, Boni C, Navarro M et al. *Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial*. J Clin Oncol. 2009; 27: 3109-16.
348. 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.
349. 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.
350. 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.
351. Meropol NJ. *Ongoing challenge of stage II colon cancer*. J Clin Oncol. 2011; 29: 3346-8.
352. 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.
353. 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.
354. 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.
355. Zlobec I, Molinari F, Martin V, Mazzucchelli L, Saletti P, Trezzi R, De Dosso S, Vlainic 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.
356. Zlobec I, Lugli A. *Epithelial mesenchymal transition and tumor budding in aggressive colorectal cancer: tumor budding as oncotarget*. Oncotarget. 2010; 1: 651-61.

357. 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.
358. 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.
359. Lugli A, Vlaisnjic 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.
360. 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.
361. 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.
362. 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.
363. 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.
364. Wolmark N, Rockette H, Wickerham DL et al. *Adjuvant therapy of Dukes' A, B, and C adenocarcinoma of the colon with portal-vein fluorouracil hepatic infusion: preliminary results of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-02*. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1466-75.
365. *Liver Infusion Meta-analysis Group: portal vein chemotherapy for colorectal cancer: a meta-analysis of 4000 patients in 10 studies*. *J Natl Cancer Inst*. 1997; 89: 497-505.
366. QUASAR Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. *Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomized study*. *Lancet* 2007; 370: 2020-9.
367. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ et al. *Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much?* *J Clin Oncol*. 2004; 22: 1797-1806.
368. 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.
369. Donada M, Bonin S, Barbazza R, Pettiroso D, Stanta G. *Management of stage II colon cancer. The use of molecular biomarkers for adjuvant therapy decision*. *BMC Gastroenterol*. 2013; 13: 36.



370. Jiang Y, Casey G, Lavery IC, Zhang Y, Talantov D, Martin-McGreevy M, Skacel M, Manilich E, Mazumder A, Atkins D, Delaney CP, Wang Y. *Development of a clinically feasible molecular assay to predict recurrence of stage II colon cancer.* J Mol Diagn. 2008; 10: 346-54.
371. Akiyoshi T, Kobunai T, Watanabe T. *Recent approaches to identifying biomarkers for high-risk stage II colon cancer.* Surg Today. 2012; 42: 1037-45.
372. Nitsche U, Rosenberg R, Balmert A, Schuster T, Slotta-Huspenina J, Herrmann P, Bader FG, Friess H, Schlag PM, Stein U, Janssen KP. *Integrative marker analysis allows risk assessment for metastasis in stage II colon cancer.* Ann Surg. 2012; 256: 763-71.
373. Uen YH, Lin SR, Wu DC, Su YC, Wu JY, Cheng TL, Chi CW, Wang JY. *Prognostic significance of multiple molecular markers for patients with stage II colorectal cancer undergoing curative resection.* Ann Surg. 2007; 246: 1040-6.
374. Inafuku Y, Furuhata T, Tayama M, Okita K, Nishidate T, Mizuguchi T, Kimura Y, Hirata K. *Matrix metalloproteinase-2 expression in stromal tissues is a consistent prognostic factor in stage II colon cancer.* Cancer Sci. 2009; 100: 852-8.
375. Poincloux L, Durando X, Seitz JF, Thivat E, Bardou VJ, Giovannini MH, Parriaux D, Barriere N, Giovannini M, Delpero JR, Monges G. *Loss of Bcl-2 expression in colon cancer: a prognostic factor for recurrence in stage II colon cancer.* Surg Oncol. 2009; 18: 357-65.
376. Blum C, Graham A, Yousefzadeh M, Shrout J, Benjamin K, Krishna M, Hoda R, Hoda R, Cole DJ, Garrett-Mayer E, Reed C, Wallace M, Mitas M. *The expression ratio of Map7/B2M is prognostic for survival in patients with stage II colon cancer.* Int J Oncol. 2008; 33: 579-84.
377. Schepeler T, Reinert JT, Ostensfeld MS, Christensen LL, Silahatoglu AN, Dyrskjot L, Wiuf C, Sorensen FJ et al. *Diagnostic and prognostic microRNAs in stage II colon cancer.* Cancer Res. 2008; 68: 6416-24.
378. Dysager L, Jensen LH, Lindebjerg J, Jakobsen A. *The prognostic importance of thymidylate gene polymorphism in colon cancer stage II.* Int J Colorectal Dis. 2008; 23: 1267.
379. Ginty F, Adak S, Can A, Gerdes M, Larsen M, Cline H, Filkins R, Pang Z, Li Q, Montalto MC. *The relative distribution of membranous and cytoplasmic met is a prognostic indicator in stage I and II colon cancer.* Clin Cancer Res. 2008; 14: 3814-22.
380. Wang J, de la Monte SM, Sabo E, Kethu S, Tavares R, Branda M, Simao L, Wands JR, Resnick MB. *Prognostic value of humpbug gene overexpression in stage II colon cancer.* Hum Pathol. 2007; 38: 17-25.
381. Weissmann-Brenner A, Kushnir M, Lithwick Yanai G, Aharonov R, Gibori H, Purim O, Kundel Y, Morgenstern S, Halperin M, Niv Y, Brenner B. *Tumor microRNA-29a expression and the risk of recurrence in stage II colon cancer.* Int J Oncol. 2012; 40: 2097-103.
382. Sobrero A, Frassineti G, Falcone A, Dogliotti L, Rosso R, Di Costanzo F, Bruzzi P. *Adjuvant sequential methotrexate; 5-fluorouracil vs 5-fluorouracil plus leucovorin in radically resected stage III and high-risk stage II colon cancer.* Br J Cancer. 2005; 92: 24-9.

383. Kjaer-Frifeldt S, Hansen TF, Nielsen BS, Joergensen S, Lindebjerg J, Soerensen FB, dePont Christensen R, Jakobsen A; Danish Colorectal Cancer Group. *The prognostic importance of miR-21 in stage II colon cancer: a population-based study*. Br J Cancer. 2012; 107: 1169-74.
384. Kjaer-Frifeldt S, Fredslund R, Lindebjerg J, Hansen TF, Spindler KL, Jakobsen A; Danish Colorectal Cancer Group. *Prognostic importance of VEGF-A haplotype combinations in a stage II colon cancer population*. Pharmacogenomics. 2012; 13: 763-70.
385. Roth AD, Delorenzi M, Tejpar S, Yan P, Klingbiel D, Fiocca R, d'Ario G, Cisar L, Labianca R, Cunningham D, Nordlinger B, Bosman F, Van Cutsem E. *Integrated analysis of molecular and clinical prognostic factors in stage II/III colon cancer*. J Natl Cancer Inst. 2012; 104: 1635-46.
386. Karamitopoulou E, Zlobec I, Panayiotides I, Patsouris ES, Peros G, Rallis G, Lapas C, Karakitsos P, Terracciano LM, Lugli A. *Systematic analysis of proteins from different signaling pathways in the tumor center and the invasive front of colorectal cancer*. Hum Pathol. 2011; 42: 1888-96.
387. Kelley RK, Venook AP. *Prognostic and predictive markers in stage II colon cancer: is there a role for gene expression profiling?* Clin Colorectal Cancer. 2011; 10: 73-80.
388. Westra JL, Plukker JT, Buys CH, Hofstra RM. *Genetic alterations in locally advanced stage II/III colon cancer: a search for prognostic markers*. Clin Colorectal Cancer. 2004; 4: 252-9.
389. Hornberger J, Lyman GH, Chien R, Meropol NJ. *A multigene prognostic assay for selection of adjuvant chemotherapy in patients with T3, stage II colon cancer: impact on quality-adjusted life expectancy and costs*. Value Health. 2012; 15: 1014-21.
390. Vauthey JN, Zimmiti G, Kopetz SE, Shindoh J, Chen SS, Andreou A, Curley SA, Aloia TA, Maru DM. *RAS mutation status predicts survival and patterns of recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases*. Ann Surg. 2013; 258: 619-26.
391. Venook AP, Niedzwiecki D, Lopatin M, Ye X, Lee M, Friedman PN, Frankel W, Clark-Langone K, Millward C, Shak S, Goldberg RM, Mahmoud NN, Warren RS, Schilsky RL, Bertagnolli MM. *Biologic determinants of tumor recurrence in stage II colon cancer: validation study of the 12-gene recurrence score in cancer and leukemia group B (CALGB) 9581*. J Clin Oncol. 2013; 31: 1775-81.
392. Yothers G, O'Connell MJ, Lee M, Lopatin M, Clark-Langone KM, Millward C, Paik S, Sharif S, Shak S, Wolmark N. *Validation of the 12-Gene Colon Cancer Recurrence Score in NSABP C-07 As a Predictor of Recurrence in Patients With Stage II and III Colon Cancer Treated With Fluorouracil and Leucovorin (FU/LV) and FU/LV Plus Oxaliplatin*. J Clin Oncol. 2013; 31: 4512-9.
393. Hutchins G, Southward K, Handley K. *Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer*. J Clin Oncol. 2011; 29: 1261-70.
394. Salazar R, Roepman P, Capella G et al. *Gene expression signature to improve prognosis prediction of Stage II and III colorectal cancer*. J Clin Oncol. 2011; 29: 17-24.
395. Popat S, Houlston RS. *A systematic review and meta-analysis of the relationship between chromosome 18q genotype, DCC status and colorectal cancer prognosis*. Eur J Cancer. 2005; 41: 2060-70.

396. Alazzouzi H, Alhopuro P, Salovaara R, Sammalkorpi H, Järvinen H, Mecklin JP et al. *SMAD4 as a prognostic marker in colorectal cancer*. Clin Cancer Res. 2005; 11: 2606-11.
397. Roth AD, Tejpar S, Yan P, Fiocca R, Dietrich D, Delorenzi M et al. *Stage-specific prognostic value of molecular markers in colon cancer: Results of the translational study on the PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60-00 trial*. ASCO Meeting Abstracts. 2009; 27: 4002.
398. Ogino S, Nosho K, Kirkner GJ, Shima K, Irahara N, Kure S et al. *PIK3CA mutation is associated with poor prognosis among patients with curatively resected colon cancer*. J Clin Oncol. 2009; 27: 1477-84.
399. Popat S, Hubner R, Houlston RS. *Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis*. J Clin Oncol. 2005; 23: 609-18.
400. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR et al. *Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer*. J Clin Oncol. 2010; 28: 3219-26.
401. Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN, Marsoni S, Monges G, Labianca R et al. *DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy*. J Natl Cancer Inst. 2011; 103: 863-75.
402. Tejpar S, Saridaki Z, Delorenzi M, Bosman F, Roth AD. *Microsatellite instability, prognosis and drug sensitivity of stage II and III colorectal cancer: more complexity to the puzzle*. J Natl Cancer Inst. 2011; 103: 841-4.
403. Bertucci F, Salas S, Eysteris S, Nasser V, Finetti P, Ginestier C et al. *Gene expression profiling of colon cancer by DNA microarrays and correlation with histoclinical parameters*. Oncogene. 2004; 23: 1377-91.
404. Wang Y, Jatko T, Zhang Y, Mutch MG, Talantov D, Jiang J et al. *Gene expression profiles and molecular markers to predict recurrence of Dukes' B colon cancer*. J Clin Oncol. 2004; 22: 1564-71.
405. Komuro K, Tada M, Tamoto E, Kawakami A, Matsunaga A, Teramoto K et al. *Right- and left-sided colorectal cancers display distinct expression profiles and the anatomical stratification allows a high accuracy prediction of lymph node metastasis*. J Surg Res. 2005; 124: 216-24.
406. Eschrich S, Yang I, Bloom G, Kwong KY, Boulware D, Cantor A et al. *Molecular staging for survival prediction of colorectal cancer patients*. J Clin Oncol. 2005; 23: 3526-35.
407. Croner RS, Peters A, Brueckl WM, Matzel KE, Klein-Hitpass L, Brabletz T et al. *Microarray versus conventional prediction of lymph node metastasis in colorectal carcinoma*. Cancer. 2005; 104: 395-404.
408. Barrier A, Boelle PY, Roser F, Gregg J, Tse C, Brault D et al. *Stage II colon cancer prognosis prediction by tumor gene expression profiling*. J Clin Oncol. 2006; 24: 4685-91.
409. Barrier A, Roser F, Boelle PY, Franc B, Tse C, Brault D et al. *Prognosis of stage II colon cancer by non-neoplastic mucosa gene expression profiling*. Oncogene. 2007; 26: 2642-8.

410. Lin YH, Friederichs J, Black MA, Mages J, Rosenberg R, Guilford PJ et al. *Multiple gene expression classifiers from different array platforms predict poor prognosis of colorectal cancer*. Clin Cancer Res. 2007; 13: 498-507.
411. Vendrell E, Ribas M, Valls J, Solé X, Grau M, Moreno V et al. *Genomic and transcriptomic prognostic factors in R0 Dukes B and C colorectal cancer patients*. Int J Oncol. 2007; 30: 1099-107.
412. Glas AM, Roepman P, Salazar R, Capella G, Moreno V, Westerga J et al. *Development and validation of a robust prognostic and predictive signature for colorectal cancer (CRC) patients*. ASCO Meeting Abstracts. 2009; 27: 4036.
413. Rosenberg R, Maak M, Simon I, Nitsche U, Schuster T, Kuenzli B et al. *Independent validation of a prognostic genomic profile (ColoPrint) for stage II colon cancer (CC) patients*. ASCO Meeting Abstracts. 2009; 29: 358.
414. Inaraja-Pérez GC. *Peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV: epidemiologic, morphologic and microbiologic factors*. University of Zaragoza Editions. 2013, 99. ISSN: 2254-7606. ISBN-10: 84-616-9968-8. ISBN-13: 978-84-616-9968-1.
415. Pérez Sánchez-Cuadrado M. *Analysis of the care process and clinicopathological characteristics of elderly patients with acute abdominal pain in a Continuous Point Rural Care*. University of Zaragoza Editions. 2014, 103. ISSN: 2254-7606. ISBN: 978-84-606-8445-9.
416. Talal El-Abur I. *Analysis of different oncosurgical approaches on short- and long-term outcomes in patients with synchronous colorectal adenocarcinoma liver metastases in a third level hospital*. University of Zaragoza Editions. 2015. ISSN: 2254-7606. In press.
417. de Haas RJ, Wicherts DA, Andreani P, Pascal G, Saliba F, Ichai P, Adam R, Castaing D, Azoulay D. *Impact of expanding criteria for resectability of colorectal metastases on short-and long-term outcomes after hepatic resection*. Ann Surg. 2011; 253: 1069-79.
418. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, Xiong HQ, Eng C, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Risio M, Muratore A, Capussotti L, Curley SA, Abdalla EK. *Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases*. J Clin Oncol. 2006; 24: 2065-72.
419. Narita M, Oussoultzoglou E, Jaeck D, Fuschschuber P et al. *Two-stage hepatectomy for multiple bilobar colorectal liver metastases*. Br J Surg. 2011; 98: 1463-75.
420. Tsai S, Marques HP, de Jong MC, Mira P et al. *Two-stage strategy for patients with extensive bilateral colorectal liver metastases*. HPB. 2010; 12: 262-9.
421. Bowers KA, O'Reilly Dm Bond-Smith GE, Huntchins RR. *Feasibility study of two-stage hepatectomy for bilobar liver metastases*. Am J Surg. 2012; 203: 691-7.
422. Martin RC 2<sup>nd</sup>, Augenstein V, Reuter NP et al. *Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases*. J Am Coll Surg. 2009; 208: 842-50.
423. Thelen A, Jonas S, Benckert C et al. *Simoultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer*. Int J Colorectal Dis. 2007; 2: 1269-76.

424. Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey JN et al. *Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy?* J Am Coll Surg. 2010; 210: 934-41.
425. de Jong MC, van Dam RM, Maas M, Bemelmans MHA et al. *The liver first approach for synchronous colorectal liver metastasis: a 5-year single-centre experience.* HBP. 2011; 13: 745-52.
426. Andreou A, Brouquet A, Abdalla EK, Aloia TA, Curley SA, Vauthey JN. *Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate.* HBP. 2011; 13: 774-782.
427. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, Abdalla EK, Curley SA, Capussotti L, Clary BM, Vauthey JN. *Hepatic insufficiency and mortality in 1059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy.* J Am Coll Surg. 2007; 204: 854-62.
428. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, Kemeny N, Brennan MF, Blumgart LH, D'Angelica M. *Actual 10 year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure.* J Clin Oncol. 2007; 25: 4575-80.
429. Borrego-Estella VM, Montero J, Molinos-Arruebo I, Saudí-Moro S, Ramia-Ángel JM, Esarte-Muníaín JM, Serrablo A. *Impact on quality of life of patients with surgical treatment for liver metastases of colorectal cancer.* J Gastroenterol Hepatol Res. 2012; 1: 248-255.
430. 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.
431. Karoui M, Vigano L, Goyer P, Ferrero A et al. *Combined first-stage hepatectomy and colorectal resection in a two-stage hepatectomy strategy for bilobar synchronous liver metastases.* Br J Surg. 2010; 97: 1354-62.
432. Kumar A, Kennecke HF, Renouf DJ, Lim HJ, Gill S, Woods R, Speers C, Cheung WY. *Adjuvant chemotherapy use and outcomes of patients with high-risk versus low-risk stage II colon cancer.* Cancer. 2015; 121: 527-34.
433. Oliphant R, Horgan PG, Morrison DS, McMillan DC; West of Scotland Colorectal Cancer Managed Clinical Network. *Validation of a modified clinical risk score to predict cancer-specific survival for stage II colon cancer.* Cancer Med. 2015; 4: 84-9.
434. Xu F, Rimm AA, Fu P, Krishnamurthi SS, Cooper GS. *The impact of delayed chemotherapy on its completion and survival outcomes in stage II colon cancer patients.* PLoS One. 2014; 9: e107993.
435. Tanaka M, Hashiguchi Y, Ueno H, Hase K, Mochizuki H. *Tumor budding at the invasive margin can predict patients at high risk of recurrence after curative surgery for stage II, T3 colon cancer.* Dis Colon Rectum. 2003; 46: 1054-9.
436. Hase K, Shatney C, Johnson D, Trollope M, Vierra M. *Prognostic value of tumor "budding" in patients with colorectal cancer.* Dis Colon Rectum. 1993; 36: 627-35.

437. Morodomi T, Isomoto H, Shirouzu K, Kakegawa K, Irie K, Morimatsu M. *An index for estimating the probability of lymph node metastasis in rectal cancers. Lymph node metastasis and the histopathology of actively invasive regions of cancer.* Cancer. 1989; 63: 539-43.
438. Ueno H, Mochizuki H, Shinto E, Hashiguchi Y, Hase K, Talbot IC. *Histologic indices in biopsy specimens for estimating the probability of extended local spread in patients with rectal carcinoma.* Cancer. 2002; 94: 2882-91.
439. Ueno H, Murphy J, Jass JR, Mochizuki H, Talbot IC. *Tumour 'budding' as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer.* Histopathology. 2002; 40: 127-32.
440. Prall F. *Tumour budding in colorectal carcinoma.* Histopathology. 2007; 50: 151-62.
441. Jass JR, Love SB, Northover JM. *A new prognostic classification of rectal cancer.* Lancet. 1987; 1: 1303-6.
442. Zlobec I, Baker K, Mino P, Hayashi S, Terracciano L, Lugli A. *Tumor border configuration added to TNM staging better stratifies stage II colorectal cancer patients into prognostic subgroups.* Cancer. 2009; 115: 4021-9.
443. Ambe K, Mori M, Enjoji M. *S-100 protein-positive dendritic cells in colorectal adenocarcinomas. Distribution and relation to the clinical prognosis.* Cancer. 1989, 63: 496-503.
444. Horny H-P, Horst H-A. *Lymphoreticular infiltrates in adenocarcinoma of the large intestine.* Pathol Res Pract. 1987, 182: 222-7.
445. Halvorsen, TB, Seim, E. *Association between invasiveness, inflammatory reaction, desmoplasia and survival in colorectal cancer.* J Clin Pathol. 1989; 42: 162-6.
446. Caporale A, Amore Bonapasta S, Scarpini M, Ciardi A, Vestri A, Ruperto M, Giuliani A. *Quantitative investigation of desmoplasia as a prognostic indicator in colorectal cancer.* J Invest Surg. 2010; 23: 105-9.
447. Crispino P, De Toma G, Ciardi A, Bella A, Rivera M, Cavallaro G, Polistena A et al. *Role of desmoplasia in recurrence of stage II colorectal cancer within five years after surgery and therapeutic implication.* Cancer Invest. 2008; 26: 419-25.
448. Karagiannis GS, Petraki C, Prassas I, Saraon P, Musrap N, Dimitromanolakis A, Diamandis EP. *Proteomic signatures of the desmoplastic invasion front reveal collagen type XII as a marker of myofibroblastic differentiation during colorectal cancer metastasis.* Oncotarget. 2012; 3: 267-85.
449. Kimura R, Fujimori T, Ichikawa K, Ajioka Y, Ueno H, Ohkura Y, Kashida H et al. *Desmoplastic reaction in biopsy specimens of early colorectal cancer: a Japanese prospective multicenter study.* Pathol Int. 2012; 62: 525-31.
450. Coulson-Thomas VJ, Coulson-Thomas YM, Gesteira TF, de Paula CA, Mader AM, Waisberg J, Pinhal MA, Friedl A, Toma L, Nader HB. *Colorectal cancer desmoplastic reaction up-regulates collagen synthesis and restricts cancer cell invasion.* Cell Tissue Res. 2011; 346: 223-36.

451. Hirose M, Fukui H, Igarashi Y, Fujimori Y, Katake Y, Sekikawa A, Ichikawa K et al. *Detection of desmoplastic reaction in biopsy specimens is useful for predicting the depth of invasion of early colorectal cancer: a Japanese collaborative study.* J Gastroenterol. 2010; 45: 1212-8.
452. Ganggaiswari A, Kresno SB, Krisnuhoni E. *VEGF expression and desmoplastic reaction as potential progressive factors in young patients with colorectal cancer.* Acta Med Indones. 2010; 42: 6-11.
453. Caporale A, Vestri AR, Benvenuto E, Mariotti M, Cosenza UM, Scarpini M et al. *Is desmoplasia a protective factor for survival in patients with colorectal carcinoma?* Clin Gastroenterol Hepatol. 2005; 3: 370-5.
454. Rajaganeshan R, Prasad R, Guillou PJ, Poston G, Scott N, Jayne DG. *The role of hypoxia in recurrence following resection of Dukes' B colorectal cancer.* Int J Colorectal Dis. 2008; 23: 1049-55.
455. Maru DM, Kopetz S, Boonsirikamchai P, Agarwal A, Chun YS, Wang H, Abdalla EK, Kaur H, Charnsangavej C, Vauthey JN, Loyer EM. *Tumor thickness at the tumor-normal interface: a novel pathologic indicator of chemotherapy response in hepatic colorectal metastases.* Am J Surg Pathol. 2010; 34: 1287-94.
456. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, Andres A, Audard V, Sartoretti P, Dousset B, Majno PE, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B. *Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery.* Ann Oncol. 2007; 18: 299-304.
457. Poultides GA, Bao F, Servais EL, Hernandez-Boussard T, DeMatteo RP, Allen PJ, Fong Y, Kemeny NE, Saltz LB, Klimstra DS, Jarnagin WR, Shia J, D'Angelica MI. *Pathologic response to preoperative chemotherapy in colorectal liver metastases: fibrosis, not necrosis, predicts outcome.* Ann Surg Oncol. 2012; 19: 2797-804.
458. Rajaganeshan R, Prasad R, Guillou PJ, Scott N, Poston G, Jayne DG. *Expression patterns of hypoxic markers at the invasive margin of colorectal cancers and liver metastases.* Eur J Surg Oncol. 2009; 35: 1286-94.
459. Abengózar M, Fernández-Aceñero MJ, Chaves S, Celdrán A. *Prognostic utility of tumor thickness at the tumor-normal interface in chemotherapy-treated hepatic colorectal metastasis.* Pathol Res Pract. 2012; 208: 235-9.
460. 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.
461. Keats AS. *The ASA classification of physical status, a recapitulation.* Anesthesiology. 1978; 49: 233-6.
462. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al. *New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (RECIST Guidelines).* J Natl Cancer Inst. 2000; 92: 205-16.
463. Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J. *RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment.* Eur J Cancer. 2006; 42: 1031-9.

464. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. Eur J Cancer. 2009; 45: 228-47.
465. Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P, Maru DM, Kopetz S, Palavecino M, Curley SA, Abdalla EK, Kaur H, Charnsangavej C, Loyer EM. *Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases*. JAMA. 2009; 302: 2338-44.
466. Capussotti L, Ferrero A, Viganò L et al. *Major liver resections synchronous with colorectal surgery*. Ann Surg Oncol. 2007; 14: 195-201.
467. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D et al. *Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis*. Ann Surg Oncol. 2007; 14: 3481-91.
468. 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.
469. 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, íliaco y transverso*. En: *EM Consulte. Técnicas quirúrgicas-Aparato digestivo*. Elsevier Masson SAS. 2006. Tomo 2: E-40-570. ISBN-13: 9782842991227.
470. 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.
471. Fitz-Henry J. *The ASA classification and peri-operative risk*. Ann R Coll Surg Engl. 2011; 93: 185-7.
472. Tanaka K, Shimada H, Ueda M, Matsuo K, Endo I, Togo S. *Long-Term characteristics of 5-year survivors after liver resection for colorectal metastases*. Ann Surg Oncol. 2007; 14: 1336-46.
473. Figueras J, Torras J, Valls C, Ramos E et al. *Resección de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Índice de reseabilidad y supervivencia a largo plazo*. Cir Esp. 2001; 70: 27-33.
474. Figueras J, Torras J, Martí-Rague J, Valls C, Ramos E, Navarro M et al. *Resección quirúrgica de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Tratamiento de las recidivas*. Cir Esp. 2004; 76: 292-9.
475. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD et al. *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience*. Ann Surg. 2009; 250: 187-96.
476. Klinger M, Tamandl D, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Kaczirek K, Dorfmeister M, Gruenberger B, Gruenberger T. *Bevacizumab improves pathological response of colorectal cancer liver metastases treated with XELOX/FOLFOX*. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 2059-65.
477. Gervaz P, Rubbia-Brandt L, Andres A, Majno P, Roth A, Morel P, Mentha G. *Neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IV colorectal cancer: a comparison of histological response in liver metastases, primary tumors, and regional lymph nodes*. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 2714-9.



478. Chan G, Hassanain M, Chaudhury P, Vrochides D, Neville A, Cesari M, Kavan P, Marcus V, Metrakos P. *Pathological response grade of colorectal liver metastases treated with neoadjuvant chemotherapy*. HPB (Oxford). 2010; 12: 277-84.
479. Côté RA. (edit.). *SNOMED Internacional (Systematized Nomenclature of Human and Veterinary Medicine)*. Vol I-II: Numeric Index and Vol III-IV: Alphabetic Index.; Illinois (Chicago), College of American Pathologists; 1993.
480. Karamitopoulou E. *Tumor budding cells, cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition-type cells in pancreatic cancer*. Front Oncol. 2013; 2: 209.
481. Colton T et al. *Estadística en Medicina*. Brown, editor; Barcelona: Ediciones Masson-Salvat. 1999.
482. 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.
483. Hillingsø JG, Jorgensen PW. *Staged or simultaneous resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. A systematic review*. Colorectal Dis. 2008; 2: 3-10.
484. 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.
485. Cox DR. *Regression models and life tables* (with discussion). J R Stat Soc B. 1972; 34: 187-220.
486. Kaplan EL, Meier P. *Non parametric estimation from incomplete observations*. J Am Stat Assoc. 1958; 53: 457-81.
487. Breslow NE. *Covariance analysis of censored survival data*. Biometrics. 1974; 30: 89-99.
488. Chua T, Saxena A, Chu F, Zhao J, Morris D. *Predictors of cure after hepatic resection of colorectal liver metastases: An analysis of actual 5- and 10-year survivors*. J Surg Oncol. 2011; 103: 786-800.
489. Tsikitis VL, Larson DW, Huebner M, Lohse CM, Thompson PA. *Predictors of recurrence free survival for patients with stage II and III colon cancer*. BMC Cancer. 2014; 14: 336.
490. Artac M, Turhal NS, Kocer M, Karabulut B, Bozcuk H, Yalcin S, Karaagac M, Gündüz S, Isik N, Uygun K. *Do high-risk features support the use of adjuvant chemotherapy in stage II colon cancer? A Turkish Oncology Group study*. Tumori. 2014; 100: 143-8.
491. Kucukzeybek Y, Dirican A, Demir L, Yildirim S, Akyol M, Yildiz Y, Bayoglu IV, Alacacioglu A, Varol U, Salman T, Yildiz I, Can H, Tarhan MO. *Adjuvant Chemotherapy and Prognostic Factors in Stage II Colon Cancer-Izmir Oncology Group Study*. Asian Pac J Cancer Prev. 2015; 16: 2413-8.
492. Trivedi H, Chamarthy U, Dicarlo L, Herman J, Srkalovic G. *Prognostic factors of overall survival for patients with stage II colon cancer*. Acta Med Acad. 2014; 43: 134-43.
493. Peng SL, Thomas M, Ruzskiewicz A, Hunter A, Lawrence M, Moore J. F, Rimm AA, Fu P, Krishnamurthi SS, Cooper GS. *Conventional adverse features do not predict response to adjuvant chemotherapy in stage II colon cancer*. ANZ J Surg. 2014; 84: 837-41.

494. Yokota M, Kojima M, Nomura S, Nishizawa Y, Kobayashi A, Ito M, Ochiai A, Saito N. *Clinical impact of elastic lamina invasion in colon cancer: elastic lamina invasion-positive stage II colon cancer is a high-risk equivalent to stage III*. *Dis Colon Rectum*. 2014; 57: 830-8.
495. de Gramont A, Hubbard J, Shi Q et al. *Association between disease-free survival and overall survival when survival is prolonged after recurrence in patients receiving cytotoxic adjuvant therapy for colon cancer: simulations based on the 20,800 patient ACCENT data set*. *J Clin Oncol*. 2010; 28:460-5.
496. McDonald JS. *Adjuvant therapy of colorectal cancer*. *CA Cancer J Clin*. 1999; 49: 202-19.
497. Fang SH, Efron JE, Berho ME, Wexner SD. *Dilemma of stage II colon cancer and decision making for adjuvant chemotherapy*. *J Am Coll Surg*. 2014; 219: 1056-69.
498. Weiss JM, Schumacher J, Allen GO, Neuman H, Lange EO, Loconte NK, Greenberg CC, Smith MA. *Adjuvant chemotherapy for stage II right-sided and left-sided colon cancer: analysis of SEER-medicare data*. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21: 1781-91.
499. Figueras J, Valls C, Rafecas A, Fabregat J, Ramos E, Jaurrieta E. *Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases*. *Br J Surg*. 2001; 88: 980-5.
500. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. *Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes B2 colon cancer*. *J Clin Oncol*. 1995; 13: 2936-43.
501. Tournigand C, André T, Bonnetain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, Tabernero J, Boni C, Bachet JB, Teixeira L, de Gramont A. *Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial*. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 3353-60.
502. 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.
503. 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.
504. 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.
505. 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.
506. 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.
507. 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.
508. 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: 257-64.

509. 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.
510. 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.
511. Aapro 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.
512. 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.
513. Choudhry NK, Fletcher RH, Soumerai SB. *Systematic review: The relationship between clinical experience and quality of health care*. Ann Intern Med. 2005; 142: 260-73.
514. Mano MS, Duhoux F. *Colon cancer: update on adjuvant therapy*. Clin Colorectal Cancer. 2008; 7: 178-83.
515. Muss HB, Biganzoli L, Sargent DJ, Aapro M. *Adjuvant therapy in the elderly: making the right decision*. J Clin Oncol. 2007; 25: 1870-5.
516. Arora A, Potter J. *Older patients with colon cancer: is adjuvant chemotherapy safe and effective?* J Am Geriatr Soc. 2003; 51: 567-9.
517. 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.
518. 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.
519. 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.
520. McMillan DC, McArdle CS, Morrison DS. *A clinical risk score to predict 3-, 5- and 10-year survival in patients undergoing surgery for Dukes B colorectal cancer*. Br J Cancer. 2010; 103: 970-4.
521. 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.
522. Fan L, Levy M, Aguilar CE, Mertens RB, Dhall D, Frishberg DP, Wang HL. *Lymph node retrieval from colorectal resection specimens for adenocarcinoma: is it worth the extra effort to find at least 12 nodes?* Colorectal Dis. 2011; 13: 1377-83.
523. Miller EA, Woosley J, Martin CF, Sandler RS. *Hospital-to-hospital variation in lymph nodes detection after colorectal resection*. Cancer. 2004; 101: 1065-71.

524. *The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Report of the APCGBI Bowel cancer study.* 2004; 6: 50-8.
525. Baxter NN, Virnig DJ, Rothenberger DA, Morris AM, Jessurun J, Virnig BA. *Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: a population-based study.* J Natl Cancer Inst. 2005; 97: 219-25.
526. Prandi M, Lionetto R, Bini A, Francioni G, Accarpio G, Anfossi A et al. *Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy. Results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial.* Ann Surg. 2002; 235: 458-63.
527. Berberoglu U. *Prognostic significance of total lymph node number in patients with T1-4 N0 M0 colorectal cancer.* Hepatogastroenterology. 2004; 51: 1689-93.
528. Sarli L, Bader G, Iusco D, Salvemini C, Mauro DD, Mazzeo A, Regina G, Roncoroni L. *Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer.* Eur J Cancer. 2005; 41: 272-9.
529. 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.
530. 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.
531. 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.
532. 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.
533. Arenal JJ, Bengoechea-Beeby M. *Mortality associated with emergency abdominal surgery in the elderly.* Can J Surg 2003; 46: 111-6.
534. Godwin JD 2nd, Brown CC. *Some prognostic factors in survival of patients with cancer of the colon and rectum.* J Chronic Dis. 1975; 28: 441-54.
535. Fernández-Cebrián JM, Nevado Santos M, Vorwald Kuborn P, Pardo de Lama M, Martín-Cavanna J, Pacheco Martínez P, Fernández Escudero B, Ramos Fernández M. *Can the clinical outcome in stage II colon carcinomas be predicted by determination of molecular marker expression?* Clin Transl Oncol. 2007; 9: 663-70.
536. Martí J, Marta M, Fuster J, Comas J, Cosa R, Ferrer J, Molina V, Romero J, Fondevila C, Charco R, García-Valdecasas JC. *Prognostic factors and time-related changes influence results of colorectal liver metastases surgical treatment: A single-center analysis.* Worl J Gastroenterol. 2009; 15: 2587-94.
537. Minagawa M, Yamamoto J, Kosuge T, Matsuyama Y, Miyagawa S, Makuuchi M. *Simplified staging system for predicting the prognosis of patients with resectable liver metastasis: development and validation.* Arch Surg. 2007; 142: 269-76.

538. Hammarstrom S. *The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues*. Semin Cancer Biol. 1999; 9: 67-81.
539. McGee MF, Benson AB 3rd. *Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer: everyone still needs a tailor*. Ann Surg Oncol. 2014; 21: 1765-7.
540. Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, Jeekel J, Kazemier G, Bonjer HJ, et al; Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group (COLOR). *Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial*. Lancet Oncol. 2005; 6: 477-84.
541. Leung KL, Kwok SPY, Lam SCW et al. *Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial*. Lancet. 2004; 363: 1187-92.
542. Nelson H, Sargent DJ, Wieand HS et al. *Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group (COST). A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer*. N Engl J Med. 2004; 350: 2050-9.
543. 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.
544. 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.
545. Schlachta CM, Mamazza J, Gregoire R, Burpee SE, Puolin EC. *Could laparoscopic colon and rectal surgery become the standard of care? A review and experience with 750 procedures*. Can J Surg. 2003; 46: 432-40.
546. Vargas HD, Ramírez RT, Hoffman GC, Hubbard GW, Gould RJ, Wolgemuth SD et al. *Defining the role of laparoscopic-assisted sigmoid colectomy for diverticulitis*. Dis Colon Rectum. 2000; 43: 1726-31.
547. Do LV, Laplante R, Miller S, Gagné JP. *Laparoscopic colon surgery performed safely by general surgeons in a community hospital*. Surg Endosc. 2005; 19: 1533-7.
548. Abraham JS, Young JM, Solomon MJ. *Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopic resection for colorectal cancer*. Br J Surg. 2004; 91: 1111-24.
549. Köckerling F, Rose J, Schneider C, Scheidbach H, Scheuerlein H, Reymond MA, et al; Laparoscopic Colorectal Surgery Study Group (LCSSG). *Laparoscopic colorectal anastomosis: risk of postoperative leakage*. Surg Endosc. 1999; 13: 639-44.
550. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. *Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases*. The Oncologist. 2008; 13: 51-64.
551. Köckerling F, Reymond MA, Schneider C, Withekind C, Scheidbach H, Konradt J et al. *Prospective multicenter study of the quality of oncologic resections in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery for cancer*. Dis Colon Rectum. 1998; 41: 963-70.

552. Köckerling F, Schneider C, Reymond MA, Scheidbach H, Scheuerlein H, Konradt J et al. *Laparoscopic resection of sigmoid diverticulitis. Results of a multicenter study.* Surg Endosc. 1999; 13: 567-71.
553. Schiedeck THK, Schwandner O, Baca I, Baehrelehner E, Konradt J et al. *Laparoscopic surgery for the cure of colorectal cancer.* Dis Colon Rectum. 2000; 43: 1-8.
554. Daams F, Sliker JC, Tedja A, Karsten TM, Lange JF. *Treatment of colorectal anastomotic leakage: results of a questionnaire amongst members of the Dutch Society of Gastrointestinal Surgery.* Dig. Surg. 2012; 29: 516-21.
555. Kulu Y, Ulrich A, Bruckner T, Contin P, Welsch T, Rahbari NN, Büchler MW, Weitz J; International Study Group of Rectal Cancer. *Validation of the International Study Group of Rectal Cancer definition and severity grading of anastomotic leakage.* Surgery. 2013; 153: 753-61.
556. Dobie SA, Baldwin LM, Dominitz JA, Matthews B, Billingsley K et al. *Completion of therapy by Medicare patients with stage III colon cancer.* J Natl Cancer Inst. 2006. 98: 610-9.
557. Bardram L, Funch-Jensen P, Jensen P, Crawford ME, Kehlet H. *Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural analgesia, and early oral nutrition and mobilisation.* Lancet. 1995; 345: 763-4.
558. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M et al. *Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection.* Clin Nutr. 2005; 24: 466-7.
559. Schwenk W, Raue W, Haase O et al. *Fast-track colonic surgery-first experience with a clinical procedure for accelerating postoperative recovery.* Chirurg. 2004; 75: 508-14.
560. Wichmann MW, Eben R, Angele MK et al. *Fast-track rehabilitation in elective colorectal surgery patients: a prospective clinical and immunological single-centre study.* ANZ J Surg. 2007; 77: 502-7.
561. Kehlet H, Dahl JB. *Anaesthesia, surgery and challenges in postoperative recovery.* Lancet. 2003; 362: 1921-8.
562. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B et al. *Tumour progression while on chemotherapy: a contraindication to the liver resection for multiple colorectal metastases?* Ann Surg. 2004; 240: 1052-64.
563. Zampino MG, Maisonneuve P, Ravenda PS, Magni E, Casiraghi M, Solli P, Petrella F, Gasparri R, Galetta D, Borri A, Donghi S, Veronesi G, Spaggiari L. *Lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors in a single institution study.* Ann Thorac Surg. 2014; 98: 1238-45.
564. Goonerante D, Gray C, Lim M, Dixon L, Dobbs B, Wakeman C, Frizelle F; Colorectal Lung Metastases Research Group (CRLMRG). *Survival outcome in New Zealand after resection of colorectal cancer lung metastases.* ANZ J Surg. 2013; 83: 959-62.
565. Borasio P, Gisabella M, Billé A, Righi L, Longo M, Tampellini M, Ardisson F. *Role of surgical resection in colorectal lung metastases: analysis of 137 patients.* Int J Colorectal Dis. 2011; 26: 183-90.
566. Mitry E, Guiu B, Cosconea S, Jooste V, Faivre J, Bouvier AM. *Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study.* Gut. 2010; 59: 1383-8.

567. Ramia JM, Figueras J, de la Plaza R, García-Parreño J. *Resection of liver metastases in patients with extrahepatic disease*. Cir Esp. 2012; 90: 483-489.
568. Pulitano C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, de Jong MC, Castillo F et al. *Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis*. Ann. Surg. Oncol. 2011; 18: 1380-88.
569. Carpizo DR, D'Angelica M. *Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease*. Ann Surg Oncol. 2009; 16: 2411-21.
570. Chua TC, Saxena A, Liauw W, Chu F, Morris DL. *Hepatectomy and resection of concomitant extrahepatic disease for colorectal liver metastases. A systematic review*. Eur J Cancer. 2012; 48: 1757-65.
571. Marudanayagam R, Ramkumar K, Shanmugam V et al. *Longterm outcome after sequential resections of liver and lung metastases from colorectal carcinoma*. HPB. 2009; 11: 671-6.
572. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W et al. *Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center*. Ann Surg Oncol. 2009; 16: 2138-46.
573. Barlow AD, Nakas A, Pattenden C et al. *Surgical treatment of combined hepatic and pulmonary colorectal cancer metastases*. Eur J Surg Oncol. 2009; 35: 307-12.
574. Aoki T, Umekita N, Tanaka S et al. *Prognostic value of concomitant resection of extrahepatic disease in patients with liver metastases of colorectal origin*. Surgery. 2008; 143: 706-14.
575. Kianmanesh R, Scaringi S, Sabate JM et al. *Iterative cytoreductive surgery associated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with or without liver metastases*. Ann Surg. 2007; 245: 597-603.
576. Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W et al. *Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma*. J Am Coll Surg. 2006; 202: 468-75.
577. Elias D, Ouellet JF, Bellon N et al. *Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases*. Br J Surg. 2003; 90: 567-74.
578. Elias D, Sideris L, Pocard M, Ouellet JF, Boige V, Ducreux M. *Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease*. Ann Surg Oncol. 2004; 11: 274-80.
579. Elias D, Liberale G, Vernerey D, Pocard M, Ducreux M, Boige V, Malka D, Pignon JP, Lasser P. *Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect*. Ann Surg Oncol. 2005; 12: 900-9.
580. Sugarbaker PH, Cunliffe WJ, Belliveau J et al. *Rationale for integrating early postoperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical treatment of gastrointestinal cancer*. Semin Oncol. 1989; 16: 83-97.
581. Sugarbaker PH. *New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome?* Lancet Oncol. 2006; 7: 69-76.

582. Sugarbaker PH. *Peritoneum as the first-line of defense in carcinomatosis*. J Surg Oncol. 2007; 95: 93-6.
583. Stuart OA, Stephens AD, Welch L, Sugarbaker PH. *Safety monitoring of the coliseum technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomicyn C*. Ann Surg Oncol. 2002; 9: 186-91.
584. Lim SJ, Cormier JN, Feig BW, Mansfield PF, Benjamin RS, Griffin JR et al. *Toxicity and outcomes associated with surgical cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for patients with sarcomatosis*. Ann Surg Oncol. 2007; 14: 2309-18.
585. Bartlett DL. *HIPEC: The complexities of clinical trials*. Ann Surg Oncol. 2008; 15: 1277-9.
586. Sugarbaker PH. *Intraperitoneal chemotherapy for treatment and prevention of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis*. Dis Colon Rectum. 1994; 37: 115-22.
587. Barrios P, Ramos I, Escayola C, Martín M. *Implementación y desarrollo de un programa de tratamiento de la carcinomatosis peritoneal en Cataluña. Indicaciones y resultados clínicos con la técnica de Sugarbaker*. Enero 2009. IN01/2009. Editor: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Barcelona. Depósito legal: B-23024-2009.
588. Rivadulla-Serrano MI, Martínez-Ramos D, Armengol-Carrasco M, Escrig-Sos J, Paiva-Coronel GA, Fortea-Sanchís C, Salvador-Sanchís JL. *Impact of the total number of harvested lymph nodes after colon cancer resections on survival in patients without involved lymph node*. Rev Esp Enferm Dig. 2010; 102: 296-301.
589. Govindarajan A, Baxter NN. *Lymph node evaluation in early-stage colon cancer*. Clin Colorectal Cancer. 2008; 7: 240-6.
590. McPartland S, Hyman N, Blaszyk H, Osler T. *The number of lymph nodes in colon cancer specimens: what do the numbers really mean?* Colorectal Dis. 2010; 12: 770-5.
591. Caplin S, Cerottini JP, Bosman FT, Constanda MT, Givel JC. *For patients with Dukes' B (TNM stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis*. Cancer. 1998; 83: 666-72.
592. Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Wang H, Mayer RJ, MacDonald JS et al. *Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection*. Ann Surg Oncol. 2003; 10: 213-8.
593. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ et al. *Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089*. J Clin Oncol. 2003; 21: 2912-9.
594. Jestin P, Pählman L, Glimelius B, Gunnarsson U. *Cancer staging and survival in colon cancer is dependent on the quality of the pathologists' specimen examination*. Eur J Cancer. 2005; 41: 2071-8.
595. Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN. *Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer*. J Clin Oncol. 2006; 24: 3570-5.



596. Pheby DFH, Levine DF, Pitcher RW, Shepherd NA. *Lymph node harvest directly influence the staging of colorectal cancer: evidence from a regional audit.* J Clin Pathol. 2004; 57: 43-7.
597. Budde CN, Tsikitis VL, Deveney KE, Diggs BS, Lu KC, Herzig DO. *Increasing the number of lymph nodes examined after colectomy does not improve colon cancer staging.* J Am Coll Surg. 2014; 218: 1004-11.
598. Hermanek P. *Oncologic surgery/pathologic-anatomic viewpoint.* Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd. 1991; 277-281.
599. Scott KWM, Grace RH. *Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after fat clearance.* Br J Surg. 1989; 76: 1165-7.
600. Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PM, Dent O, Gathright B, Hardcastle JD et al. *Clinicopathological staging for colorectal cancer: an international documentation system (IDS) and an international comprehensive anatomical terminology (ICAT).* J Gastroenterol Hepatol. 1991; 6: 325-44.
601. Quirke P, Williams GT. Royal College of Pathologists Working Group on Cancer Services. *Minimum Dataset for Colorectal Cancer Histopathology Reports.* London: The Royal College of Pathologists; 1998.
602. Bannura G, Vargas C, Barrera A, Melo C, Contreras J. *Índice ganglionar y número de linfonodos metastásicos como factores pronósticos en cáncer de colon.* Rev Chil Cir. 2011; 63: 485-92.
603. Ortiz-Hurtado H, editor. *Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía Colorrectal.* 2ª Edición. Madrid: Arán Ediciones; 2012. ISBN: 9788492977345.
604. Wright FC, Law CH, Last L, Khalifa M, Amaout A, Nasser Z et al. *Lymph node retrieval and assessment in stage II colorectal cancer: a population-based study.* Ann Surg Oncol. 2003; 10: 903-9.
605. Maurel J, Launoy G, Grosclaude P, Gignoux M, Arveux P, Mathieu- Daudé H et al. *Lymph node harvest reporting in patients with carcinoma of the large bowel. A French population-based study.* Cancer. 1998; 82: 1482-6.
606. Hernanz F, Revuelta S, Redondo C, Madrazo C, Castillo J, Gómez- Fleitas M. *Colorectal adenocarcinoma: quality of the assessment of lymph node metastases.* Dis Colon Rectum. 1994; 37: 373-7.
607. Leibl S, Tsybrovskyy O, Denk H. *How many lymph nodes are necessary to stage and advancer adenocarcinoma of the sigmoid colon and upper rectum?* Virchow Arch. 2003; 443: 133-8.
608. Goldstein NS. *Lymph node recoveries from 2427 pT3 colorectal specimens spanning 45 years. Recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities.* Am J Surg Pathol. 2002; 26: 179-89.
609. Cserni G, Vinh-Hung V, Burzykowski T. *Is there a minimum number of lymph nodes that should be histologically assessed for a reliable nodal staging of T3N0M0 colorectal carcinomas?* J Surg Oncol. 2002; 81: 63-9.

610. Vallejo Bernad C, Borrego Estella VM (dir.), Ligorred Padilla L (dir.), Inaraja Pérez GC (dir.). *Cumplimiento de los estándares de calidad actuales en el tratamiento quirúrgico de los pacientes intervenidos por cáncer de colon en estadio II en base al número de ganglios resecaos en la intervención quirúrgica*. Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, 2014. Trabajo Fin de Master en Iniciación a la Investigación en Medicina. AZ-TFM-2014-477. [Consultado en Enero, 2015]. Disponible en: <http://zaguan.unizar.es/record/15828?ln=es>
611. Nozoe T, Anai H, Nasu S et al. *Clinicopathological characteristics of mucinous carcinoma of the colon and rectum*. J. Surg. Oncol. 2000; 75: 103-7.
612. Ikeda S, Shimizu Y, Fujimori M et al. *Immunohistochemical and Mutational Analyses of beta-catenin, Ki-ras, and p53 in Two Subtypes of Colorectal Mucinous Carcinoma*. Clin Cancer Res. 2003; 9: 5660-5.
613. Payá A, Alenda C, Jover R et al. *Mismatch-repair deficiency colorectal carcinoma. Identification keys and clinical relevance*. Rev Esp Patol. 2006; 39: 201-8.
614. Harris GJ, Church JM, Senagore AJ, Lavery IC, Hull TL, Strong SA, Fazio VW. *Factors affecting local recurrence of colonic adenocarcinoma*. Dis Colon Rectum. 2002, 45: 1029-34.
615. Lunevicius R, Nakanishi H, Ito S, Kozaki K, Kato T, Tatematsu M, Yasui K. *Clinicopathological significance of fibrotic capsule formation around liver metastasis from colorectal cancer*. J Cancer Res Clin Oncol. 2001; 127: 193-9.
616. Puppa G, Sonzogni A, Colombari R, Pelosi G. *TNM staging system of colorectal carcinoma: a critical appraisal of challenging issues*. Arch Pathol Lab Med. 2010; 134: 837-52.
617. Kingston EF, Goulding H, Bateman AC. *Vascular invasion is underrecognized in colorectal cancer using conventional hematoxylin and eosin staining*. Dis Colon Rectum. 2007; 50: 1867-72.
618. Lai JH, Zhou YJ, Bin D, Qiangchen, Wang SY. *Clinical significance of detecting lymphatic and blood vessel invasion in stage II colon cancer using markers D2-40 and CD34 in combination*. Asian Pac J Cancer Prev. 2014; 15: 1363-7.
619. Rajaganeshan R, Prasad R, Guillou PJ, Chalmers CR, Scott N, Sarkar R, Poston G, Jayne DG. *The influence of invasive growth pattern and microvessel density on prognosis in colorectal cancer and colorectal liver metastases*. Br J Cancer. 2007; 96: 1112-7.
620. Weber JC, Nakano H, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Inoue K, Shimura H, Wolf P, Chenard Neu MP, Jaeck D. *Is a proliferation index of cancer cells a reliable prognostic factor after hepatectomy in patients with colorectal liver metastases?* Am J Surg. 2001; 182: 81-8.
621. Lai YH, Wu LC, Li PS, Wu WH, Yang SB, Xia P, He XX, Xiao LB. *Tumour budding is a reproducible index for risk stratification of patients with stage II colon cancer*. Colorectal Dis. 2014; 16: 259-64.
622. Okuyama T, Nakamura T, Yamaguchi M. *Budding is useful to select high-risk patients in Stage II well-differentiated or moderately differentiated colon adenocarcinoma*. Dis Colon Rectum. 2003; 46: 1400-6.

623. Gillet JP, Calcagno AM, Varma S, Marino M, Green LJ et al. *Redefining the relevance of established cancer cell lines to the study of mechanisms of clinical anti-cancer drug resistance*. Proc Natl Acad Sci USA. 2011; 108: 18708-13.
624. Mezhir JJ, D'Ángelica ML. *Prognostic markers and staging systems for patients with colorectal liver metastases*. J Gastrointest Surg. 2011; 15: 406-409.
625. Kanazawa H, Mitomi H, Nishiyama Y et al. *Tumour budding at invasive margins and outcome in colorectal cancer*. Colorectal Dis. 2008; 10: 41-7.
626. Lugli A, Karamitopoulou E, Zlobec I. *Tumour budding: a promising parameter in colorectal cancer*. Br J Cancer 2012; 106: 1713-7.
627. Cianchi F, Palomba A, Boddi V, Messerini L, Pucciani F, Perigli G et al. *Lymph node recovery from colorectal tumor specimen: recommendation for a minimum number of lymph nodes to be examined*. World J Surg. 2002; 26: 384-9.
628. Hewitt RE, Powe DG, Carter I et al. *Desmoplasia and its relevance to colorectal tumour invasion*. Int J Cancer. 1993; 53: 62-9.
629. Masson R, Lefebvre O, Noel A et al. *In vivo evidence that the stromelysin-3 metalloproteinase contributes in a paracrine manner to epithelial cell malignancy*. J Cell Biol. 1998; 140: 1535-41.
630. Nakada I, Tasaki T, Ubukata H et al. *Desmoplastic response in biopsy specimens of early colorectal carcinoma is predictive of deep submucosal invasion*. Dis Colon Rectum. 1998; 41: 896-900.
631. 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.
632. 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.
633. *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.
634. Etreros J, Alonso C, Marco G, Cabronero M, Alfaro M. *El sistema de historia clínica digital en el sistema nacional de salud. Accesibilidad y protección de la información como elementos clave*. Derecho y Salud. 2009; 18: 99-110.
635. Vigal Brey G, Trelles Martín A. *Two years experience of computerised medical records in a regional hospital*. Cir Esp. 2012; 90: 490-4.
636. *World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems: 10<sup>th</sup> Revision (2007)*. [Consultado en Enero, 2015]. Disponible en: <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>
637. Böckelman C, Engelmann BE, Kaprio T, Hansen TF, Glimelius B. *Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: a systematic review and meta-analysis of recent literature*. Acta Oncol. 2015; 54: 5-16.

## **VIII. ANEXOS**

# **ANEXO I**

**CLASIFICACIÓN TNM DEL CCR**  
(AJCC/UICC Cancer Staging Manual 7<sup>th</sup> ed, 2010)

**CRITERIOS CLÍNICOS DIAGNÓSTICOS**  
**DE INDIVIDUOS CON HNPPC**  
(Criterios de Amsterdam modificados y Bethesda)

**TABLA 1.- Clasificación TNM del cáncer de colon (AJCC/UICC, 2010)<sup>21¶</sup>.****TUMOR PRIMARIO<sup>a</sup>**

|            |   |
|------------|---|
| <b>TX</b>  | No se puede evaluar el tumor primario.  |
| <b>T0</b>  | No hay prueba de tumor primario.  |
| <b>Tis</b> | Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia <sup>b</sup> .           |
| <b>T1</b>  | El tumor invade la submucosa.   |
| <b>T2</b>  | El tumor invade la muscularis propia.   |
| <b>T3</b>  | El tumor invade a través de la muscularis propia hacia los tejidos pericorrectales.       |
| <b>T4a</b> | El tumor penetra la superficie del peritoneo visceral <sup>c</sup> .                      |
| <b>T4b</b> | El tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras <sup>c, d</sup> . |

<sup>a¶</sup> Reproducido del AJCC: Colon and rectum. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. Eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010. p. 143-164.

<sup>b</sup> Tis incluye células cancerosas confinadas dentro de la membrana basal glandular (intraepitelial) o la mucosa de la lamina propia (intramucosa) sin diseminación a través de la mucosa muscular hacia la submucosa.

<sup>c</sup> 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).

<sup>d</sup> 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.

**GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)<sup>a, b</sup>**

|            |   |
|------------|---|
| <b>NX</b>  | No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.  |
| <b>N0</b>  | No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.  |
| <b>N1</b>  | Hay metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales.   |
| <b>N1a</b> | Hay metástasis en un ganglio linfático regional.  |
| <b>N1b</b> | Hay metástasis en 2 a 3 ganglios linfáticos regionales.   |
| <b>N1c</b> | Hay depósito(s) tumoral(es) en la subserosa o en los tejidos mesentéricos o pericolónicos no peritonealizados, o en los tejidos perirectales, sin metástasis ganglionar regional. |
| <b>N2</b>  | Hay metástasis en $\geq 4$ ganglios linfáticos regionales.  |
| <b>N2a</b> | Hay metástasis en 4 a 6 ganglios linfáticos regionales.   |
| <b>N2b</b> | Hay metástasis en $\geq 7$ ganglios linfáticos regionales.  |

<sup>a¶</sup> Reproducido del AJCC: Colon and rectum. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. Eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010. p. 143-164.

<sup>b</sup> Un nódulo peritumoral satélite en el tejido adiposo pericorrectal de un carcinoma primario sin prueba histológica de un ganglio linfático residual en el nódulo puede representar una diseminación no continua, invasión venosa con diseminación extravascular (V1/2) o un ganglio linfático totalmente reemplazado (N1/2). Los nódulos reemplazados se deben contar de forma separada como nódulos positivos en la categoría N, mientras que las diseminaciones no contiguas o la invasión venosa se deben clasificar y contar en la categoría de factor de sitio específico Depósitos tumorales.

**METÁSTASIS A DISTANCIA (M)<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> Reproducido del AJCC: Colon and rectum. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. Eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010. p. 143-164.

|            |   |
|------------|---|
| <b>M0</b>  | No hay metástasis a distancia.  |
| <b>M1</b>  | Hay metástasis a distancia.   |
| <b>M1a</b> | La metástasis está confinada a un órgano o sitio (es decir, hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional). |
| <b>M1b</b> | Hay metástasis en >1 órgano o sitio, o en peritoneo.  |

**ESTADIO ANATÓMICO/GRUPOS DE PRONÓSTICO<sup>a, b</sup>**

| Estadio     | T           | N           | M   | Dukes <sup>c</sup> | MAC <sup>c</sup> |
|-------------|-------------|-------------|-----|--------------------|------------------|
| <b>0</b>    | Tis         | N0          | M0  | --                 | --               |
| <b>I</b>    | T1          | N0          | M0  | A                  | A                |
|             | T2          | N0          | M0  | A                  | B1               |
| <b>IIA</b>  | T3          | N0          | M0  | B                  | B2               |
| <b>IIB</b>  | T4a         | N0          | M0  | B                  | B2               |
| <b>IIC</b>  | T4b         | N0          | M0  | B                  | B3               |
| <b>IIIA</b> | T1-T2       | N1/N1c      | M0  | C                  | C1               |
|             | T1          | N2a         | M0  | C                  | C1               |
| <b>IIIB</b> | T3-T4a      | N1/N1c      | M0  | C                  | C2               |
|             | T2-T3       | N2a         | M0  | C                  | C1/C2            |
|             | T1-T2       | N2b         | M0  | C                  | C1               |
| <b>IIIC</b> | T4a         | N2a         | M0  | C                  | C2               |
|             | T3-T4a      | N2b         | M0  | C                  | C2               |
|             | T4b         | N1-N2       | M0  | C                  | C3               |
| <b>IVA</b>  | Cualquier T | Cualquier N | M1a | --                 | --               |
| <b>IVB</b>  | Cualquier T | Cualquier N | M1b | --                 | --               |

<sup>a</sup> Reproducido del AJCC: Colon and rectum. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. Eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010. p. 143-164.

<sup>b</sup> cTNM es la clasificación clínica y pTNM es la clasificación patológica. El prefijo "y" se usa para aquellos cánceres que se clasifican luego de un pretratamiento neoadyuvante (por ejemplo, ypTNM). Los pacientes que tienen una respuesta patológica completa (ypT0, N0,cM0) pueden ser similares al grupo en estadios 0 o 1. El prefijo "r" se deber usar en aquellos cuyos cánceres recidivaron luego de un intervalo sin enfermedad (rTNM).

<sup>c</sup> Dukes B es una combinación de los mejores (T3, N0, M0) y los peores (T4, N0, M0) grupos pronósticos, como el Dukes C (cualquier T, N1, M0 y cualquier T, N2, M0). MAC es la clasificación modificada de Astler-Coller.

**TABLA 2.- Clasificación TNM del cáncer de recto (AJCC/UICC, 2010)<sup>21§</sup>.****TUMOR PRIMARIO<sup>a</sup>**

|            |   |
|------------|---|
| <b>TX</b>  | No se puede evaluar el tumor primario.  |
| <b>T0</b>  | No hay prueba de tumor primario.  |
| <b>Tis</b> | Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia <sup>b</sup> .           |
| <b>T1</b>  | El tumor invade la submucosa.   |
| <b>T2</b>  | El tumor invade la muscularis propia.   |
| <b>T3</b>  | El tumor invade los tejidos pericólicas a través de la muscularis propia.                 |
| <b>T4a</b> | El tumor penetra la superficie del peritoneo visceral <sup>c</sup> .                      |
| <b>T4b</b> | El tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras <sup>c, d</sup> . |

<sup>a§</sup> Reproducido del AJCC: Colon and rectum. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. Eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010. p. 143-164.

<sup>b</sup> Tis incluye células cancerosas confinadas dentro de la membrana basal glandular (intraepitelial) o la mucosa de la lamina propia (intramucosa) sin diseminación hacia la submucosa a través de la mucosa muscular.

<sup>c</sup> 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 (es decir, invasión del colon sigmoideo por un carcinoma de recto) 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, un tumor en la pared posterior del colon descendiente que invade el riñón izquierdo o la pared abdominal lateral, respectivamente; o cáncer de recto a una distancia media o distante con invasión de la próstata, las vesículas seminales, el cuello uterino o la vagina).

<sup>d</sup> Un tumor que se adhiere a otros órganos o estructuras de forma macroscópica se clasifica como cT4b. Sin embargo, si no hay presencia tumoral microscópica en la adhesión, la clasificación debe ser pT1-4a según la profundidad anatómica de la invasión de la pared. Las clasificaciones V y L se deben usar para identificar la presencia o ausencia de invasión vascular o linfática, mientras que el factor específico PN se debe usar para la invasión perineural.

**GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)<sup>a, b</sup>**

|            |  |
|------------|--|
| <b>NX</b>  | No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.   |
| <b>N0</b>  | No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.   |
| <b>N1</b>  | Hay metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales.  |
| <b>N1a</b> | Metástasis en un ganglio linfático regional.   |
| <b>N1b</b> | Metástasis en 2 a 3 ganglios linfáticos regionales.  |
| <b>N1c</b> | Depósito(s) tumoral(es) en los tejidos de la subserosa, mesentéricos o pericólicos no peritonealizados, o tejidos perirrectales sin metástasis en los ganglios regionales. |
| <b>N2</b>  | Metástasis en $\geq 4$ ganglios linfáticos regionales.   |
| <b>N2a</b> | Metástasis en 4 a 6 ganglios linfáticos regionales.  |
| <b>N2b</b> | Metástasis en $\geq 7$ ganglios linfáticos regionales.   |

<sup>a§</sup> Reproducido del AJCC: Colon and rectum. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. Eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010. p. 143-164.

<sup>b</sup> Un nódulo peritumoral satélite en el tejido adiposo pericólicas de un carcinoma primario sin prueba histológica de un ganglio linfático residual en el nódulo puede representar diseminación no continua, invasión venosa con diseminación extravascular (V1/2) o un ganglio linfático totalmente sustituido (N1/2). Los nódulos sustituidos se deben contar de forma separada como nódulos positivos en la categoría N, mientras que las diseminaciones no contiguas o invasiones venosas se deben clasificar y contar en la categoría de factor de sitio específico.



**METÁSTASIS A DISTANCIA (M)<sup>a</sup>**

<sup>a</sup> Reproducido del AJCC: Colon and rectum. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. Eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010. p. 143-164.

|            |   |
|------------|---|
| <b>M0</b>  | No hay metástasis a distancia.  |
| <b>M1</b>  | Hay metástasis a distancia.   |
| <b>M1a</b> | La metástasis está confinada a un órgano o sitio (es decir, hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional). |
| <b>M1b</b> | Hay metástasis en >1 órgano o sitio, o en peritoneo.  |

**ESTADIO ANATÓMICO/GRUPOS DE PRONÓSTICO<sup>a, b</sup>**

| Estadio | T           | N           | M   | Dukes <sup>c</sup> | MAC <sup>c</sup> |
|---------|-------------|-------------|-----|--------------------|------------------|
| 0       | Tis         | N0          | M0  | --                 | --               |
| I       | T1          | N0          | M0  | A                  | A                |
|         | T2          | N0          | M0  | A                  | B1               |
| IIA     | T3          | N0          | M0  | B                  | B2               |
| IIB     | T4a         | N0          | M0  | B                  | B2               |
| IIC     | T4b         | N0          | M0  | B                  | B3               |
| IIIA    | T1-T2       | N1/N1c      | M0  | C                  | C1               |
|         | T1          | N2a         | M0  | C                  | C1               |
| IIIB    | T3-T4a      | N1/N1c      | M0  | C                  | C2               |
|         | T2-T3       | N2a         | M0  | C                  | C1/C2            |
|         | T1-T2       | N2b         | M0  | C                  | C1               |
| IIIC    | T4a         | N2a         | M0  | C                  | C2               |
|         | T3-T4a      | N2b         | M0  | C                  | C2               |
|         | T4b         | N1-N2       | M0  | C                  | C3               |
| IVA     | Cualquier T | Cualquier N | M1a | --                 | --               |
| IVB     | Cualquier T | Cualquier N | M1b | --                 | --               |

<sup>a</sup> Reproducido del AJCC: Colon and rectum. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. Eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010. p. 143-164.

<sup>b</sup> cTNM es la clasificación clínica y pTNM es la clasificación patológica. El prefijo "y" se usa para aquellos cánceres que se clasifican luego de un pretratamiento neoadyuvante (es decir, ypTNM). Los pacientes que tienen una respuesta patológica completa (ypT0, N0, cM0) pueden ser similares al grupo de estadio 0 o 1. El prefijo "r" se debe usar para aquellos cánceres que recidivaron luego de un intervalo sin enfermedad (rTNM).

<sup>c</sup> Dukes B es una combinación de los mejores (T3, N0, M0) y los peores (T4, N0, M0) grupos de pronóstico como lo es el Dukes C (cualquier T, N1, M0 y cualquier T, N2, M0). MAC es la clasificación modificada de Astler-Coller.

**TABLA 3.- Criterios clínicos establecidos por consenso para el diagnóstico de individuos con HNPCC<sup>21\*</sup>.**

### **CRITERIOS DE AMSTERDAM MODIFICADOS**

1. Tres miembros de la familia con CCR, uno en relación de 1<sup>er</sup> grado con los otros dos y que estén involucrados las dos últimas generaciones, uno o más diagnosticados antes de los 45 años.
2. Tres familiares con tumores relacionados con HNPCC (CCR, endometrio, uretra o pelvis renal) de los cuales uno esté relacionado en 1<sup>er</sup> grado con otro.
3. Dos generaciones afectadas con CCR y un caso diagnosticado antes de los 50 años.

### **CRITERIOS DE BETHESDA**

1. Personas con cáncer cuyas familias cumplan con los criterios de Amsterdam.
2. Persona con dos cánceres relacionados con HNPCC.
3. Persona con CCR que tenga un familiar en 1<sup>er</sup> grado con CCR o un cáncer extracolónico relacionado con HNPCC o adenoma colorrectal, uno de los cánceres diagnosticado antes de los 45 años de edad y el adenoma diagnosticado antes de los 40 años.
4. Persona con CCR o cáncer de endometrio con diagnóstico antes de los 45 años.
5. Persona con CCR en colon ascendente con patrón indiferenciado antes de los 45 años de edad.
6. Persona con CCR de células en anillo de sello, menor de 45 años.
7. Persona con adenomas diagnosticados antes de los 40 años.

---

\* Fuente: Rodríguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM et al. *A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda Guidelines*. J Natl Cancer Inst. 1997; 89: 1758-62. Citado por: Montenegro M, Ramírez-Castro JL, Isaza J, Bedoya B, Muñetón-Peña CM. *Microsatellite instability among patients with colorectal cancer*. Rev Méd Chile. 2006; 134: 1223.

# **ANEXO II**

## **CLASIFICACIÓN DE LAS COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS Y DEL RIESGO ANESTÉSICO**

TABLA 1.- Clasificación de las Complicaciones Quirúrgicas<sup>‡</sup>.

| GRADOS            | DEFINICIÓN  |
|-------------------|---|
| <b>Grado I</b>    | Cambios en el seguimiento postoperatorio normal sin la necesidad de tratamientos farmacológicos, quirúrgicos, endoscópicos e intervencionismo radiológico<br>Regímenes terapéuticos empleados: Fármacos antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia<br>Este grado también incluye infecciones de heridas abiertas durante el postoperatorio |
| <b>Grado II</b>   | Necesidad de tratamiento farmacológico con medicamentos semejantes a los empleados para las complicaciones de grado I<br>También se incluyen transfusiones de sangre y nutrición parenteral   |
| <b>Grado III</b>  | Requieren actuaciones quirúrgicas, endoscópicas o/y radiológicas  |
| <b>Grado IIIa</b> | Intervención sin anestesia general  |
| <b>Grado IIIb</b> | Intervención con anestesia general  |
| <b>Grado IV</b>   | Complicaciones con riesgo vital (incluyendo SNC complicaciones)* y manejo en UCI  |
| <b>Grado IVa</b>  | Disfunción de órganos únicos (incluyendo diálisis)  |
| <b>Grado IVb</b>  | Disfunción multiorgánica  |
| <b>Grado V</b>    | Muerte del paciente   |
| <b>Sufijo “d”</b> | Si el paciente sufre una complicación durante la recuperación (ver ejemplos en Tabla 2) el sufijo “d” (por disability o incapacidad), se añade al respectivo grado de complicación. Esta etiqueta indica la necesidad de un seguimiento exhaustivo para la evaluación de la complicación  |

\* Hemorragia/Isquemia cerebral, Hemorragia subaracnoidea pero se excluyen AITs

<sup>‡</sup> Fuente: Modificado de Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience*. Ann Surg. 2009; 250: 196.

TABLA 2.- Ejemplos clínicos de los Grados de Complicación<sup>¶</sup>.

| GRADOS      | SISTEMA          | EJEMPLOS   |
|-------------|------------------|--|
| GRADO I     | Cardíaco         | Fibrilación auricular revertida  |
|             | Respiratorio     | Atelectasias que requieren fisioterapia                                    |
|             | Neurológico      | AIT que no requiere tratamiento  |
|             | Gastrointestinal | Diarrea no infecciosa, Ileo postoperatorio                                 |
|             | Renal            | Aumento transitorio de creatinina sérica                                   |
|             | Otro             | Fiebre postoperatoria (incluida FOD), Infección de herida quirúrgica       |
| GRADO II    | Cardíaco         | Taquicardia que precisa Betabloqueantes                                    |
|             | Respiratorio     | Neumonía tratada con antibióticos  |
|             | Neurológico      | AIT que requiere anticoagulantes   |
|             | Gastrointestinal | Diarrea infecciosa tratada con antibióticos                                |
|             | Renal            | Infección urinaria tratada con antibióticos                                |
|             | Otro             | Tratamiento antibiótico por cambios en esputo                              |
| GRADO IIIa  | Cardíaco         | Bradicardia que requiere la implantación de marcapasos con anestesia local |
|             | Neurológico      | Ver grado IV   |
|             | Gastrointestinal | Biloma o/y absceso intrabdominal que precisa drenaje percutáneo            |
|             | Renal            | Estenosis de uréter tras trasplante renal tratado con stent                |
|             | Otro             | Cierre dehiscencias heridas no infectadas en quirófano con anestesia local |
| GRADO IIIb  | Cardíaco         | Taponamiento cardíaco tras cirugía torácica que precisa drenaje            |
|             | Respiratorio     | Fístulas broncopleurales tras cirugía torácica que precisan cierre         |
|             | Neurológico      | Ver grado IV   |
|             | Gastrointestinal | Fuga de anastomosis que precisa reintervención                             |
|             | Renal            | Estenosis de uréter tras trasplante renal tratado con cirugía              |
|             | Otro             | Herida infectada que produce eventración de intestino                      |
| GRADO IVa   | Cardíaco         | Fallo cardíaco que lleva a un síndrome de hipotensión ortostática          |
|             | Respiratorio     | Fallo pulmonar que requiere intubación                                     |
|             | Neurológico      | Accidente isquémico/hemorragia cerebral                                    |
|             | Gastrointestinal | Pancreatitis necrotizante  |
|             | Renal            | Insuficiencia renal en diálisis  |
| GRADO IVb   | Cardíaco         | Algo de IVa pero en combinación con fallo renal                            |
|             | Respiratorio     | Algo de IVa pero en combinación con fallo renal                            |
|             | Gastrointestinal | Algo de IVa pero en combinación con inestabilidad hemodinámica             |
|             | Neurológico      | Accidente isquémico/hemorragia cerebral con fallo respiratorio             |
|             | Renal            | Algo de IVa pero en combinación con inestabilidad hemodinámica             |
| Subfijo "d" | Cardíaco         | Insuficiencia cardíaca tras infarto de miocardio (IVa-d)                   |
|             | Respiratorio     | Disnea tras neumonectomía por sangrado tras colocación de tubo de tórax    |
|             | Neurológico      | Accidente con hemisíndrome sensitivomotor (IVa-d)                          |
|             | Gastrointestinal | Incontinencia fecal residual tras absceso drenado quirúrgicamente(IIIb-d)  |
|             | Renal            | Insuficiencia renal residual tras sepsis con fallo multiorgánico (IVb-d)   |
|             | Otro             | Disfonía tras cirugía de tiroides (I-d)                                    |

<sup>¶</sup> Fuente: Modificado de Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience*. Ann Surg. 2009; 250: 187-196.

**TABLA 3.- Sistema de clasificación que utiliza la American Society of Anesthesiologists (ASA) para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente<sup>§</sup>.**

| CLASES           | DEFINICIÓN  |
|------------------|---|
| <b>Clase I</b>   | Paciente saludable no sometido a cirugía electiva   |
| <b>Clase II</b>  | Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención.   |
| <b>Clase III</b> | Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante. Por ejemplo: cardiopatía severa o descompensada, diabetes mellitus no compensada acompañada de alteraciones orgánicas vasculares sistémicas (micro y macroangiopatía diabética), insuficiencia respiratoria de moderada a severa, angor pectoris, infarto al miocardio antiguo, etc.  |
| <b>Clase IV</b>  | 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.                         |
| <b>Clase V</b>   | Se trata del enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico. Por ejemplo: ruptura de aneurisma aórtico con choque hipovolémico severo, traumatismo craneoencefálico con edema cerebral severo, embolismo pulmonar masivo, etc. La mayoría de estos pacientes requieren la cirugía como medida heroica con anestesia muy superficial. |

<sup>§</sup> Fuente: Modificado de Fitz-Henry J. *The ASA classification and peri-operative risk*. Ann R Coll Surg Engl. 2011; 93:186.

# **ANEXO III**

**CARTA DE ACEPTACIÓN  
COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET  
REALIZACIÓN PROYECTO DE TESIS DOCTORAL**

COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN

D. José Manuel LARROSA POVES, Presidente de la Comisión de Investigación e Innovación del Sector Zaragoza 2.

**INFORMA**

Que la Comisión de Investigación de este Sector, una vez evaluado el proyecto de investigación "ANÁLISIS DE LOS FACTORES CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS DE LOS PACIENTES INTERVENIDOS POR ADENOCARCINOMA DE COLON EN ESTADIO II CON POSTERIOR EVOLUCIÓN A ESTADIO IV DURANTE EL SEGUIMIENTO" presentado por **D. Luis LIGORRED PADILLA**, reúne las suficientes garantías en lo referente a calidad como trabajo de investigación clínica, así como aspectos de aplicabilidad clínica en el ámbito sanitario. Aprobado en marzo de 2014.

En Zaragoza, a 3 de marzo de dos mil quince.

