



VNIVERSITAT
E VALÈNCIA

2021

IZASKUN BALCISCUETA COLTELL TESIS DOCTORAL



VNIVERSITAT
E VALÈNCIA

Facultat de **M**edicina i **O**dontologia

Departamento de Cirugía
Programa de doctorado: 3139 Medicina

**EL STENT COMO PUENTE A LA CIRUGÍA EN
LA OBSTRUCCIÓN MALIGNA DE COLON.
ESTUDIO DEL IMPACTO ONCOLÓGICO
DE LA PERFORACIÓN RELACIONADA
CON EL STENT Y DE LOS
CAMBIOS ANATOMOPATOLÓGICOS
ASOCIADOS A SU COLOCACIÓN.
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS.**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:
Izaskun Balciscueta Coltell

Dirigida por:

Dra. Zutoia Balciscueta Coltell
Dra. Natalia Uribe Quintana
Dr. Eduardo García-Granero Ximénez

Valencia, febrero de 2021



VNIVERSITAT
D VALÈNCIA

Facultat de **M**edicina i **O**dontologia

Departamento de Cirugía
Programada de doctorado: 3139 Medicina

**EL STENT COMO PUENTE A LA CIRUGÍA EN
LA OBSTRUCCIÓN MALIGNA DE COLON.
ESTUDIO DEL IMPACTO ONCOLÓGICO
DE LA PERFORACIÓN RELACIONADA
CON EL STENT Y DE LOS
CAMBIOS ANATOMOPATOLÓGICOS
ASOCIADOS A SU COLOCACIÓN.
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Izaskun Balciscueta Coltell

Dirigida por:

Dra. Zutoia Balciscueta Coltell
Dra. Natalia Uribe Quintana
Dr. Eduardo García-Granero Ximénez

Valencia, febrero de 2021

Dra, **ZUTOIA BALCISCUETA COLTELL**, Doctora en Medicina y Cirugía, Médico Adjunto del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia.

Dra. **NATALIA URIBE QUINTANA**, Doctora en Medicina y Cirugía, Jefa de Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia.

Dr. **EDUARDO GARCÍA-GRANERO XIMÉNEZ**, Doctor en Medicina y Cirugía, Catedrático del Departamento de Cirugía de la *Facultat de Medicina i Odontologia de la Universitat de València*, Jefe de Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

CERTIFICAN:

Que el trabajo de investigación titulado: “***El stent como puente a la cirugía en la obstrucción maligna de colon. Estudio del impacto oncológico de la perforación relacionada con el stent y de los cambios anatomopatológicos asociados a su colocación. Revisión sistemática y metaanálisis***”, ha sido realizado íntegramente por IZASKUN BALCISCUETA COLTELL bajo nuestra dirección. Dicha memoria está concluida y reúne todos los requisitos para su presentación y defensa como TESIS DOCTORAL ante un tribunal.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Valencia, a 12 de febrero de 2021.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, **Julio y M^a Pilar**, por vuestro amor incondicional y por vuestro esfuerzo y sacrificio para que mi hermana y yo pudiéramos alcanzar todos nuestros sueños profesionales y personales, gracias *papis*.

A mi hermana **Zuti**, mi *alma gemela*, por quererme *tal como soy*, por estar siempre conmigo en todos los momentos de mi vida. Ojalá algún día pueda llegar a ser como tú.

A mi sobrino **Asier**, mi *pequeñín*, porque aún siendo el último en llegar a la familia, ocupas un lugar muy grande en mi corazón.

A mi *hermano mayor* **Louis**, por ayudarme a crecer y cuidarme como un hermano durante todos estos años.

A mis abuelos, **Joaquín y Pilar**, por ser el mejor ejemplo de fortaleza y vida desde siempre y para siempre.

A mis **tíos y primos**, los *valencianos* y los *vascos*, por apoyarme y por creer siempre en mí.

A mi mejor amiga **Amparín**, por tu paciencia y comprensión, por tus grandes consejos y por nuestros largos paseos.

A **Rocío y Miguel**, mis imprescindibles, por vuestra amistad sincera, por quererme y por estar siempre pendientes de mí a pesar de la distancia.

A mi **Fer**, mi *todo*, por tu dedicación y protección, por hacerme sentir tan afortunada, por todos los proyectos que nos quedan por cumplir juntos y por hacerme feliz todos los días de mi vida.

A la Dra. **Zutoia Balciscueta**, por ser *la mejor*, mi referente y mi guía, por tu paciencia y esfuerzo, por hacer fácil lo difícil y, sobre todo, por hacer posible esta tesis.

A la Dra. **Natalia Uribe**, por dejarme ser tu nueva discípula, por tus consejos y ayuda y por ser un ejemplo de gran cirujana. Es un placer trabajar contigo.

Al Dr. **Eduardo García-Granero**, por la confianza depositada en mí desde el primer proyecto, por tu motivación constante y por compartir conmigo tu gran sabiduría.

A mis **compañeros del Hospital de La Ribera**, por acogerme en el Servicio, por ayudarme cada día a ser un poco más cirujana y por dejarme aprender todos los días de cada uno de vosotros.

A mis **resis mayores** y a mis **resis pequeñas**, por vuestro apoyo diario, por todos los buenos momentos que pasamos todos los días y por el gran equipo que formamos todos juntos.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El uso del stent como puente a la cirugía en la obstrucción maligna de colon es un motivo actual de controversia y preocupación, debido a los resultados oncológicos a largo plazo observados en algunos estudios recientemente publicados.

OBJETIVOS

El objetivo de nuestro estudio fue analizar el impacto de la perforación relacionada con el stent y los cambios anatomopatológicos que ocasiona su colocación en los pacientes candidatos a tratamiento curativo por obstrucción maligna de colon, con el fin de determinar su influencia en los resultados oncológicos a largo plazo.

MATERIAL Y MÉTODO

Se llevaron a cabo dos revisiones sistemáticas y metaanálisis según la metodología PRISMA. En el metaanálisis 1 se evaluó la tasa de recurrencia global, locorregional y sistémica, así como la tasa de supervivencia global a los 3 y 5 años, dependiendo de la presencia o ausencia de perforación relacionada con el stent. En el metaanálisis 2 se analizaron las tasas de invasión perineural, vascular y linfática dependiendo de la colocación del stent como puente a la cirugía o de la realización de cirugía urgente. Asimismo, se estudió la tasa de supervivencia global a los 5 años en los pacientes con cáncer de colon obstructivo, dependiendo de la presencia o ausencia de invasión perineural.

RESULTADOS

En el metaanálisis 1 se incluyeron 13 estudios (950 pacientes). La tasa global de perforación relacionada con el stent fue del 8,9%. La tasa de recurrencia global fue significativamente mayor en el grupo de perforación relacionada con el stent (41,2 vs. 30,8%; OR: 1,7; IC95%: 1,02-2,84; $p=0,04$). La tasa de recidiva locorregional fue mayor en el grupo de perforación que en el grupo de no perforación (26,6 vs. 12,5%), con diferencias estadísticamente significativas (OR: 2,41; IC95%: 1,33-4,34; $p=0,004$). No se encontraron diferencias significativas en la tasa de recurrencia sistémica (13,6 vs. 20,5%; OR: 0,77; IC95%: 0,35-1,7; $p=0,51$), la tasa de supervivencia global a 3 años (65,4 vs. 74,8%; OR: 0,63; IC95%: 0,29-1,39; $p=0,25$) y la tasa de supervivencia global a 5 años (48,3 vs. 58,6%; OR: 0,67; IC95%: 0,27-1,65; $p=0,38$).

En el metaanálisis 2 se incluyeron 10 estudios con un total de 1.273 pacientes. Los pacientes del grupo stent presentaron un riesgo significativamente mayor de invasión perineural (OR: 1,9; IC95%: 1,22-3,21; $p=0,006$) y linfática (OR: 1,45; IC95%: 1,10-1,90; $p=0,008$). Además, los pacientes con invasión perineural presentaron una disminución estadísticamente significativa de la supervivencia global a los 5 años, en comparación con los que no tenían invasión perineural (HR: 1,92; IC95%: 1,22-3,02; $p=0,005$).

CONCLUSIONES

La perforación relacionada con el stent se asocia con un aumento del riesgo de recurrencia global y de recurrencia locorregional, sin alcanzar diferencias en las tasas de supervivencia global a los 3 y 5 años. Por otro lado, la colocación del stent modifica las características anatomopatológicas de las piezas quirúrgicas en los pacientes con cáncer colorrectal en obstrucción y aumenta la tasa de invasión perineural y linfática, sin alcanzar diferencias en la tasa de invasión vascular. Además, la presencia de invasión perineural disminuye la tasa de supervivencia global a los 5 años de los pacientes con cáncer de colon en obstrucción, con diferencias estadísticamente significativas.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	29
1.1. Importancia del cáncer colorrectal	31
1.2. El cáncer de colon en obstrucción	33
1.3. Tratamiento de la obstrucción maligna de colon	36
1.3.1. Tratamiento quirúrgico	37
1.3.2. Tratamiento endoscópico	38
1.4. El stent metálico autoexpandible	38
1.4.1. El origen del stent	38
1.4.2. Stent de colon en el cáncer colorrectal	39
1.4.2.1. Indicaciones	39
1.4.2.2. Contraindicaciones	40
1.4.2.3. Stent definitivo en pacientes con enfermedad no curativa	40
1.4.2.4. Stent como puente a la cirugía en pacientes con enfermedad potencialmente curable	41
1.4.3. Tipos de stent	43
1.4.4. Preparación previa al procedimiento	45
1.4.5. Técnica de colocación	45
1.4.6. Manejo post-procedimiento	50
1.4.7. Éxito y eficacia del stent	51
1.4.8. Complicaciones relacionadas con el stent	51
1.4.8.1. Hemorragia	52
1.4.8.2. Dolor abdominal	53
1.4.8.3. Obstrucción del stent	53
1.4.8.4. Migración del stent	54
1.4.8.5. Perforación relacionada con el stent	54

1.4.8.5.1.	Incidencia	54
1.4.8.5.2.	Clasificación	55
1.4.8.5.3.	Factores de riesgo	56
1.4.8.5.4.	Manejo de la perforación relacionada con el stent ...	58
1.4.9.	Cambios anatomopatológicos relacionados con el stent	60
1.4.9.1.	Cambios generales	60
1.4.9.2.	Ganglios linfáticos	63
1.4.9.3.	Infiltración perineural y linfovascular (<i>VELIPI</i>)	64
1.4.9.3.1.	Infiltración perineural	65
1.4.9.3.2.	Infiltración vascular	68
1.4.9.3.3.	Infiltración linfática	69
1.4.10.	Evidencia actual del impacto oncológico a largo plazo de la colocación del stent como puente a la cirugía	70
2.	<u>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</u>	75
3.	<u>MATERIAL Y MÉTODO</u>	81
3.1.	Metaanálisis 1	83
3.1.1.	Estrategia de búsqueda y criterios de selección de los estudios	83
3.1.2.	Criterios de elegibilidad	85
3.1.2.1.	Criterios de inclusión	85
3.1.2.2.	Criterios de exclusión	85
3.1.3.	Variables analizadas	86
3.1.4.	Extracción de los datos	87
3.1.5.	Evaluación de la calidad de los estudios incluidos	87
3.1.6.	Análisis estadístico	89

3.2. Metaanálisis 2	90
3.2.1. Estrategia de búsqueda y criterios de selección de los estudios	90
3.2.2. Criterios de elegibilidad	92
3.2.2.1. Criterios de inclusión	92
3.2.2.2. Criterios de exclusión	92
3.2.3. Variables analizadas	93
3.2.4. Extracción de los datos	93
3.2.5. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos	93
3.2.6. Análisis estadístico	94
4. RESULTADOS	99
4.1. Metaanálisis 1	101
4.1.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	101
4.1.2. Características de los estudios incluidos	101
4.1.3. Resultados del metaanálisis	105
4.1.3.1. Resultados de la recurrencia global	105
4.1.3.2. Resultados de la recurrencia locorregional	106
4.1.3.3. Resultados de la recurrencia sistémica	107
4.1.3.4. Supervivencia global a los 3 años	107
4.1.3.5. Supervivencia global a los 5 años	108
4.1.3.6. Sesgos de publicación	109
4.2. Metaanálisis 2	110
4.2.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	110
4.2.2. Características de los estudios incluidos	110
4.2.3. Resultados del metaanálisis	115
4.2.3.1. Resultados de la invasión perineural	115

4.2.3.2. Resultados de la invasión vascular	115
4.2.3.3. Resultados de la invasión linfática	116
4.2.3.4. Supervivencia global en relación con la invasión perineural	117
4.2.3.5. Análisis de sensibilidad	118
5. DISCUSIÓN	121
6. CONCLUSIONES	133
7. BIBLIOGRAFÍA	139
8. ANEXOS	187
8.1. Anexo 1. Publicación del metaanálisis 1	189
8.2. Anexo 2. Publicación del metaanálisis 2	207

ABREVIATURAS Y SIGLAS

A

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer,</i> Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer
Anti-VEGF	<i>Anti vascular endotelial grow factor,</i> Anti factor de crecimiento endotelial vascular
ASCRS	<i>American Society of Colorectal Surgeons,</i> Sociedad Americana de Cirujanos de Colon y Recto

C

CAP	<i>College of American Pathologists,</i> Colegio de Patólogos Americanos
CCR	Cáncer colorrectal
CPRE	Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

D

DE	Desviación estándar
----	---------------------

E

ESGE *European Society of Gastrointestinal Surgery,*
Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal

H

HR *Hazard ratio*

I

IC Intervalo de confianza

N

NICE *National Institute for Health and Clinical Excellence,*
Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica

NCCN *National Comprehensive Cancer Network,*
Red Nacional Integral de Cáncer

O

OR *Odds ratio*

OTW *Over-the-wire,*
Sobre el cable guía

P

PRISMA *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and MetaAnalysis,*

Elementos de informes preferidos para los protocolos de revisión sistemática y metaanálisis

R

RoB 2.0 tool *Risk of bias tool,*

Herramienta de Riesgo de Sesgo

ROBINS-I tool *Risk Of Bias in Non-randomized Studies of Interventions tool,*

Herramienta de Riesgo de Sesgo en los Estudios de Intervenciones No Aleatorias

S

SRIS Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

T

TC Tomografía computerizada

TTS *Through-the-scope,*

A través del endoscopio

V

VELIPI Infiltración vascular, linfática y perineural

W

WSES *World Society of Emergency Surgery,*
Sociedad Mundial de Cirugía de Emergencia

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia de los diferentes tipos de tumores en 2018 para ambos sexos y todas las edades. *Imagen extraída de página web: Global Cancer Observatory 2020 (Globocan – World Health Organization) <https://gco.iarc.fr/>.*

Figura 2. Incidencia de nuevos casos de cáncer de colon por edad. *Imagen extraída de página web: Observatorio Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). <http://observatorio.aecc.es/#datos-informes>.*

Figura 3. Radiografías de abdomen objetivando dilatación de colon compatible con obstrucción intestinal.

Figura 4. Cortes axial (A) y sagital (B) de TC abdomino-pélvico con contraste intravenoso objetivando un adenocarcinoma de sigma obstructivo (flechas).

Figura 5. Neoplasia de sigma en obstrucción visualizada en colonoscopia.

Figura 6. Diferentes tipos de stent empleados.

Figura 7. Colocación del stent según la técnica “*through-the-scope*” (TTS).

Figura 8. Pasos en la colocación del stent según la técnica TTS.

Figura 9. Imágenes que ilustran la colocación del stent según la técnica TTS. (A) Visualización de la neoplasia mediante el colonoscopio, (B) Canalización de la tumoración con alambre guía y vaina, (C) Despliegue del stent, (D) Comprobación del correcto despliegue del stent mediante fluoroscopia (flechas).

Figura 10. Colocación del stent según la técnica “*over-the-wire*” (OTW).

Figura 11. Imagen de fluoroscopia en la que se objetiva la “estenosis central” del stent que indica su correcto posicionamiento.

Figura 12. Radiografía de control tras colocación de stent de colon (flechas).

Figura 13. TC abdomino-pélvico en el que se objetiva neumoperitoneo sugestivo de perforación relacionada con la colocación del stent metálico autoexpandible en colon sigmoide. A: corte axial, B: corte coronal, C: corte sagital.

Figura 14. Mucosa empedrada, con adoquines (A) redondeados o (B) romboidales. *Imagen extraída de: Amini N, Haydel D, Reisian N, Sempa G, Chu J, Wang Q, Zhao G, Stamos MJ, Wu ML. Colorectal stents orient specimens and induce artifacts that mimic Crohn disease. Int J Surg Pathol. 2012 Apr;20(2):161-8.*

Figura 15. Cambios anatomopatológicos relacionados con la colocación del stent de colon. A. Úlceras fisuradas secundarias a la inserción del stent, imitando la enfermedad de Crohn; B. Pseudopólipos secundarios a la inserción del stent, simulando una enfermedad inflamatoria intestinal. *Imagen extraída de: Fryer E, Gorissen KJ, Wang LM, Guy R, Chetty R. Spectrum of histopathological changes encountered in stented colorectal carcinomas. Histopathology. 2015 Mar;66(4):480-4.*

Figura 16. Invasión perineural (en amarillo), vascular (en rojo) y linfática (en verde) tras la colocación del stent metálico de colon.

Figura 17. Esquema del proceso de invasión perineural.

Figura 18. Invasión perineural en cáncer de colon. (A) Se observan glándulas neoplásicas que invaden un fascículo nervioso (tinción hematoxilina-eosina 20x), (B) inmunohistoquímica con S-100 que resalta el fascículo de nervio con invasión perineural.

Figura 19. Émbolo neoplásico en espacio linfovascular (tinción hematoxilina-eosina 20x). A mayor aumento (60x) se identifica el revestimiento endotelial.

Figura 20. Clasificación de Bowne de la recidiva locorregional en el CCR. *Imagen extraída de: Bowne WB, Lee B, Wong WD, Ben-Porat L, Shia J, Cohen AM, Enker WE, Guillem JG, Paty PB, Weiser MR. Operative salvage for locoregional recurrent colon cancer after curative resection: an analysis of 100 cases. Dis Colon Rectum. 2005 May;48(5):897-909.*

Figura 21. Estudios de cohorte evaluados mediante la herramienta de *Riesgo de Sesgo en los Estudios de Intervenciones No Aleatorias* (ROBINS-I).

Figura 22. Ensayo clínico randomizado evaluado mediante la herramienta de *Riesgo de Sesgo Cochrane* (RoB 2.0).

Figura 23. Estudios de cohorte evaluados mediante la herramienta de *Riesgo de Sesgo en los Estudios de Intervenciones No Aleatorias (ROBINS-I)*.

Figura 24. Diagrama de flujo de los estudios incluidos en el metaanálisis 1.

Figura 25. Forest plot de la recurrencia global, en función de la presencia o ausencia de perforación relacionada con el stent.

Figura 26. Forest plot de la recurrencia locorregional, en función de la presencia o ausencia de perforación relacionada con el stent.

Figura 27. Forest plot de la recurrencia sistémica, en función de la presencia o ausencia de perforación relacionada con el stent.

Figura 28. Forest plot de la supervivencia global a los 3 años, en función de la presencia o ausencia de perforación relacionada con el stent.

Figura 29. Forest plot de la supervivencia global a los 5 años, en función de la presencia o ausencia de perforación relacionada con el stent.

Figura 30. Funnel plot de la recurrencia global.

Figura 31. Funnel plot de la recurrencia locorregional.

Figura 32. Diagrama de flujo de los estudios incluidos en el metaanaálisis 2.

Figura 33. Forest plot de la tasa de invasión perineural en los pacientes con stent como puente a la cirugía frente a cirugía urgente.

Figura 34. Forest plot de la tasa de invasión vascular en los pacientes con stent como puente a la cirugía frente a cirugía urgente.

Figura 35. Forest plot de la tasa de invasión linfática en los pacientes con stent como puente a la cirugía frente a cirugía urgente.

Figura 36. Forest plot de la supervivencia a los 5 años en pacientes con obstrucción maligna de colon en función de la presencia o ausencia de invasión perineural.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estrategia de búsqueda del metaanálisis 1. Búsqueda llevada a cabo en MedLine (PubMed) (fecha de búsqueda: 15/08/2019).

Tabla 2. Estrategia *PICOS* de los estudios incluidos en el metaanálisis 1.

Tabla 3. Estrategia de búsqueda del metaanálisis 2. Búsqueda llevada a cabo en MedLine (PubMed) (fecha de búsqueda: 18/05/2020).

Tabla 4. Estrategia *PICOS* de los estudios incluidos en el metaanálisis 2.

Tabla 5. Características de los estudios incluidos en el metaanálisis 1.

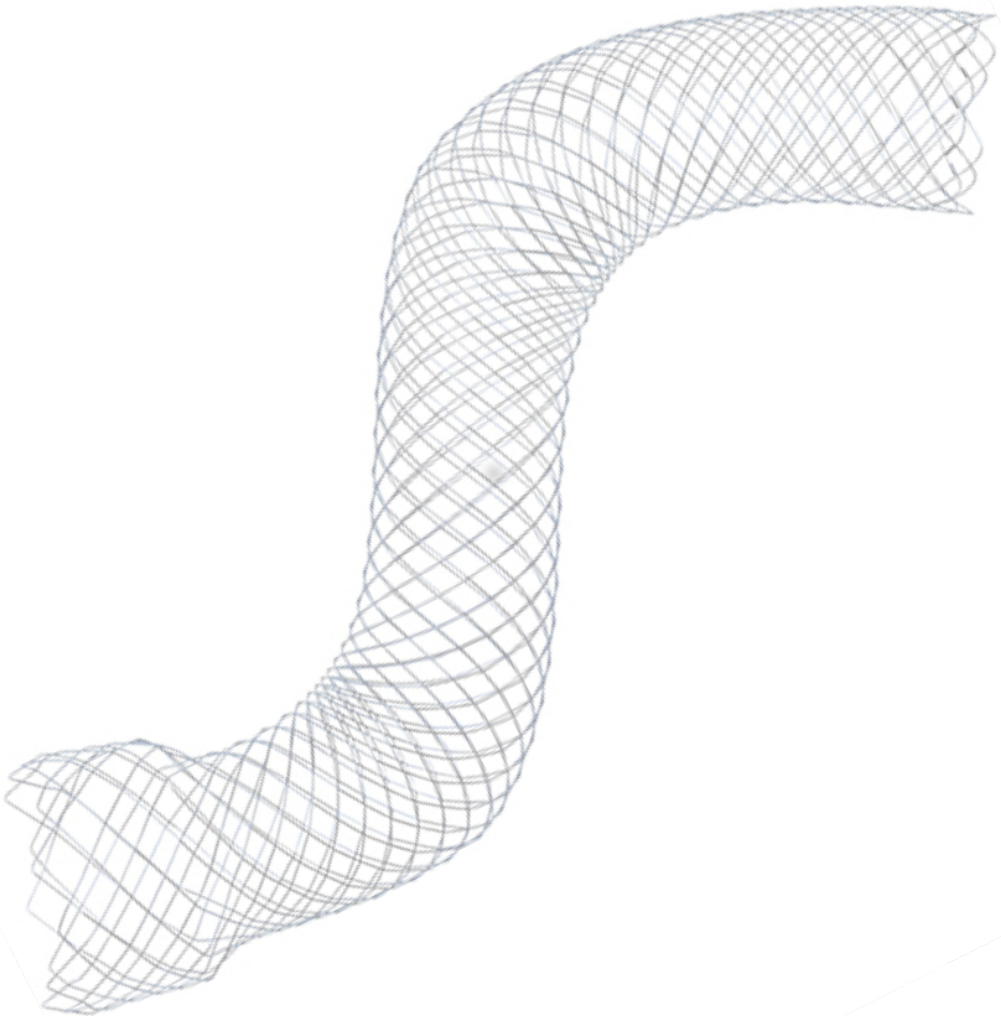
Tabla 6. Resumen de las variables de interés de los estudios incluidos en el metaanálisis 1.

Tabla 7. Características de los estudios incluidos en el metaanálisis 2 (primera parte).

Tabla 8. Características de los estudios incluidos en el metaanálisis 2 (segunda parte).

Tabla 9. Resumen de las variables de interés de los estudios incluidos en el metaanálisis 2.

1. INTRODUCCIÓN



1.1. Importancia del cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal (CCR) es una patología oncológica muy frecuente, con una incidencia mundial de 1.849.518 nuevos casos al año, siendo la tercera neoplasia maligna más común, tras el cáncer de pulmón y de mama y supone el 10,2% de todos los tumores¹ (Figura 1).

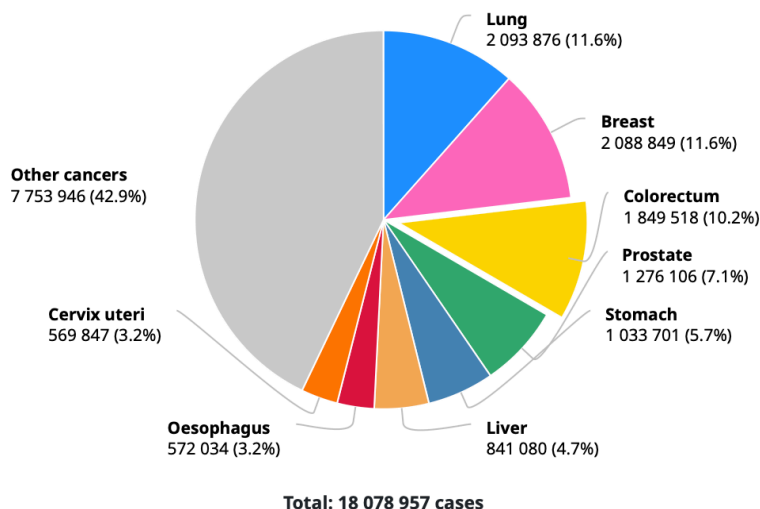


Figura 1. Incidencia de los diferentes tipos de tumores en el año 2018 para ambos sexos y todas las edades.

Imagen extraída de página web: Global Cancer Observatory 2020 (Globocan – World Health Organization) <https://gco.iarc.fr/>¹.

Actualmente, la incidencia del CCR se encuentra progresivamente en ascenso. En España, se diagnosticaron un total de 38.549 casos durante el año 2020, lo que supuso una incidencia de 82 nuevos casos detectados por cada 100.000 habitantes². Este aumento en la progresión se puede explicar por el aumento poblacional, el envejecimiento de la población, la exposición a factores de riesgo como el tabaco, el alcohol, la dieta y la obesidad, así como también por los programas de cribado para la detección precoz^{1,3,4}.

El CCR es la segunda causa principal de muerte por cáncer en todo el mundo, incluso en España, únicamente superada por las enfermedades cardiovasculares^{1,5-7}. Sin embargo, a pesar del aumento en el número de casos diagnosticados, la mortalidad se encuentra en descenso, tanto por la aplicabilidad de los programas de detección precoz como por el avance en la prevención primaria y en los tratamientos curativos.

La edad se considera un factor de riesgo importante para el CCR esporádico. Su incidencia aumenta significativamente a partir de los 50 años, la edad media de diagnóstico ronda sobre los 70 años y la incidencia específica de la edad aumenta en cada década subsiguiente^{1,4,8} (Figura 2).

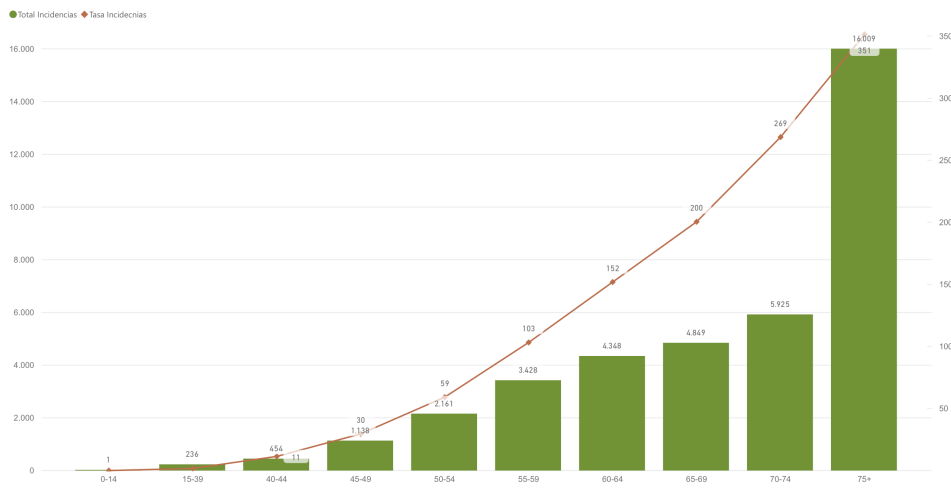


Figura 2. Incidencia de nuevos casos de cáncer de colon por edad.

Imagen extraída de página web: Observatorio Asociación Española Contra el Cáncer (AECC).

<http://observatorio.aecc.es/#datos-informes>².

No obstante, a día de hoy, a pesar del esfuerzo en los programas de prevención y detección precoz, aún se diagnostica a un 33% de los pacientes con CCR con síntomas que requieren una intervención quirúrgica urgente. Las formas más frecuentes de complicación son la hemorragia, la perforación y la obstrucción⁹⁻¹⁴.

1.2. El cáncer de colon en obstrucción

La obstrucción intestinal por cáncer de colon se define como la imposibilidad de progresión del contenido intestinal en cualquier tramo del colon, causado por el crecimiento estenosante de una neoplasia que ocasiona la oclusión a ese nivel¹⁵.

Se trata de una presentación frecuente del CCR, con una incidencia que alcanza hasta el 30% en la literatura^{11-14,16}. El CCR es la causa más frecuente de obstrucción de intestino grueso en los adultos¹⁷⁻¹⁹ y ésta a su vez constituye la causa más frecuente de cirugía urgente en los pacientes con CCR (77%)²⁰. Cerca del 70% de los casos de obstrucción intestinal neoplásica maligna tienen lugar en el colon izquierdo y puede asociarse en un 12-19% de los pacientes a una perforación sincrónica, en el mismo tumor o en ciego¹⁵. Por tanto, el debut de un cáncer de colon en obstrucción supone tanto una urgencia médica como quirúrgica para lograr su descompresión²¹⁻²⁴ e implica un peor pronóstico en comparación con la cirugía de resección electiva en pacientes con tránsito mantenido^{25,26}. Además, las neoplasias en obstrucción suponen *per se* un estadio más avanzado de la enfermedad, con una mayor incidencia de tumores en estadios T3-4, carcinomatosis peritoneal y metástasis, lo que se asocia a su vez a un peor pronóstico a largo plazo^{22,27}.

La sintomatología clínica de la obstrucción completa por CCR suele venir precedida por la aparición gradual de síntomas larvados como estreñimiento de reciente aparición o dolor abdominal cólico persistente en el tiempo. Algunos pacientes también refieren pérdida de peso significativa durante las semanas previas junto con astenia y anorexia. Finalmente, la obstrucción intestinal completa se manifiesta típicamente como la ausencia de tránsito intestinal tanto para gases como para heces, asociada a distensión abdominal, dolor o malestar abdominal significativos y/o náuseas y vómitos⁹.

En caso de sospecha, es imprescindible la realización de análisis de sangre y en la radiografía de abdomen se visualiza típicamente el colon dilatado, asociado o no a la dilatación del intestino delgado en función de si la válvula ileocecal permanece competente o no²⁸ (Figura 3).

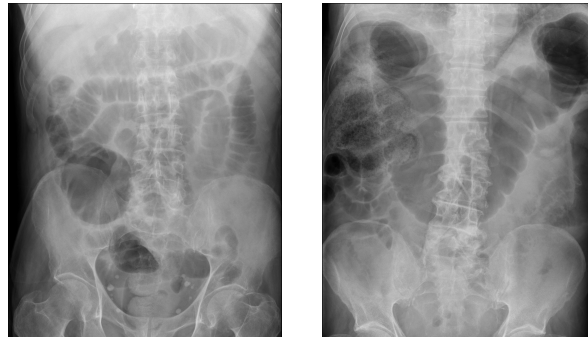


Figura 3. Radiografías de abdomen objetivando dilatación de colon compatible con obstrucción intestinal.

El colon izquierdo es más propenso a la obstrucción, sobre todo a nivel de sigma, por la tendencia al crecimiento de lesiones morfológicamente más anulares tipo escirro, un diámetro luminal colónico relativamente estrecho y una consistencia de heces más gruesas. El mayor diámetro del colon derecho favorece que las obstrucciones sean menos comunes e involucra tumores más voluminosos^{29,30}.

La tomografía computerizada (TC) es la técnica de imagen de elección en el diagnóstico del CCR en obstrucción y la última guía de la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (*European Society of Gastrointestinal Surgery, ESGE*) recomienda su realización en todos los pacientes en los que se sospeche una obstrucción maligna de colon³¹. Se trata de una técnica disponible en todos los servicios de urgencias hospitalarias y, mediante el empleo adicional del triple contraste (oral, rectal o intravenoso), puede identificar una tumoración obstructiva con un 96% de sensibilidad y un 93% de especificidad^{28,32}, definir el nivel de la estenosis en el 94%

de los casos, identificar la etiología en el 81% de los casos y proporcionar un estadiaje locorregional y a distancia fiable en la mayoría de los pacientes^{28,31-33} (Figura 4).

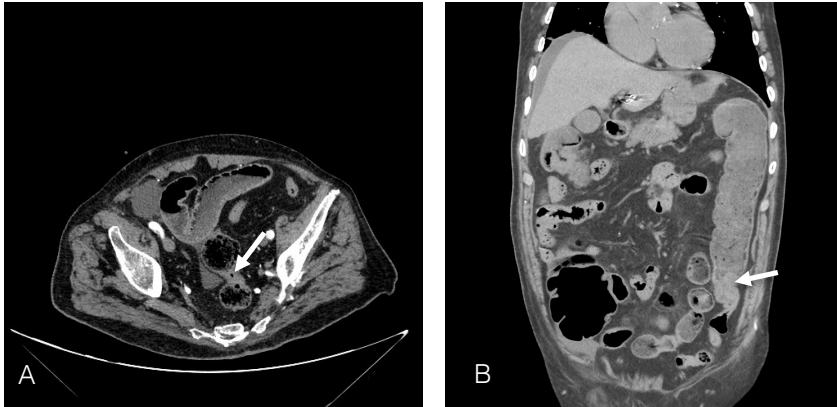


Figura 4. Cortes axial (A) y sagital (B) de TC abdomino-pélvico con contraste intravenoso objetivando un adenocarcinoma de sigma obstructivo (flechas).

La colonografía por TC, colono-TC o colonoscopia virtual es al menos tan eficaz como la colonoscopia en la identificación de lesiones colónicas (sensibilidad 97,56% vs. 92,68%, valor predictivo negativo 93,75% vs. 83,3%), permite la visualización completa del colon con mayor frecuencia (100% vs. 62%)³⁴ y podría cambiar el plan quirúrgico primario en el 14,3% de los pacientes³⁵. Sin embargo, el impacto clínico de la colonografía-TC en el cáncer colorrectal aún es discutible^{31,36}.

Otra técnica también valiosa, pero menos empleada en la práctica clínica habitual, es el enema de contraste hidrosoluble, con una sensibilidad y especificidad del 80% y del 100%, respectivamente, para el diagnóstico de la obstrucción maligna de colon^{28,32,33}.

Por último, en los casos en los que la TC es inconcluyente para determinar la etiología de la lesión estenosante, la colonoscopia ofrece la capacidad de identificar y

localizar la lesión obstructiva, así como también la confirmación diagnóstica mediante la obtención de una biopsia³⁷. Además, la colonoscopia con fines terapéuticos ofrece la posibilidad de resolver la obstrucción mediante la colocación de stents endoluminales (Figura 5).

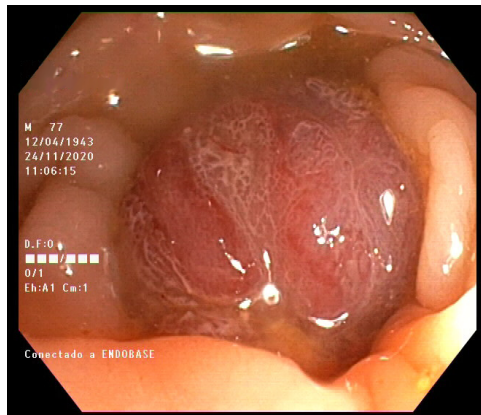


Figura 5. Neoplasia de sigma en obstrucción visualizada en colonoscopia.

1.3. Tratamiento de la obstrucción maligna de colon

La Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Americana de Cirujanos de Colon y Recto (*American Society of Colorectal Surgeons, ASCRS*) establece los siguientes objetivos en el tratamiento de urgencia relacionado con el CCR en obstrucción³⁸:

1. Evitar el impacto negativo inmediato de la complicación.
2. Lograr el mejor control posible del tumor.
3. Asegurar la recuperación oportuna para permitir el inicio de un tratamiento adyuvante o sistémico apropiado.

1.3.1. Tratamiento quirúrgico

La cirugía urgente ha sido clásicamente el tratamiento de elección en la obstrucción maligna de colon durante décadas³⁹. En el cáncer de colon derecho en obstrucción, la hemicolectomía derecha con anastomosis primaria es la opción preferida en los pacientes estables. En el caso de que se considere que la anastomosis no es segura, la realización de una ileostomía terminal y fistula mucosa podría ser una alternativa válida (Nivel de evidencia 2, Grado de recomendación B). En el cáncer de colon izquierdo en obstrucción, la resección con anastomosis primaria es la opción de elección en el caso de tumores no complicados, en ausencia de otros factores de riesgo y se reservará la intervención de Hartmann para pacientes de alto riesgo quirúrgico (Nivel de evidencia 3, Grado de recomendación B)⁴⁰.

Aunque es muy efectiva, la cirugía urgente se asocia con una tasa de morbilidad muy elevada que oscila entre el 32 y el 64% y una tasa de mortalidad entre el 23 y el 45%, comparada con el 5% en la cirugía electiva^{12,24,41-47}. Esta elevada morbimortalidad es debida a la edad avanzada, riesgo anestésico y comorbilidades que caracterizan a este tipo de pacientes. Además, los pacientes con CCR que debutan en forma de obstrucción aguda suelen presentar peores condiciones generales tras un periodo de pérdida de peso importante, deshidratación, anemia, desnutrición, trastornos metabólicos y trastornos del equilibrio ácido-base. La concurrencia de estas condiciones perioperatorias de los pacientes condicionará un aumento significativo del riesgo quirúrgico^{12,22,41,45,48}. Asimismo, la necesidad de estoma conlleva un incremento importante en la morbilidad y hasta en un 30% de los pacientes será definitivo⁴⁹.

Otro factor descrito que se debe tener en cuenta es el efecto negativo del “factor cirujano”. Al tratarse de cirugías urgentes llevadas a cabo por cirujanos generales y no por cirujanos coloproctólogos especializados, podría verse afectado el pronóstico a corto y largo plazo del paciente⁵⁰.

1.3.2. Tratamiento endoscópico

De forma alternativa a la cirugía urgente, han surgido otras opciones endoscópicas con el objetivo de resolver la obstrucción neoplásica en el momento agudo⁵¹.

La ablación del tumor mediante láser o coagulación con plasma argón han demostrado ser efectivos en paliación a través de la destrucción del tumor y la obtención de una luz de un calibre normal con resolución de la estenosis de forma temporal^{52,53}, no obstante, precisan de repeticiones frecuentes (cada 5-9 semanas) para evitar la obstrucción recurrente⁵³.

La opción endoscópica más empleada en la actualidad es el stent colónico metálico autoexpandible. La colocación del stent como puente a la cirugía ha ido ganando terreno en la obstrucción maligna de colon y nos aporta menor morbimortalidad y menores tasas de estoma definitivo, en comparación con la cirugía urgente^{24,43-45,54-57}.

1.4. El stent metálico autoexpandible

1.4.1. El origen del stent

A principios de los años 90, se propuso por primera vez la colocación del stent metálico autoexpandible como una alternativa a la cirugía urgente del colon en obstrucción, con la intención de resolver la obstrucción y recuperar el tránsito intestinal, tanto en el tratamiento paliativo de los pacientes con tumores metastásicos⁵⁸ como para la descompresión preoperatoria como puente a la cirugía programada⁵⁹.

También se utilizan comúnmente en el tratamiento de la obstrucción en otras áreas del tracto gastrointestinal, como el esófago, la vía biliar y el intestino delgado proximal.

La colocación del stent, que puede realizarse con el paciente bajo sedación consciente, tiene el objetivo de descomprimir el colon, lo que conduce a una pronta restauración de la función colónica. Esta opción potencialmente costo-efectiva, con menores complicaciones postprocedimiento, puede disminuir la morbimortalidad quirúrgica en un grupo de pacientes frágiles y contribuir a reducir la tasa de creación de estomas⁶⁰. Adicionalmente, su empleo proporciona más tiempo para realizar la estadificación oncológica, optimizar la condición de los pacientes y evitar la cirugía innecesaria en aquellos con enfermedad avanzada que requieren tratamiento paliativo⁶¹.

1.4.2. Stent de colon en el cáncer colorrectal

La última guía ESGE 2020 recomienda la colocación del stent de colon únicamente en pacientes con síntomas clínicos y radiológicos de obstrucción maligna de colon, sin signos de perforación. No se recomienda el empleo del stent con intención profiláctica, es decir, previamente a la obstrucción colónica completa³¹.

1.4.2.1. Indicaciones

Las indicaciones para la colocación del stent metálico autoexpandible en los pacientes con obstrucción maligna de colon incluyen^{31,62}:

- Como **“puente a la cirugía”**, con el objetivo de evitar la cirugía urgente de descompresión.
- Como **tratamiento definitivo**, en tumores colorrectales obstructivos no resecables quirúrgicamente.
- Como **descompresión de la obstrucción colónica extrínseca** por tumores o masas pélvicas (por ejemplo, en la carcinomatosis peritoneal).

1.4.2.2. Contraindicaciones

La única contraindicación absoluta para su colocación es la perforación³¹. La mayoría de autores recomienda la cirugía urgente en aquellos pacientes con obstrucción completa y signos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), ya que estos pacientes podrían haber desarrollado ya sufrimiento en la pared del colon y/o perforación.

Por otra parte, debe evitarse su empleo en lesiones rectales, ya que la irritación inducida por el stent en las terminaciones nerviosas cercanas a la unión escamoso-cilíndrica pueden ocasionar proctalgia intensa, hemorragia rectal y, sobre todo, tenesmo grave^{31,63}.

1.4.2.3. Stent definitivo en pacientes con enfermedad no curativa

El stent metálico autoexpandible es el tratamiento de elección en la obstrucción maligna de colon de los pacientes con enfermedad metastásica extensa^{31,64-66}.

Cuatro metaanálisis han comparado la colocación de stents colónicos con la cirugía de urgencia en el tratamiento paliativo de la obstrucción maligna de colon^{24,66-68}. Según estos trabajos, el éxito técnico del stent paliativo osciló entre el 88 y el 100%²⁴ y se asoció significativamente con una menor mortalidad a los 30 días^{67,68}, una menor tasa de estomas^{24,67,68}, una estancia hospitalaria más breve y una tasa más baja de ingreso en la unidad de cuidados intensivos^{24,66,68} y permitía un inicio más precoz del tratamiento con quimioterapia⁶⁸, sin hallar diferencias significativas en la morbilidad general entre ambos grupos^{24,68}.

No podemos olvidar que el pilar esencial en el manejo del CCR metastásico es el tratamiento quimioterápico. Recientes estudios han sugerido que la quimioterapia tras la colocación del stent paliativo no fue un factor de riesgo de complicaciones, sino que consiguió disminuir significativamente el riesgo de mortalidad^{69,70}. Sin embargo, se ha especulado que la utilización de tratamientos biológicos con antiangiogénicos (anti factor de crecimiento endotelial vascular, anti-VEGF), como es el caso del bevacizumab, podría inducir la aparición de complicaciones relacionadas con el stent⁷¹.

1.4.2.4. Stent como puente a la cirugía en pacientes con enfermedad potencialmente curable

El stent metálico autoexpandible como “puente a la cirugía” es empleado en la obstrucción maligna de colon en pacientes con enfermedad potencialmente curable, supone una alternativa válida a la resección quirúrgica urgente y logra convertir una cirugía urgente en una electiva.

Los defensores de este procedimiento abogan las siguientes ventajas⁷²⁻⁷⁹:

- la resolución de la obstrucción mediante la conversión de un procedimiento urgente en una cirugía electiva,
- la optimización médica del paciente mediante la corrección de la situación nutricional del paciente y de los desequilibrios de electrolitos y volemia en el preoperatorio,
- la evaluación y manejo de las comorbilidades subyacentes,
- la estadificación óptima de la enfermedad tumoral mediante técnicas de imagen y mediante colonoscopia o colono-TC, tras la resolución de la obstrucción, con el objetivo de identificar lesiones sincrónicas,
- cirugía en un tiempo, evitando la confección de estoma,
- la posibilidad de intervención mediante el abordaje laparoscópico,

Una decena de estudios, la mayoría de ellos con evidencia de alta calidad, han demostrado que la colocación del stent como puente a la cirugía parece ser una técnica más beneficiosa a corto plazo en comparación con la cirugía urgente, en términos de tasas de anastomosis primarias, estomas definitivos, morbimortalidad, abordaje laparoscópico y estancia hospitalaria^{46,79-89}. Sin embargo, no hay suficiente evidencia para recomendar la colocación del stent como puente en la cirugía en los pacientes con obstrucción maligna en el colon proximal, frente a la cirugía de urgencia, según indican las últimas guías³¹. Se ha descrito una menor tasa de éxito en su colocación y además podría proporcionar un menor beneficio en cuanto a morbimortalidad^{31,60,90}.

Por todas las razones anteriormente descritas, hoy en día, la colocación del stent como puente a la cirugía en la urgencia quirúrgica para la resolución de la obstrucción maligna de colon es una práctica cada vez más habitual. El stent supone una alternativa a la cirugía eficaz y consigue disminuir la morbimortalidad asociada a la misma en los pacientes ancianos, frágiles y con comorbilidades, los más frecuentemente afectados por esta patología^{78,91}.

1.4.3. Tipos de stent

Los stent o prótesis metálicas autoexpandibles están formados por una malla cilíndrica que se expande al liberarse del dispositivo donde está comprimido con el fin de recuperar la luz intestinal de un área estenosada. Todas las prótesis están comercializadas en varias longitudes y diámetros o con extremos de mayor diámetro para facilitar su anclaje. Pueden ser recubiertos (la malla está revestida de una membrana de silicona para disminuir el crecimiento del tejido en el stent) o no cubiertos (la malla es de alambre desnudo).

Las últimas guías recomiendan para el tratamiento de la obstrucción maligna de colon únicamente el uso de stents no cubiertos, tanto con intención paliativa como puente a la cirugía, debido al alto riesgo de migración que presentan los recubiertos^{31,92-94}. Un metaanálisis del año 2019 comparó los stents recubiertos y no cubiertos y evidenció que el éxito técnico y clínico no difirió. Los stents no cubiertos se asociaron con menos complicaciones (*hazard ratio* [HR]: 0,57), incluido un menor crecimiento expansivo del tumor (HR: 0,29) y migración del stent (HR: 0,29), una permeabilidad del stent más prolongada (duración media de 18 meses) y menos reinserciones (HR: 0,38). Sin embargo, el riesgo de crecimiento interno del tumor fue mayor (HR: 4,53)⁹⁵ por lo que, con la intención de prevenir esta complicación, se desarrollaron endoprótesis parcialmente cubiertas, con segmentos descubiertos acampanados en ambos extremos, pero con tasas de migración similares a las de las prótesis recubiertas^{76,92}.

Los stents comercializados están hechos de acero, elgiloy y nitinol. El elgiloy, una aleación de níquel, cobalto y cromo, forma alambres muy delgados y proporciona una buena flexibilidad y elasticidad⁹⁶. Sin embargo, en los últimos años, éstos han sido sustituidos por los stents de nitinol, una aleación de níquel y titanio en partes iguales. Su auge se debe a tres propiedades: no es ferromagnético (por lo que es compatible con las imágenes de resonancia magnética), tiene una gran flexibilidad y elasticidad y tiene memoria de forma⁹⁷. La memoria de forma es la capacidad del nitinol para

someterse a una deformación a una temperatura y poder recuperar su forma original sin deformarse, lo que permite que las endoprótesis de nitinol se limiten en catéteres de colocación de pequeño calibre y vuelvan a su forma original una vez desplegadas en el cuerpo humano. No obstante, dado que los stents de nitinol tienen una menor visibilidad fluoroscópica en comparación con los stents de elgiloy, se suelen utilizar con marcadores radiopacos compuestos de otros materiales, como la plata y el oro⁹⁶.

La evidencia todavía es escasa para recomendar el diámetro más apropiado del stent. Los estudios comparativos de las prótesis con diferentes diámetros no han demostrado diferencias en el éxito técnico, el éxito clínico o en los eventos adversos, incluyendo la perforación⁹⁸⁻¹⁰². Los stents de menor calibre producen menor estrés mecánico durante su inserción y menor tasa de perforación⁹⁸⁻¹⁰², sin embargo, podrían asociarse a otro tipo de complicaciones, en particular a la migración del stent¹⁰³⁻¹⁰⁶.

En cuanto a la longitud adecuada que debe tener el stent, se han publicado resultados contradictorios en la literatura^{98,99,107-114}. Se recomienda utilizar un stent que sea lo suficientemente largo para salvar la estenosis y que se extienda al menos 2 cm a cada lado de la lesión, teniendo en cuenta el grado de acortamiento del stent después del despliegue. Finalmente, cabe destacar que los estudios publicados no han demostrado diferencias en cuanto a eficacia y seguridad entre los distintos diseños de stents^{107,115-118} (Figura 6).

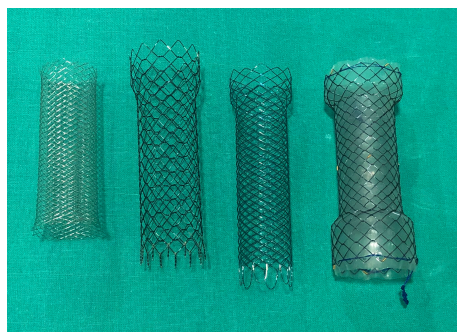


Figura 6. Diferentes tipos de stent empleados.

1.4.4. Preparación previa al procedimiento

La guía ESGE recomienda que los pacientes con CCR en obstrucción deben ser preparados con uno o dos enemas acuosos para la limpieza del colon distal a la estenosis, con el objetivo de facilitar la visualización de la neoplasia y la colocación del stent. La preparación anterógrada del colon no está indicada y podría precipitar una perforación intestinal³¹. Asimismo, la profilaxis con antibióticos previa a la técnica tampoco está indicada debido a que el riesgo de fiebre y bacteriemia después de la inserción del stent es muy bajo^{31,62,103,119-121}.

1.4.5. Técnica de colocación

El stent colónico metálico autoexpandible puede ser colocado bajo control endoscópico o radiológico. La colocación endoscópica del stent es especialmente ventajosa en comparación con la colocación radiológica cuando la obstrucción se encuentra proximal a la unión recto-sigmoidea o en presencia de un colon tortuoso¹²¹. Las últimas guías recomiendan la colocación del stent mediante el uso combinado de endoscopia y fluoroscopia ya que se obtienen mayores tasas de éxito técnico^{31,49,98,109,121-125}.

Las prótesis colónicas pueden ser introducidas en dos modalidades: a través del canal de trabajo del endoscopio (*through-the-scope*, TTS) o sobre el cable guía (*over the [guide]wire*, OTW):

- Colocación del stent a través de endoscopio (“*through-the-scope*”, TTS).

El stent se introduce a través del canal de trabajo de un endoscopio terapéutico (Figura 7).

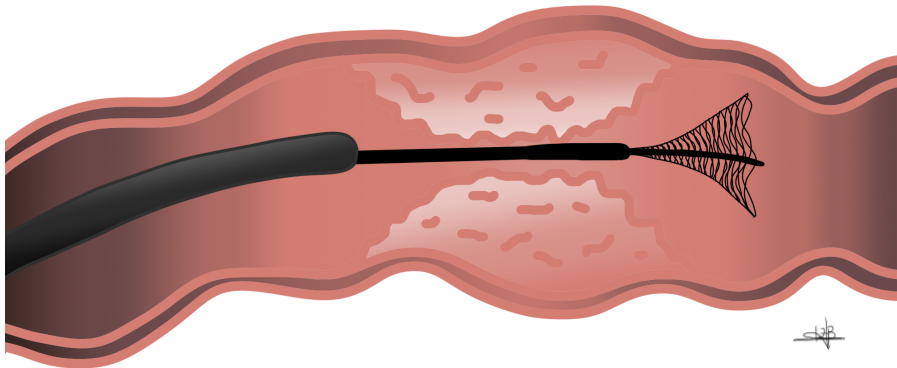


Figura 7. Colocación del stent según la técnica “*through-the-scope*” (TTS).

En primer lugar, se introduce el colonoscopio hasta visualizar de forma directa el punto de obstrucción, con el objetivo de comprobar el lugar exacto de la estenosis, determinar la causa de la misma (masa tumoral de origen intrínseco o extrínseco), evaluar el grado de obstrucción y tomar biopsia para el diagnóstico anatomopatológico de la lesión. Posteriormente, se atraviesa la estenosis con un alambre guía y sobre este se avanza la vaina que contiene la prótesis plegada. Finalmente se despliega la endoprótesis retirando la vaina que la constriñe o desenredando la cuerda, según el dispositivo (Figuras 8 y 9).

La mayoría de los stents colónicos se despliegan de forma proximal a distal. Un stent elegido debe tener una longitud adecuada para puentear la estenosis y extenderse al menos 2 cm a cada lado de la lesión una vez desplegada la endoprótesis. Tras el despliegue, se comprueba la posición adecuada con fluoroscopia⁶².

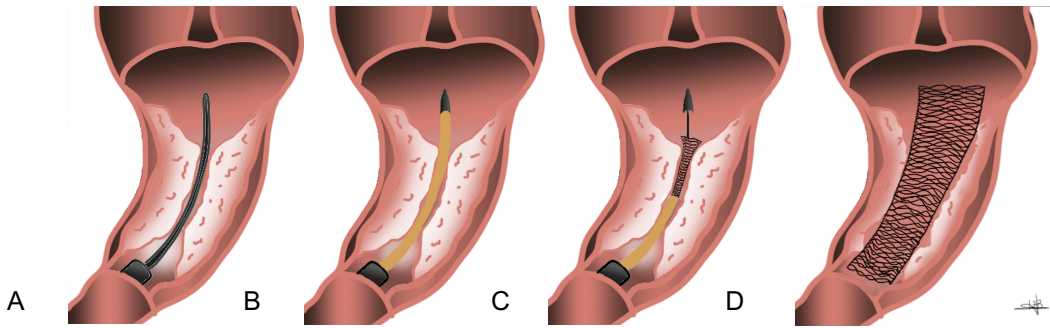


Figura 8. Pasos en la colocación del stent según la técnica TTS.

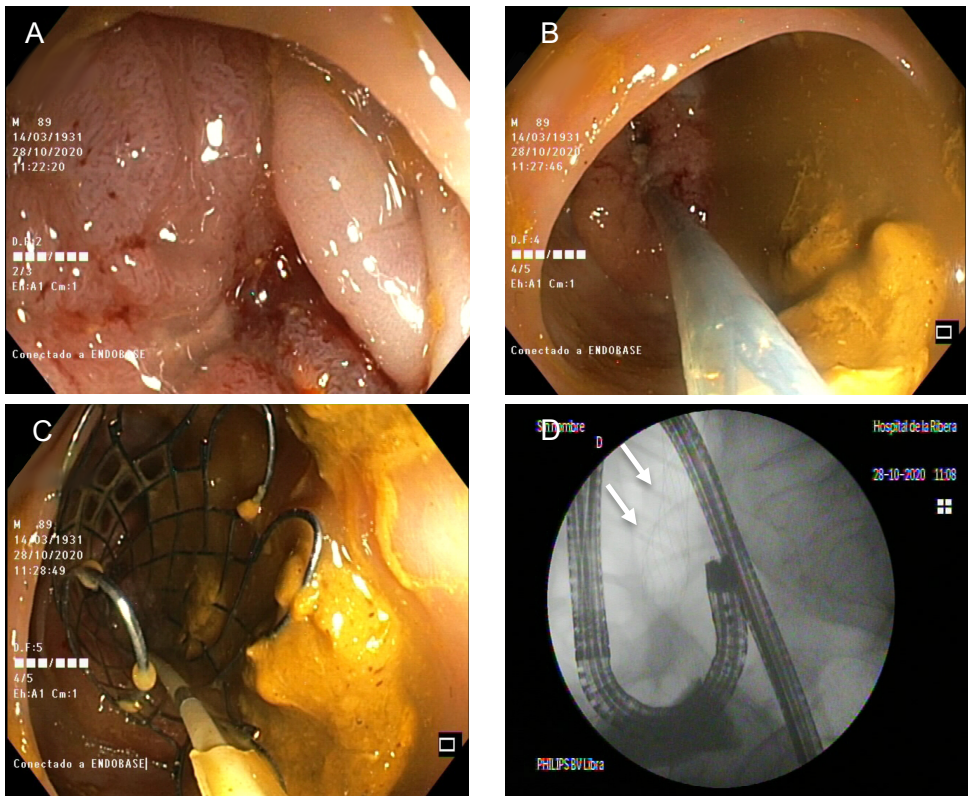


Figura 9. Imágenes que ilustran la colocación del stent según la técnica TTS. (A) Visualización de la neoplasia mediante el colonoscopio, (B) Canalización de la tumoración con alambre guía y vaina, (C) Despliegue del stent, (D) Comprobación del correcto despliegue del stent mediante fluoroscopia (flechas).

- Colocación del stent a través de guía (“over the [guide]wire”, OTW).

El stent se posiciona a través de una guía hidrofílica, sin pasar por el canal de trabajo del endoscopio. La prótesis se introduce a través de la guía controlando el despliegue mediante endoscopia y/o fluoroscopia⁶² (Figura 10).

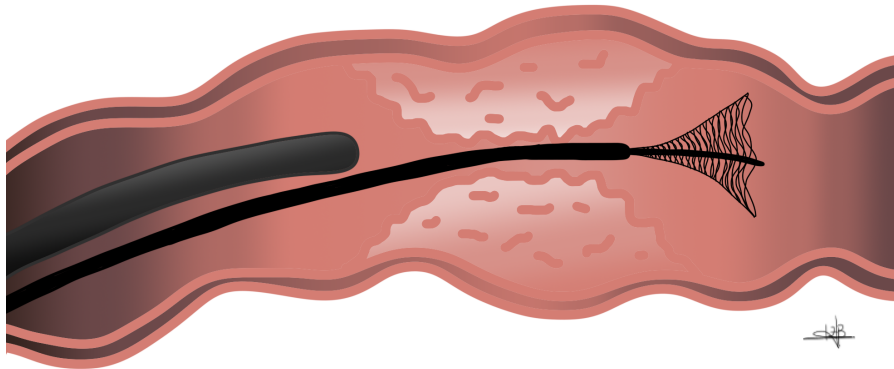


Figura 10. Colocación del stent según la técnica “over-the-wire” (OTW).

Este es el método empleado por los especialistas en radiología intervencionista. Con el paciente en decúbito lateral y bajo control fluoroscópico se introduce un catéter multipropósito junto con la guía hidrofílica, progresando la zona tumoral. La inyección simultánea a través del catéter de contraste, suero y aire permite la identificación de la estenosis tumoral. Se atraviesa la estenosis con la guía hidrofílica y el catéter multipropósito y, tras superar la lesión con ambos, se sustituye la guía hidrofílica por otra extrarrígida que permita mantener tutorizada la estenosis en el momento de la liberación del stent.

La colocación correcta del stent revela una “estenosis central” en la región del stent que atraviesa el tumor con unas marcas radiopacas en los extremos proximal y distal del stent (Figura 11). Si cualquiera de los extremos del stent no está acampanado o expandido, significa que el stent puede ser demasiado corto para

atravesar la estenosis y en tales casos, se puede utilizar un segundo o tercer stent de extremo a extremo con el primero para atravesar completamente la estenosis⁶².



Figura 11. Imagen de fluoroscopia en la que se objetiva la “estenosis central” del stent que indica su correcto posicionamiento.

Los stents diseñados para su colocación OTW poseen un dispositivo liberador de mayor diámetro que el canal de trabajo del endoscopio (22F) y únicamente se encuentran disponibles en una longitud de 100 cm, lo que permite el ajuste exacto de la prótesis al borde de la lesión, ya que no se acortan al expandirse¹²⁶⁻¹²⁸. Este tipo de stent se reserva generalmente para los pacientes cuyas estenosis se localizan en la parte distal del colon sigmoide a 20-30 cm del borde anal. El avance del catéter OTW más allá de este límite es difícil porque la fuerza para mover el stent se aplica lejos de la estenosis, al lado del ano⁹⁷.

La mayoría de los stents comercializados disponibles hoy en día se liberan mediante el sistema TTS, por su seguridad y efectividad¹²⁹.

1.4.6. Manejo post-procedimiento

Tras la colocación del stent en el colon izquierdo, es necesario que las heces se mantengan con una consistencia blanda para evitar la retención fecal dentro de la prótesis³¹. Para ello, se aconseja a los pacientes una dieta baja en residuos asociadas a polietilenglicol, cuya dosis deberá ser ajustada para cada paciente en particular, así como también evitar los alimentos con alto contenido de fibra, como frutas, verduras y granos enteros⁶².

Los pacientes con prótesis en el colon transversal o derecho pueden reanudar sus dietas normales, ya que las heces en estos lugares suelen ser líquidas⁶².

Además, se recomienda la realización de una radiografía de abdomen a las 48-72 horas tras el procedimiento de colocación del stent para evaluar su correcta expansión, la descompresión colónica proximal a la estenosis y la ausencia de complicaciones relacionadas con la técnica como la perforación⁸⁶ (Figura 12).

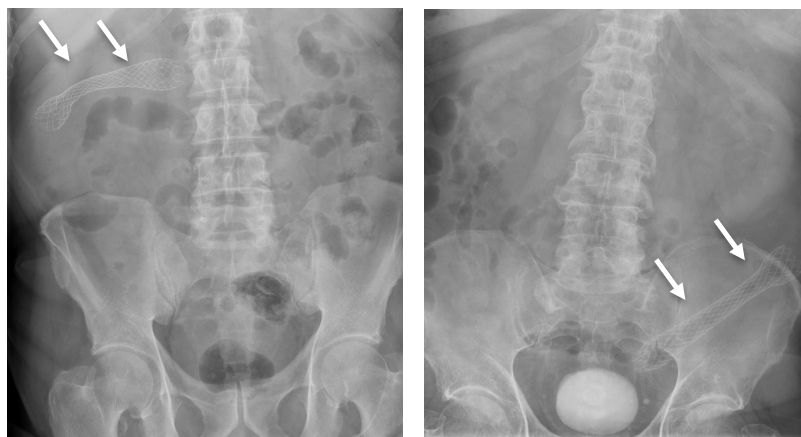


Figura 12. Radiografía de control tras colocación de stent de colon (flechas).

1.4.7. Éxito y eficacia del stent

El éxito técnico y clínico de los stents colónicos varía entre el 70% y el 95%^{49,79}. Sin embargo, no existe un consenso establecido para definir “éxito clínico” y cada uno de los autores de los diferentes ensayos clínicos utilizaron sus criterios propios de “éxito clínico” como: la colocación exitosa del stent⁷⁵, la resolución de los síntomas de obstrucción del colon¹³⁰, la tolerancia a la ingesta oral¹³¹ o el restablecimiento de la función intestinal¹³². No obstante, es posible que esta heterogeneidad en la definición pudiera afectar al resultado de los ensayos publicados.

Además, uno de los factores más importantes que pueden influir en la tasa de éxito técnico del stent colónico es la habilidad y la experiencia del endoscopista, por lo que se recomienda que ésta deba ser realizada o supervisada directamente por un endoscopista que pueda demostrar competencia en las técnicas de colonoscopia y fluoroscopia y que realice regularmente la colocación de stents en el colon³¹. La última guía ESGE, basándose en la literatura reciente, establece que la curva de aprendizaje necesaria para mejorar la tasa de éxito técnico y clínico requiere más de 20 procedimientos de stent colónico, con el fin de lograr un nivel adecuado de habilidad técnica y poder hacer frente a los desafiantes entornos de la colocación de stents colónicos de emergencia^{31,133,136,137}.

1.4.8. Complicaciones relacionadas con el stent

La colocación del stent colónico es un procedimiento relativamente seguro y efectivo, pero no está exento de riesgos y se asocia con posibles eventos adversos que pueden llegar a ser muy graves^{49,138}.

La tasa de complicaciones descrita en la literatura es del 20-30%. Las tasas más altas fueron descritas en ensayos clínicos y la mortalidad relacionada con su colocación es inferior al 4%^{67,103,105,139-141}.

Las complicaciones pueden clasificarse según¹⁴²:

- El **momento** de su diagnóstico:

- Tempranas: aquellas que aparecen en los primeros 30 días tras el procedimiento
- Tardías: aquellas que se diagnostican a partir del mes.

- La **gravedad**:

- Complicaciones menores: hemorragias, dolor, tenesmo e incontinencia fecal.
- Complicaciones mayores: obstrucción, migración de la endoprótesis y perforación intestinal.

1.4.8.1. Hemorragia

El sangrado inmediato tras el procedimiento es un evento relativamente frecuente, de carácter autolimitado en la mayoría de los casos, que puede aparecer por la irritación de la mucosa del colon por los extremos del stent, la friabilidad del tumor o la lesión que ocasiona la inserción de la guía a través de la estenosis tumoral.

El sangrado tardío se debe, en la mayor parte de los casos, a úlceras o erosiones en la mucosa del colon relacionadas con el procedimiento de colocación del stent¹⁴².

1.4.8.2. Dolor abdominal

El dolor abdominal provocado por la expansión del stent suele ser leve, puede prolongarse hasta cinco días y el uso de analgésicos no opioides suele ser suficiente, aunque pueden llegar a ser necesarios los analgésicos opiáceos en las primeras 48 a 72 h⁷⁹.

Es muy importante vigilar la evolución del dolor tras el procedimiento: un empeoramiento progresivo o la aparición de dolor abdominal no controlable con analgesia intravenosa debería hacernos sospechar la presencia de una complicación relacionada con la técnica, como podría ser la perforación relacionada con el stent. En casos de alta sospecha, resultará imprescindible la realización de una exploración física determinando la presencia de irritación peritoneal, asociada a pruebas de imagen como una radiografía de abdomen en bipedestación (incluyendo cúpulas diafragmáticas) o una TC abdomino-pélvica que permita descartar neumoperitoneo.

1.4.8.3. Obstrucción del stent

La permeabilidad media del stent en el entorno paliativo oscila entre 3 y 12 meses^{31,116,117,143-147} y se mantiene en el 80% de los pacientes hasta su muerte^{31,105,114,122,148-150}. La obstrucción del stent se debe a la oclusión de la prótesis por el sobrecrecimiento tumoral en sus extremos o en su interior, a través de las celdas de la malla que conforma el stent²⁴.

El tratamiento de elección en el caso del stent paliativo es la colocación de un nuevo stent a través del primero. Existen otros tratamientos endoscópicos como son la ablación tumoral con láser o la coagulación con plasma argón. En el caso de la obstrucción de un stent colocado como puente a la cirugía, se recomienda adelantar la cirugía definitiva¹⁰⁷.

1.4.8.4. Migración del stent

La migración ocurre en aproximadamente el 10% de los stents empleados como puente a la cirugía y en el 1% de los stents paliativos y generalmente tiene lugar durante la primera semana tras su inserción, aunque pueden debutar más tarde¹³⁹. Puede ser retrógrada o anterógrada (más común) y conducir a una nueva obstrucción intestinal^{81,147}.

Las causas más frecuentes de migración incluyen la colocación incorrecta de la prótesis, un diámetro del stent demasiado estrecho o pequeño, una longitud del stent demasiado corta, su empleo en una estenosis tumoral no obstructiva y la disminución de la estenosis por el tratamiento quimioterápico o radioterápico concomitante^{81,139,147}. La obstrucción por compresión extrínseca, la dilatación previa de la estenosis y el empleo de prótesis recubiertas favorecen la migración del stent.

En el caso del stent con intención paliativa, la migración puede tratarse con técnicas de sustitución de stents o de “*stent en stent*”^{151,152}. En cambio, en los pacientes con enfermedad curativa, propuestos para stent como puente a la cirugía, la migración del stent supondrá indicación de cirugía más temprana.

1.4.8.5. Perforación relacionada con el stent

1.4.8.5.1. Incidencia

La perforación es la complicación más grave tras la colocación del stent autoexpandible colorrectal. La incidencia de la perforación sintomática se encuentra entre el 3 y el 7,4% de los pacientes sometidos a la colocación del stent^{49,57,79-81,147,153-155}, mientras que la tasa de perforaciones silenciosas o no sintomáticas puede alcanzar el 14-55% en algunas series^{80,130,131,156}. Sin embargo, la verdadera

prevalencia de las microperforaciones o perforaciones silenciosas probablemente se encuentre subestimada ya que únicamente pueden ser diagnosticadas mediante el análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica^{56,62,103,147}.

En la literatura destacan cuatro ensayos clínicos randomizados europeos que tuvieron que ser suspendidos prematuramente por una alta tasa de perforación relacionada con el stent: 12,77%¹³⁰, 23%⁵⁶, 33,3%¹⁵⁶ y 54,54%¹⁵⁷.

1.4.8.5.2. Clasificación

Las perforaciones relacionadas con el stent pueden ser inmediatas o tardías, en función de si se alcanza su diagnóstico antes o después de los 30 primeros días tras su colocación. No obstante, la mayoría de las perforaciones se manifiestan en los primeros 7 días desde su colocación^{49,62,81,82,86}.

Teniendo en cuenta la sintomatología asociada, las perforaciones relacionadas con el stent pueden ser clínicas o silenciosas. Se consideran perforaciones *clínicas* a aquellas inmediatamente visibles durante la colonoscopia o sintomáticas, mientras que se consideran como perforaciones *silenciosas* a aquellas que cursan de manera asintomática y que se diagnostican únicamente mediante el examen de la pieza quirúrgica por el anatomopatólogo.

La perforación puede ocurrir en el área tumoral, por los intentos de paso del endoscopio a través del tumor, por la dilatación de la estenosis o por el paso de la guía; o en tejido sano, alejado de la neoplasia, como por ejemplo en el caso de la perforación cecal por excesiva insuflación de aire. En ocasiones es difícil definir con precisión si una perforación está directamente relacionada con la colocación del stent, por lo que varios autores han dejado constancia de la necesidad de una nomenclatura común y específica para clasificar las perforaciones relacionadas con el stent en

función del mecanismo de perforación. La más aceptada es la propuesta por Todd H. Baron, que clasificó a las perforaciones en 4 tipos⁶²:

1. Relacionadas con el mal posicionamiento del alambre guía o catéter,
2. Relacionadas con la dilatación de la estenosis, antes o después de la colocación del stent,
3. Inducidas directamente por la estructura del stent, subclasificadas a su vez como perforación local tumoral o no tumoral,
4. Causadas por la distensión colónica proximal, alejadas del sitio de colocación del stent, debido a una descompresión colónica inadecuada o a una excesiva insuflación de aire durante la colonoscopia.

1.4.8.5.3. Factores de riesgo

El riesgo de perforación relacionada con el stent está asociado con diferentes factores:

- Factores anatómicos:

La anatomía del paciente es un factor determinante en el grado de dificultad del procedimiento y repercute directamente en el éxito de su colocación. Las obstrucciones en regiones del colon tortuosas, anguladas o redundantes aumentan el riesgo de perforación, así como también la presencia de estenosis diverticulares concomitantes, especialmente en caso de inflamación diverticular asociada^{57,158,159}. De igual manera, la anatomía del colon izquierdo predispone a que los pliegues colónicos recubran los dos extremos del stent, lo que puede causar una tensión excesiva en los puntos de contacto y la consiguiente necrosis por presión^{57,159}.

- Factores relacionados con el tumor:

El grado de oclusión tumoral también influye determinantemente, especialmente en aquellas obstrucciones completas, en las que la manipulación con el catéter guía puede ocasionar en si misma la perforación^{31,57}. También se ha objetivado un mayor riesgo de perforación en estenosis más largas, debido a que ofrecen una mayor dificultad para franquearlas con la guía¹³⁰.

- Factores técnicos:

El paso crítico en la colocación del stent es el momento de la tutorización de la estenosis con el alambre guía, por lo que algunos autores recomiendan el uso de alambres de consistencia más blanda⁶². De hecho, no se recomienda el paso del endoscopio proximal a la estenosis a menos que sea absolutamente imprescindible¹⁵⁹.

Además, se ha demostrado científicamente que la dilatación de la estenosis, ya sea justo antes o después de la colocación del stent colónico, aumenta el riesgo de perforación colónica^{49,57,81,103,107,125,160,161}, sin obtener beneficios significativos de la dilatación con balón en el éxito técnico^{109,125} y el éxito clínico¹²⁵ de la colocación del stent.

Por otro lado, la experiencia de los endoscopistas se ha relacionado directamente con el riesgo de perforación según la curva de aprendizaje^{31,47,88,89,134-137}. Otros estudios sugieren que los endoscopistas con experiencia en técnicas pancreatobiliares tienen una tasa de éxito más alta y menos complicaciones debido a que las condiciones anatómicas y la complejidad de las estenosis pueden requerir técnicas y accesorios que se utilizan habitualmente durante la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)^{62,103}.

- Factores relacionados con el stent empleado:

Las propiedades mecánicas de los stents, como los alambres y los bordes, así como también la fuerza radial de la expansión del stent en su colocación son determinantes en el riesgo de perforación. También se ha demostrado que la colocación de más de un stent aumenta el riesgo de sufrir la perforación¹⁵⁹.

- Otros factores:

La terapia concomitante con corticoides, radioterapia, terapia láser o agentes quimioterápicos antiangiogénicos como el bevacizumab se han asociado con un mayor riesgo de perforación¹⁵⁹. La administración de bevacizumab se ha asociado con un claro aumento en el riesgo de perforación, de hasta 19,6 veces^{62,105,118,162}, mientras que la quimioterapia sin bevacizumab no se asocia con un incremento en el riesgo de perforación^{57,163,164}. Asimismo, también podría extenderse el aumento del riesgo de perforación a otros agentes antiangiogénicos más nuevos como aflibercept y regorafenib, debido a sus mecanismos terapéuticos muy similares³¹.

1.4.8.5.4. Manejo de la perforación relacionada con el stent

El diagnóstico clínico únicamente puede llevarse a cabo en las perforaciones sintomáticas. Se recomienda completar el estudio con TC abdomino-pélvico urgente en aquellos pacientes con síntomas compatibles con perforación intestinal. Las perforaciones identificadas durante el proceso de la colonoscopia no requerirán la realización de ninguna otra prueba de imagen para su diagnóstico y su visualización durante la colonoscopia es suficiente para indicar la intervención quirúrgica urgente (Figura 13).

Las perforaciones relacionadas con el stent clínicamente sintomáticas se asocian con una mortalidad del 50%^{31,100,105,108,113,157,165-168}, por lo que resulta imprescindible su diagnóstico precoz y su tratamiento quirúrgico.



Figura 13. TC abdomino-pélvico en el que se objetiva neumoperitoneo sugestivo de perforación relacionada con la colocación del stent metálico autoexpandible en colon sigmoide. A: corte axial, B: corte coronal, C: corte sagital.

1.4.9. Cambios anatomopatológicos relacionados con el stent

1.4.9.1. Cambios generales

En los últimos años, debido al aumento exponencial del empleo del stent como puente a la cirugía en la obstrucción maligna del colon, ha crecido el interés por los hallazgos anatomopatológicos colónicos que provoca su colocación.

A nivel macroscópico, se ha descrito la presencia de hendiduras del stent en el tejido tumoral ocasionadas por la compresión del mismo durante el despliegue del stent metálico asociados a cambios hiperplásicos en la mucosa de colon en contacto directo con el stent, dando lugar a una mucosa empedrada, con adoquines redondeados o romboidales, similar a la ocasionada por la enfermedad de Crohn, que coincide exactamente con la arquitectura de la malla de alambre del stent^{169,170} (Figura 14).

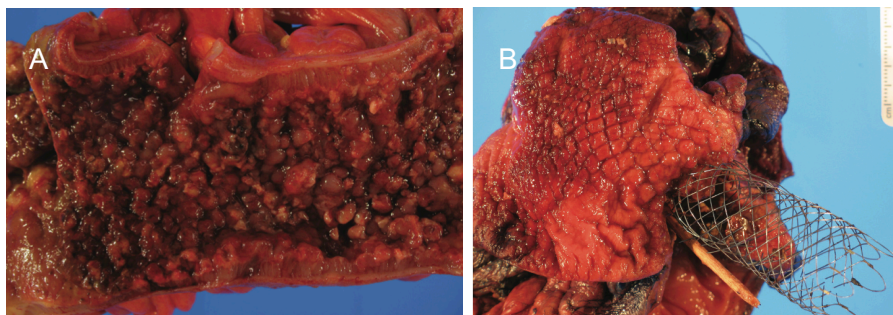


Figura 14. Mucosa empedrada, con adoquines (A) redondeados o (B) romboidales.
Imagen extraída de: Amini N, Haydel D, Reisian N, Sempa G, Chu J, Wang Q, Zhao G, Stamos MJ, Wu ML. Colorectal stents orient specimens and induce artifacts that mimic Crohn disease. Int J Surg Pathol. 2012 Apr;20(2):161-8.

Microscópicamente, estas hendiduras se observan como fisuras penetrantes extensas que se extienden hasta las capas submucosa y muscular, ocasionan inflamación y necrosis de las mismas y suelen dejar intacta la capa serosa^{154,171}. También se ha descrito la formación de pseudopólipos, distorsión arquitectónica de las criptas, inflamación rica en eosinófilos y estenosis en las áreas de colon en contacto con el stent metálico, todos ellos cambios que mimetizan a la enfermedad inflamatoria intestinal^{154,169} (Figura 15).

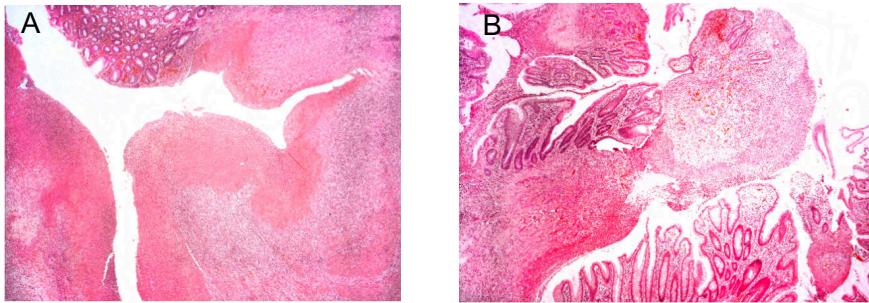


Figura 15. Cambios anatomopatológicos relacionados con la colocación del stent de colon. A. Úlceras fisuradas secundarias a la inserción del stent, imitando la enfermedad de Crohn; B. Pseudopólipos secundarios a la inserción del stent, simulando una enfermedad inflamatoria intestinal.

Imagen extraída de: Fryer E, Gorissen KJ, Wang LM, Guy R, Chetty R. Spectrum of histopathological changes encountered in stented colorectal carcinomas. Histopathology. 2015 Mar;66(4):480-4.

Por otro lado, también se han objetivado características anatomopatológicas que imitan el efecto de la terapia neoadyuvante, como son la fibrosis tumoral, la formación de depósitos de mucina y los agregados de células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño. La presencia de estos hallazgos podría dar lugar a una suposición errónea de respuesta a una terapia neoadyuvante no administrada, por lo que es importante remitir la muestra con el stent colocado in situ o informar al patólogo de su colocación previa¹⁵⁴. Cabe destacar que la presencia del stent de colon no es mencionado por los patólogos en la descripción de la pieza quirúrgica hasta en un 30% de los casos^{169,172} a pesar de la importancia fundamental de este factor, por lo

que el impacto real de la colocación del stent colónico probablemente este infraestimado¹⁷².

Además, los efectos de la colocación del stent en el propio tumor incluyen la formación de abscesos profundos, ulceraciones y necrosis tumoral en el área de la neoplasia^{154,172}, todo ello en contraposición con las áreas de colon sin contacto con la malla de alambre del stent, que son descritas como completamente normales^{154,169}.

Sabbagh¹⁷² fue el primer autor en analizar y describir las características anatomopatológicas de las piezas quirúrgicas tras la colocación del stent como puente a la cirugía en comparación con aquellos pacientes sometidos a la cirugía urgente y demostró una mayor tasa de ulceración tumoral (96% vs. 60%; $p < 0,0001$), ulceración peritumoral (68% vs. 0%; $p < 0,0001$), invasión perineural (60% vs. 20%; $p = 0,008$) e invasión de ganglios linfáticos (52% vs. 12%, $p = 0,005$), factores todos ellos asociados con una disminución de la supervivencia en el cáncer de colon.

Hay trabajos publicados que sugieren que la compresión mecánica de las células tumorales, por la expansión del stent en su inserción, inhibe su tasa de proliferación, induce la apoptosis y aumenta su potencial invasivo y metastásico¹⁷³⁻¹⁸³. Además, la compresión mecánica del stent sobre los vasos sanguíneos reduce la vascularización tumoral, ocasiona necrosis tumoral central y dificulta el suministro de agentes terapéuticos de la sangre en caso de ser administrados, pudiendo comprometer de este modo la eficacia de las quimioterapias^{179,184}.

Por ello, según la literatura publicada, es factible que los cambios anatomopatológicos asociados con la colocación del stent pudieran correlacionarse con un empeoramiento de los resultados oncológicos, incluso tras excluir a aquellos pacientes con perforación subyacente¹⁷².

1.4.9.2. Ganglios linfáticos

La precisión del estadio patológico es muy importante para orientar el tratamiento postoperatorio del CCR y una disección extensa de los ganglios linfáticos es uno de los factores decisivos para determinar correctamente el estadio tumoral. Las guías actuales sugieren que el número de ganglios linfáticos extraídos debe ser como mínimo 12 para asegurar la calidad oncológica de las piezas quirúrgicas^{40,64,185}. Por tanto, un factor de riesgo potencial para la recurrencia en pacientes con CCR es el número de ganglios linfáticos extraídos y analizados¹⁸⁶ y la presencia de ganglios linfáticos positivos es un factor pronóstico independiente tanto para la recidiva local como para la recidiva a distancia y la supervivencia relacionada con el cáncer¹⁸⁷⁻¹⁸⁹.

La mayoría de estudios publicados han demostrado que la cantidad de ganglios extraídos con la pieza quirúrgica en la cirugía de resección electiva tras la colocación del stent es significativamente mayor con respecto a la cirugía urgente, con diferencias estadísticamente significativas^{56,87,153,186,190-192}. Probablemente sea debido a que la cirugía urgente se lleva a cabo en el paciente obstruido, con las asas intestinales dilatadas y el edema e inflamación de los tejidos intraabdominales que dificultan la exposición del campo quirúrgico. No obstante, la mayor parte de los estudios comparativos entre stent como puente a la cirugía y cirugía urgente incluyen una cifra superior a 12 ganglios en ambos grupos, por lo que es probable que esta diferencia descrita entre ambos grupos no afecte al estadio patológico de los pacientes y tenga una implicación clínica limitada^{15,185}.

Sabbagh¹⁷² es el único autor que relacionó la colocación del stent como puente a la cirugía como factor de riesgo de invasión de ganglios linfáticos (52 vs. 12%, $p=0,005$), pero ningún otro estudio ha conseguido consolidar dicha afirmación^{56,186,190,191,193}.

1.4.9.3. Infiltración perineural y linfovascular (VELIPI)

La valoración concomitante de invasión perineural, invasión vascular e invasión linfática son denominadas colectivamente como *VELIPI*¹⁹⁴.

Recientes meta-análisis¹⁹⁵⁻¹⁹⁷ han demostrado que tanto la invasión perineural como la invasión linfovascular afectan negativamente al pronóstico a largo plazo del CCR^{172,187,188,198-200}. La presencia de estos hallazgos patológicos en las muestras quirúrgicas, incluso en pacientes sin compromiso ganglionar, ha demostrado ser un factor pronóstico independiente del estadio^{194,201-203} y su presencia se considera un indicador de menor tasa de supervivencia global y libre de enfermedad¹⁹⁵⁻¹⁹⁷ (Figura 16).

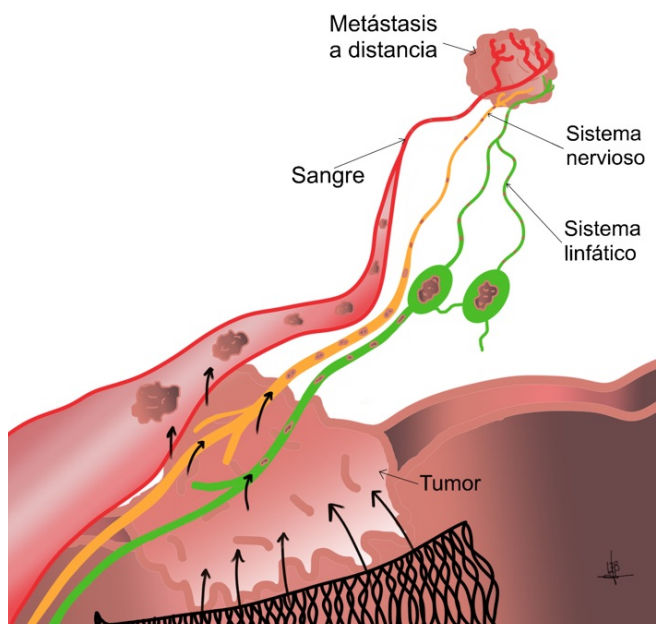


Figura 16. Invasión perineural (en amarillo), vascular (en rojo) y linfática (en verde) tras la colocación del stent metálico de colon.

1.4.9.3.1. Infiltración perineural

La invasión perineural es el proceso caracterizado por el paso de células tumorales viables al interior de las estructuras nerviosas, con extensión a lo largo de la vaina nerviosa, que infiltran y destruyen el axón de los haces nerviosos^{196,202,204,205}.

Para su diagnóstico es necesario la visualización del tumor en estrecha proximidad al nervio e involucrando al menos el 33% de su circunferencia o la infiltración de cualquiera de las tres capas de la vaina nerviosa (epineuro, perineuro y endoneuro)^{194,202,206,207} (Figura 17).

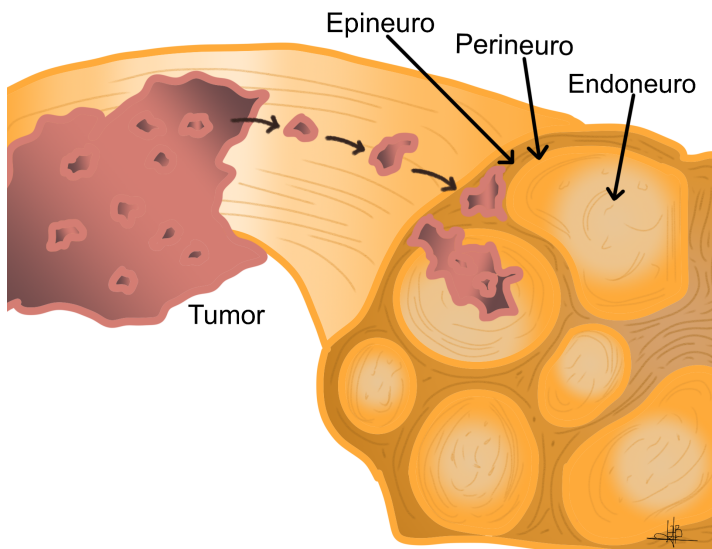


Figura 17. Esquema del proceso de invasión perineural.

En la pared del colon, los plexos nerviosos se ubican por debajo de la muscularis mucosa (plexo submucoso de Meissner) y entre la capa muscular circular y longitudinal del colon (plexo mientérico de Auerbach). El reconocimiento de la infiltración perineural en el colon no tiene reglas específicas en la práctica clínica de la

anatomía patológica¹⁹⁴, ni si debe hallarse intramural o extramural (por fuera de la muscularis propria), e incluso el manual de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)²⁰⁸ no especifica la capa del intestino donde la invasión perineural debe ser identificada, dado que su presencia es factor pronóstico independientemente de su localización¹⁹⁴.

La presencia de invasión perineural es un factor de mal pronóstico independiente y se ha asociado con una mayor tasa de recurrencia local, un tiempo de recurrencia más corto y una menor tasa de supervivencia^{196,203,209-215}. Liebig demostró que la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de los pacientes sin infiltración perineural era 4 veces más alta que la de los pacientes con infiltración perineural²⁰³ y un metaanálisis del año 2015 concluyó que los pacientes con CCR en estadio II e infiltración perineural tenían una supervivencia postoperatoria similar a la de los pacientes con CCR en estadio III¹⁹⁵. Por este motivo, la invasión perineural fue incorporada en la 7ª edición del Manual de Estadaje de la AJCC²¹⁶ y en la guía de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹⁸⁵ como factor de alto riesgo para el cual se debería valorar la indicación de terapia adyuvante. Además, el Colegio de Patólogos Americanos (CAP) también subrayó la importancia pronóstica de la invasión perineural y recomendó que se informara sobre la misma en todos los informes de piezas quirúrgicas de los pacientes con CCR desde el año 2009²¹⁷ (Figura 18).

También se ha demostrado que las tasas de invasión perineural son más altas en los pacientes con CCR en obstrucción en comparación con los no obstruidos^{200,211,218}. Este fenómeno de presión mecánica sobre el tumor, ejercido por la obstrucción intestinal, podría intensificarse por la expansión del stent durante su colocación. Esta hipótesis explicaría el hallazgo obtenido en varios estudios que señalan que la colocación del stent podría ser un posible factor de riesgo de invasión perineural^{172,187,188,198,199,200}, incluso la última actualización de la Guía ESGE en 2020 sugiere que el stent colónico podría promover la invasión perineural y aunque no se ha demostrado que ocasione peores resultados oncológicos, todavía no hay evidencia de calidad para demostrar este hecho^{31,172,187}.

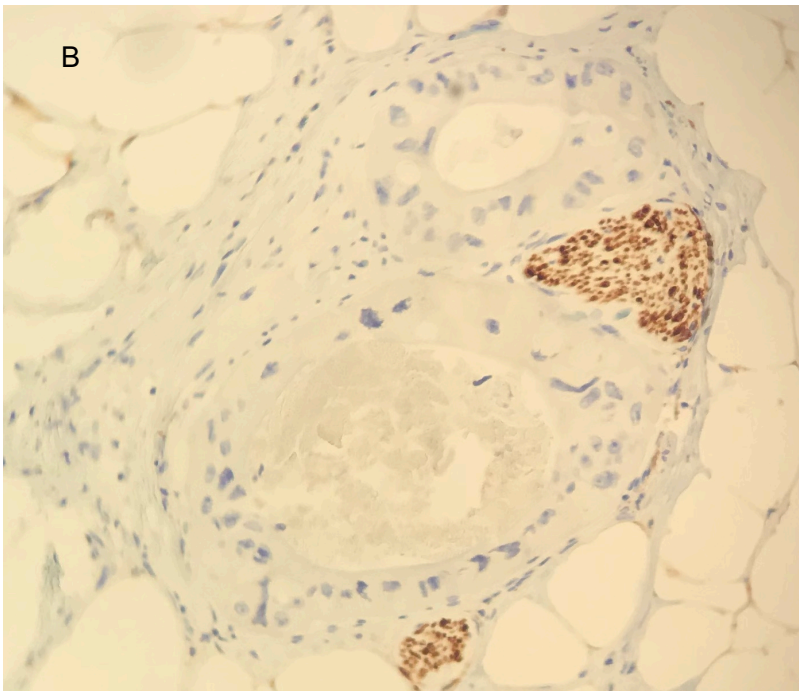
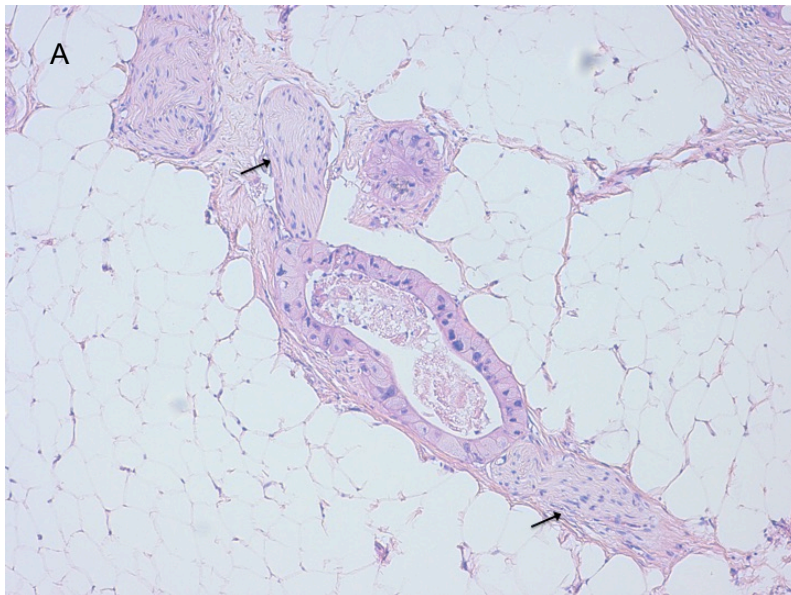


Figura 18. Invasión perineural en cáncer de colon. (A) Se observan glándulas neoplásicas que invaden un fascículo nervioso (tinción hematoxilina-eosina 20x), (B) inmunohistoquímica con S-100 que resalta el fascículo de nervio con invasión perineural.

1.4.9.3.2. Infiltración vascular

Se define como invasión vascular al paso de las células tumorales a los pequeños vasos sanguíneos cercanos al tumor. Para su diagnóstico es imprescindible la identificación de células tumorales en un espacio revestido por células endoteliales y una pared muscular, adyacente al tumor o interrumpida por el mismo y/o que contenga eritrocitos²¹⁹⁻²²² (Figura 19).

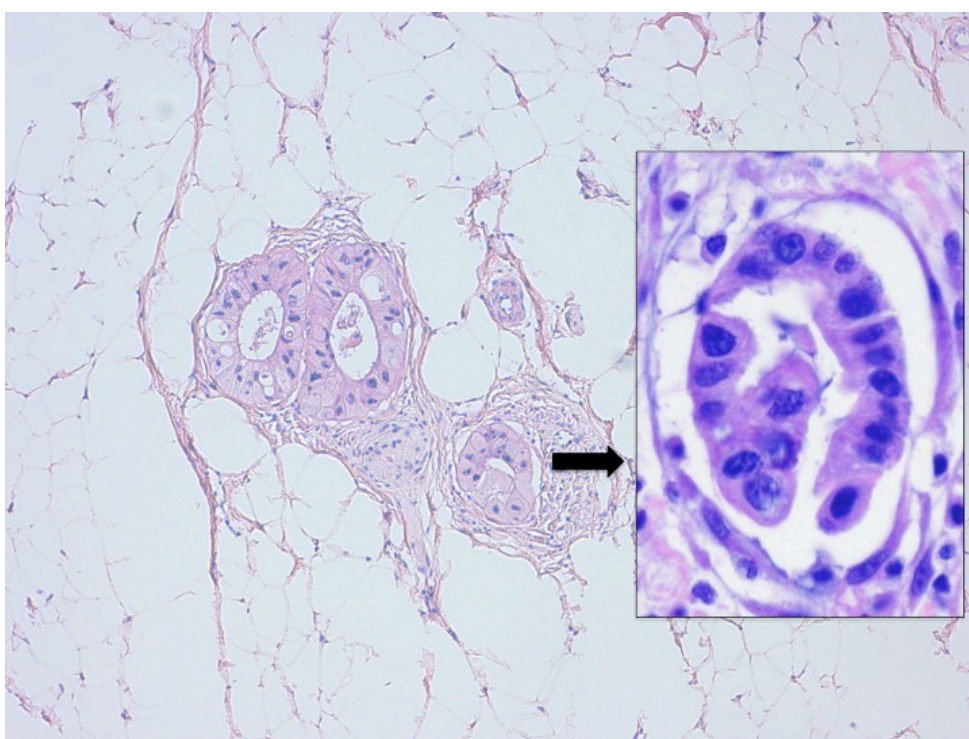


Figura 19. Émbolo neoplásico en espacio linfovascular (tinción hematoxilina-eosina 20x). A mayor aumento (60x) se identifica el revestimiento endotelial.

Se ha demostrado ampliamente que la invasión vascular en el CCR es un factor de mal pronóstico independientemente del estadio tumoral^{219,220,223-232}. En comparación con la invasión linfática, la invasión vascular tiene más probabilidades de

provocar metástasis en otros órganos a distancia^{230,235-238}, así como también se ha asociado con un aumento del riesgo de metástasis linfáticas²³⁹⁻²⁴¹. También se correlaciona positivamente con la recurrencia^{242,243} y los pacientes con invasión vascular presentaron menores tasas de supervivencia global, libre de enfermedad y específica de enfermedad^{197,203,218,219,221,222,237,242,244-252}.

De igual modo, la invasión vascular en el CCR en obstrucción se ha considerado un factor predictor independiente de supervivencia global y supervivencia específica de enfermedad²⁵³.

Hasta la fecha no existen estudios en la literatura que hayan evaluado la presencia de mayor tasa de invasión vascular en los pacientes con obstrucción intestinal sometidos a la colocación del stent metálico autoexpandible.

1.4.9.3.3. Infiltración linfática

Se considera invasión linfática al paso de las células tumorales a canales revestidos por endotelio inequívoco, pero que carecen de pared muscular y eritrocitos²¹⁹⁻²²².

El hallazgo anatomopatológico de invasión linfática se considera un factor independiente de mal pronóstico a largo plazo en el CCR y se relaciona con estadios tumorales mayores y pobre diferenciación tumoral, así como también con invasión de los ganglios linfáticos, metástasis a distancia, recurrencia de la enfermedad y menor tasa de supervivencia^{197,203,205,218,222,242,252-261}. En comparación con la invasión vascular, la invasión linfática tiene mayor tendencia a la diseminación a los ganglios linfáticos, así como también a la recurrencia locorregional^{262,263}.

De igual manera que en el caso de la invasión vascular, no hay estudios publicados en la literatura que hayan estudiado la asociación entre la invasión linfática y la colocación del stent de colon en el CCR.

1.4.10. Evidencia actual del impacto oncológico a largo plazo de la colocación del stent como puente a la cirugía

Existen numerosos estudios publicados en la literatura^{49,264-269}, incluidos algunos ensayos clínicos randomizados^{130,131,156,190}, revisiones sistemáticas^{28,81,136,147,270} y hasta 20 metaanálisis^{46,47,68,79,80,82-89,192,271-276} que han evaluado la seguridad, efectividad y eficacia de colocar un stent a corto plazo.

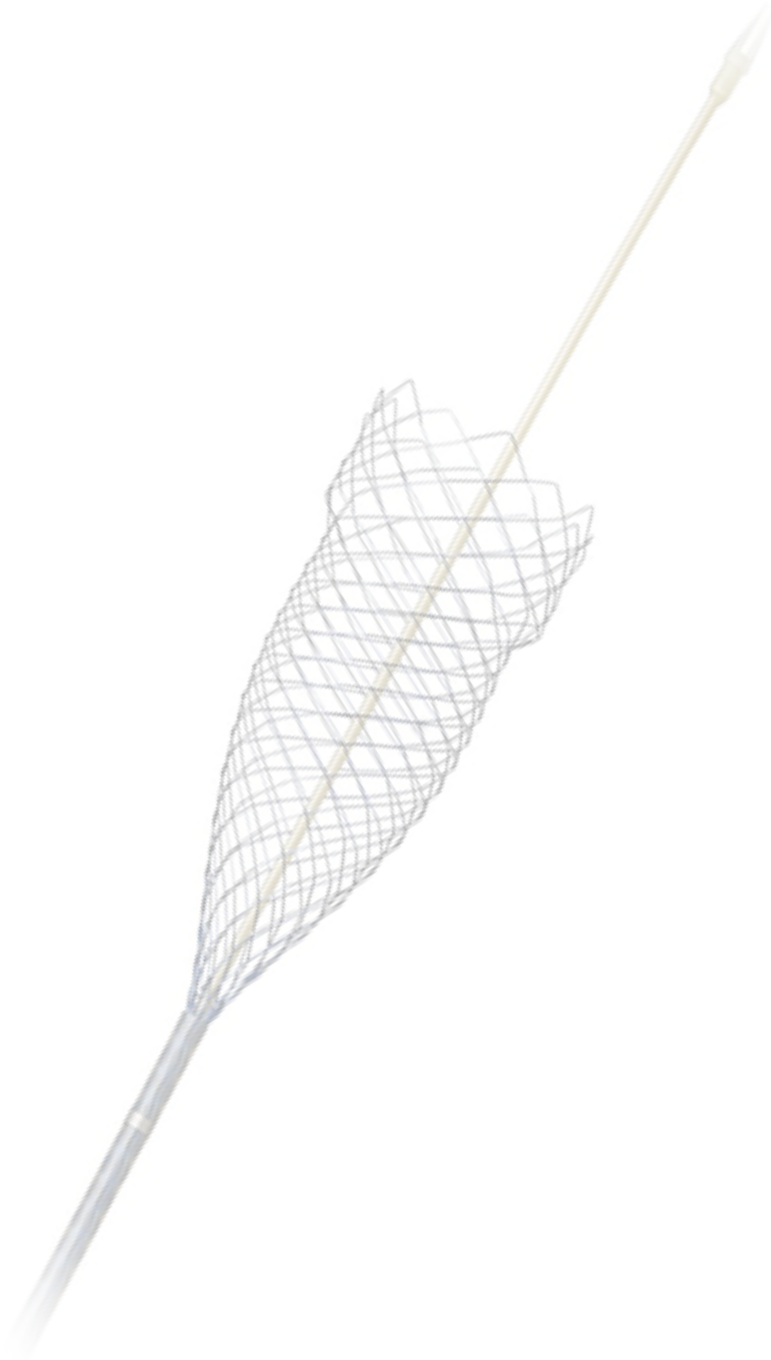
El uso del stent como puente a la cirugía en pacientes no paliativos está aceptado por el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (*National Institute for Health and Clinical Excellence*, NICE)⁶⁴ y por la Sociedad Mundial de Cirugía de Emergencia (*World Society of Emergency Surgery*, WSES)⁴⁰. Sin embargo, las últimas guías publicadas por la NCCN¹⁸⁵ del año 2019 y por la ESGE³¹ en el año 2020, no recomiendan el uso sistemático del stent como puente a la cirugía en pacientes candidatos a tratamiento curativo.

Diez metaanálisis en la literatura han estudiado los resultados oncológicos a largo plazo de la colocación del stent como puente a la cirugía versus cirugía urgente^{46,47,192,273-279}. En 2018, un metaanálisis de ocho ensayos clínicos randomizados demostró un mayor riesgo de recurrencia global en el grupo stent²⁷³ y, en 2019, un metaanálisis de siete ensayos clínicos randomizados demostró un mayor riesgo de recurrencia global (37 vs. 25,9%; RR: 1,425, IC95%: 1,002-2,028; p=0,049) y sistémica (25,3 vs. 15%; RR: 1,627; IC95%: 1,009-2,621; p=0,046) en el grupo de pacientes sometidos a la colocación del stent como puente a la cirugía, pero estos hallazgos no reflejaron un empeoramiento de la supervivencia libre de enfermedad ni de la supervivencia global a los 3 años²⁷⁴. Ningún metaanálisis ha conseguido

demostrar diferencias en cuanto a tasas de recurrencia locorregional, así como tampoco ningún metaanálisis ha conseguido hallar diferencias significativas en las tasas de supervivencia libre de enfermedad ni de supervivencia global a los 3 y 5 años^{46,47,192,273,222,279}.

La perforación relacionada con el stent es el evento adverso más severo y potencialmente mortal a corto plazo y, a pesar de que podría comprometer los resultados oncológicos a largo plazo, la evidencia actual es limitada y de poca calidad. Algunos autores estiman que la perforación colónica, tanto clínica como silenciosa, podría causar diseminación tumoral contigua y un aumento en la tasa de recurrencia locorregional y carcinomatosis peritoneal. Sin embargo, el impacto final en la supervivencia permanece poco claro, según la escasa literatura disponible actualmente^{57,154,280}.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



La colocación del stent como puente a la cirugía en pacientes con intención curativa no es una práctica completamente respaldada por la evidencia científica y cada vez surgen más estudios que apuntan a un posible impacto oncológico negativo en los pacientes sometidos a este procedimiento. Se ha demostrado que la colocación del stent provoca una mayor recidiva global y sistémica, pero no se ha evidenciado que ello repercuta en un empeoramiento en la supervivencia.

El propósito de nuestro estudio es analizar el impacto de la perforación relacionada con el stent y los cambios anatomopatológicos que ocasiona su colocación para determinar su influencia en los resultados oncológicos a largo plazo de los pacientes candidatos a tratamiento curativo.

La hipótesis de nuestra tesis doctoral es doble y sugiere, por una parte, que la perforación relacionada con el stent podría incrementar el riesgo de recurrencia de la enfermedad y comprometer la supervivencia global de los pacientes. Y, por otra parte, que la colocación del stent como puente a la cirugía podría favorecer la presencia de cambios anatomopatológicos como la infiltración perineural, vascular y linfática, que podrían comprometer la supervivencia de los pacientes.

A partir de estas hipótesis se llevaron a cabo dos revisiones sistemáticas y metaanálisis con los siguientes objetivos:

Metaanálisis 1

Objetivo principal

1. Evaluar la tasa de recurrencia global, locorregional y sistémica de la perforación relacionada con el stent como puente a la cirugía en los pacientes con neoplasia de colon en obstrucción candidatos a tratamiento curativo.

Objetivo secundario

2. Evaluar el impacto oncológico de la perforación relacionada con el stent en la supervivencia global a los 3 y 5 años.

Metaanálisis 2

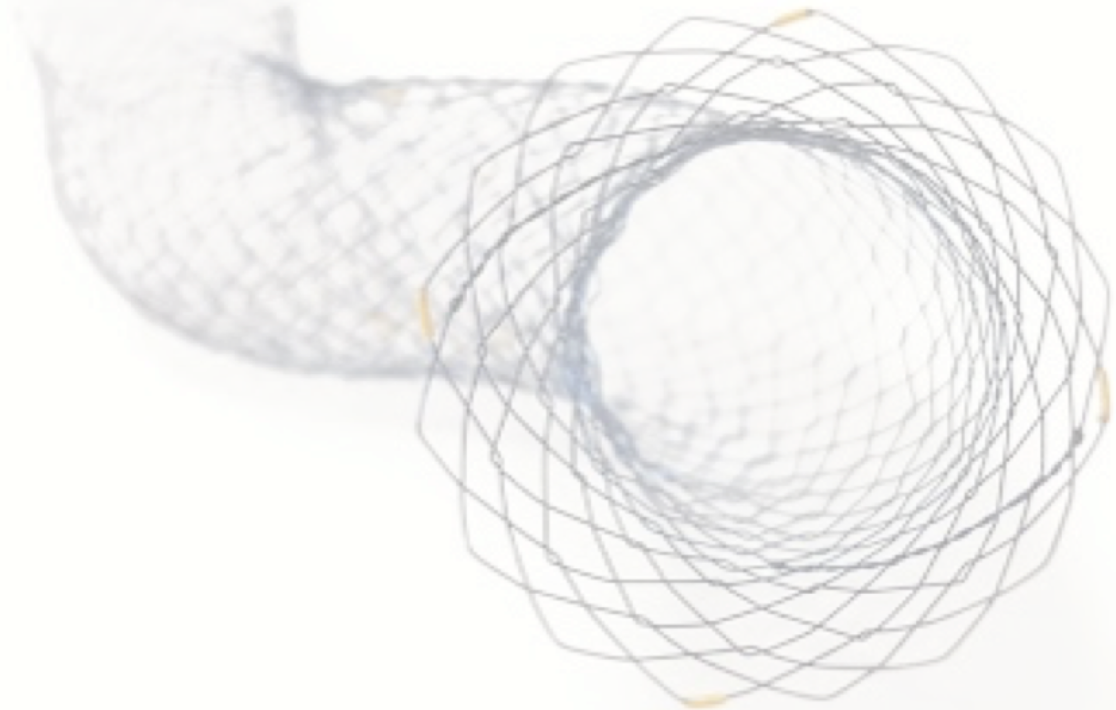
Objetivo principal

3. Evaluar la presencia de infiltración perineural, vascular y linfática en las piezas quirúrgicas tras la colocación del stent como puente a la cirugía en comparación con los pacientes sometidos a cirugía urgente, en el cáncer de colon en obstrucción candidatos a tratamiento curativo.

Objetivo secundario

4. Evaluar específicamente el impacto de la invasión perineural en las tasas de supervivencia global a los 5 años de los pacientes con neoplasia de colon en obstrucción.

2. MATERIAL Y MÉTODO



3.1. METAANÁLISIS 1

3.1.1. Estrategia de búsqueda y criterios de selección de los estudios

Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis según la metodología PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and MetaAnalysis*)²⁸¹. Para ello, se llevó a cabo una revisión bibliográfica de la literatura mediante la búsqueda en las siguientes bases de datos electrónicas: MEDLINE (PubMed), Cochrane Library *database*, OVID y ISRCTN *Registry*, estableciendo como límite temporal hasta septiembre de 2019. Se revisaron los posibles estudios que faltaban en las listas de referencias de los artículos incluidos y de las revisiones de la literatura. Para completar la búsqueda, también se utilizó la herramienta de PubMed "artículos relacionados". No se impusieron restricciones de idioma en ninguna de estas búsquedas. Las palabras clave utilizadas fueron: "*colon cancer*", "*colon obstruction*", "*stent*" y "*surgery*". La estrategia de búsqueda se muestra en la Tabla 1 para permitir la reproducción adecuada de este estudio (Tabla 1).

El estudio se registró en PROSPERO, con el siguiente número de registro: CRD42020152817.

La estrategia *PICOS* se utilizó para la construcción de la pregunta de investigación (Tabla 2).

#	Búsquedas	Resultados
#1	colon cancer	132.050
#2	colorectal cancer	231,133
#3	#1 OR #2	265,893
#4	obstruct*	326,536
#5	#1 AND #4	4,235
#6	#2 AND #4	5,439
#7	#3 AND #4	6,139
#8	stent	111.976
#9	bridge to surgery	22.588
#10	SBTS	214
#11	#8 OR #9 OR #10	135.347
#12	#3 AND #11	1.415
#13	#7 AND #11	1.067
#14	surgery	4.234.987
#15	#12 AND #14	1.399
#16	#13 AND #14	997
#17	perforation	90.768
#18	#1 AND #4	827
#19	#3 AND #12	356
#20	#3 AND #19	781
#21	#11 AND #18	49
#22	#7 AND #8	479

Tabla 1. Estrategia de búsqueda del metaanálisis 1. Búsqueda llevada a cabo en MedLine (PubMed) (fecha de búsqueda: 15/08/2019).

Elementos PICO	Palabras clave	Términos de búsqueda
P (Pacientes)	Pacientes con cancer de colon en obstrucción candidatos a tratamiento curativo	<i>Colon cancer</i> <i>Colorectal cancer</i> <i>Obstruction</i>
I (Intervención)	Colocación del stent como puente a la cirugía	<i>Stent</i> <i>Bridge to surgery</i> <i>SBTS</i>
C (Comparación)	Presencia o ausencia de perforación	<i>Perforation</i>
O (Outcomes/resultados)	Tasas de recurrencia y supervivencia	<i>Long-term outcomes</i> <i>Recurrence</i> <i>Survival</i>
S (Diseño del estudio)	Estudios de cohorte en humanos	

Tabla 2. Estrategia PICOS de los estudios incluidos en el metaanálisis 1.

3.1.2. Criterios de elegibilidad

3.1.2.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron en nuestro metaanálisis todos los estudios que cumplieran los siguientes criterios:

- artículos originales que compararan las tasas de recurrencia tras la colocación del stent colónico en pacientes con y sin perforación relacionada con el stent,
- que incluyeran únicamente pacientes con enfermedad potencialmente curable, definida como aquellas neoplasias de colon, metastásicas o no, subsidiarias de ser extirpadas quirúrgicamente en su totalidad, con márgenes quirúrgicos negativos en el examen microscópico,
- que expusieran claramente las variables evaluadas en esta revisión,
- con una mediana de seguimiento de al menos 2 años.

También se incluyeron aquellos trabajos que compararan las tasas de supervivencia en ambos grupos.

3.1.2.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron todos los artículos en los que no se informaba de los resultados de interés o en los que era imposible calcular los resultados a partir de los datos originales. También se excluyeron artículos irrelevantes, editoriales, cartas al editor, revisiones, estudios de cohortes de un solo brazo, informes de casos, resúmenes de conferencias, editoriales y opiniones de expertos. Cuando la misma serie de pacientes estuviera incluida en estudios diferentes, únicamente se incluyó la publicación más reciente con un tiempo de seguimiento mayor.

3.1.3. Variables analizadas

Las variables principales del estudio fueron las tasas de recurrencia global, locorregional y sistémica tras la colocación del stent como puente a la cirugía en pacientes con obstrucción maligna de colon, en función de la presencia o ausencia de perforación relacionada con el stent.

Consideramos recidiva locorregional a las recidivas anastomóticas y en el campo operatorio peritumoral, en el territorio linfático-mesentérico, retroperitoneales y peritoneales, englobando la carcinomatosis peritoneal, según la clasificación de Bowne²⁸² (Figura 20).

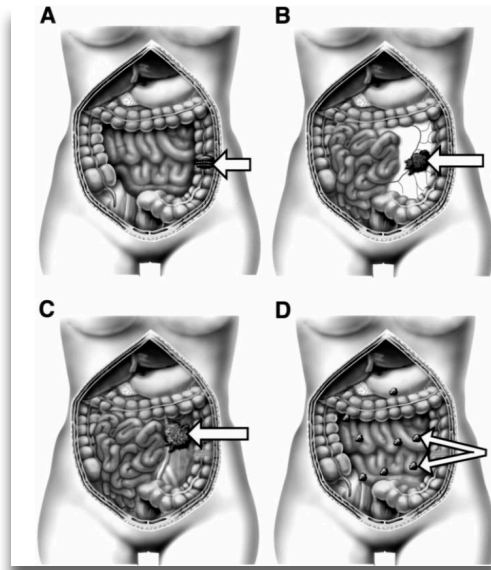


Figura 20. Clasificación de Bowne de la recidiva locorregional en el CCR.

Imagen extraída de: Bowne WB, Lee B, Wong WD, Ben-Porat L, Shia J, Cohen AM, Enker WE, Guillem JG, Paty PB, Weiser MR. Operative salvage for locoregional recurrent colon cancer after curative resection: an analysis of 100 cases. Dis Colon Rectum. 2005 May;48(5):897-909.

Las perforaciones fueron clasificadas como clínicas o silenciosas: se definieron como perforaciones clínicas aquellas inmediatamente visibles durante la colonoscopia o sintomáticas, que posteriormente fueron confirmadas intraoperatoriamente; mientras que se definieron como perforaciones silenciosas aquellas únicamente diagnosticadas por el anatomopatólogo durante el examen macroscópico o microscópico de la pieza quirúrgica.

Las variables secundarias fueron las tasas de supervivencia global a los 3 y 5 años.

3.1.4. Extracción de los datos

Dos evaluadores independientes (IB y ZB) extrajeron la información de los estudios incluidos y completaron una base de datos electrónica con la siguiente información: nombre del primer autor y año de publicación, país de origen, diseño del estudio, tipo de stent empleado, número de pacientes incluidos, edad media de los pacientes, porcentaje de varones, porcentaje de tumores localizados en colon izquierdo, estadio tumoral, mediana de seguimiento y toda la información relacionada con las variables definidas. Cualquier desacuerdo entre los revisores fue solucionado por un tercer autor.

3.1.5. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos

Para la evaluación de la calidad de los estudios no randomizados se utilizó la herramienta de *Riesgo de Sesgo en los Estudios de Intervenciones No Aleatorias (ROBINS-I)*²⁸³. Los dominios evaluados incluyeron la pre-intervención, durante la intervención, post-intervención y los sesgos generales de los estudios de cohorte. Todos estos criterios se clasificaron independientemente como riesgo de sesgo bajo,

moderado, alto o crítico. Se utilizó la herramienta "Robvis" para crear gráficos de riesgo de sesgo²⁸⁴ (Figura 21).

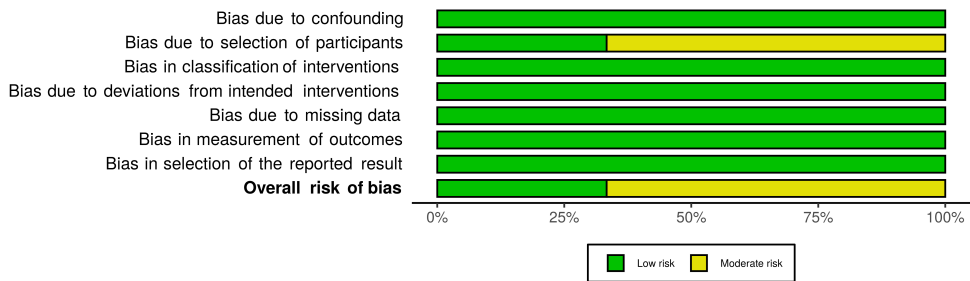


Figura 21. Estudios de cohorte evaluados mediante la herramienta de *Riesgo de Sesgo en los Estudios de Intervenciones No Aleatorias (ROBINS-I)*.

Para evaluar la calidad del único ensayo clínico aleatorio (ECA) incluido, se utilizó la herramienta de *Riesgo de Sesgo Cochrane (RoB 2.0)*²⁸⁵. Se basó en seis criterios: sesgo derivado del proceso de aleatorización, debido a las desviaciones de las intervenciones previstas, debido a la falta de datos de resultados, en la medición del resultado, en la selección del resultado informado y el sesgo general. Todos estos ámbitos se evaluaron como un riesgo de sesgo bajo, moderado, alto o crítico (Figura 22).

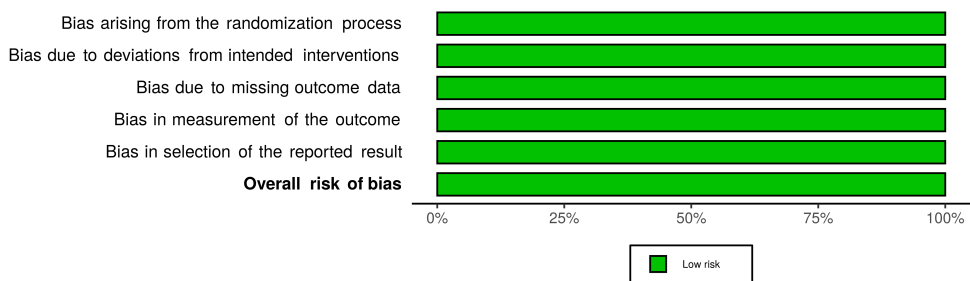


Figura 22. Ensayo clínico randomizado evaluado mediante la herramienta de *Riesgo de Sesgo Cochrane (RoB 2.0)*.

La calidad metodológica y el riesgo de sesgo de cada estudio incluido fueron evaluados por dos revisores y los desacuerdos en la interpretación se resolvieron por consenso.

3.1.6. Análisis estadístico

Se realizaron cinco metaanálisis separados para cada variable analizada: (1) recurrencia global, (2) recurrencia locorregional, (3) recurrencia sistémica, (4) tasa de supervivencia global a los 3 años y (5) tasa de supervivencia global a los 5 años.

Los datos se agruparon y se calculó la odds ratio con intervalos de confianza del 95% (IC95%). En todos los casos se empleó un modelo de efectos aleatorios para analizar los datos ya que éste tiene en cuenta la casi inevitable variación natural inherente entre los estudios, especialmente en el campo de la investigación quirúrgica²⁸⁶. La heterogeneidad estadística se evaluó mediante la prueba estadística Q de Cochran y las estadísticas de inconsistencia (I^2)²⁸⁷. Según las recomendaciones de la guía Cochrane, el valor de I^2 fue interpretado²⁸⁶:

- $I^2 = 0-40\%$: heterogeneidad insignificante,
- $I^2 = 30-60\%$: heterogeneidad moderada,
- $I^2 = 50-90\%$: heterogeneidad sustancial,
- $I^2 = 75-100\%$: heterogeneidad considerable.

La inspección visual de los gráficos en embudo y la prueba de Egger se utilizaron para examinar el sesgo de publicación²⁸⁸. Si el gráfico del embudo era asimétrico, realizamos la prueba de Egger. El sesgo de publicación fue estadísticamente significativo si el valor P de la prueba de Egger era $< 0,05$ y el gráfico en embudo era asimétrico. De otra manera, se consideró que el estudio no tenía sesgo de publicación. No realizamos ninguno de estos análisis en los metaanálisis de las tasas de recurrencia sistémica ni de supervivencia global a los 3 y 5 años porque incluyeron menos de 10 estudios.

El análisis estadístico se realizó con el software *Review Manager* (RevMan) Versión 5.3 Copenhagen.

3.2. METAANÁLISIS 2

3.2.1. Estrategia de búsqueda y criterios de selección de los estudios

Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis según la metodología PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and MetaAnalysis*)²⁸¹.

Se efectuó una búsqueda exhaustiva de literatura en las siguientes bases de datos: PubMed, Ovid, Cochrane Library *database* y ISCRTN *Registry* hasta el 18 de mayo de 2020, sin restricciones de idioma. Se realizaron búsquedas en las listas de referencias de los artículos incluidos y en las revisiones de la literatura para encontrar posibles estudios que faltaran. Para completar la búsqueda, también se utilizó la herramienta de PubMed "artículos relacionados".

Los principales términos de búsqueda fueron: "*perineural invasion*", "*neural invasion*", "*lymphovascular invasion*", "*colorectal cancer*", "*surgery*", "*obstruct**", "*stent*", "*bridge to surgery*", "*SBTS*". La estrategia de búsqueda se muestra en la Tabla 3 para permitir la reproducción adecuada de este estudio.

Registramos nuestro protocolo en PROSPERO con el siguiente número de registro: CRD4202018826.

La estrategia *PICOS* se utilizó para la construcción de la pregunta de investigación (Tabla 4).

#	Búsquedas	Resultados
#1	colon cancer	139.110
#2	colorectal cancer	241.219
#3	#1 OR #2	273.873
#4	obstruct*	346,081
#5	#1 AND #4	4.524
#6	#2 AND #4	5.603
#7	#3 AND #4	6.472
#8	stent	114.430
#9	bridge to surgery	22.761
#10	SBTS	219
#11	#8 OR #9 OR #10	135.995
#12	#3 AND #11	1.615
#13	#7 AND #11	1.103
#14	surgery	4.740.593
#15	#12 AND #14	1.474
#16	#13 AND #14	1.003
#17	perineural invasion	4.590
#18	neural invasion	7.807
#19	#17 OR #14	662
#20	#3 AND #19	781
#21	#11 AND #19	49
#22	lymphatic invasion	32.868
#23	vascular invasion	66.392
#24	lymphovascular invasion	5.739
#25	#22 OR #23 OR #24	96.580
#26	#19 OR #25	105.623
#27	#12 AND #26	39

Tabla 3. Estrategia de búsqueda del metaanálisis 2. Búsqueda llevada a cabo en MedLine (PubMed) (fecha de búsqueda: 18/05/2020).

Elementos PICO	Palabras clave	Términos de búsqueda
P (Pacientes)	Pacientes con cancer de colon en obstrucción candidatos a tratamiento curativo	<i>Colon cancer</i> <i>Colorectal cancer</i> <i>Obstruction</i>
I (Intervención)	Colocación del stent como Puente a la cirugía	<i>Stent</i> <i>Bridge to surgery</i> <i>SBTS</i>
C (Comparación)	Cirugía urgente	<i>Surgery</i>
O (Outcomes/resultados)	Tasas de invasion perineural, vascular y linfática	<i>Perineural</i> <i>Neural</i> <i>Vascular</i> <i>Lymphatic</i>
S (Diseño del estudio)	Estudios de cohorte en humanos	

Tabla 4. Estrategia PICOS de los estudios incluidos en el metaanálisis 2.

3.2.2. Criterios de elegibilidad

3.2.2.1. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- artículos originales que incluyeran pacientes con cáncer colorrectal obstructivo con diagnóstico clínico y radiológico,
- sometidos a la colocación del stent como puente a la cirugía o a cirugía urgente resectiva,
- que evaluaran las tasas de invasión perineural, vascular o linfática según el grupo de tratamiento,
- todos los pacientes con enfermedad potencialmente curable, definida como aquellas neoplasias de colon, metastásicas o no, subsidiarias de ser extirpadas quirúrgicamente en su totalidad, con márgenes quirúrgicos negativos en el examen microscópico.

Además, para evaluar el objetivo secundario, se incluyeron todos los artículos que estudiaban la supervivencia global en función de la presencia o ausencia de invasión perineural en pacientes con obstrucción maligna del colon.

3.2.2.2. Criterios de exclusión

No se incluyeron los artículos que no informaran sobre los resultados de interés o para los que era imposible calcular los resultados a partir de los datos originales. También se excluyeron artículos irrelevantes, editoriales, cartas al editor, revisiones, estudios de cohortes de un solo brazo, informes de casos, resúmenes de conferencias, editoriales y opiniones de expertos.

3.2.3. Variables analizadas

Las variables principales fueron las tasas de invasión perineural, vascular y linfática dependiendo de si los pacientes habían sido sometidos a la colocación del stent como puente a la cirugía o a cirugía urgente.

La variable secundaria fue la tasa de supervivencia global a los 5 años en los pacientes con cáncer de colon en obstrucción, dependiendo de la presencia o ausencia de invasión perineural.

3.2.4. Extracción de los datos

Los datos fueron extraídos independientemente por dos de los investigadores (IB y ZB) y se creó una hoja de datos. De cada artículo se extrajo la siguiente información: primer autor y año de publicación, diseño del estudio, origen del estudio, tipo de stent, tiempo transcurrido desde la colocación del stent hasta la cirugía, número de pacientes, edad media, índice de masa corporal media, localización del tumor, diferenciación del tumor, estadio del tumor, número medio de ganglios linfáticos cosechados, la administración de quimioterapia adyuvante y toda la información relacionada con las variables definidas. Las diferencias se resolvieron mediante la discusión con un tercer autor.

3.2.5. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos

Para la evaluación de la calidad se utilizó la herramienta de *Riesgo de Sesgo en los Estudios de Intervenciones No Aleatorias (ROBINS-I)*²⁸³.

Los ámbitos evaluados incluyeron la pre-intervención, durante la intervención, la post-intervención y los sesgos generales de los estudios de cohorte. Todos estos criterios se clasificaron independientemente como riesgo de sesgo bajo, moderado, alto o crítico. Se utilizó la herramienta Robvis para crear gráficos de riesgo de sesgo²⁸⁴ (Figura 23).

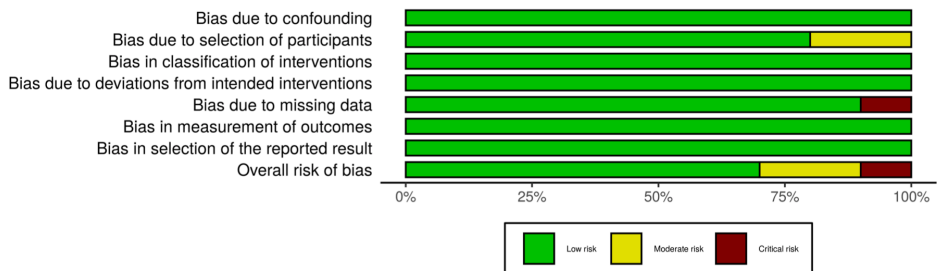


Figura 23. Estudios de cohorte evaluados mediante la herramienta de *Riesgo de Sesgo en los Estudios de Intervenciones No Aleatorias (ROBINS-I)*.

La calidad metodológica y el riesgo de sesgo de cada estudio incluido fueron juzgados y evaluados por dos revisores y los desacuerdos en la interpretación se resolvieron por consenso.

3.2.6. Análisis estadístico

Realizamos cuatro metaanálisis separados para cada variable: (1) invasión perineural, (2) invasión vascular, (3) invasión linfática y (4) supervivencia global a los 5 años dependiendo de la presencia o ausencia de infiltración perineural.

Las variables dicotómicas se evaluaron mediante un modelo de efectos aleatorios con el método de Mantel-Haenszel y los resultados agrupados se expresaron como odds ratio (OR)²⁸⁵.

Para los resultados de supervivencia, se calculó el HR con su IC del 95% a partir de la regresión de riesgos proporcionales de Cox y se agruparon mediante el método de la varianza inversa. Cuando no se disponía del HR, se estimó utilizando el método descrito por Tierney²⁸⁹ a través de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. En todos los casos, se empleó el modelo de efectos aleatorios para reducir al mínimo la variabilidad entre los estudios incluidos²⁸⁵.

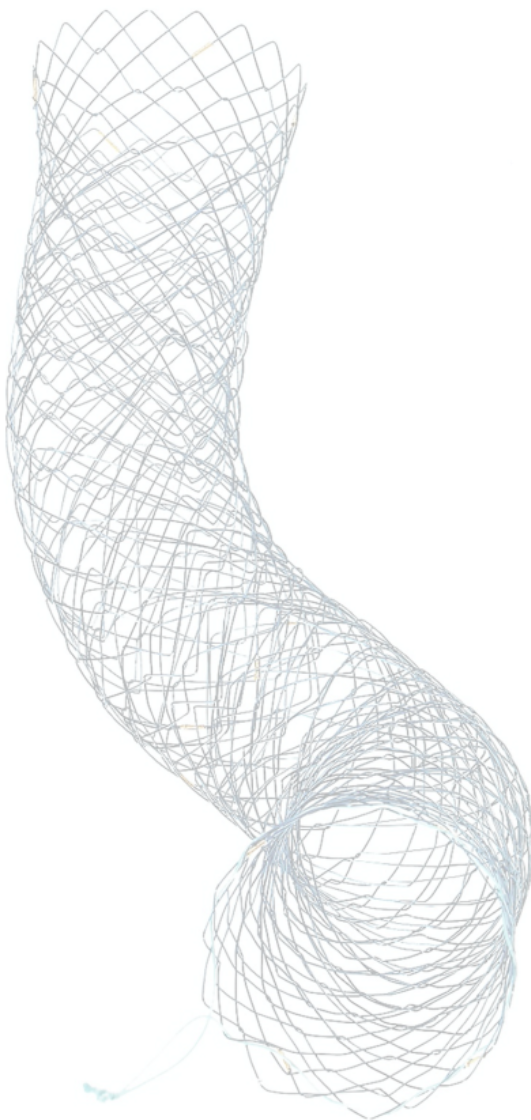
La heterogeneidad entre los estudios se evaluó mediante la estadística de Inconsistencia (I^2) y la prueba Q de Cochran²⁸⁷ y una diferencia significativa fue indicada por $p < 0,05$ ²⁹⁰. Según las recomendaciones de la guía Cochrane, el valor de I^2 fue interpretado²⁸⁶:

- $I^2 = 0-40\%$: heterogeneidad insignificante,
- $I^2 = 30-60\%$: heterogeneidad moderada,
- $I^2 = 50-90\%$: heterogeneidad sustancial,
- $I^2 = 75-100\%$: heterogeneidad considerable.

En caso de identificar heterogeneidad moderada, sustancial o considerable, se realizó un análisis de sensibilidad para el cual se investigó la influencia de cada artículo individual omitiendo cada estudio a su vez. El objetivo fue determinar si estos cambios tenían algún efecto en las estimaciones de los resultados combinados. No se realizó el examen del sesgo de publicación porque se incluyeron menos de 10 estudios en el metaanálisis.

El análisis estadístico se realizó con el software *Review Manager* (RevMan) Versión 5.3 Copenhagen.

3. RESULTADOS



4.1. METAANÁLISIS 1

4.1.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda inicial localizó un total de 3.373 estudios (479 en PubMed, 16 en Cochrane Library, 2.875 en Ovid y 4 en el registro ISRCTN). Tras la eliminación de 495 estudios duplicados, 2.878 artículos fueron evaluados por título y resumen. Además, 57 artículos fueron excluidos adicionalmente tras la lectura del texto completo. Finalmente, un total de 13 estudios fueron incluidos en el metaanálisis. Los detalles de la selección de los estudios se muestran en la Figura 24.

4.1.2. Características de los estudios incluidos

Las características de los estudios incluidos se resumieron en las Tablas 5 y 6. Se incluyeron trece estudios publicados entre 2013 y 2019, con un total de 950 pacientes^{55,56,153,187,189,291-298}. Uno de ellos fue un ensayo clínico randomizado, cuatro fueron estudios observacionales prospectivos y ocho fueron retrospectivos. Los estudios incluidos recogieron un total de 85 pacientes con perforación relacionada con el stent, lo que supuso una tasa de perforación del 8,9%: 49 fueron clínicas (5,2%) y 36 fueron silenciosas (3,8%).

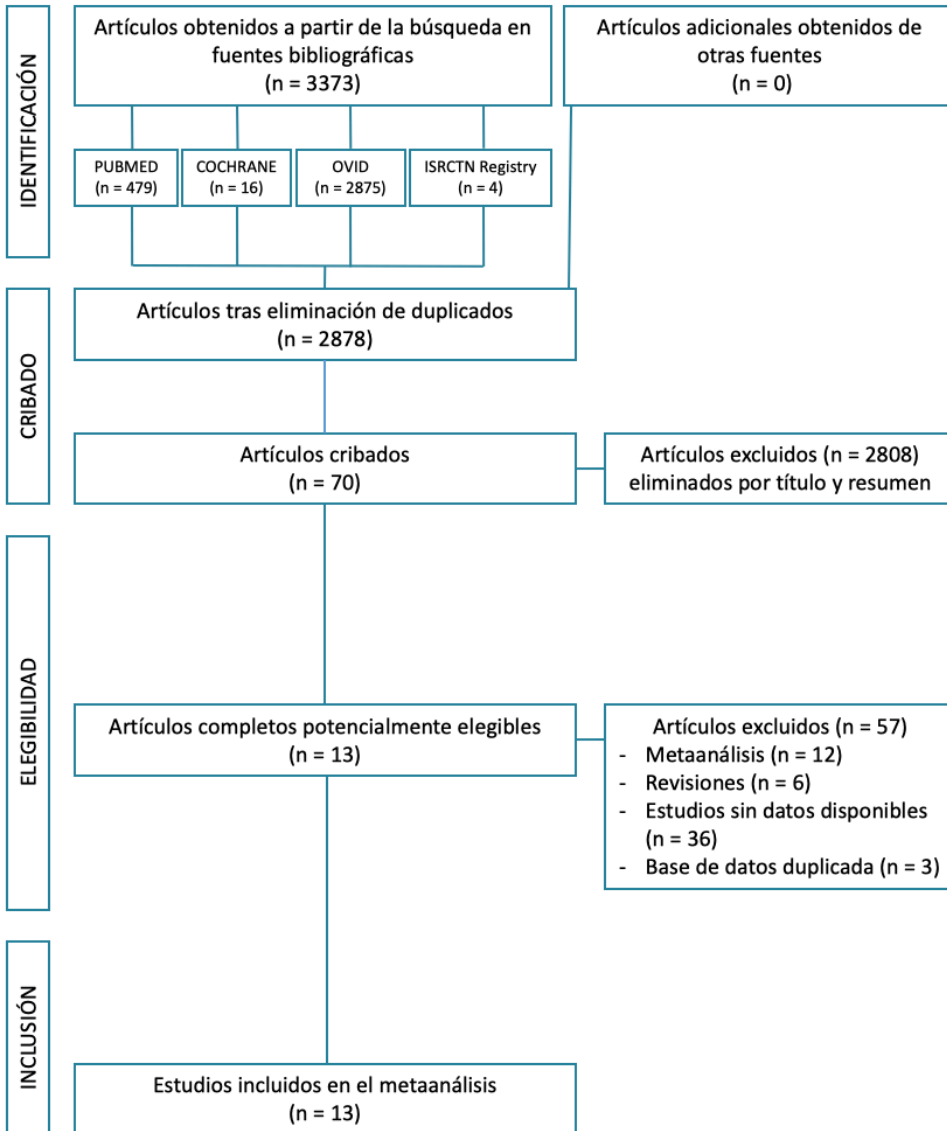


Figura 24. Diagrama de flujo de los estudios incluidos en el metaanálisis 1.

Autor y año	País de origen	Diseño	Tipo de stent	Intervalo stent-cirugía (días)	Número de pacientes	Edad (Mediana)	Varones n (%)	Localización en colon izquierdo n (%)	Estadio n (%)			
									I	II	III	IV
AMELUNG 2019 ¹⁵³	Países Bajos	R	N.E.	N.E.	222	72	124 (55,9)	222 (100)	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.
AVLUND 2017 ⁵⁵	Dinamarca	P	N.E.	20 (0-225)	123	70	67 (55)	197 (87)	1 (1)	62 (50)	40 (33)	20 (16)
FLOR 2017 ²⁹¹	España	P	Wallstent/Wallflex	14	27	72	15 (55,4)	27 (100)	1 (3,7)	13 (48,1)	10 (37)	3 (11,1)
GORISSEN 2013 ²⁹²	Gran Bretaña	P	Wallflex	18,9 (0-102)	62	70,6	36 (58)	62 (100)	5 (8)	37 (60)	20 (32)	0 (0)
KIM HJ 2013 ¹⁸⁷	Corea del Sur	R	N.E.	7*	25	61,6	15 (60)	25 (100)	0 (0)	11 (44)	9 (36)	5 (20)
KIM SJ 2015 ¹⁸⁹	Corea	R	Hanaro/Niti-S	N.E.	27	64,6	18 (66,7)	17 (63)	0 (0)	15 (55,6)	10 (37)	2 (7,4)
PARK 2016 ²⁹³	Corea	R	Hanaro/Niti-S/Wallflex	N.E.	67	68,6*	40 (60)	61 (91)	3 (4)	33 (50)	31 (46)	0 (0)
RIBEIRO 2016 ²⁹⁴	Portugal	R	N.E.	26,3 ± 15,1*	27	68,2*	17 (62,9)	27 (100)	2 (7,4)	22 (81,5)	3 (11,1)	0 (0)
RODRIGUES 2018 ²⁹⁵	Portugal	R	Hanaro	10 (7-17)	48	67	25 (52,1)	48 (100)	0 (0)	14 (29,1)	21 (43,8)	13 (27,1)
SLOOTHAAK 2014 ⁵⁶	Países Bajos	E.C.A.	Wallstent/Wallflex	5-14	26	67	12 (46)	26 (100)	0 (0)	10 (38,5)	15 (57,7)	1 (3,8)
VERSTOCKT 2017 ²⁹⁶	Bélgica	P	Wallstent/Wallflex	14*	97	70,6*	33 (34)	84 (86,6)	2 (2,1)	36 (37,1)	42 (43,3)	17 (17,5)
YANG 2019 ²⁹⁷	Corea	R	Hanaro/Niti-S/Wallflex	10,8*	182	65,2*	107 (58,8)	138 (75,8)	0 (0)	86 (47,3)	96 (52,7)	0 (0)
ZANGUI 2016 ²⁹⁸	Italia	R	Niti-S	N.E.	26	78	16 (61,5)	22 (80,8)	0 (0)	0 (0)	18 (69)	8 (30,8)

Tabla 5. Características de los estudios incluidos en el metaanálisis 1. P: prospectivo; R: retrospectivo; E.C.A.: ensayo clínico aleatorizado; N. E.: no especificado; *media

Autor y año	Número de pacientes	Pacientes con perforación relacionada con el stent								Pacientes sin perforación relacionada con el stent						Seguimiento (mediana en meses)
		Total de perforaciones n (%)	P.C.	P.S.	R.G. n (%)	R.L. n (%)	R.S. n (%)	S.G. 3 años n (%)	S.G. 5 años n (%)	Total de pacientes	R.G. n (%)	R.L. n (%)	R.S. n (%)	S.G. 3 años n (%)	S.G. 5 años n (%)	
AMELUNG 2019 ¹⁵³	222	17 (7,7)	8	9	9 (53)	3 (18)	N.E.	10 (61)	N.E.	205	83 (40,4)	23 (11)	N.E.	154 (75,1)	N.E.	42
AVLUND 2017 ⁵⁵	123	15 (12,2)	10	5	5 (33,3)	3 (20)	3 (20)	10 (66,7)	6 (40)	108	30 (27,8)	14 (12,9)	24 (22,2)	87 (80,5)	66 (61,1)	57,6*
FLOR 2017 ²⁹¹	27	3 (11,1)	3	N.E.	0 (0)	0 (0)	N.E.	N.E.	N.E.	20	5 (25)	5 (25)	N.E.	N.E.	N.E.	58*
GORISSEN 2013 ²⁹²	60	4 (6,7)	4	N.E.	2 (50)	2 (50)	0 (0)	N.E.	N.E.	55	17 (30,9)	12 (21,8)	16 (29)	N.E.	N.E.	32,4
KIM HJ 2013 ¹⁸⁷	20	1 (5)	1	N.E.	0 (0)	0 (0)	0 (0)	N.E.	N.E.	19	7 (36,8)	1 (5,3)	6 (31,6)	N.E.	N.E.	51
KIM SJ 2015 ¹⁸⁹	27	3 (11,1)	2	1	2 (66,7)	2 (66,6)	0 (0)	N.E.	N.E.	24	2 (8,3)	2 (8,3)	1 (4,2)	N.E.	N.E.	30
PARK 2016 ²⁹³	67	1 (1,5)	0	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	N.E.	N.E.	66	21 (31,8)	5 (7,6)	16 (24,2)	N.E.	N.E.	35,7
RIBEIRO 2016 ²⁹⁴	27	3 (11,1)	3	N.E.	1 (33,3)	N.E.	1 (33,3)	N.E.	N.E.	24	8 (33,3)	N.E.	8 (33,3)	N.E.	N.E.	41,8
RODRIGUES 2018 ²⁹⁵	48	3 (6,3)	3	N.E.	3 (100)	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	45	11 (24,4)	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	24
SLOOTHAAK 2014 ⁵⁶	26	6 (23,1)	3	3	5 (83,3)	3 (50)	2 (33,3)	2 (33,3)	N.E.	20	8 (40)	2 (10)	6 (30)	12 (60)	N.E.	41
VERSTOCKT 2017 ²⁹⁶	97	18 (18,6)	7	11	4 (22,2)	4 (22,2)	N.E.	12 (66,7)	8 (44,4)	79	12 (15,2)	12 (15,2)	N.E.	58 (73,4)	46 (58,2)	42
YANG 2019 ²⁹⁷	182	8 (4,4)	4	4	1 (12,5)	1 (12,5)	0 (0)	N.E.	N.E.	174	47 (27)	19 (10,9)	18 (10,3)	N.E.	N.E.	60,4
ZANGUI 2016 ²⁹⁸	24	3 (12,5)	1	2	3 (100)	3 (100)	0 (0)	N.E.	N.E.	21	14 (66,6)	4 (19)	10 (47,6)	N.E.	N.E.	24
Total	950	85 (8,9)	49 (5,2)	36 (3,8)	35 (41,2)	21 (26,6)	6 (13,6)	34 (65,4)	14 (48,3)	860	265 (30,8)	99 (12,5)	105 (20,5)	311 (74,8)	112 (58,6)	

Tabla 6. Resumen de las variables de interés de los estudios incluidos en el metaanálisis 1. P.C.: perforaciones clínicas; P.S.: perforaciones silenciosas; R.G.: recurrencia global; R.L.: recurrencia locorregional; R.S.: recurrencia sistémica; S.G. 3 años: supervivencia global a los 3 años; S.G. 5 años: supervivencia global a los 5 años; N. E.: no especificado; *media.

4.1.3. Resultados del metaanálisis

4.1.3.1. Resultados de la recurrencia global

Un total de 13 estudios^{55,56,153,187,189,291-298}, con 950 pacientes, evaluaron la tasa de recurrencia global de la enfermedad.

De los 85 pacientes con perforación relacionada con el stent, 35 desarrollaron recurrencia global de la enfermedad (41,2%) y 265 de los 860 pacientes sin perforación relacionada con el stent (30,8%) con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,04$) y sin heterogeneidad entre los estudios ($I^2=0\%$).

En los resultados agrupados de los 13 estudios, la perforación relacionada con el stent se asoció significativamente con un incremento en el riesgo de recurrencia global (OR: 1,70; IC95%: 1,02-2,84) (Figura 25).

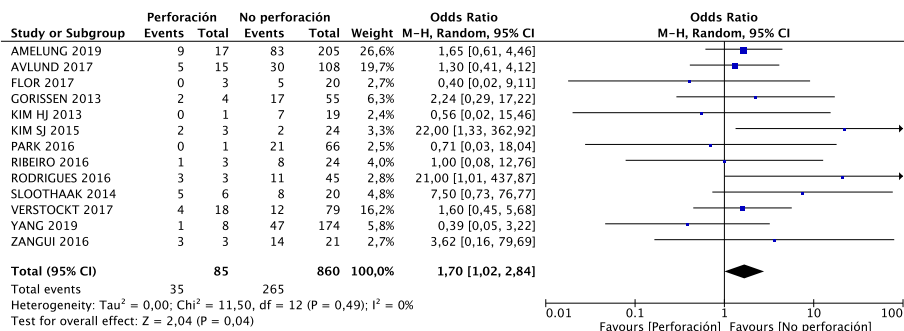


Figura 25. Forest plot de la recurrencia global, en función de la presencia o ausencia de perforación relacionada con el stent.

4.1.3.2. Resultados de la recurrencia locorregional

La recurrencia locorregional fue evaluada en 11 estudios^{55,56,153,187,189,291-293,296-298}, con un total de 870 pacientes.

La recurrencia locorregional tuvo lugar en el 26,6% de los pacientes con perforación relacionada con el stent (21 de 79 pacientes), frente al 12,5% de los pacientes sin perforación (99 de 791).

Los resultados de este metaanálisis hallaron un mayor riesgo de recurrencia locorregional cuando se produce la perforación, con diferencias estadísticamente significativas y sin heterogeneidad entre los estudios (OR: 2,41; IC95%; 1,33-4,34; $p=0,004$; $I^2=0\%$) (Figura 26).

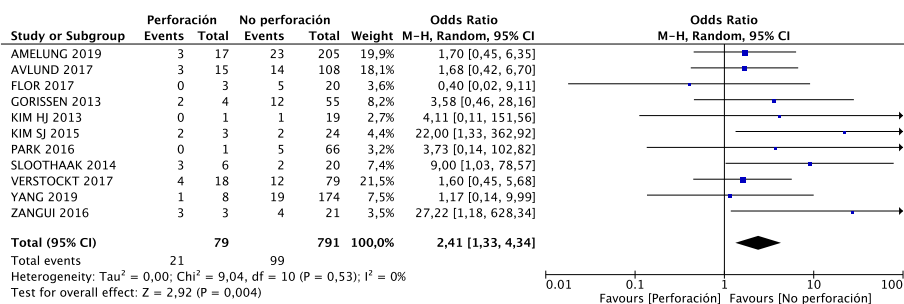


Figura 26. Forest plot de la recurrencia locorregional, en función de la presencia o ausencia de perforación relacionada con el stent.

4.1.3.3. Resultados de la recurrencia sistémica

Nueve artículos^{55,56,187,189,292-294,297,298} (555 pacientes) evaluaron la tasa de recurrencia sistémica en función de la presencia o ausencia de perforación.

La recurrencia sistémica se observó en 6 de los 44 pacientes del grupo de perforación relacionada con el stent (13,6%) frente a 105 de los 511 pacientes sin perforación (20,5%), sin diferencias estadísticamente significativas y sin heterogeneidad entre los estudios incluidos (OR: 0,77; IC95%: 0,35-1,7; $p=0,51$; $I^2=0\%$) (Figura 27).

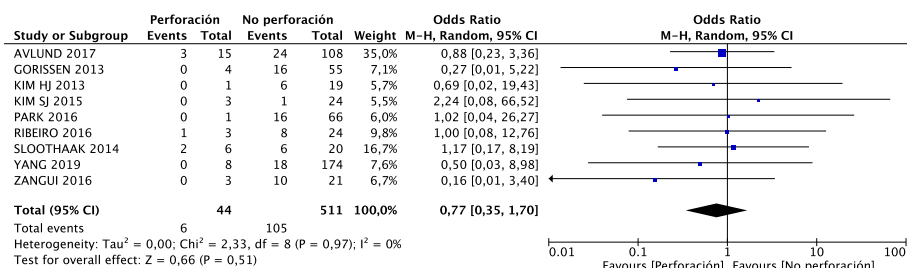


Figura 27. Forest plot de la recurrencia sistémica, en función de la presencia o ausencia de perforación relacionada con el stent.

4.1.3.4. Supervivencia global a los 3 años

Cuatro estudios^{55,56,153,296}, con un total de 468 pacientes, proporcionaron información sobre la tasa de supervivencia a los tres años.

El metaanálisis de los datos agrupados no mostró diferencias significativas en la tasa de supervivencia a los 3 años de los pacientes con o sin perforación

relacionada con el stent, sin heterogeneidad entre los estudios (65,4 vs. 74,8%, respectivamente; OR: 0,63, IC95%: 0,29-1,39; $p=0,25$; $I^2=27\%$) (Figura 28).

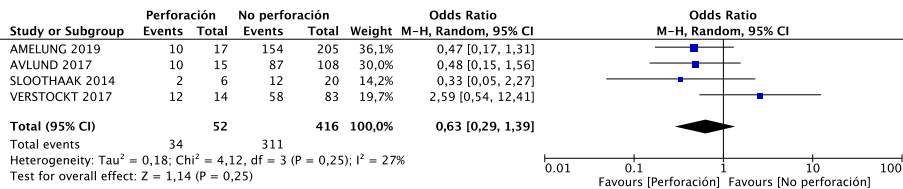


Figura 28. Forest plot de la supervivencia global a los 3 años, en función de la presencia o ausencia de perforación relacionada con el stent.

4.1.3.5. Supervivencia global a los 5 años

La supervivencia global a los 5 años fue evaluada en dos estudios^{55,296}, con un total de 220 pacientes.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos y sin heterogeneidad entre los estudios (48,3 vs. 58,6%; OR: 0,67; IC95%: 0,27-1,65; $p=0,38$; $I^2=24\%$) (Figura 29).

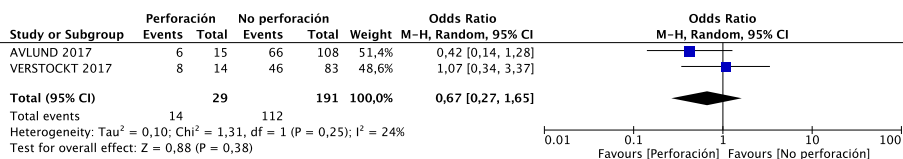


Figura 29. Forest plot de la supervivencia global a los 5 años, en función de la presencia o ausencia de perforación relacionada con el stent.

4.1.3.6. Sesgos de publicación

Los funnel plots de la recurrencia global y locorregional fueron simétricos en el examen visual por lo que se descartó la existencia de sesgos de publicación (Figuras 30 y 31).

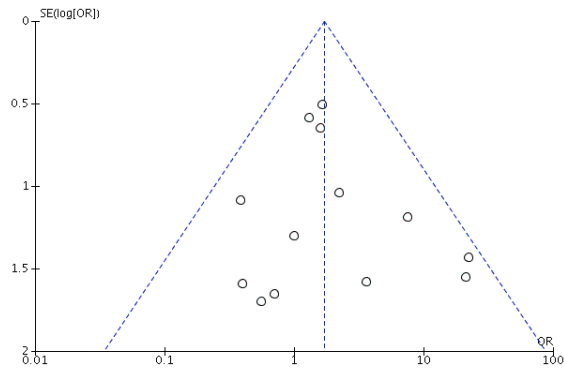


Figura 30. Funnel plot de la recurrencia global.

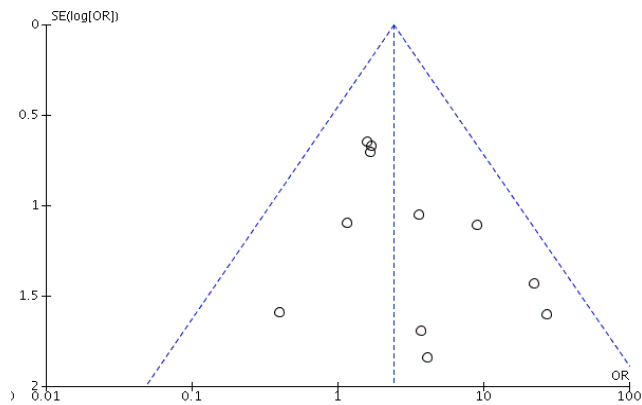


Figura 31. Funnel plot de la recurrencia locorregional.

4.2. METAANÁLISIS 2:

4.2.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda sistemática identificó 588 artículos potencialmente elegibles, de los cuales, 145 fueron excluidos por estar duplicados. De los 443 estudios restantes, 395 fueron eliminados por título y resumen. Tras la lectura del texto completo de los 48 artículos cribados, 10 estudios fueron incluidos finalmente en nuestro metaanálisis. La Figura 32 muestra el diagrama de flujo del procedimiento de selección de los estudios.

4.2.2. Características de los estudios incluidos

Se incluyeron en el análisis diez estudios^{187-189,198-200,204,297,299,300} publicados entre 2013 y 2020, con un total de 1.273 pacientes. Los diez estudios eran estudios de cohorte retrospectivos y no se identificaron ensayos aleatorios.

Las Tablas 7 y 8 muestra las características demográficas de los estudios incluidos. Todos los resultados evaluados se resumen en la Tabla 9.

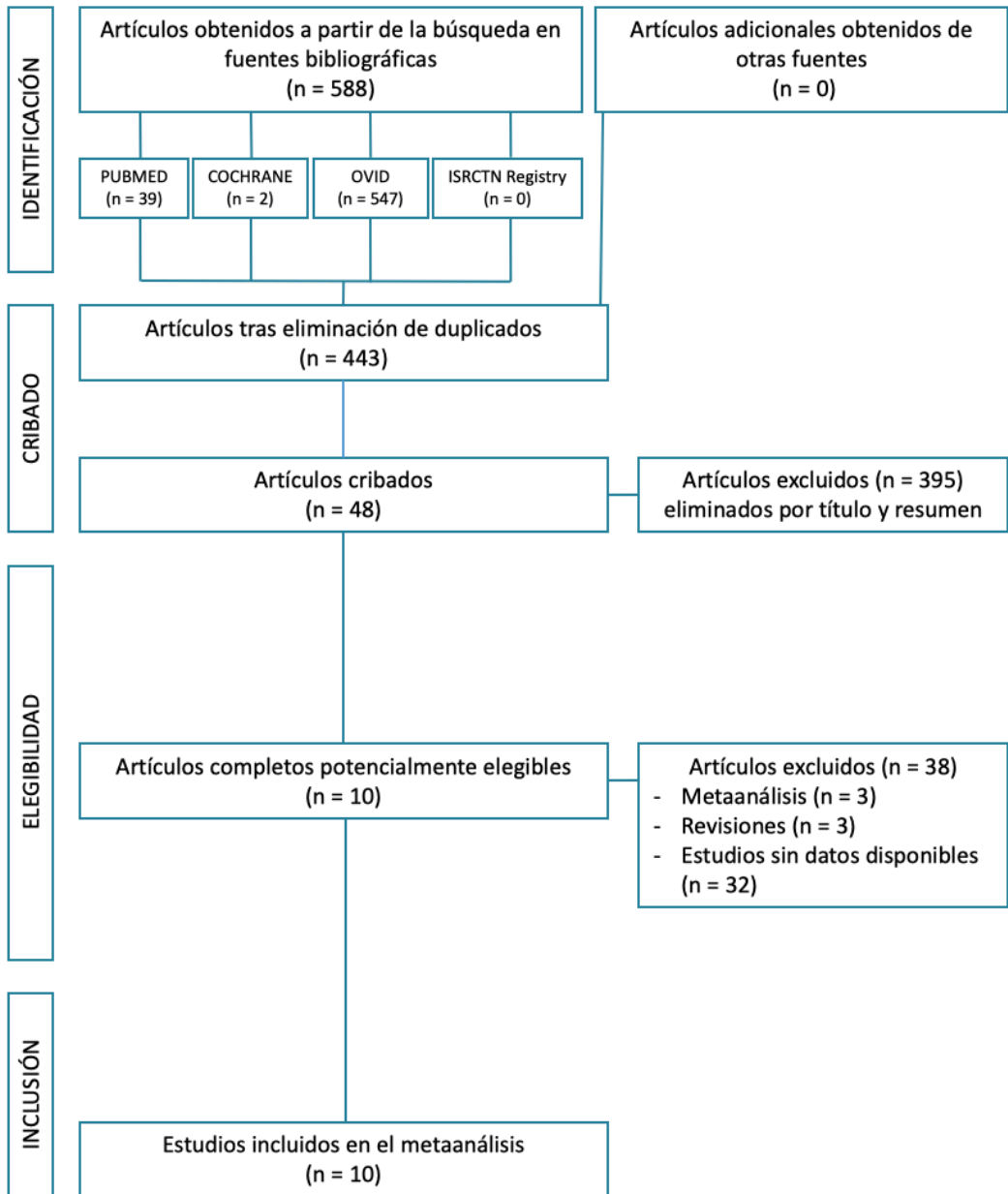


Figura 32. Diagrama de flujo de los estudios incluidos en el metaanálisis 2.

Primer autor y año	Diseño del estudio	Origen del estudio	Tipo de stent	Intervalo stent-cirugía (días)	Tratamiento	N total	Edad (media ± DE)	Varones n (%)	IMC (media ± DE)
CAO 2020 ²⁰⁴	R	China	Wilson Cook Wallflex	14,4 (2-41)*	Stent	43	62,2 ± 12,7	25 (58,1)	22,5 ± 3,1
					Cirugía	63	63,9 ± 12,4	39 (61,9)	22,5 ± 2,8
HARAGUCHI 2016 ¹⁹⁸	R	Japón	Wallflex	12,7 ± 4,8	Stent	22	67 ± 11	10 (45,5)	N.E.
					Cirugía	22	68 ± 10	7 (31,8)	N.E.
KANG 2018 ¹⁹⁹	R	Corea del Sur	N.E.	7 (5-13)*	Stent	226	64,4 ± 12,8	141 (62,4)	22,8 ± 3,1
					Cirugía	109	64,4 ± 14,8	70 (64,2)	22,8 ± 3,1
KIM 2013 ¹⁸⁷	R	Corea del Sur	N.E.	7	Stent	25	61,6 (46-80)*	15 (60)	N.E.
					Cirugía	70	61,7 (23-90)*	47 (62,7)	N.E.
KIM 2015 ¹⁸⁹	R	Corea del Sur	Hanaro stent Niti-S	N.E.	Stent	27	64,6 (57.8-71.5)*	18 (66,7)	N.E.
					Cirugía	29	70,7 (65,8-75,6)*	16 (55,2)	N.E.
KIM 2016 ¹⁸⁸	R	Corea del Sur	Hanaro stent Niti-S	N.E.	Stent	112	64,6 ± 12,9	54 (48,2)	22,8 ± 3,3
					Cirugía	56	64.5 ± 13.5	26 (46,4)	22,9 ± 2,7
KYE 2016 ²⁹⁹	R	Corea del Sur	N.E.	14	Stent	25	69,4 ± 9,9	14 (56)	21,2 ± 3,1
					Cirugía	49	70,8 ± 11,6	21 (42,9)	22,1 ± 3,1
SABBAGH 2013 ³⁰⁰	R	Francia	N.E.	N.E.	Stent	25	70 ± 13,5	11 (44)	N.E.
					Cirugía	25	75,1 ± 13,3	13 (52)	N.E.
WANG 2020 ²⁰⁰	R	China	N.E.	22,34	Stent	45	64,3 ± 13	25 (55,6)	22,9 ± 2,9
					Cirugía	47	68,4 ± 12,7	23 (48,9)	22,5 ± 3,7
YANG 2019 ²⁹⁷	R	Corea del Sur	Wallflex Hanaro stent Niti-S	10,8	Stent	182	65,2 ± 12,4	107(58,8)	22,7 ± 7,9
					Cirugía	71	63,9 ± 14,9	42 (59,2)	22,3 ± 3,4

Tabla 7. Características de los estudios incluidos en el metaanálisis 2 (primera parte). R: retrospectivo; P: prospectivo; N.E.: no especificado; IMC: índice de masa corporal; *mediana y rango intercuartílico.

Primer autor y año	Tratamiento	Localización tumoral n (%)			Diferenciación tumoral n (%)				Estadio tumoral n (%)				Nº ganglios (media ± DE)	QT adyuvante n (%)
		Colon derecho	Colon izquierdo	Recto	Alta	Moderada	Pobre	I	II	III	IV			
CAO 2020 ²⁰⁴	Stent	7 (16,3)	25 (58,1)	11 (25,6)	5 (11,6)	30 (69,8)	8 (18,6)	0	15 (34,9)	24 (55,9)	4 (9,3)	23,8 ± 10,4	20 (46,5)	
	Cirugía	23 (36,5)	31 (49,2)	9 (14,3)	7 (11,1)	42 (66,7)	14 (22,2)	0	23 (36,5)	33 (52,4)	7 (11,1)	20 ± 8,5	21 (33,3)	
HARAGUCHI 2016 ¹⁹⁸	Stent	1 (4,5)	20 (90,9)	1 (4,5)	N.E.	N.E.	N.E.	0	8 (36,4)	6 (27,3)	8 (36,4)	37,5 ± 23,2	N.E.	
	Cirugía	4 (18,2)	17 (77,3)	1 (4,5)	N.E.	N.E.	N.E.	0	7 (31,8)	7 (31,8)	8 (36,4)	22,9 ± 13,8	N.E.	
KANG 2018 ¹⁹⁹	Stent	0	193 (85,4)	33 (14,6)	215 (95,1)		11 (4,9)	0	97 (42,9)	129 (57,1)	0	35 (26,3-46)*	176 (77,9)	
	Cirugía	0	93 (85,3)	16 (14,7)	97 (89)		12 (11)	0	43 (39,4)	66 (60,6)	0	28 (23-46)*	76 (69,7)	
KIM 2013 ¹⁸⁷	Stent	0	18 (72)	7 (28)	0	21 (84)	4 (16)	0	11 (44)	9 (36)	5 (20)	28,9 (2-75)*	21 (84)	
	Cirugía	0	48 (64)	21 (36)	9 (12,9)	52 (74,3)	9 (12,9)	1 (1,3)	30 (42,9)	30 (42,9)	9 (12,9)	24,4 (4-92)*	46 (65,7)	
KIM 2015 ¹⁸⁹	Stent	10 (37)	17 (63)	0	N.E.	N.E.	N.E.	0	15 (55,6)	10 (37)	2 (7,4)	N.E.	15 (55,6)	
	Cirugía	13 (44,8)	16 (55,2)	0	N.E.	N.E.	N.E.	0	14 (48,3)	14 (48,3)	1 (3,4)	N.E.	16 (55,2)	
KIM 2016 ¹⁸⁸	Stent	0	112 (100)	0	105 (93,7)		7 (6,3)	0	59 (52,7)	53 (47,3)	0	N.E.	94 (83,9)	
	Cirugía	0	56 (100)	0	55 (98,2)		1 (1,8)	0	35 (62,5)	21 (37,5)	0	N.E.	44 (78,6)	
KYE 2016 ²⁹⁹	Stent	25 (100)	0	0	24 (96)		1 (4)	0	N.E.	N.E.	N.E.	32 ± 13,6	17 (68)	
	Cirugía	49 (100)	0	0	42 (85,7)		7 (14,3)	0	N.E.	N.E.	N.E.	21,9 ± 10,9	27 (55,1)	
SABBAGH 2013 ³⁰⁰	Stent	0	25 (100)	0	N.E.	N.E.	N.E.	0	8 (32)	10 (40)	7 (28)	22,5 ± 14,1	N.E.	
	Cirugía	0	25 (100)	0	N.E.	N.E.	N.E.	0	12 (48)	10 (40)	3 (12)	14,2 ± 8,3	N.E.	
WANG 2020 ²⁰⁰	Stent	12 (26,7)	33 (73,3)	0	1 (2,2)	32 (71,1)	12 (26,7)	0	17 (37,8)	23 (51,1)	5 (11,1)	16 (13-20)*	N.E.	
	Cirugía	22 (46,8)	25 (53,2)	0	0	34 (72,3)	13 (27,7)	0	27 (57,4)	17 (36,2)	3 (6,4)	17 (14-22)*	N.E.	
YANG 2019 ²⁹⁷	Stent	44 (24,2)	138 (75,8)	0	166 (91,2)		16 (8,8)	0	86 (47,3)	96 (52,7)	0	N.E.	53 (74,6)	
	Cirugía	29 (40,8)	42 (59,2)	0	62 (87,3)		9 (12,7)	0	37 (51,1)	34 (47,9)	0	N.E.	142 (78)	

Tabla 8. Características de los estudios incluidos en el metaanálisis 2 (segunda parte). N.E.: no especificado; DE: desviación estándar; QT: quimioterapia; *mediana y rango intercuartílico.

Primer autor y año	Tratamiento	N total	N invasión perineural n (%)	N invasión vascular n (%)	N invasión linfática n (%)	Supervivencia global a los 5 años en CCR en obstrucción n (%)																																																																																																																			
						Invasión perineural +	Invasión perineural -																																																																																																																		
CAO 2020 ²⁰⁴	Stent	43	17 (39,5)	9 (20,9)	N.E.	14 (29,8)	39 (66,1)																																																																																																																		
	Cirugía	63	30 (47,6)	21 (33,3)	N.E.			HARAGUCHI 2016 ¹⁹⁸	Stent	22	13 (59,1)	17 (77,3)	14 (63,6)	N.E.	N.E.	Cirugía	22	4 (18,2)	15 (68,2)	14 (63,6)	KANG 2018 ¹⁹⁹	Stent	226	115 (50,9)	60 (26,5)	132 (58,4)	N.E.	N.E.	Cirugía	109	30 (27,5)	20 (18,3)	54 (49,5)	KIM 2013 ¹⁸⁷	Stent	25	19 (76)	N.E.	15 (60)	34 (61,8)	28 (70)	Cirugía	70	36 (51,4)	N.E.	46 (65,7)	KIM 2015 ¹⁸⁹	Stent	112	40 (35,7)	7 (6,3)	54 (48,2)	N.E.	N.E.	Cirugía	56	10 (17,9)	0	21 (37,5)	KIM 2016 ¹⁸⁸	Stent	27	12 (44,4)	N.E.	4 (14,8)	N.E.	N.E.	Cirugía	29	9 (31)	N.E.	5 (17,2)	KYE 2016 ²⁹⁹	Stent	25	6 (24)	1 (4)	16 (64)	13 (59,1)	43 (86)	Cirugía	49	16 (32,7)	9 (18,4)	29 (59,2)	SABBAGH 2013 ³⁰⁰	Stent	25	15 (60)	8 (32)	13 (52)	N.E.	N.E.	Cirugía	25	5 (20)	4 (16)	3 (12)	WANG 2020 ²⁰⁰	Stent	45	14 (31,1)	N.E.	15 (33,3)	N.E.	N.E.	Cirugía	47	13 (27,7)	N.E.	12 (25,5)	YANG 2019 ²⁹⁷	Stent	182	N.E.	N.E.	64 (35,2)	N.E.	N.E.	Cirugía	71
HARAGUCHI 2016 ¹⁹⁸	Stent	22	13 (59,1)	17 (77,3)	14 (63,6)	N.E.	N.E.																																																																																																																		
	Cirugía	22	4 (18,2)	15 (68,2)	14 (63,6)			KANG 2018 ¹⁹⁹	Stent	226	115 (50,9)	60 (26,5)	132 (58,4)	N.E.	N.E.	Cirugía	109	30 (27,5)	20 (18,3)	54 (49,5)	KIM 2013 ¹⁸⁷	Stent	25	19 (76)	N.E.	15 (60)	34 (61,8)	28 (70)	Cirugía	70	36 (51,4)	N.E.	46 (65,7)	KIM 2015 ¹⁸⁹	Stent	112	40 (35,7)	7 (6,3)	54 (48,2)	N.E.	N.E.	Cirugía	56	10 (17,9)	0	21 (37,5)	KIM 2016 ¹⁸⁸	Stent	27	12 (44,4)	N.E.	4 (14,8)	N.E.	N.E.	Cirugía	29	9 (31)	N.E.	5 (17,2)	KYE 2016 ²⁹⁹	Stent	25	6 (24)	1 (4)	16 (64)	13 (59,1)	43 (86)	Cirugía	49	16 (32,7)	9 (18,4)	29 (59,2)	SABBAGH 2013 ³⁰⁰	Stent	25	15 (60)	8 (32)	13 (52)	N.E.	N.E.	Cirugía	25	5 (20)	4 (16)	3 (12)	WANG 2020 ²⁰⁰	Stent	45	14 (31,1)	N.E.	15 (33,3)	N.E.	N.E.	Cirugía	47	13 (27,7)	N.E.	12 (25,5)	YANG 2019 ²⁹⁷	Stent	182	N.E.	N.E.	64 (35,2)	N.E.	N.E.	Cirugía	71	N.E.	N.E.	17 (23,9)										
KANG 2018 ¹⁹⁹	Stent	226	115 (50,9)	60 (26,5)	132 (58,4)	N.E.	N.E.																																																																																																																		
	Cirugía	109	30 (27,5)	20 (18,3)	54 (49,5)			KIM 2013 ¹⁸⁷	Stent	25	19 (76)	N.E.	15 (60)	34 (61,8)	28 (70)	Cirugía	70	36 (51,4)	N.E.	46 (65,7)	KIM 2015 ¹⁸⁹	Stent	112	40 (35,7)	7 (6,3)	54 (48,2)	N.E.	N.E.	Cirugía	56	10 (17,9)	0	21 (37,5)	KIM 2016 ¹⁸⁸	Stent	27	12 (44,4)	N.E.	4 (14,8)	N.E.	N.E.	Cirugía	29	9 (31)	N.E.	5 (17,2)	KYE 2016 ²⁹⁹	Stent	25	6 (24)	1 (4)	16 (64)	13 (59,1)	43 (86)	Cirugía	49	16 (32,7)	9 (18,4)	29 (59,2)	SABBAGH 2013 ³⁰⁰	Stent	25	15 (60)	8 (32)	13 (52)	N.E.	N.E.	Cirugía	25	5 (20)	4 (16)	3 (12)	WANG 2020 ²⁰⁰	Stent	45	14 (31,1)	N.E.	15 (33,3)	N.E.	N.E.	Cirugía	47	13 (27,7)	N.E.	12 (25,5)	YANG 2019 ²⁹⁷	Stent	182	N.E.	N.E.	64 (35,2)	N.E.	N.E.	Cirugía	71	N.E.	N.E.	17 (23,9)																							
KIM 2013 ¹⁸⁷	Stent	25	19 (76)	N.E.	15 (60)	34 (61,8)	28 (70)																																																																																																																		
	Cirugía	70	36 (51,4)	N.E.	46 (65,7)			KIM 2015 ¹⁸⁹	Stent	112	40 (35,7)	7 (6,3)	54 (48,2)	N.E.	N.E.	Cirugía	56	10 (17,9)	0	21 (37,5)	KIM 2016 ¹⁸⁸	Stent	27	12 (44,4)	N.E.	4 (14,8)	N.E.	N.E.	Cirugía	29	9 (31)	N.E.	5 (17,2)	KYE 2016 ²⁹⁹	Stent	25	6 (24)	1 (4)	16 (64)	13 (59,1)	43 (86)	Cirugía	49	16 (32,7)	9 (18,4)	29 (59,2)	SABBAGH 2013 ³⁰⁰	Stent	25	15 (60)	8 (32)	13 (52)	N.E.	N.E.	Cirugía	25	5 (20)	4 (16)	3 (12)	WANG 2020 ²⁰⁰	Stent	45	14 (31,1)	N.E.	15 (33,3)	N.E.	N.E.	Cirugía	47	13 (27,7)	N.E.	12 (25,5)	YANG 2019 ²⁹⁷	Stent	182	N.E.	N.E.	64 (35,2)	N.E.	N.E.	Cirugía	71	N.E.	N.E.	17 (23,9)																																				
KIM 2015 ¹⁸⁹	Stent	112	40 (35,7)	7 (6,3)	54 (48,2)	N.E.	N.E.																																																																																																																		
	Cirugía	56	10 (17,9)	0	21 (37,5)			KIM 2016 ¹⁸⁸	Stent	27	12 (44,4)	N.E.	4 (14,8)	N.E.	N.E.	Cirugía	29	9 (31)	N.E.	5 (17,2)	KYE 2016 ²⁹⁹	Stent	25	6 (24)	1 (4)	16 (64)	13 (59,1)	43 (86)	Cirugía	49	16 (32,7)	9 (18,4)	29 (59,2)	SABBAGH 2013 ³⁰⁰	Stent	25	15 (60)	8 (32)	13 (52)	N.E.	N.E.	Cirugía	25	5 (20)	4 (16)	3 (12)	WANG 2020 ²⁰⁰	Stent	45	14 (31,1)	N.E.	15 (33,3)	N.E.	N.E.	Cirugía	47	13 (27,7)	N.E.	12 (25,5)	YANG 2019 ²⁹⁷	Stent	182	N.E.	N.E.	64 (35,2)	N.E.	N.E.	Cirugía	71	N.E.	N.E.	17 (23,9)																																																	
KIM 2016 ¹⁸⁸	Stent	27	12 (44,4)	N.E.	4 (14,8)	N.E.	N.E.																																																																																																																		
	Cirugía	29	9 (31)	N.E.	5 (17,2)			KYE 2016 ²⁹⁹	Stent	25	6 (24)	1 (4)	16 (64)	13 (59,1)	43 (86)	Cirugía	49	16 (32,7)	9 (18,4)	29 (59,2)	SABBAGH 2013 ³⁰⁰	Stent	25	15 (60)	8 (32)	13 (52)	N.E.	N.E.	Cirugía	25	5 (20)	4 (16)	3 (12)	WANG 2020 ²⁰⁰	Stent	45	14 (31,1)	N.E.	15 (33,3)	N.E.	N.E.	Cirugía	47	13 (27,7)	N.E.	12 (25,5)	YANG 2019 ²⁹⁷	Stent	182	N.E.	N.E.	64 (35,2)	N.E.	N.E.	Cirugía	71	N.E.	N.E.	17 (23,9)																																																														
KYE 2016 ²⁹⁹	Stent	25	6 (24)	1 (4)	16 (64)	13 (59,1)	43 (86)																																																																																																																		
	Cirugía	49	16 (32,7)	9 (18,4)	29 (59,2)			SABBAGH 2013 ³⁰⁰	Stent	25	15 (60)	8 (32)	13 (52)	N.E.	N.E.	Cirugía	25	5 (20)	4 (16)	3 (12)	WANG 2020 ²⁰⁰	Stent	45	14 (31,1)	N.E.	15 (33,3)	N.E.	N.E.	Cirugía	47	13 (27,7)	N.E.	12 (25,5)	YANG 2019 ²⁹⁷	Stent	182	N.E.	N.E.	64 (35,2)	N.E.	N.E.	Cirugía	71	N.E.	N.E.	17 (23,9)																																																																											
SABBAGH 2013 ³⁰⁰	Stent	25	15 (60)	8 (32)	13 (52)	N.E.	N.E.																																																																																																																		
	Cirugía	25	5 (20)	4 (16)	3 (12)			WANG 2020 ²⁰⁰	Stent	45	14 (31,1)	N.E.	15 (33,3)	N.E.	N.E.	Cirugía	47	13 (27,7)	N.E.	12 (25,5)	YANG 2019 ²⁹⁷	Stent	182	N.E.	N.E.	64 (35,2)	N.E.	N.E.	Cirugía	71	N.E.	N.E.	17 (23,9)																																																																																								
WANG 2020 ²⁰⁰	Stent	45	14 (31,1)	N.E.	15 (33,3)	N.E.	N.E.																																																																																																																		
	Cirugía	47	13 (27,7)	N.E.	12 (25,5)			YANG 2019 ²⁹⁷	Stent	182	N.E.	N.E.	64 (35,2)	N.E.	N.E.	Cirugía	71	N.E.	N.E.	17 (23,9)																																																																																																					
YANG 2019 ²⁹⁷	Stent	182	N.E.	N.E.	64 (35,2)	N.E.	N.E.																																																																																																																		
	Cirugía	71	N.E.	N.E.	17 (23,9)																																																																																																																				

Tabla 9. Resumen de las variables de interés de los estudios incluidos en el metaanálisis 2. CCR: cáncer colorrectal; N.E.: no especificado.

4.2.3. Resultado del metaanálisis

4.2.3.1. Resultados de la invasión perineural

Nueve estudios^{187-189,198-200,204,299,300}, con un total de 1020 pacientes, proporcionaron datos sobre la invasión perineural.

En el grupo de pacientes que se sometieron a colocación del stent, la tasa de invasión perineural fue del 45,6% (251/550) frente al 32,6% en el grupo de cirugía (153/470), con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,006$) y heterogeneidad sustancial ($I^2=60\%$). Se encontró un riesgo casi 2 veces mayor de infiltración en los pacientes sometidos a la colocación del stent como puente a la cirugía (OR: 1,98; IC95%: 1;22-3,21) (Figura 33).

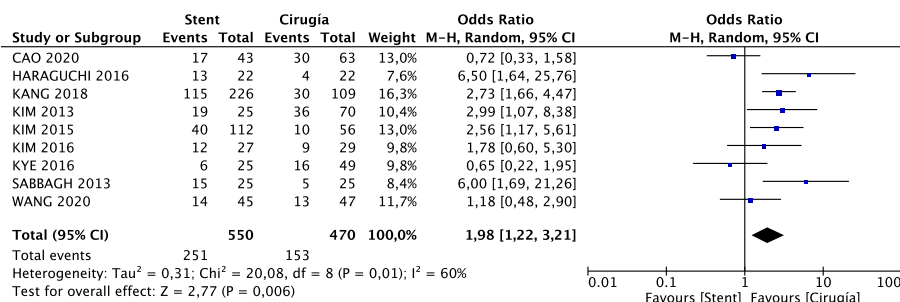


Figura 33. Forest plot de la tasa de invasión perineural en los pacientes con stent como puente a la cirugía frente a cirugía urgente.

4.2.3.2. Resultados de la invasión vascular

La invasión vascular fue evaluada por siete estudios^{189,198,199,204,297,299,300} (1.030 pacientes).

Se encontró invasión vascular en 166 pacientes de los 635 pacientes sometidos a la colocación del stent (26,1%) en comparación con 86 de 325 pacientes sometidos a cirugía urgente (26,4%), sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos y con heterogeneidad moderada (OR: 1,31, IC95%: 0,77-2,24; p=0,32; I²=44%) (Figura 34).

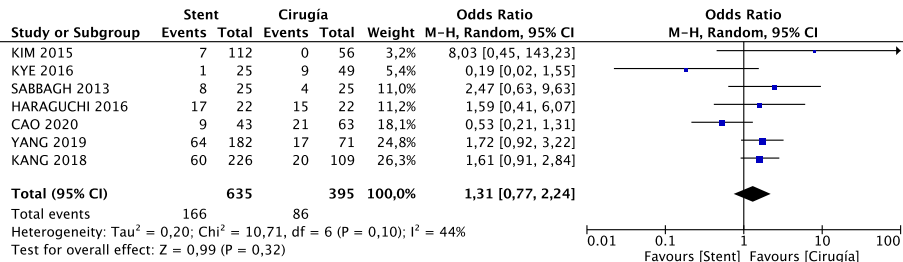


Figura 34. Forest plot de la tasa de invasión vascular en los pacientes con stent como puente a la cirugía frente a cirugía urgente.

4.2.3.3. Resultados de la invasión linfática

La invasión linfática se analizó en nueve estudios^{187-189,198-200,297,299,300}, con un total de 1167 pacientes.

La invasión linfática se produjo en 327 de los 689 en el grupo stent (47,5%) y en 201 de los 478 pacientes del grupo cirugía urgente (42,1%). En los resultados agrupados de los 10 estudios, la colocación del stent se asoció con un aumento del riesgo de invasión linfática, con diferencias significativas y sin heterogeneidad entre los estudios (OR: 1,45; IC95%: 1,10-1,90; p=0,008; I²=5%) (Figura 35).

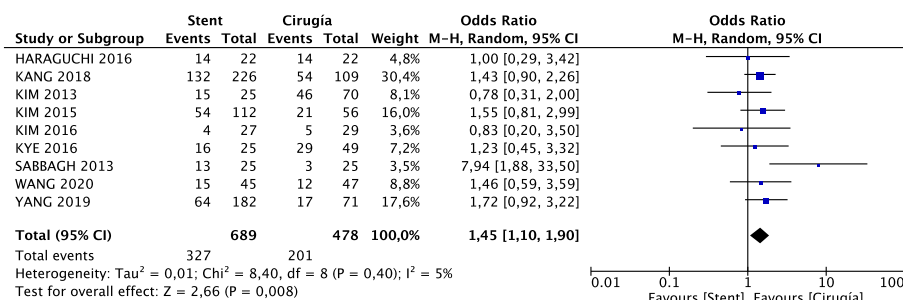


Figura 35. Forest plot de la tasa de invasión linfática en los pacientes con stent como puente a la cirugía frente a cirugía urgente.

4.2.3.4. Supervivencia global en relación con la invasión perineural

Sólo fue posible evaluar el impacto de la presencia de invasión perineural en la supervivencia del grupo de pacientes con obstrucción maligna del colon y no se pudo analizar este efecto particularmente en el grupo de stents, debido a la ausencia de datos.

Tres estudios en la literatura^{187,204,299} (275 pacientes), evaluaron la tasa de supervivencia global a los 5 años en los pacientes con cáncer de colon en obstrucción, según la presencia o ausencia de invasión perineural. Los hallazgos de este metaanálisis demostraron que los pacientes con invasión perineural tuvieron un 92% de incremento relativo en el riesgo de muerte, con diferencias estadísticamente significativas y sin heterogeneidad entre los grupos (HR: 1,92; IC95%: 1,22-3,02; $p=0,005$; $I^2=0\%$) (Figura 36).

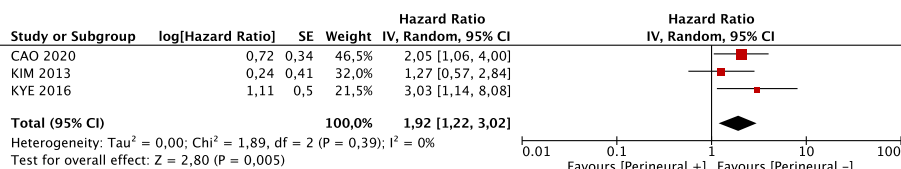


Figura 36. Forest plot de la supervivencia a los 5 años en pacientes con obstrucción maligna de colon en función de la presencia o ausencia de invasión perineural.

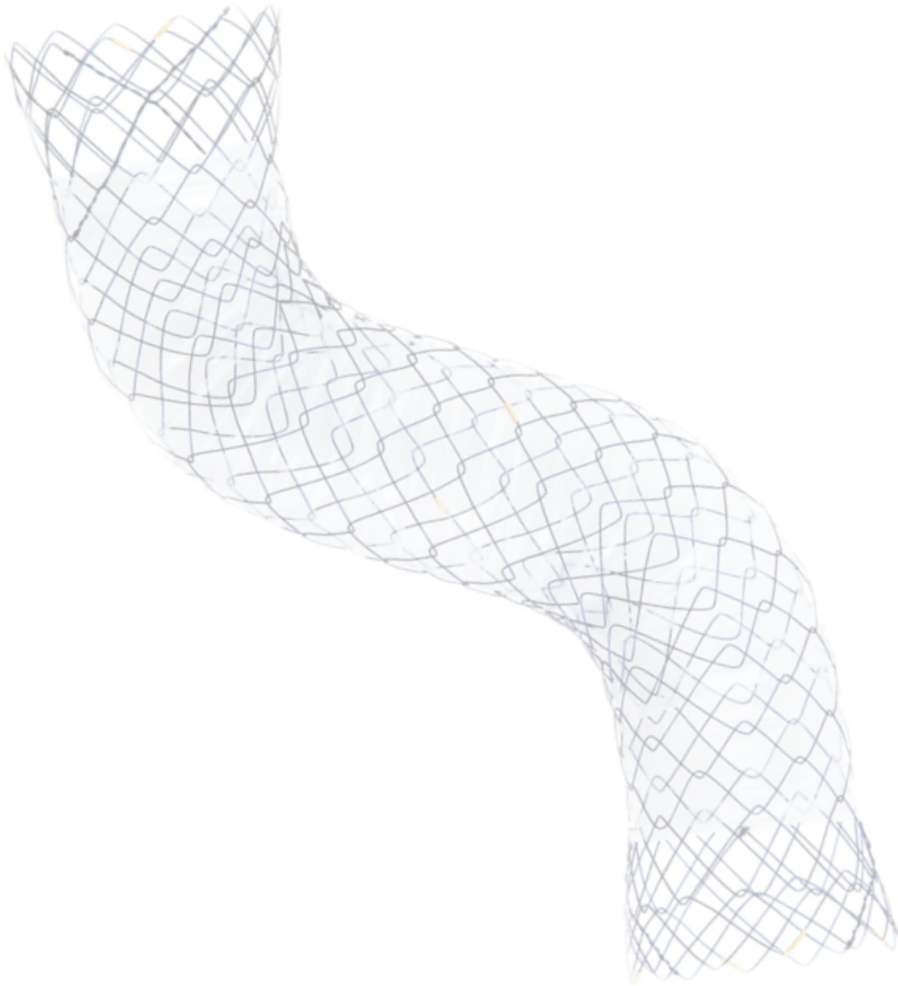
4.2.3.5. Análisis de sensibilidad

Para explorar las posibles causas de la elevada heterogeneidad encontrada en algunos de los análisis, se realizó un análisis de sensibilidad y estos datos se volvieron a calcular después de excluir los estudios que proporcionaban una mayor heterogeneidad.

En cuanto a la invasión perineural, al excluir los estudios realizados por Cao²⁰⁴, Kye²⁹⁹ y Wang²⁰⁰, la heterogeneidad desapareció (I²=0%) y las diferencias estadísticamente significativas aumentaron (p<0,00001), obteniéndose así un riesgo casi 3 veces mayor de invasión perineural en los pacientes del grupo de stent (OR: 2,92; IC95%: 2,07-4,10).

En el análisis de la invasión vascular, después de excluir los estudios de Cao²⁰⁴ y Kye²⁹⁹, la heterogeneidad desapareció (I²=0) y se mostraron diferencias estadísticamente significativas (p=0,004), obteniéndose un riesgo de invasión vascular 1,75 veces mayor en los pacientes que se sometieron a la colocación del stent (OR: 1,75; IC95%: 1,20-2,57).

4. DISCUSIÓN



Las ventajas a corto plazo del uso del stent como puente a la cirugía en el CCR en obstrucción están bien fundamentadas por múltiples metaanálisis, sin embargo, la literatura publicada en los últimos años acerca de los resultados oncológicos a largo plazo en pacientes potencialmente curables es preocupante, debido al eventual aumento del riesgo de diseminación local y sistémica de la enfermedad^{56,187,273,274,292,300}. De hecho, tanto las guías de la ESGE³¹ como la última revisión sistemática Cochrane⁷⁹ declararon que la colocación de stent no es el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad potencialmente curable, pudiendo considerarse como una alternativa a la cirugía urgente en pacientes con un mayor riesgo de mortalidad perioperatoria, ASA mayor o igual a III y / o edad mayor de 70 años.

Se han descrito tres teorías para explicar el mecanismo de diseminación tumoral asociado con la colocación del stent como puente a la cirugía que nos ayudarían a entender su impacto en el pronóstico de la enfermedad. En primer lugar, el aumento de la presión intersticial en el interior de la masa tumoral por la dilatación de la estenosis tumoral, asociado a la manipulación de la neoplasia, aumenta el riesgo de diseminación de las células tumorales en el interior de la cavidad peritoneal, pudiendo aumentar el riesgo de aparición de **recurrencia locorregional y carcinomatosis**^{56,187,292,300-302}. En el año 2015, Malgras desarrolló un modelo animal experimental en ratones con cáncer de colon en oclusión, logrando demostrar un aumento de la carcinomatosis peritoneal estadísticamente significativo, junto con una tendencia al aumento de la aparición de metástasis hepáticas en los ratones sometidos a la colocación de un stent (19 vs. 4,5% p=0,29), lo que podría conllevar una disminución en la supervivencia global³⁰³. En segundo lugar, la manipulación del tumor también podría jugar un papel fundamental en la embolización y siembra tumoral en los vasos linfáticos^{54,56,187,292,300-302,304-305} y según algunos estudios, como los publicados por Lemoine y Hayashi, la presión que ejerce el stent en el interior tumoral, sería un factor determinante en la aparición de **invasión linfática**, siendo directamente proporcional al número de células tumorales y al tamaño de los émbolos que se desprenden a los vasos linfáticos^{304,305}. Y, en tercer lugar, el efecto directo de la compresión mecánica del tumor por la insuflación de aire en la colonoscopia, la aplicación de presión transabdominal y la manipulación tumoral, podrían ocasionar el

paso de las células tumorales a la circulación, ocasionando la **diseminación hematológica** y un aumento del riesgo de recidiva neoplásica a distancia ^{54,56,187,292,300-302,306-310}. De hecho, se ha evidenciado la presencia de estas células tumorales circulantes en pacientes sometidos a colocación de stent colónico^{54,301,308,309} y la revisión sistemática publicada por Steinert³¹¹ demostró que estas células tumorales circulantes tenían relevancia clínica y significado pronóstico. Por otro lado, Maruthachalam y colaboradores comprobaron un aumento significativo de los niveles de ARNm de citoqueratina 20 en la circulación periférica de los pacientes sometidos a la colocación del stent colónico, que confirmó la presencia de células o residuos tumorales desprendidos en la circulación tras el procedimiento⁵⁴.

En los últimos años ha surgido una creciente preocupación por la asociación entre la perforación relacionada con el stent y el potencial riesgo de diseminación tumoral y estudios recientes han objetivado un empeoramiento de los resultados oncológicos a largo plazo^{28,55,130,156,292,312}.

De acuerdo con la bibliografía disponible, la prevalencia de la perforación en los pacientes sometidos a la colocación del stent como puente a la cirugía se encuentra entre el 3 y el 55%^{49,57,19-81,147,130,154,156}. Los ensayos más recientes han mostrado tasas de perforación relacionada con el stent en torno al 10%⁴⁶ y, en el presente metaanálisis, se observó en el 8,9% de los pacientes: el 5,2% fueron clínicas y el 3,8% silenciosas, resultados comparables a estudios previamente publicados.

El tiempo de latencia entre la inserción del stent de colon y la resección electiva podría ser un factor modificable relacionado con el riesgo de perforación relacionada con el stent y la actual guía ESGE del año 2020 recomienda que la cirugía sea llevada a cabo en un plazo de dos semanas tras la colocación del stent³¹. El momento de la cirugía debería determinarse en función del equilibrio entre los eventos adversos relacionados con el stent y los resultados quirúrgicos: teóricamente, un intervalo mayor de 7 días permite optimizar el estado físico, electrolítico y nutricional del paciente, así como la disminución de la tasa de fuga anastomótica^{313,314}. Sin

embargo, estudios recientes han relacionado el tiempo de permanencia del stent con un mayor riesgo de complicaciones relacionadas con el mismo, un aumento en la dificultad técnica de la cirugía por una mayor infiltración tumoral y fibrosis, un aumento en el riesgo de perforación y un aumento en el riesgo de recidiva tumoral³¹⁵. Broholm y colaboradores demostraron que un intervalo de tiempo stent-cirugía superior a 18 días fue un factor de riesgo independiente para la recurrencia y evidenciaron que los pacientes operados tras ese tiempo presentaban 5,1 veces más riesgo de recurrencia global (OR: 5,1; IC95%: 1,6-15,8; p=0,005)³¹⁵. En el presente estudio, el rango de tiempo observado entre los estudios fue muy amplio, desde 0 hasta 225 días, y aunque hubiera sido interesante analizar la influencia del tiempo de latencia en la recurrencia, no se pudo estudiar por la gran heterogeneidad de la descripción del mismo y la imposibilidad de agrupar los estudios para poder hacer un análisis comparativo.

Estudios recientes han evaluado el impacto de la perforación relacionada con la colocación del stent como puente a la cirugía en los resultados a largo plazo de pacientes con cáncer de colon en obstrucción y han declarado que la perforación relacionada con el stent podría estar asociada con un aumento de la recurrencia tumoral y una disminución de la supervivencia^{55,292,312}. Los trece artículos incluidos en el metaanálisis ¹^{55,56,153,187,189,291-298} evaluaron la recurrencia global de los pacientes sometidos a la colocación del stent y se obtuvo un riesgo 1,7 veces mayor de recurrencia global en los pacientes que presentaron perforación asociada al stent frente a los pacientes sin perforación (41,2% vs. 30,8%), con diferencias estadísticamente significativas. Rodrigues²⁹⁵ y Zanghi²⁹⁸ notificaron el mayor porcentaje de recurrencia (100%) y Sloothak⁵⁶ el 83,3% de recurrencia en los pacientes con perforación.

Once estudios^{55,56,153,187,189,291-293,296-298} especificaron la tasa de recurrencia locorregional en los pacientes con perforación relacionada con el stent. Kim¹⁸⁹ en 2015, fue el primero en analizar los factores asociados a la recurrencia locorregional y, en su análisis de regresión logística, constató que la perforación relacionada con el stent era el factor de riesgo más importante de recurrencia (OR: 22; IC95%: 1,3-362,9)

y de desarrollar carcinomatosis peritoneal (OR: 46; IC95%: 2,0-1047,8) y advirtió que la perforación podría convertir un cáncer potencialmente curable en un cáncer incurable. Por otra parte, Zanghi²⁹⁸, en un estudio retrospectivo sobre 24 pacientes, evidenció 3 de ellos con perforación relacionada con el stent (2 silenciosas y una clínica) y notificó que todos ellos habían desarrollado siembras peritoneales tempranas y Gorissen²⁹², en su estudio, objetivó mayores tasas de recurrencia local en los pacientes menores de 75 años tratados con el stent frente a los mayores de 75 años (32 vs. 8%; $p=0,038$). Los datos agrupados del presente estudio demostraron que la perforación del stent supuso una tasa 2,4 veces mayor de riesgo de recurrencia locorregional: en el 26,6% de los pacientes con perforación relacionada con el stent y en el 12,5% de los pacientes sin perforación, con diferencias estadísticamente significativas. En referencia a la recurrencia sistémica, el metaanálisis agrupado de los nueve artículos^{55,56,187,189,292-294,297,298} no demostró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (13,6 vs. 20,5%).

Aunque varios estudios han observado una tendencia a una menor supervivencia en los pacientes sometidos a la colocación del stent como puente a la cirugía^{55,56,153,296}, Sabbagh¹⁷² fue el primero y el único en demostrar una menor tasa de supervivencia global con diferencias estadísticamente significativas (25 vs. 62%; $p=0,003$), así como también del factor de riesgo independiente que suponía la perforación relacionada con el stent para el empeoramiento de la misma ($p=0,005$). Más tarde, los análisis de sensibilidad de un metaanálisis publicado en 2018 revelaron que la supervivencia global a los tres años fue significativamente mejor en los estudios con una tasa de perforación inferior al 8%, en comparación con los que tenían un 8% o más ($p=0,03$)⁴⁷. Los cuatro estudios que publicaron información sobre la supervivencia a 3 años en el metaanálisis 1, mostraron una tasa de supervivencia del 65,4% después de la perforación y del 74,8% en el grupo sin perforación, sin diferencias estadísticamente significativas^{47,55,56,296}. Tan sólo dos estudios^{55,296} analizaron la tasa de supervivencia global a 5 años y se observó que el 48,3% de los pacientes con perforación relacionada con el stent sobrevivían a los 5 años después de la colocación del stent frente al 58,6% de los pacientes sin perforación relacionada con el stent, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

A la luz de estos datos y teniendo en cuenta que la perforación relacionada con el stent es una complicación impredecible y que la inserción exitosa del mismo no excluye la presencia de perforaciones silenciosas, podemos afirmar que los resultados oncológicos a largo plazo del stent pueden no ofrecer ventajas con respecto a la cirugía urgente, lo que debería tenerse en cuenta en el proceso de toma de decisiones.

Además de la perforación relacionada con el stent, se han identificado factores anatomopatológicos que podrían influir en los resultados oncológicos a largo plazo. La invasión perineural, así como también la invasión vascular y linfática son hallazgos conocidos que indican una propagación tumoral más extensa en el CCR¹⁹⁴ y son marcadores de un fenotipo tumoral más agresivo y de mal pronóstico^{194,203,205,218,316}.

Asimismo, se ha demostrado que el CCR en obstrucción está relacionado específicamente con un mayor riesgo de invasión perineural^{200,211,218} y a su vez, son varios los autores que auguran que el stent podría también asociar una mayor afectación perineural, pero apenas existe bibliografía que lo corrobore. El metaanálisis 2 demostró que los pacientes sometidos a la colocación del stent presentaban un riesgo 1,9 veces mayor de invasión perineural, con diferencias estadísticamente significativas, con respecto a los pacientes sometidos a cirugía urgente. Estos resultados podrían respaldar la teoría de la existencia de un efecto sinérgico de la combinación de la presión de la obstrucción del tumor maligno y de la presión de la colocación del stent, con el resultado de un mayor riesgo de invasión perineural en estos pacientes^{154,171,172,187,188,198,199,200}. Además, las indentaciones que dicho stent ocasiona en la pared y que penetran en las capas submucosa y muscular, donde se encuentran los plexos nerviosos, podrían favorecer el paso de células tumorales al espacio perineural^{154,171}.

Por otra parte, el metaanálisis 2 evidenció un riesgo 1,45 veces mayor de invasión linfática en los pacientes sometidos a la colocación del stent frente a los pacientes sometidos a cirugía urgente, con diferencias estadísticamente significativas,

sin embargo, no se logró demostrar un aumento en el riesgo de invasión vascular en estos pacientes, probablemente debido a la heterogeneidad presente entre los artículos publicados. No hay ningún estudio previo en la literatura que haya analizado estos hallazgos.

Hay evidencia suficiente para afirmar que la invasión perineural disminuye la supervivencia y duplica el riesgo de mortalidad en los pacientes con CCR²⁰³. Recientemente, tres metaanálisis han evaluado la influencia de la invasión perineural^{195,196} y linfovascular¹⁹⁷ en la supervivencia de los pacientes con CCR y demostraron una menor supervivencia global y libre de enfermedad cuando estos hallazgos estaban presentes.

Además, varios estudios han demostrado en análisis de supervivencia uni²⁹⁹ y multivariantes^{196,200,203,204,211,317} que la invasión perineural es un factor de mal pronóstico independiente en pacientes con CCR en obstrucción. Los resultados del metaanálisis 2 corroboraron este hecho y demostraron que los pacientes con CCR en obstrucción e invasión perineural asociada tenían un riesgo 1,92 veces mayor de mortalidad a los 5 años, en comparación con el grupo sin invasión perineural.

No se pudo evaluar específicamente la supervivencia de los pacientes sometidos a la colocación del stent de colon, en función de la presencia o ausencia de invasión perineural, debido a la ausencia de datos disponibles en la literatura. Tampoco se pudo determinar la relación entre la invasión linfovascular y las tasas de supervivencia en los pacientes con stent por el mismo motivo. Sin embargo, dado el presunto efecto sinérgico de la obstrucción colónica y la colocación del stent en el desarrollo de la invasión perineural, se necesitan estudios futuros para demostrar este hecho. Además, sería interesante estudiar el tiempo que transcurre desde la colocación del stent hasta la cirugía electiva, ya que también podría tener una influencia decisiva en la aparición de invasión perineural y es una variable que todavía no ha sido evaluada.

No obstante, la presencia de *VELIPI* está ganando reconocimiento como componente importante del microambiente tumoral y es un factor a tener en cuenta para determinar la indicación de la terapia adyuvante¹⁹⁴, además de su indicación en pacientes que debutan con una obstrucción intestinal. La terapia adyuvante podría mejorar la supervivencia de estos pacientes, por ello tal vez los metaanálisis de supervivencia que comparan el stent con la cirugía no han obtenido diferencias significativas entre ambos grupos^{47,192,204,274,277-279}. Posiblemente, si se hubiera podido analizar los grupos con y sin invasión perineural por separado, probablemente se podrían haber observado estas diferencias.

Hasta el momento, no se ha realizado ningún metaanálisis que evalúe la perforación o los cambios anatomopatológicos relacionados con la colocación del stent en pacientes con obstrucción maligna de colon, por consiguiente, el presente estudio es el primero en analizar dichos hallazgos, así como su impacto en el pronóstico a largo plazo de la enfermedad.

Al interpretar los resultados se deben tener en cuenta algunas limitaciones de esta tesis. Las principales limitaciones fueron la inclusión de estudios con diferentes diseños metodológicos, la falta de series comparativas y el carácter observacional de la mayoría de ellos, por lo que no se pueden considerar los posibles factores de confusión que podrían ser inherentes a los estudios originales. Por otra parte, los puntos fuertes del estudio aumentan la fiabilidad y la validez de los resultados: en primer lugar, ambos metaanálisis, en los que se incluyen 950 y 1.273 pacientes, respectivamente, representan el mayor grupo de pacientes en la evaluación de las variables estudiadas asociadas con la colocación de stents y su repercusión en los resultados oncológicos y, en segundo lugar, todos los resultados analizados incluyen conceptos claros y bien definidos, lo que los hace menos propensos al sesgo.

Para finalizar, sería aconsejable la toma de decisiones de forma individualizada ante el diagnóstico de un cáncer de colon en obstrucción, de manera que sería preferible optar por la cirugía urgente en el caso de pacientes jóvenes con buen estado físico, debido a su menor morbimortalidad, así como a la alta probabilidad de reversión del estoma y al supuesto mayor riesgo de recidiva. Sin embargo, en los pacientes de edad avanzada, los beneficios a corto plazo del stent, especialmente en relación al menor riesgo de complicaciones y la menor creación de estomas, podrían hacer recomendable su elección, tal y como recomienda la última guía ESGE³¹.

5. CONCLUSIONES



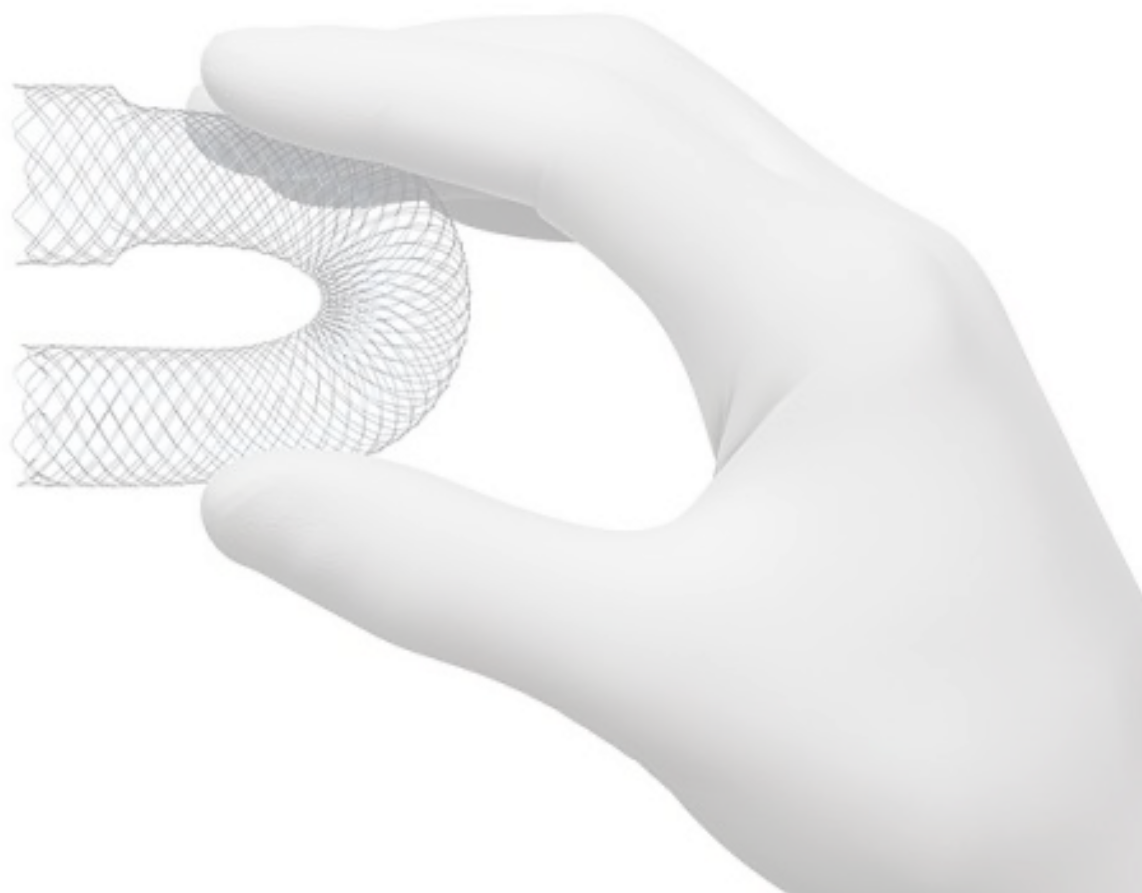
1. La perforación relacionada con el stent se asocia a un aumento estadísticamente significativo en la recurrencia de la enfermedad, con un riesgo 1,7 veces mayor de recurrencia global y 2,4 veces mayor de recurrencia locorregional.

2. La perforación relacionada con el stent no se asocia con un empeoramiento estadísticamente significativo en las tasas de supervivencia global a los 3 y 5 años.

3. La colocación del stent modifica las características anatomopatológicas de las piezas quirúrgicas en los pacientes con cáncer colorrectal en obstrucción y aumenta la tasa de invasión perineural y linfática, sin alcanzar diferencias en la tasa de invasión vascular.

4. La presencia de invasión perineural disminuye la tasa de supervivencia global a los 5 años en los pacientes con cáncer de colon en obstrucción, con diferencias estadísticamente significativas.

6. BIBLIOGRAFÍA



1. International Agency for Research on Cancer 2020. Global Cancer Observatory GLOBOCAN. Cancer Today. World Health Organization. <https://gco.iarc.fr/> (último acceso: 14 de enero de 2021).
2. Asociación Española Contra el Cáncer 2020. Observatorio AECC. Informe de incidencia del cáncer colorrectal en España. <http://observatorio.aecc.es/#datos-informes> (último acceso: 14 de enero de 2021).
3. Red Española de Registros de Cáncer 2020 (REDECAN). Estadísticas del cáncer en España. <https://redecn.org/redecn.org/es/index.html> (último acceso: 15 de enero de 2021).
4. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). El cáncer en España. <https://seom.org/publicaciones/el-cancer-en-espanyacom> (último acceso: 15 de enero de 2021).
5. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr;61(2):69-90. doi: 10.3322/caac.20107. Epub 2011 Feb 4. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr;61(2):134. PMID: 21296855.
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2020 Jul;70(4):313. PMID: 30207593.
7. Instituto Nacional de Estadística (INE). Estadística de Defunciones. http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=resultados&idp=1254735573175. (último acceso: 15 de enero de 2021).
8. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER). Cancer Statistics. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html> (último acceso: 16 de enero de 2021).
9. Baer C, Menon R, Bastawrous S, Bastawrous A. Emergency Presentations of Colorectal Cancer. Surg Clin North Am. 2017 Jun;97(3):529-545. doi: 10.1016/j.suc.2017.01.004. PMID: 28501245.

10. Lim TZ, Tan KK. Endoscopic stenting in colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2019 Dec;10(6):1171-1182. doi: 10.21037/jgo.2019.02.15. PMID: 31949937; PMCID: PMC6955010.
11. Saida Y. Current status of colonic stent for obstructive colorectal cancer in Japan; a review of the literature. *J Anus Rectum Colon.* 2019 Jul 30;3(3):99-105. doi: 10.23922/jarc.2019-009. PMID: 31583324; PMCID: PMC6774736.
12. Jullumstrø E, Wibe A, Lydersen S, Edna TH. Colon cancer incidence, presentation, treatment and outcomes over 25 years. *Colorectal Dis.* 2011 May;13(5):512-8. doi: 10.1111/j.1463-1318.2010.02191.x. PMID: 20128833.
13. Chen TM, Huang YT, Wang GC. Outcome of colon cancer initially presenting as colon perforation and obstruction. *World J Surg Oncol.* 2017 Aug 25;15(1):164. doi: 10.1186/s12957-017-1228-y. PMID: 28841901; PMCID: PMC5574146.
14. Gunnarsson H, Holm T, Ekholm A, Olsson LI. Emergency presentation of colon cancer is most frequent during summer. *Colorectal Dis.* 2011 Jun;13(6):663-8. doi: 10.1111/j.1463-1318.2010.02270.x. Epub 2010 Mar 23. PMID: 20345966.
15. García-Granero Ximénez E, Frasson M. Cáncer de colon. En: Ortiz H. *Cirugía Colorrectal. Asociación Española de Cirujanos. Sección de Coloproctología.* 2º edición. Madrid: Arán ediciones; 2012. P. 266-77.
16. Ohman U. Prognosis in patients with obstructing colorectal carcinoma. *Am J Surg.* 1982 Jun;143(6):742-7. doi: 10.1016/0002-9610(82)90050-2. PMID: 7046484.
17. Barnett A, Cedar A, Siddiqui F, Herzig D, Fowlkes E, Thomas CR Jr. Colorectal cancer emergencies. *J Gastrointest Cancer.* 2013 Jun;44(2):132-42. doi: 10.1007/s12029-012-9468-0. PMID: 23371864.
18. de Dombal FT, Matharu SS, Staniland JR, Wilson DH, MacAdam WA, Gunn AA, Allan WR, Bjerregaard B. Presentation of cancer to hospital as 'acute abdominal pain'. *Br J Surg.* 1980 Jun;67(6):413-6. doi: 10.1002/bjs.1800670610. PMID: 6992915.
19. Peterson M. Large intestine. En: Marx JA, Hockberger RS, Walls RM. *Rosen's emergency medicine: concepts and clinical practice.* 6º edición. Philadelphia: Elsevier; 2006. P.1332-4.

20. Teixeira F, Akaishi EH, Ushinohama AZ, Dutra TC, Netto SD, Utiyama EM, Bernini CO, Rasslan S. Can we respect the principles of oncologic resection in an emergency surgery to treat colon cancer? *World J Emerg Surg.* 2015 Feb 14;10:5. doi: 10.1186/1749-7922-10-5. PMID: 26191078; PMCID: PMC4506407.
21. Deans GT, Krukowski ZH, Irwin ST. Malignant obstruction of the left colon. *Br J Surg.* 1994 Sep;81(9):1270-6. doi: 10.1002/bjs.1800810905. PMID: 7953385.
22. Tekkis PP, Kinsman R, Thompson MR, Stamatakis JD; Association of Coloproctology of Great Britain, Ireland. The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland study of large bowel obstruction caused by colorectal cancer. *Ann Surg.* 2004 Jul;240(1):76-81. doi: 10.1097/01.sla.0000130723.81866.75. PMID: 15213621; PMCID: PMC1356377.
23. McArdle CS, Hole DJ. Emergency presentation of colorectal cancer is associated with poor 5-year survival. *Br J Surg.* 2004 May;91(5):605-9. doi: 10.1002/bjs.4456. PMID: 15122613.
24. Ribeiro IB, Bernardo WM, Martins BDC, de Moura DTH, Baba ER, Josino IR, Miyahima NT, Coronel Cordero MA, Visconti TAC, Ide E, Sakai P, de Moura EGH. Colonic stent versus emergency surgery as treatment of malignant colonic obstruction in the palliative setting: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open.* 2018 May;6(5):E558-E567. doi: 10.1055/a-0591-2883. Epub 2018 May 8. Erratum in: *Endosc Int Open.* 2018 May;6(5):C1. PMID: 29756013; PMCID: PMC5943694.
25. Korenaga D, Ueo H, Mochida K, Kusumoto T, Baba H, Tamura S, Moriguchi S, Sugimachi K. Prognostic factors in Japanese patients with colorectal cancer: the significance of large bowel obstruction--univariate and multivariate analyses. *J Surg Oncol.* 1991 Jul;47(3):188-92. doi: 10.1002/jso.2930470310. PMID: 2072703.
26. Runkel NS, Schlag P, Schwarz V, Herfarth C. Outcome after emergency surgery for cancer of the large intestine. *Br J Surg.* 1991 Feb;78(2):183-8. doi: 10.1002/bjs.1800780216. PMID: 2015467.
27. Leong QM, Koh DC, Ho CK. Emergency Hartmann's procedure: morbidity, mortality and reversal rates among Asians. *Tech Coloproctol.* 2008

- Mar;12(1):21-5. doi: 10.1007/s10151-008-0393-y. Epub 2008 May 30. PMID: 18512008.
28. Frago R, Ramirez E, Millan M, Kreisler E, del Valle E, Biondo S. Current management of acute malignant large bowel obstruction: a systematic review. *Am J Surg.* 2014 Jan;207(1):127-38. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.07.027. Epub 2013 Oct 12. PMID: 24124659.
 29. Kleespies A, Füessl KE, Seeliger H, Eichhorn ME, Müller MH, Rentsch M, Thasler WE, Angele MK, Kreis ME, Jauch KW. Determinants of morbidity and survival after elective non-curative resection of stage IV colon and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2009 Sep;24(9):1097-109. doi: 10.1007/s00384-009-0734-y. Epub 2009 Jun 3. PMID: 19495779.
 30. Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE, Fisher B, Glass A, Lawrence W, Lerner H, Cruz AB, Volk H, Shibata H, et al. The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. Findings from the NSABP clinical trials. *Ann Surg.* 1983 Dec;198(6):743-52. doi: 10.1097/00000658-198312000-00013. PMID: 6357118; PMCID: PMC1353224.
 31. van Hooff JE, Veld JV, Arnold D, Beets-Tan RGH, Everett S, Götz M, van Halsema EE, Hill J, Manes G, Meisner S, Rodrigues-Pinto E, Sabbagh C, Vandervoort J, Tanis PJ, Vanbiervliet G, Arezzo A. Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. *Endoscopy.* 2020 May;52(5):389-407. doi: 10.1055/a-1140-3017. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32259849.
 32. Frager D, Rovno HD, Baer JW, Bashist B, Friedman M. Prospective evaluation of colonic obstruction with computed tomography. *Abdom Imaging.* 1998 Mar-Apr;23(2):141-6. doi: 10.1007/s002619900307. PMID: 9516501.
 33. Gainant A. Emergency management of acute colonic cancer obstruction. *J Visc Surg.* 2012 Feb;149(1):e3-e10. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2011.11.003. Epub 2011 Dec 19. PMID: 22189474.
 34. Singh K, Narula AK, Thukral CL, Singh NR, Singh A, Kaur H. Role of CT Colonography in Colonic Lesions and Its Correlation with Conventional Colonoscopic Findings. *J Clin Diagn Res.* 2015 Apr;9(4):TC14-8. doi:

- 10.7860/JCDR/2015/12686.5853. Epub 2015 Apr 1. PMID: 26023619; PMCID: PMC4437135.
35. Maupoey Ibáñez J, Pàmies Guilabert J, Frasson M, Boscà Robledo A, Giner Segura F, García-Granero Ximénez E. Accuracy of CT colonography in the preoperative staging of colon cancer: a prospective study of 217 patients. *Colorectal Dis.* 2019 Oct;21(10):1151-1163. doi: 10.1111/codi.14724. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31161677.
 36. Huisman JF, Leicher LW, de Boer E, van Westreenen HL, de Groot JW, Holman FA, van de Meeberg PC, Sallevelt P, Peeters K, Wasser M, Vasen H, de Vos Tot Nederveen Cappel WH. Consequences of CT colonography in stenosing colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2017 Mar;32(3):367-373. doi: 10.1007/s00384-016-2683-6. Epub 2016 Oct 25. PMID: 27783161.
 37. Chaliopanyarwong V, Boonpipattanapong T, Prechawittayakul P, Sangkhathat S. Endoscopic obstruction is associated with higher risk of acute events requiring emergency operation in colorectal cancer patients. *World J Emerg Surg.* 2013 Sep 8;8(1):34. doi: 10.1186/1749-7922-8-34. PMID: 24010827; PMCID: PMC3846126.
 38. Chang GJ, Kaiser AM, Mills S, Rafferty JF, Buie WD; Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the management of colon cancer. *Dis Colon Rectum.* 2012 Aug;55(8):831-43. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182567e13. PMID: 22810468.
 39. Winner M, Mooney SJ, Hershman DL, Feingold DL, Allendorf JD, Wright JD, Neugut AI. Incidence and predictors of bowel obstruction in elderly patients with stage IV colon cancer: a population-based cohort study. *JAMA Surg.* 2013 Aug;148(8):715-22. doi: 10.1001/jamasurg.2013.1. PMID: 23740130; PMCID: PMC4507521.
 40. Pisano M, Zorcolo L, Merli C et al. 2017 WSES guidelines on colon and rectal cancer emergencies: obstruction and perforation. *World J Emerg Surg.* 2018 Aug 13;13:36. doi: 10.1186/s13017-018-0192-3. PMID: 30123315.
 41. Cheynel N, Cortet M, Lepage C, Benoit L, Faivre J, Bouvier AM. Trends in frequency and management of obstructing colorectal cancers in a well-defined population. *Dis Colon Rectum.* 2007 Oct;50(10):1568-75. doi: 10.1007/s10350-007-9007-4. PMID: 17687610.

42. Smothers L, Hynan L, Fleming J, Turnage R, Simmang C, Anthony T. Emergency surgery for colon carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2003 Jan;46(1):24-30. doi: 10.1007/s10350-004-6492-6. PMID: 12544518.
43. Finan PJ, Campbell S, Verma R, MacFie J, Gatt M, Parker MC, Bhardwaj R, Hall NR. The management of malignant large bowel obstruction: ACPGBI position statement. *Colorectal Dis*. 2007 Oct;9 Suppl 4:1-17. doi: 10.1111/j.1463-1318.2007.01371.x. PMID: 17880381.
44. Sjo OH, Larsen S, Lunde OC, Nesbakken A. Short term outcome after emergency and elective surgery for colon cancer. *Colorectal Dis*. 2009 Sep;11(7):733-9. doi: 10.1111/j.1463-1318.2008.01613.x. Epub 2008 Jul 9. PMID: 18624817.
45. Tanis PJ, Paulino Pereira NR, van Hooft JE, Consten EC, Bemelman WA; Dutch Surgical Colorectal Audit. Resection of Obstructive Left-Sided Colon Cancer at a National Level: A Prospective Analysis of Short-Term Outcomes in 1,816 Patients. *Dig Surg*. 2015;32(5):317-24. doi: 10.1159/000433561. Epub 2015 Jul 4. Erratum in: *Dig Surg*. 2015;32(5):324. PMID: 26159388.
46. Arezzo A, Passera R, Lo Secco G, Verra M, Bonino MA, Targarona E, Morino M. Stent as bridge to surgery for left-sided malignant colonic obstruction reduces adverse events and stoma rate compared with emergency surgery: results of a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc*. 2017 Sep;86(3):416-426. doi: 10.1016/j.gie.2017.03.1542. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28392363.
47. Amelung FJ, Burghgraef TA, Tanis PJ, van Hooft JE, Ter Borg F, Siersema PD, Bemelman WA, Consten ECJ. Critical appraisal of oncological safety of stent as bridge to surgery in left-sided obstructing colon cancer; a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Nov;131:66-75. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.08.003. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30293707.
48. Iversen LH, Bülow S, Christensen IJ, Laurberg S, Harling H; Danish Colorectal Cancer Group. Postoperative medical complications are the main cause of early death after emergency surgery for colonic cancer. *Br J Surg*. 2008 Aug;95(8):1012-9. doi: 10.1002/bjs.6114. PMID: 18563787.
49. Sebastian S, Johnston S, Geoghegan T, Torreggiani W, Buckley M. Pooled analysis of the efficacy and safety of self-expanding metal stenting in

- malignant colorectal obstruction. *Am J Gastroenterol.* 2004 Oct;99(10):2051-7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.40017.x. PMID: 15447772.
50. García-Granero E, Martí-Obiol R, Gómez-Barbadillo J, García-Armengol J, Esclapez P, Espí A, Jiménez E, Millán M, Lledó S. Impact of surgeon organization and specialization in rectal cancer outcome. *Colorectal Dis.* 2001 May;3(3):179-84. doi: 10.1046/j.1463-1318.2001.00223.x. PMID: 12790986.
 51. ASGE Standards of Practice Committee, Harrison ME, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Ben-Menachem T, Cash BD, Fanelli RD, Fisher L, Fukami N, Gan SI, Ikenberry SO, Jain R, Khan K, Krinsky ML, Maple JT, Shen B, Van Guilder T, Baron TH, Dornitz JA. The role of endoscopy in the management of patients with known and suspected colonic obstruction and pseudo-obstruction. *Gastrointest Endosc.* 2010 Apr;71(4):669-79. doi: 10.1016/j.gie.2009.11.027. PMID: 20363408.
 52. Eckhauser ML, Mansour EG. Endoscopic laser therapy for obstructing and/or bleeding colorectal carcinoma. *Am Surg.* 1992 Jun;58(6):358-63. PMID: 1375821.
 53. Tan CC, Iftikhar SY, Allan A, Freeman JG. Local effects of colorectal cancer are well palliated by endoscopic laser therapy. *Eur J Surg Oncol.* 1995 Dec;21(6):648-52. doi: 10.1016/s0748-7983(95)95606-9. PMID: 8631414.
 54. Maruthachalam K, Lash GE, Shenton BK, Horgan AF. Tumour cell dissemination following endoscopic stent insertion. *Br J Surg.* 2007 Sep;94(9):1151-4. doi: 10.1002/bjs.5790. PMID: 17541987.
 55. Avlund TH, Erichsen R, Ravn S, Ciplys Z, Andersen JC, Laurberg S, Iversen LH. The prognostic impact of bowel perforation following self-expanding metal stent as a bridge to surgery in colorectal cancer obstruction. *Surg Endosc.* 2018 Jan;32(1):328-336. doi: 10.1007/s00464-017-5680-0. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28664441.
 56. Sloothak DA, van den Berg MW, Dijkgraaf MG, Fockens P, Tanis PJ, van Hooft JE, Bemelman WA; collaborative Dutch Stent-In study group. Oncological outcome of malignant colonic obstruction in the Dutch Stent-In 2 trial. *Br J Surg.* 2014 Dec;101(13):1751-7. doi: 10.1002/bjs.9645. Epub 2014 Oct 9. PMID: 25298250.
 57. van Halsema EE, van Hooft JE, Small AJ, Baron TH, García-Cano J, Cheon JH, Lee MS, Kwon SH, Mucci-Hennekinne S, Fockens P, Dijkgraaf MG, Repici

- A. Perforation in colorectal stenting: a meta-analysis and a search for risk factors. *Gastrointest Endosc.* 2014 Jun;79(6):970-82.e7; quiz 983.e2, 983.e5. doi: 10.1016/j.gie.2013.11.038. Epub 2014 Mar 18. PMID: 24650852.
58. Dohmoto M. New Method: Endoscopic Implantation of Rectal Stent in Palliative Treatment of Malignant Stenosis. *Endoscopy Digest.* 1991; 3:1507-1512.
59. Tejero E, Mainar A, Fernández L, Tobío R, De Gregorio MA. New procedure for the treatment of colorectal neoplastic obstructions. *Dis Colon Rectum.* 1994 Nov;37(11):1158-9. doi: 10.1007/BF02049822. PMID: 7956588.
60. Repici A, Fregonese D, Costamagna G, Dumas R, Kähler G, Meisner S, Giovannini M, Freeman J, Petruziello L, Hervoso C, Comunale S, Faroux R. Ultraflex precision colonic stent placement for palliation of malignant colonic obstruction: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2007 Nov;66(5):920-7. doi: 10.1016/j.gie.2007.03.1042. Epub 2007 Sep 27. PMID: 17904133.
61. Amelung FJ, Consten ECJ, Siersema PD, Tanis PJ. A Population-Based Analysis of Three Treatment Modalities for Malignant Obstruction of the Proximal Colon: Acute Resection Versus Stent or Stoma as a Bridge to Surgery. *Ann Surg Oncol.* 2016 Oct;23(11):3660-3668. doi: 10.1245/s10434-016-5247-7. Epub 2016 May 24. PMID: 27221360; PMCID: PMC5009151.
62. Baron TH, Wong Kee Song LM, Repici A. Role of self-expandable stents for patients with colon cancer (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2012 Mar;75(3):653-62. doi: 10.1016/j.gie.2011.12.020. PMID: 22341111.
63. Coco C, Cogliandolo S, Riccioni ME, Ciletti S, Marino-Consentino L, Coppola R, Picciocchi A. Use of a self-expanding stent in the palliation of rectal cancer recurrences. A report of three cases. *Surg Endosc.* 2000 Aug;14(8):708-11. doi: 10.1007/s004640000198. PMID: 10954814.
64. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Colorectal Cancer. Nice Clinical Guideline 151; published date: 29 January 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng151/resources/colorectal-cancer-pdf-66141835244485>.
65. Vogel JD, Eskicioglu C, Weiser MR, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS) Clinical Practice Guidelines

- for the Treatment of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2017 Oct;60(10):999-1017. doi: 10.1097/DCR.0000000000000926. PMID: 28891842.
66. Liang TW, Sun Y, Wei YC, Yang DX. Palliative treatment of malignant colorectal obstruction caused by advanced malignancy: a self-expanding metallic stent or surgery? A system review and meta-analysis. *Surg Today*. 2014 Jan;44(1):22-33. doi: 10.1007/s00595-013-0665-7. Epub 2013 Jul 28. PMID: 23893158.
67. Takahashi H, Okabayashi K, Tsuruta M, Hasegawa H, Yahagi M, Kitagawa Y. Self-Expanding Metallic Stents Versus Surgical Intervention as Palliative Therapy for Obstructive Colorectal Cancer: A Meta-analysis. *World J Surg*. 2015 Aug;39(8):2037-44. doi: 10.1007/s00268-015-3068-7. PMID: 25894403.
68. Zhao XD, Cai BB, Cao RS, Shi RH. Palliative treatment for incurable malignant colorectal obstructions: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013 Sep 7;19(33):5565-74. doi: 10.3748/wjg.v19.i33.5565. PMID: 24023502; PMCID: PMC3761112.
69. Cézé N, Charachon A, Locher C, Aparicio T, Mityr E, Barbieux JP, Landi B, Dorval E, Moussata D, Lecomte T. Safety and efficacy of palliative systemic chemotherapy combined with colorectal self-expandable metallic stents in advanced colorectal cancer: A multicenter study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016 Apr;40(2):230-8. doi: 10.1016/j.clinre.2015.09.004. Epub 2015 Oct 21. PMID: 26500200.
70. Imbulgoda A, MacLean A, Heine J, Drolet S, Vickers MM. Colonic perforation with intraluminal stents and bevacizumab in advanced colorectal cancer: retrospective case series and literature review. *Can J Surg*. 2015 Jun;58(3):167-71. doi: 10.1503/cjs.013014. PMID: 25799132; PMCID: PMC4447509.
71. Bong JW, Lee JL, Kim CW, Yoon YS, Park IJ, Lim SB, Yu CS, Kim TW, Kim JC. Risk Factors and Adequate Management for Complications of Bevacizumab Treatment Requiring Surgical Intervention in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2018 Dec;17(4):e639-e645. doi: 10.1016/j.clcc.2018.06.005. Epub 2018 Jun 28. PMID: 30031634.
72. Brehant O, Fuks D, Bartoli E, Yzet T, Verhaeghe P, Regimbeau JM. Elective (planned) colectomy in patients with colorectal obstruction after placement of a self-expanding metallic stent as a bridge to surgery: the results of a

- prospective study. *Colorectal Dis.* 2009 Feb;11(2):178-83. doi: 10.1111/j.1463-1318.2008.01578.x. Epub 2008 May 9. PMID: 18477021.
73. Vitale MA, Villotti G, d'Alba L, Frontespezi S, Iacopini F, Iacopini G. Preoperative colonoscopy after self-expandable metallic stent placement in patients with acute neoplastic colon obstruction. *Gastrointest Endosc.* 2006 May;63(6):814-9. doi: 10.1016/j.gie.2005.12.032. PMID: 16650544.
74. Cha EY, Park SH, Lee SS, Kim JC, Yu CS, Lim SB, Yoon SN, Shin YM, Kim AY, Ha HK. CT colonography after metallic stent placement for acute malignant colonic obstruction. *Radiology.* 2010 Mar;254(3):774-82. doi: 10.1148/radiol.09090842. PMID: 20177092.
75. Cheung HY, Chung CC, Tsang WW, Wong JC, Yau KK, Li MK. Endolaparoscopic approach vs conventional open surgery in the treatment of obstructing left-sided colon cancer: a randomized controlled trial. *Arch Surg.* 2009 Dec;144(12):1127-32. doi: 10.1001/archsurg.2009.216. PMID: 20026830.
76. Park IJ, Choi GS, Kang BM, Lim KH, Lee IT, Jeon SW, Jun SH. Comparison of one-stage managements of obstructing left-sided colon and rectal cancer: stent-laparoscopic approach vs. intraoperative colonic lavage. *J Gastrointest Surg.* 2009 May;13(5):960-5. doi: 10.1007/s11605-008-0798-y. Epub 2009 Jan 22. PMID: 19159986.
77. Stipa F, Pigazzi A, Bascone B, Cimitan A, Villotti G, Burza A, Vitale A. Management of obstructive colorectal cancer with endoscopic stenting followed by single-stage surgery: open or laparoscopic resection? *Surg Endosc.* 2008 Jun;22(6):1477-81. doi: 10.1007/s00464-007-9654-5. Epub 2007 Nov 20. PMID: 18027039.
78. Saida Y, Sumiyama Y, Nagao J, Uramatsu M. Long-term prognosis of preoperative "bridge to surgery" expandable metallic stent insertion for obstructive colorectal cancer: comparison with emergency operation. *Dis Colon Rectum.* 2003 Oct;46(10 Suppl):S44-9. doi: 10.1097/01.DCR.0000087483.63718.A2. PMID: 14530657.
79. Sagar J. Colorectal stents for the management of malignant colonic obstructions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Nov 9;2011(11):CD007378. doi: 10.1002/14651858.CD007378.pub2. PMID: 22071835; PMCID: PMC6885054.

80. Tan CJ, Dasari BV, Gardiner K. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials of self-expanding metallic stents as a bridge to surgery versus emergency surgery for malignant left-sided large bowel obstruction. *Br J Surg*. 2012 Apr;99(4):469-76. doi: 10.1002/bjs.8689. Epub 2012 Jan 19. PMID: 22261931.
81. Khot UP, Lang AW, Murali K, Parker MC. Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents. *Br J Surg*. 2002 Sep;89(9):1096-102. doi: 10.1046/j.1365-2168.2002.02148.x. PMID: 12190673.
82. Tilney HS, Lovegrove RE, Purkayastha S, Sains PS, Weston-Petrides GK, Darzi AW, Tekkis PP, Heriot AG. Comparison of colonic stenting and open surgery for malignant large bowel obstruction. *Surg Endosc*. 2007 Feb;21(2):225-33. doi: 10.1007/s00464-005-0644-1. Epub 2006 Dec 9. PMID: 17160651.
83. Zhang Y, Shi J, Shi B, Song CY, Xie WF, Chen YX. Self-expanding metallic stent as a bridge to surgery versus emergency surgery for obstructive colorectal cancer: a meta-analysis. *Surg Endosc*. 2012 Jan;26(1):110-9. doi: 10.1007/s00464-011-1835-6. Epub 2011 Jul 26. PMID: 21789642.
84. Ye GY, Cui Z, Chen L, Zhong M. Colonic stenting vs emergent surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2012 Oct 21;18(39):5608-15. doi: 10.3748/wjg.v18.i39.5608. PMID: 23112555; PMCID: PMC3482649.
85. Cirocchi R, Farinella E, Trastulli S, Desiderio J, Listorti C, Boselli C, Parisi A, Noya G, Sagar J. Safety and efficacy of endoscopic colonic stenting as a bridge to surgery in the management of intestinal obstruction due to left colon and rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol*. 2013 Mar;22(1):14-21. doi: 10.1016/j.suronc.2012.10.003. Epub 2012 Nov 24. PMID: 23183301.
86. Cennamo V, Luigiano C, Coccolini F, Fabbri C, Bassi M, De Caro G, Ceroni L, Maimone A, Ravelli P, Ansaloni L. Meta-analysis of randomized trials comparing endoscopic stenting and surgical decompression for colorectal cancer obstruction. *Int J Colorectal Dis*. 2013 Jun;28(6):855-63. doi: 10.1007/s00384-012-1599-z. Epub 2012 Nov 15. PMID: 23151813.
87. Wang X, He J, Chen X, Yang Q. Stenting as a bridge to resection versus emergency surgery for left-sided colorectal cancer with malignant obstruction:

- A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2017 Dec;48:64-68. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.10.004. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29024743.
88. Huang X, Lv B, Zhang S, Meng L. Preoperative colonic stents versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2014 Mar;18(3):584-91. doi: 10.1007/s11605-013-2344-9. Epub 2013 Oct 30. PMID: 24170606.
89. Allievi N, Ceresoli M, Fugazzola P, Montori G, Coccolini F, Ansaloni L. Endoscopic Stenting as Bridge to Surgery versus Emergency Resection for Left-Sided Malignant Colorectal Obstruction: An Updated Meta-Analysis. *Int J Surg Oncol.* 2017;2017:2863272. doi: 10.1155/2017/2863272. Epub 2017 Jul 5. PMID: 28761765; PMCID: PMC5516723.
90. Ji WB, Kwak JM, Kang DW, Kwak HD, Um JW, Lee SI, Min BW, Sung NS, Kim J, Kim SH. Clinical benefits and oncologic equivalence of self-expandable metallic stent insertion for right-sided malignant colonic obstruction. *Surg Endosc.* 2017 Jan;31(1):153-158. doi: 10.1007/s00464-016-4946-2. Epub 2016 May 18. PMID: 27194253.
91. Martinez-Santos C, Lobato RF, Fradejas JM, Pinto I, Ortega-Deballón P, Moreno-Azcoita M. Self-expandable stent before elective surgery vs. emergency surgery for the treatment of malignant colorectal obstructions: comparison of primary anastomosis and morbidity rates. *Dis Colon Rectum.* 2002 Mar;45(3):401-6. doi: 10.1007/s10350-004-6190-4. PMID: 12068202.
92. Park S, Cheon JH, Park JJ, Moon CM, Hong SP, Lee SK, Kim TI, Kim WH. Comparison of efficacies between stents for malignant colorectal obstruction: a randomized, prospective study. *Gastrointest Endosc.* 2010 Aug;72(2):304-10. doi: 10.1016/j.gie.2010.02.046. Epub 2010 Jun 19. PMID: 20561619.
93. Moon CM, Kim TI, Lee MS, Ko BM, Kim HS, Lee KM, Byeon JS, Kim YS. Comparison of a newly designed double-layered combination covered stent and D-weave uncovered stent for decompression of obstructive colorectal cancer: a prospective multicenter study. *Dis Colon Rectum.* 2010 Aug;53(8):1190-6. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181e28847. PMID: 20628284.
94. Lee KM, Shin SJ, Hwang JC, Cheong JY, Yoo BM, Lee KJ, Hahm KB, Kim JH, Cho SW. Comparison of uncovered stent with covered stent for treatment of malignant colorectal obstruction. *Gastrointest Endosc.* 2007 Nov;66(5):931-6. doi: 10.1016/j.gie.2007.02.064. Epub 2007 Sep 4. PMID: 17767930.

95. Mashar M, Mashar R, Hajibandeh S. Uncovered versus covered stent in management of large bowel obstruction due to colorectal malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2019 May;34(5):773-785. doi: 10.1007/s00384-019-03277-3. Epub 2019 Mar 23. PMID: 30903271.
96. Kim EJ, Kim YJ. Stents for colorectal obstruction: Past, present, and future. *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 14;22(2):842-52. doi: 10.3748/wjg.v22.i2.842. PMID: 26811630; PMCID: PMC4716082.
97. Repici A, de Paula Pessoa Ferreira D. Expandable metal stents for malignant colorectal strictures. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2011 Jul;21(3):511-33, ix. doi: 10.1016/j.giec.2011.04.005. Epub 2011 May 14. PMID: 21684468.
98. Geraghty J, Sarkar S, Cox T, Lal S, Willert R, Ramesh J, Bodger K, Carlson GL. Management of large bowel obstruction with self-expanding metal stents. A multicentre retrospective study of factors determining outcome. *Colorectal Dis.* 2014 Jun;16(6):476-83. doi: 10.1111/codi.12582. PMID: 24506142.
99. Tomita M, Saito S, Makimoto S, Yoshida S, Isayama H, Yamada T, Matsuzawa T, Enomoto T, Kyo R, Kuwai T, Hirata N, Shimada M, Hirakawa T, Koizumi K, Saida Y. Self-expandable metallic stenting as a bridge to surgery for malignant colorectal obstruction: pooled analysis of 426 patients from two prospective multicenter series. *Surg Endosc.* 2019 Feb;33(2):499-509. doi: 10.1007/s00464-018-6324-8. Epub 2018 Jul 13. PMID: 30006840; PMCID: PMC6342866.
100. Lee YJ, Yoon JY, Park JJ, Park SJ, Kim JH, Youn YH, Kim TI, Park H, Kim WH, Cheon JH. Clinical outcomes and factors related to colonic perforations in patients receiving self-expandable metal stent insertion for malignant colorectal obstruction. *Gastrointest Endosc.* 2018 Jun;87(6):1548-1557.e1. doi: 10.1016/j.gie.2018.02.006. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29452077.
101. Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, Sakurazawa N, Kawano Y, Yamada T, Matsutani T, Uchida E. Optimal Interval From Placement of a Self-expandable Metallic Stent to Surgery in Patients With Malignant Large Bowel Obstruction: A Preliminary Study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2018 Aug;28(4):239-244. doi: 10.1097/SLE.0000000000000548. PMID: 29889691.
102. Ogawa S, Ishii T, Minaga K, Nakatani Y, Hatamaru K, Akamatsu T, Seta T, Urai S, Uenoyama Y, Yamashita Y, Kudo M. The Feasibility of 18-mm-

- Diameter Colonic Stents for Obstructive Colorectal Cancers. *Oncology*. 2017;93 Suppl 1:43-48. doi: 10.1159/000481229. Epub 2017 Dec 20. PMID: 29258112.
103. Small AJ, Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic placement of self-expandable metal stents for malignant colonic obstruction: long-term outcomes and complication factors. *Gastrointest Endosc*. 2010 Mar;71(3):560-72. doi: 10.1016/j.gie.2009.10.012. PMID: 20189515.
104. Kim BC, Han KS, Hong CW, Sohn DK, Park JW, Park SC, Kim SY, Baek JY, Choi HS, Chang HJ, Kim DY, Oh JH. Clinical outcomes of palliative self-expanding metallic stents in patients with malignant colorectal obstruction. *J Dig Dis*. 2012 May;13(5):258-66. doi: 10.1111/j.1751-2980.2012.00564.x. PMID: 22500788.
105. Manes G, de Bellis M, Fuccio L, Repici A, Masci E, Ardizzone S, Mangiavillano B, Carlino A, Rossi GB, Occhipinti P, Cennamo V. Endoscopic palliation in patients with incurable malignant colorectal obstruction by means of self-expanding metal stent: analysis of results and predictors of outcomes in a large multicenter series. *Arch Surg*. 2011 Oct;146(10):1157-62. doi: 10.1001/archsurg.2011.233. PMID: 22006874.
106. Im JP, Kim SG, Kang HW, Kim JS, Jung HC, Song IS. Clinical outcomes and patency of self-expanding metal stents in patients with malignant colorectal obstruction: a prospective single center study. *Int J Colorectal Dis*. 2008 Aug;23(8):789-94. doi: 10.1007/s00384-008-0477-1. Epub 2008 Apr 29. PMID: 18443807.
107. Yoon JY, Jung YS, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Clinical outcomes and risk factors for technical and clinical failures of self-expandable metal stent insertion for malignant colorectal obstruction. *Gastrointest Endosc*. 2011 Oct;74(4):858-68. doi: 10.1016/j.gie.2011.05.044. Epub 2011 Aug 20. PMID: 21862005.
108. Abbott S, Eglinton TW, Ma Y, Stevenson C, Robertson GM, Frizelle FA. Predictors of outcome in palliative colonic stent placement for malignant obstruction. *Br J Surg*. 2014 Jan;101(2):121-6. doi: 10.1002/bjs.9340. Epub 2013 Dec 2. PMID: 24301218.
109. Kuwai T, Yamaguchi T, Imagawa H, Yoshida S, Isayama H, Matsuzawa T, Yamada T, Saito S, Shimada M, Hirata N, Sasaki T, Koizumi K,

- Maetani I, Saida Y. Factors related to difficult self-expandable metallic stent placement for malignant colonic obstruction: A post-hoc analysis of a multicenter study across Japan. *Dig Endosc.* 2019 Jan;31(1):51-58. doi: 10.1111/den.13260. Epub 2018 Sep 3. PMID: 30113095; PMCID: PMC7379649.
110. Selinger CP, Ramesh J, Martin DF. Long-term success of colonic stent insertion is influenced by indication but not by length of stent or site of obstruction. *Int J Colorectal Dis.* 2011 Feb;26(2):215-8. doi: 10.1007/s00384-010-1111-6. Epub 2011 Jan 5. PMID: 21207043.
111. Imai M, Kamimura K, Takahashi Y, Sato T, Isokawa O, Maruyama M, Kobayashi T, Hayashi K, Terai S. The factors influencing long-term outcomes of stenting for malignant colorectal obstruction in elderly group in community medicine. *Int J Colorectal Dis.* 2018 Feb;33(2):189-197. doi: 10.1007/s00384-017-2946-x. Epub 2017 Dec 20. PMID: 29264760.
112. Pais-Cunha I, Castro R, Libânio D, Pita I, Bastos RP, Silva R, Dinis-Ribeiro M, Pimentel-Nunes P. Endoscopic stenting for palliation of intra-abdominal gastrointestinal malignant obstruction: predictive factors for clinical success. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Sep;30(9):1033-1040. doi: 10.1097/MEG.0000000000001178. PMID: 29851864.
113. van den Berg EH, Bergmann JF, Ledebøer M, van Dijk RA, Bosker RJ, Ter Borg F. Radiological Position and Clinical Outcome of Preoperative Self-Expanding Metal Stents for Obstructing Colonic Cancer: A Single-Centre Cohort Study. *Dig Surg.* 2015;32(4):262-8. doi: 10.1159/000381290. Epub 2015 May 27. PMID: 26022344.
114. Di Mitri R, Mocciaro F, Traina M, Montalbano LM, Familiari L, D'Amore F, Raimondo D, Virgilio C, Tarantino I, Barresi L, Giunta M, Borina E, Borruto A, Marino A. Self-expandable metal stents for malignant colonic obstruction: data from a retrospective regional SIED-AIGO study. *Dig Liver Dis.* 2014 Mar;46(3):279-82. doi: 10.1016/j.dld.2013.11.001. Epub 2013 Dec 8. PMID: 24326063.
115. Kim JH, Song HY, Li YD, Shin JH, Park JH, Yu CS, Kim JC. Dual-design expandable colorectal stent for malignant colorectal obstruction: comparison of flared ends and bent ends. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Jul;193(1):248-54. doi: 10.2214/AJR.08.2003. PMID: 19542421.

116. Cheung DY, Kim JY, Hong SP, Jung MK, Ye BD, Kim SG, Kim JH, Lee KM, Kim KH, Baik GH, Kim HG, Eun CS, Kim TI, Kim SW, Kim CD, Yang CH. Outcome and safety of self-expandable metallic stents for malignant colon obstruction: a Korean multicenter randomized prospective study. *Surg Endosc.* 2012 Nov;26(11):3106-13. doi: 10.1007/s00464-012-2300-x. Epub 2012 May 19. PMID: 22609981.
117. Park JK, Lee MS, Ko BM, Kim HK, Kim YJ, Choi HJ, Hong SJ, Ryu CB, Moon JH, Kim JO, Cho JY, Lee JS. Outcome of palliative self-expanding metal stent placement in malignant colorectal obstruction according to stent type and manufacturer. *Surg Endosc.* 2011 Apr;25(4):1293-9. doi: 10.1007/s00464-010-1366-6. Epub 2010 Oct 26. PMID: 20976501.
118. Small AJ, Baron TH. Comparison of Wallstent and Ultraflex stents for palliation of malignant left-sided colon obstruction: a retrospective, case-matched analysis. *Gastrointest Endosc.* 2008 Mar;67(3):478-88. doi: 10.1016/j.gie.2007.08.043. PMID: 18294511.
119. Chun YJ, Yoon NR, Park JM, Lim CH, Cho YK, Lee IS, Kim SW, Choi MG, Choi KY, Chung IS. Prospective assessment of risk of bacteremia following colorectal stent placement. *Dig Dis Sci.* 2012 Apr;57(4):1045-9. doi: 10.1007/s10620-011-1962-x. Epub 2011 Nov 6. PMID: 22057286.
120. Kim JS, Lee WS, Chung CY, Park HC, Myung DS, Oak CY, Kim MY, Jang MO, Kang SJ, Jang HC, Cho SB, Kim HS, Joo YE. Clinical impact of prophylactic antibiotic treatment for self-expandable metallic stent insertion in patients with malignant colorectal obstruction. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:416142. doi: 10.1155/2015/416142. Epub 2015 Mar 31. PMID: 25918522; PMCID: PMC4396728.
121. Kim JW, Jeong JB, Lee KL, Kim BG, Jung YJ, Kim W, Kim HY, Ahn DW, Koh SJ, Lee JK. Comparison of clinical outcomes between endoscopic and radiologic placement of self-expandable metal stent in patients with malignant colorectal obstruction. *Korean J Gastroenterol.* 2013 Jan 25;61(1):22-9. PMID: 23354346.
122. de Gregorio MA, Laborda A, Tejero E, Miguelena JM, Carnevale FC, de Blas I, Gimenez M, Maynar M, D'Agostino H. Ten-year retrospective study of treatment of malignant colonic obstructions with self-expandable stents. *J*

- Vasc Interv Radiol. 2011 Jun;22(6):870-8. doi: 10.1016/j.jvir.2011.02.002. Epub 2011 Apr 22. PMID: 21514839.
123. Rodrigues-Pinto E, Pereira P, Lopes S, Ribeiro A, Moutinho-Ribeiro P, Peixoto A, Macedo G. Outcome of endoscopic self-expandable metal stents in acute malignant colorectal obstruction at a tertiary center. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015 Sep;107(9):534-8. doi: 10.17235/reed.2015.3785/2015. PMID: 26334459.
124. Samper Wamba JD, Fernández Martínez A, González Pastrana L, López González L, Balboa Arregui Ó. Efficacy and complications in the use of self-expanding colonic stents: an analysis of 15 years' experience. *Radiologia.* 2015 Sep-Oct;57(5):402-11. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rx.2014.07.004. Epub 2014 Oct 22. PMID: 25443436.
125. Abbas MA, Kharabadze G, Ross EM, Abbass MA. Predictors of outcome for endoscopic colorectal stenting: a decade experience. *Int J Colorectal Dis.* 2017 Mar;32(3):375-382. doi: 10.1007/s00384-016-2696-1. Epub 2016 Nov 5. PMID: 27817034.
126. Baron TH, Kozarek RA. Gastrointestinal stenting. En: Classen M, Tytgat G, Lightdale C. *Gastroenterological Endoscopy.* 2ª edición. Stuttgart: Thieme; 2010. P: 393-5
127. ASGE Technology Committee, Varadarajulu S, Banerjee S, Barth B, Desilets D, Kaul V, Kethu S, Pedrosa M, Pfau P, Tokar J, Wang A, Song LM, Rodriguez S. Enteral stents. *Gastrointest Endosc.* 2011 Sep;74(3):455-64. doi: 10.1016/j.gie.2011.04.011. Epub 2011 Jul 18. PMID: 21762904.
128. Kochar R, Shah N. Enteral stents: from esophagus to colon. *Gastrointest Endosc.* 2013 Dec;78(6):913-918. doi: 10.1016/j.gie.2013.07.015. PMID: 24237947.
129. Wan Y, Zhu YQ, Chen NW, Wang ZG, Cheng YS, Shi J. Comparison of through-the-scope stent insertion with standard stent insertion for the management of malignant colorectal obstruction: a prospective study. *Tech Coloproctol.* 2016 Oct;20(10):707-14. doi: 10.1007/s10151-016-1527-2. Epub 2016 Sep 20. PMID: 27650172.
130. van Hooft JE, Bemelman WA, Oldenburg B, Marinelli AW, Lutke Holzik MF, Grubben MJ, Sprangers MA, Dijkgraaf MG, Fockens P; collaborative Dutch Stent-In study group. Colonic stenting versus emergency surgery for

- acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicentre randomised trial. *Lancet Oncol.* 2011 Apr;12(4):344-52. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70035-3. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2011 May;12(5):418. PMID: 21398178.
131. van Hoof JE, Bemelman WA, Breumelhof R, Siersema PD, Kruijt PM, van der Linde K, Veenendaal RA, Verhulst ML, Marinelli AW, Gerritsen JJ, van Berkel AM, Timmer R, Grubben MJ, Scholten P, Geraedts AA, Oldenburg B, Sprangers MA, Bossuyt PM, Fockens P. Colonic stenting as bridge to surgery versus emergency surgery for management of acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicenter randomized trial (Stent-in 2 study). *BMC Surg.* 2007 Jul 3;7:12. doi: 10.1186/1471-2482-7-12. PMID: 17608947; PMCID: PMC1925059.
132. Fiori E, Lamazza A, De Cesare A, Bononi M, Volpino P, Schillaci A, Cavallaro A, Cangemi V. Palliative management of malignant rectosigmoidal obstruction. Colostomy vs. endoscopic stenting. A randomized prospective trial. *Anticancer Res.* 2004 Jan-Feb;24(1):265-8. PMID: 15015606.
133. Hojo D, Tanaka T, Takahashi M, Murono K, Emoto S, Kaneko M, Sasaki K, Otani K, Nishikawa T, Hata K, Kawai K, Momose T, Nozawa H. Efficacy of 18-fluoro deoxy glucose-positron emission tomography computed tomography for the detection of colonic neoplasia proximal to obstructing colorectal cancer. *Medicine (Baltimore).* 2018 Aug;97(31):e11655. doi: 10.1097/MD.00000000000011655. PMID: 30075550; PMCID: PMC6081081.
134. Williams D, Law R, Pullyblank AM. Colorectal stenting in malignant large bowel obstruction: the learning curve. *Int J Surg Oncol.* 2011;2011:917848. doi: 10.1155/2011/917848. Epub 2010 Oct 11. PMID: 22312531; PMCID: PMC3263676.
135. Lee JH, Yoon JY, Park SJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. The learning curve for colorectal stent insertion for the treatment of malignant colorectal obstruction. *Gut Liver.* 2012 Jul;6(3):328-33. doi: 10.5009/gnl.2012.6.3.328. Epub 2012 May 22. PMID: 22844560; PMCID: PMC3404169.
136. Atukorale YN, Church JL, Hoggan BL, Lambert RS, Gurgacz SL, Goodall S, Maddern GJ. Self-Expanding Metallic Stents for the Management of Emergency Malignant Large Bowel Obstruction: a Systematic Review. *J*

- Gastrointest Surg. 2016 Feb;20(2):455-62. doi: 10.1007/s11605-015-2997-7. PMID: 26501483.
137. Bridoux V, Schwarz L, Kianifard B, Moutel G, Herve C, Tuech JJ. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials of self-expanding metallic stents as a bridge to surgery versus emergency surgery for malignant left-sided large bowel obstruction (Br J Surg 2012; 99: 469-476). Br J Surg. 2012 Oct;99(10):1464; author reply 1464-5. doi: 10.1002/bjs.8929. PMID: 22961534.
138. Esparrach GF. The role of stents in obstructive colorectal cancer. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2010 Jun;6(6):359-61. PMID: 20733936; PMCID: PMC2920584.
139. Ribeiro IB, de Moura DTH, Thompson CC, de Moura EGH. Acute abdominal obstruction: Colon stent or emergency surgery? An evidence-based review. World J Gastrointest Endosc. 2019 Mar 16;11(3):193-208. doi: 10.4253/wjge.v11.i3.193. PMID: 30918585; PMCID: PMC6425283.
140. Stankiewicz R, Kozieł S, Pertkiewicz J, Zieniewicz K. Outcomes and complications of self-expanding metal stent placement for malignant colonic obstruction in a single-center study. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne. 2018 Mar;13(1):53-56. doi: 10.5114/wiitm.2017.70194. Epub 2017 Sep 26. PMID: 29643958; PMCID: PMC5890838.
141. Kim C, Park JJ, Seo YS, Jang YJ, Lee JY, Kim JY, Kim JS, Bak YT. Complications of Self-Expandable Colorectal Stenting for the Treatment of Acute Large Bowel Obstruction. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: AB262. doi:10.1016/S0016-5107(05)01376-3.
142. Kaplan J, Strongin A, Adler DG, Siddiqui AA. Enteral stents for the management of malignant colorectal obstruction. World J Gastroenterol. 2014 Oct 7;20(37):13239-45. doi: 10.3748/wjg.v20.i37.13239. PMID: 25309061; PMCID: PMC4188882.
143. Lee HJ, Park SJ, Min BS, Cheon JH, Kim TI, Kim NK, Kim WH, Hong SP. The role of primary colectomy after successful endoscopic stenting in patients with obstructive metastatic colorectal cancer. Dis Colon Rectum. 2014 Jun;57(6):694-9. doi: 10.1097/DCR.000000000000061. PMID: 24807593.
144. van den Berg MW, Ledebuer M, Dijkgraaf MG, Fockens P, ter Borg F, van Hooft JE. Long-term results of palliative stent placement for acute

- malignant colonic obstruction. *Surg Endosc.* 2015 Jun;29(6):1580-5. doi: 10.1007/s00464-014-3845-7. Epub 2014 Oct 8. PMID: 25294532.
145. Ahn HJ, Kim SW, Lee SW, Lee SW, Lim CH, Kim JS, Cho YK, Park JM, Lee IS, Choi MG. Long-term outcomes of palliation for unresectable colorectal cancer obstruction in patients with good performance status: endoscopic stent versus surgery. *Surg Endosc.* 2016 Nov;30(11):4765-4775. doi: 10.1007/s00464-016-4804-2. Epub 2016 Feb 19. PMID: 26895922.
146. Saeed KM, Zafar W, Masood MA, Khattak S, Syed AA, Yusuf MA. Self-Expanding Metallic Stents (SEMS) in Left-Sided Colonic Cancer--a Cancer Center Experience. *J Gastrointest Cancer.* 2016 Mar;47(1):69-74. doi: 10.1007/s12029-015-9789-x. PMID: 26691172.
147. Watt AM, Faragher IG, Griffin TT, Rieger NA, Maddern GJ. Self-expanding metallic stents for relieving malignant colorectal obstruction: a systematic review. *Ann Surg.* 2007 Jul;246(1):24-30. doi: 10.1097/01.sla.0000261124.72687.72. PMID: 17592286; PMCID: PMC1899207.
148. Gianotti L, Tamini N, Nespoli L, Rota M, Bolzonaro E, Frego R, Redaelli A, Antolini L, Ardito A, Nespoli A, Dinelli M. A prospective evaluation of short-term and long-term results from colonic stenting for palliation or as a bridge to elective operation versus immediate surgery for large-bowel obstruction. *Surg Endosc.* 2013 Mar;27(3):832-42. doi: 10.1007/s00464-012-2520-0. Epub 2012 Oct 6. PMID: 23052501.
149. Young CJ, Suen MK, Young J, Solomon MJ. Stenting large bowel obstruction avoids a stoma: consecutive series of 100 patients. *Colorectal Dis.* 2011 Oct;13(10):1138-41. doi: 10.1111/j.1463-1318.2010.02432.x. PMID: 20874797.
150. Meisner S, González-Huix F, Vandervoort JG, Repici A, Xinopoulos D, Grund KE, Goldberg P, Registry Group TW. Self-Expanding Metal Stenting for Palliation of Patients with Malignant Colonic Obstruction: Effectiveness and Efficacy on 255 Patients with 12-Month's Follow-up. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:296347. doi: 10.1155/2012/296347. Epub 2012 Jun 11. PMID: 22761609; PMCID: PMC3384950.
151. Yoon JY, Park SJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Outcomes of secondary self-expandable metal stents versus surgery after delayed initial

- palliative stent failure in malignant colorectal obstruction. *Digestion*. 2013;88(1):46-55. doi: 10.1159/000351208. Epub 2013 Jul 19. PMID: 23880524.
152. Yoon JY, Jung YS, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Outcomes of secondary stent-in-stent self-expandable metal stent insertion for malignant colorectal obstruction. *Gastrointest Endosc*. 2011 Sep;74(3):625-33. doi: 10.1016/j.gie.2011.05.025. Epub 2011 Jul 18. PMID: 21762906.
153. Amelung FJ, Borstlap WAA, Consten ECJ, Veld JV, van Halsema EE, Bemelman WA, Siersema PD, Ter Borg F, van Hooft JE, Tanis PJ; Dutch Snapshot Research Group. Propensity score-matched analysis of oncological outcome between stent as bridge to surgery and emergency resection in patients with malignant left-sided colonic obstruction. *Br J Surg*. 2019 Jul;106(8):1075-1086. doi: 10.1002/bjs.11172. Epub 2019 May 10. PMID: 31074507.
154. Fryer E, Gorissen KJ, Wang LM, Guy R, Chetty R. Spectrum of histopathological changes encountered in stented colorectal carcinomas. *Histopathology*. 2015 Mar;66(4):480-4. doi: 10.1111/his.12467. Epub 2014 Dec 8. PMID: 24889189.
155. Loureiro ML, Ribeiro LE. Endoscopic stent in malignant colonic obstruction: the risk of tumor seeding. *J Coloproctol*. 2019 Oct; 39 (4):357-364.
156. Pirllet IA, Slim K, Kwiatkowski F, Michot F, Millat BL. Emergency preoperative stenting versus surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicenter randomized controlled trial. *Surg Endosc*. 2011 Jun;25(6):1814-21. doi: 10.1007/s00464-010-1471-6. Epub 2010 Dec 18. PMID: 21170659.
157. van Hooft JE, Fockens P, Marinelli AW, Timmer R, van Berkel AM, Bossuyt PM, Bemelman WA; Dutch Colorectal Stent Group. Early closure of a multicenter randomized clinical trial of endoscopic stenting versus surgery for stage IV left-sided colorectal cancer. *Endoscopy*. 2008 Mar;40(3):184-91. doi: 10.1055/s-2007-995426. PMID: 18322873.
158. Fugazza A, Galtieri PA, Repici A. Using stents in the management of malignant bowel obstruction: the current situation and future progress. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jul;11(7):633-641. doi: 10.1080/17474124.2017.1309283. Epub 2017 Mar 24. PMID: 28325090.

159. Datye A, Hersh J. Colonic perforation after stent placement for malignant colorectal obstruction--causes and contributing factors. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2011 May;20(3):133-40. doi: 10.3109/13645706.2010.518787. Epub 2010 Oct 8. PMID: 20929424.
160. Meisner S, González-Huix F, Vandervoort JG, Goldberg P, Casellas JA, Roncero O, Grund KE, Alvarez A, García-Cano J, Vázquez-Astray E, Jiménez-Pérez J; WallFlex Colonic Registry Group. Self-expandable metal stents for relieving malignant colorectal obstruction: short-term safety and efficacy within 30 days of stent procedure in 447 patients. *Gastrointest Endosc.* 2011 Oct;74(4):876-84. doi: 10.1016/j.gie.2011.06.019. PMID: 21855868.
161. Tanaka A, Sadahiro S, Yasuda M, Shimizu S, Maeda Y, Suzuki T, Tokunaga N, Ogoshi K. Endoscopic balloon dilation for obstructive colorectal cancer: a basic study on morphologic and pathologic features associated with perforation. *Gastrointest Endosc.* 2010 Apr;71(4):799-805. doi: 10.1016/j.gie.2009.10.059. PMID: 20363422.
162. Fuccio L, Cennamo V. Bevacizumab-based therapy and complication risk after colonic stent placement: is it time for a warning? *Gastrointest Endosc.* 2010 Dec;72(6):1330; author reply 1330-2. doi: 10.1016/j.gie.2010.03.1073. PMID: 21111886.
163. Bielawska B, Hookey LC, Jalink D. Large-diameter self-expanding metal stents appear to be safe and effective for malignant colonic obstruction with and without concurrent use of chemotherapy. *Surg Endosc.* 2010 Nov;24(11):2814-21. doi: 10.1007/s00464-010-1055-5. Epub 2010 Apr 27. PMID: 20422432.
164. Karoui M, Soprani A, Charachon A, Delbaldo C, Vigano L, Luciani A, Cherqui D. Primary chemotherapy with or without colonic stent for management of irresectable stage IV colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2010 Jan;36(1):58-64. doi: 10.1016/j.ejso.2009.10.011. Epub 2009 Nov 18. PMID: 19926243.
165. Park YE, Park Y, Park SJ, Cheon JH, Kim WH, Kim TI. Outcomes of stent insertion and mortality in obstructive stage IV colorectal cancer patients through 10 year duration. *Surg Endosc.* 2019 Apr;33(4):1225-1234. doi: 10.1007/s00464-018-6399-2. Epub 2018 Aug 27. PMID: 30167945.

166. Gleditsch D, Søreide OK, Nesbakken A. Managing Malignant Colorectal Obstruction with Self-Expanding Stents. A Closer Look at Bowel Perforations and Failed Procedures. *J Gastrointest Surg.* 2016 Sep;20(9):1643-9. doi: 10.1007/s11605-016-3186-z. Epub 2016 Jun 24. PMID: 27342437.
167. Fernández-Esparrach G, Bordas JM, Giráldez MD, Ginès A, Pellisé M, Sendino O, Martínez-Pallí G, Castells A, Llach J. Severe complications limit long-term clinical success of self-expanding metal stents in patients with obstructive colorectal cancer. *Am J Gastroenterol.* 2010 May;105(5):1087-93. doi: 10.1038/ajg.2009.660. Epub 2009 Nov 24. PMID: 19935785.
168. Kawachi J, Kashiwagi H, Shimoyama R, Isogai N, Fukai R, Miyake K, Egashira H, Sugitani A, Ogino H. Comparison of efficacies of the self-expandable metallic stent versus transanal drainage tube and emergency surgery for malignant left-sided colon obstruction. *Asian J Surg.* 2018 Sep;41(5):498-505. doi: 10.1016/j.asjsur.2017.06.003. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28844781.
169. Amini N, Haydel D, Reisian N, Sempa G, Chu J, Wang Q, Zhao G, Stamos MJ, Wu ML. Colorectal stents orient specimens and induce artifacts that mimic Crohn disease. *Int J Surg Pathol.* 2012 Apr;20(2):161-8. doi: 10.1177/1066896912437413. Epub 2012 Mar 20. PMID: 22434936.
170. Kim EY, Song HY, Kim JC, Yoon YS, Ye BD, Nam DH, Shin SJ. Mmp-9 expression after metallic stent placement in patients with colorectal cancer: association with in-stent restenosis. *Radiology.* 2014 Jun;271(3):901-8. doi: 10.1148/radiol.13121794. Epub 2014 Jan 22. PMID: 24475847.
171. Kusayanagi S, Kaneko K, Yamamura F, Hirakawa M, Miyasaka N, Konishi K, Kurahashi T, Yoshikawa N, Tsunoda A, Kusano M, Mitamura K. Histological findings after placement of a self-expanding stent in rectal carcinoma with complete obstruction--case report. *Hepatogastroenterology.* 2002 Mar-Apr;49(44):412-5. PMID: 11995462.
172. Sabbagh C, Chatelain D, Trouillet N, Mauvais F, Bendjaballah S, Browet F, Regimbeau JM. Does use of a metallic colon stent as a bridge to surgery modify the pathology data in patients with colonic obstruction? A case-matched study. *Surg Endosc.* 2013 Oct;27(10):3622-31. doi: 10.1007/s00464-013-2934-3. Epub 2013 Apr 10. PMID: 23572218.

173. Helmlinger G, Netti PA, Lichtenbeld HC, Melder RJ, Jain RK. Solid stress inhibits the growth of multicellular tumor spheroids. *Nat Biotechnol.* 1997 Aug;15(8):778-83. doi: 10.1038/nbt0897-778. PMID: 9255794.
174. Cheng G, Tse J, Jain RK, Munn LL. Micro-environmental mechanical stress controls tumor spheroid size and morphology by suppressing proliferation and inducing apoptosis in cancer cells. *PLoS One.* 2009;4(2):e4632. doi: 10.1371/journal.pone.0004632. Epub 2009 Feb 27. PMID: 19247489; PMCID: PMC2645686.
175. Kaufman LJ, Brangwynne CP, Kasza KE, Filippidi E, Gordon VD, Deisboeck TS, Weitz DA. Glioma expansion in collagen I matrices: analyzing collagen concentration-dependent growth and motility patterns. *Biophys J.* 2005 Jul;89(1):635-50. doi: 10.1529/biophysj.105.061994. Epub 2005 Apr 22. PMID: 15849239; PMCID: PMC1366562.
176. Demou ZN. Gene expression profiles in 3D tumor analogs indicate compressive strain differentially enhances metastatic potential. *Ann Biomed Eng.* 2010 Nov;38(11):3509-20. doi: 10.1007/s10439-010-0097-0. Epub 2010 Jun 18. PMID: 20559731.
177. Tse JM, Cheng G, Tyrrell JA, Wilcox-Adelman SA, Boucher Y, Jain RK, Munn LL. Mechanical compression drives cancer cells toward invasive phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Jan 17;109(3):911-6. doi: 10.1073/pnas.1118910109. Epub 2011 Dec 27. PMID: 22203958; PMCID: PMC3271885.
178. Karagiannis GS, Poutahidis T, Erdman SE, Kirsch R, Riddell RH, Diamandis EP. Cancer-associated fibroblasts drive the progression of metastasis through both paracrine and mechanical pressure on cancer tissue. *Mol Cancer Res.* 2012 Nov;10(11):1403-18. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-12-0307. Epub 2012 Sep 28. PMID: 23024188; PMCID: PMC4399759.
179. Stylianopoulos T, Martin JD, Chauhan VP, Jain SR, Diop-Frimpong B, Bardeesy N, Smith BL, Ferrone CR, Hornicek FJ, Boucher Y, Munn LL, Jain RK. Causes, consequences, and remedies for growth-induced solid stress in murine and human tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Sep 18;109(38):15101-8. doi: 10.1073/pnas.1213353109. Epub 2012 Aug 29. PMID: 22932871; PMCID: PMC3458380.

180. Levental KR, Yu H, Kass L, Lakins JN, Egeblad M, Erler JT, Fong SF, Csiszar K, Giaccia A, Weninger W, Yamauchi M, Gasser DL, Weaver VM. Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling. *Cell*. 2009 Nov 25;139(5):891-906. doi: 10.1016/j.cell.2009.10.027. PMID: 19931152; PMCID: PMC2788004.
181. Butcher DT, Alliston T, Weaver VM. A tense situation: forcing tumour progression. *Nat Rev Cancer*. 2009 Feb;9(2):108-22. doi: 10.1038/nrc2544. PMID: 19165226; PMCID: PMC2649117.
182. Wirtz D, Konstantopoulos K, Searson PC. The physics of cancer: the role of physical interactions and mechanical forces in metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2011 Jun 24;11(7):512-22. doi: 10.1038/nrc3080. PMID: 21701513; PMCID: PMC3262453.
183. Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, Sakurazawa N, Kawano Y, Yamahatsu K, Sekiguchi K, Yamada M, Hatori T, Yoshida H. Colonic stent-induced mechanical compression may suppress cancer cell proliferation in malignant large bowel obstruction. *Surg Endosc*. 2019 Apr;33(4):1290-1297. doi: 10.1007/s00464-018-6411-x. Epub 2018 Aug 31. PMID: 30171397.
184. Chauhan VP, Martin JD, Liu H, Lacorre DA, Jain SR, Kozin SV, Stylianopoulos T, Mousa AS, Han X, Adstamongkonkul P, Popović Z, Huang P, Bawendi MG, Boucher Y, Jain RK. Angiotensin inhibition enhances drug delivery and potentiates chemotherapy by decompressing tumour blood vessels. *Nat Commun*. 2013;4:2516. doi: 10.1038/ncomms3516. PMID: 24084631; PMCID: PMC3806395.
185. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. Versión 21 de enero de 2021. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
186. Park J, Lee HJ, Park SJ, Hur H, Min BS, Cheon JH, Kim TI, Kim NK, Kim WH. Long-term outcomes after stenting as a bridge to surgery in patients with obstructing left-sided colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2018 Jun;33(6):799-807. doi: 10.1007/s00384-018-3009-7. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29532209.
187. Kim HJ, Choi GS, Park JS, Park SY, Jun SH. Higher rate of perineural invasion in stent-laparoscopic approach in comparison to emergent open resection for obstructing left-sided colon cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2013

- Mar;28(3):407-14. doi: 10.1007/s00384-012-1556-x. Epub 2012 Aug 11. PMID: 22885839.
188. Kim MK, Kye BH, Lee IK, Oh ST, Ahn CH, Lee YS, Lee SC, Kang WK. Outcome of bridge to surgery stenting for obstructive left colon cancer. *ANZ J Surg.* 2017 Dec;87(12):E245-E250. doi: 10.1111/ans.13525. Epub 2016 Apr 8. PMID: 27061756.
189. Kim SJ, Kim HW, Park SB, Kang DH, Choi CW, Song BJ, Hong JB, Kim DJ, Park BS, Son GM. Colonic perforation either during or after stent insertion as a bridge to surgery for malignant colorectal obstruction increases the risk of peritoneal seeding. *Surg Endosc.* 2015 Dec;29(12):3499-506. doi: 10.1007/s00464-015-4100-6. Epub 2015 Feb 13. PMID: 25676202.
190. Alcántara M, Serra-Aracil X, Falcó J, Mora L, Bombardó J, Navarro S. Prospective, controlled, randomized study of intraoperative colonic lavage versus stent placement in obstructive left-sided colonic cancer. *World J Surg.* 2011 Aug;35(8):1904-10. doi: 10.1007/s00268-011-1139-y. PMID: 21559998.
191. Kavanagh DO, Nolan B, Judge C, Hyland JM, Mulcahy HE, O'Connell PR, Winter DC, Doherty GA. A comparative study of short- and medium-term outcomes comparing emergent surgery and stenting as a bridge to surgery in patients with acute malignant colonic obstruction. *Dis Colon Rectum.* 2013 Apr;56(4):433-40. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182760506. PMID: 23478610.
192. Spannenburg L, Sanchez Gonzalez M, Brooks A, Wei S, Li X, Liang X, Gao W, Wang H. Surgical outcomes of colonic stents as a bridge to surgery versus emergency surgery for malignant colorectal obstruction: A systematic review and meta-analysis of high quality prospective and randomised controlled trials. *Eur J Surg Oncol.* 2020 Aug;46(8):1404-1414. doi: 10.1016/j.ejso.2020.04.052. Epub 2020 May 7. PMID: 32418754.
193. Veld JV, Amelung FJ, Borstlap WAA, van Halsema EE, Consten ECJ, Siersema PD, Ter Borg F, van der Zaag ES, de Wilt JHW, Fockens P, Bemelman WA, van Hooff JE, Tanis PJ; Dutch Snapshot Research Group. Comparison of Decompressing Stoma vs Stent as a Bridge to Surgery for Left-Sided Obstructive Colon Cancer. *JAMA Surg.* 2020 Mar 1;155(3):206-215. doi: 10.1001/jamasurg.2019.5466. Erratum in: *JAMA Surg.* 2020 Mar 1;155(3):269. PMID: 31913422; PMCID: PMC6990965.

194. van Wyk HC, Going J, Horgan P, McMillan DC. The role of perineural invasion in predicting survival in patients with primary operable colorectal cancer: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Apr;112:11-20. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.02.005. Epub 2017 Feb 7. PMID: 28325252.
195. Yang Y, Huang X, Sun J, Gao P, Song Y, Chen X, Zhao J, Wang Z. Prognostic value of perineural invasion in colorectal cancer: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2015 Jun;19(6):1113-22. doi: 10.1007/s11605-015-2761-z. Epub 2015 Feb 7. PMID: 25663635.
196. Knijn N, Mogk SC, Teerenstra S, Simmer F, Nagtegaal ID. Perineural Invasion is a Strong Prognostic Factor in Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Am J Surg Pathol*. 2016 Jan;40(1):103-12. doi: 10.1097/PAS.0000000000000518. PMID: 26426380.
197. Yuan H, Dong Q, Zheng B, Hu X, Xu JB, Tu S. Lymphovascular invasion is a high risk factor for stage I/II colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Jul 11;8(28):46565-46579. doi: 10.18632/oncotarget.15425. PMID: 28430621; PMCID: PMC5542293.
198. Haraguchi N, Ikeda M, Miyake M, Yamada T, Sakakibara Y, Mita E, Doki Y, Mori M, Sekimoto M. Colonic stenting as a bridge to surgery for obstructive colorectal cancer: advantages and disadvantages. *Surg Today*. 2016 Nov;46(11):1310-7. doi: 10.1007/s00595-016-1333-5. Epub 2016 Apr 5. PMID: 27048552.
199. Kang SI, Oh HK, Yoo JS, Ahn S, Kim MH, Kim MJ, Son IT, Kim DW, Kang SB, Park YS, Yoon CJ, Shin R, Heo SC, Lee IT, Youk EG, Kim MJ, Chang TY, Park SC, Sohn DK, Oh JH, Park JW, Ryoo SB, Jeong SY, Park KJ; Seoul Colorectal Group (SECOG). Oncologic outcomes of preoperative stent insertion first versus immediate surgery for obstructing left-sided colorectal cancer. *Surg Oncol*. 2018 Jun;27(2):216-224. doi: 10.1016/j.suronc.2018.04.002. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29937174.
200. Wang B, Lu S, Song Z, Li F, Ma J, Ma Y, Zhou X, Fu W. Comparison of Clinical Outcomes and Pathological Characteristics of Self-Expandable Stent Bridge to Surgery and Emergency Surgery in Obstructive Colon Cancer. *Cancer Manag Res*. 2020 Mar 9;12:1725-1732. doi: 10.2147/CMAR.S233456. PMID: 32210613; PMCID: PMC7069585.

201. Harris EI, Lewin DN, Wang HL, Lauwers GY, Srivastava A, Shyr Y, Shakhtour B, Revetta F, Washington MK. Lymphovascular invasion in colorectal cancer: an interobserver variability study. *Am J Surg Pathol*. 2008 Dec;32(12):1816-21. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181816083. PMID: 18779725; PMCID: PMC2605104.
202. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer*. 2009 Aug 1;115(15):3379-91. doi: 10.1002/cncr.24396. PMID: 19484787.
203. Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N, Berger DH, Albo D. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 1;27(31):5131-7. doi: 10.1200/JCO.2009.22.4949. Epub 2009 Sep 8. PMID: 19738119; PMCID: PMC2773472.
204. Cao Y, Yang M, Yan L, Deng S, Gu J, Mao F, Wu K, Liu L, Cai K. Colon metal stents as a bridge to surgery had no significant effects on the perineural invasion: a retrospective study. *World J Surg Oncol*. 2020 Apr 22;18(1):77. doi: 10.1186/s12957-020-01845-4. PMID: 32321517; PMCID: PMC7178988.
205. Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol*. 2003 Nov;84(3):127-31. doi: 10.1002/jso.10308. PMID: 14598355.
206. Bakst RL, Wong RJ. Mechanisms of Perineural Invasion. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2016 Apr;77(2):96-106. doi: 10.1055/s-0036-1571835. Epub 2016 Mar 10. PMID: 27123385; PMCID: PMC4846411.
207. Marchesi F, Piemonti L, Mantovani A, Allavena P. Molecular mechanisms of perineural invasion, a forgotten pathway of dissemination and metastasis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010 Feb;21(1):77-82. doi: 10.1016/j.cytogfr.2009.11.001. Epub 2010 Jan 8. PMID: 20060768.
208. Hari DM, Leung AM, Lee JH, Sim MS, Vuong B, Chiu CG, Bilchik AJ. AJCC Cancer Staging Manual 7th edition criteria for colon cancer: do the complex modifications improve prognostic assessment? *J Am Coll Surg*. 2013 Aug;217(2):181-90. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.04.018. Epub 2013 Jun 12. PMID: 23768788; PMCID: PMC4657944.

209. Alotaibi AM, Lee JL, Kim J, Lim SB, Yu CS, Kim TW, Kim JH, Kim JC. Prognostic and Oncologic Significance of Perineural Invasion in Sporadic Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017 Jun;24(6):1626-1634. doi: 10.1245/s10434-016-5748-4. Epub 2017 Jan 9. PMID: 28070726.
210. Huh JW, Lee WY, Shin JK, Park YA, Cho YB, Kim HC, Yun SH. A novel histologic grading system based on lymphovascular invasion, perineural invasion, and tumor budding in colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019 Feb;145(2):471-477. doi: 10.1007/s00432-018-2804-4. Epub 2019 Jan 2. PMID: 30603899.
211. Nozawa H, Morikawa T, Kawai K, Hata K, Tanaka T, Nishikawa T, Sasaki K, Shuno Y, Kaneko M, Hiyoshi M, Emoto S, Murono K, Sonoda H, Fukayama M, Ishihara S. Obstruction is associated with perineural invasion in T3/T4 colon cancer. *Colorectal Dis*. 2019 Aug;21(8):917-924. doi: 10.1111/codi.14655. Epub 2019 May 11. PMID: 31017742.
212. Suzuki T, Suwa K, Ogawa M, Eto K, Kawahara H, Fujita T, Ikegami M, Yanaga K. Adjuvant chemotherapy for the perineural invasion of colorectal cancer. *J Surg Res*. 2015 Nov;199(1):84-9. doi: 10.1016/j.jss.2015.03.101. Epub 2015 Apr 4. PMID: 25935467.
213. Vergara-Fernandez O, Navarro-Navarro A, Rangel-Ríos HA, Salgado-Nesme N, Reyes-Monroy JA, Velázquez-Fernández D. Oncological Implications of Lymph Nodes Retrieval and Perineural Invasion in Colorectal Cancer: Outcomes from a Referral Center. *Rev Invest Clin*. 2018;70(6):291-300. doi: 10.24875/RIC.18002505. PMID: 30532087.
214. Ueno H, Shirouzu K, Eishi Y, Yamada K, Kusumi T, Kushima R, Ikegami M, Murata A, Okuno K, Sato T, Ajioka Y, Ochiai A, Shimazaki H, Nakamura T, Kawachi H, Kojima M, Akagi Y, Sugihara K; Study Group for Perineural Invasion projected by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR). Characterization of perineural invasion as a component of colorectal cancer staging. *Am J Surg Pathol*. 2013 Oct;37(10):1542-9. doi: 10.1097/PAS.0b013e318297ef6e. PMID: 24025524.
215. Gomez D, Zaitoun AM, De Rosa A, Hossaini S, Beckingham IJ, Brooks A, Cameron IC. Critical review of the prognostic significance of pathological variables in patients undergoing resection for colorectal liver

- metastases. *HPB (Oxford)*. 2014 Sep;16(9):836-44. doi: 10.1111/hpb.12216. Epub 2014 Mar 12. PMID: 24617566; PMCID: PMC4159457.
216. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun;17(6):1471-4. doi: 10.1245/s10434-010-0985-4. PMID: 20180029.
217. Washington MK, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons PL, Halling K, Frankel W, Jessup J, Kakar S, Minsky B, Nakhleh R, Compton CC; Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Oct;133(10):1539-51. doi: 10.1043/1543-2165-133.10.1539. PMID: 19792043; PMCID: PMC2901838.
218. Sun Q, Liu T, Liu P, Luo J, Zhang N, Lu K, Ju H, Zhu Y, Wu W, Zhang L, Fan Y, Liu Y, Li D, Zhu Y, Liu L. Perineural and lymphovascular invasion predicts for poor prognosis in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery. *J Cancer*. 2019 May 21;10(10):2243-2249. doi: 10.7150/jca.31473. PMID: 31258728; PMCID: PMC6584420.
219. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Schlemmer A, Rehak P, Vieth M, Hoefler G, Langner C. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer*. 2012 Feb 1;118(3):628-38. doi: 10.1002/cncr.26310. Epub 2011 Jul 12. PMID: 21751188.
220. Betge J, Langner C. Vascular invasion, perineural invasion, and tumour budding: predictors of outcome in colorectal cancer. *Acta Gastroenterol Belg*. 2011 Dec;74(4):516-29. PMID: 22319961.
221. Talbot IC, Ritchie S, Leighton M, Hughes AO, Bussey HJ, Morson BC. Invasion of veins by carcinoma of rectum: method of detection, histological features and significance. *Histopathology*. 1981 Mar;5(2):141-63. doi: 10.1111/j.1365-2559.1981.tb01774.x. PMID: 7216178.
222. Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A, Chaffey JT. Potentially curative surgery of colon cancer: the influence of blood vessel invasion. *J Clin Oncol*. 1988 Jan;6(1):119-27. doi: 10.1200/JCO.1988.6.1.119. PMID: 2826712.

223. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, Newland RC, Pheils MT, Smyth E, Colquhoun K. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br J Surg.* 1985 Sep;72(9):698-702. doi: 10.1002/bjs.1800720909. PMID: 4041728
224. Mulcahy HE, Skelly MM, Husain A, O'Donoghue DP. Long-term outcome following curative surgery for malignant large bowel obstruction. *Br J Surg.* 1996 Jan;83(1):46-50. doi: 10.1002/bjs.1800830114. PMID: 8653361.
225. Freedman LS, Macaskill P, Smith AN. Multivariate analysis of prognostic factors for operable rectal cancer. *Lancet.* 1984 Sep 29;2(8405):733-6. doi: 10.1016/s0140-6736(84)92636-9. PMID: 6148482.
226. Michelassi F, Ayala JJ, Balestracci T, Goldberg R, Chappell R, Block GE. Verification of a new clinicopathologic staging system for colorectal adenocarcinoma. *Ann Surg.* 1991 Jul;214(1):11-8. doi: 10.1097/0000658-199107000-00003. PMID: 2064465; PMCID: PMC1358408.
227. Heys SD, Sherif A, Bagley JS, Brittenden J, Smart C, Eremin O. Prognostic factors and survival of patients aged less than 45 years with colorectal cancer. *Br J Surg.* 1994 May;81(5):685-8. doi: 10.1002/bjs.1800810519. PMID: 8044547.
228. Harrison JC, Dean PJ, el-Zeky F, Vander Zwaag R. From Dukes through Jass: pathological prognostic indicators in rectal cancer. *Hum Pathol.* 1994 May;25(5):498-505. doi: 10.1016/0046-8177(94)90122-8. PMID: 8200644.
229. Wiggers T, Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. *Dis Colon Rectum.* 1988 Jan;31(1):33-41. doi: 10.1007/BF02552567. PMID: 3366023.
230. Knudsen JB, Nilsson T, Sprechler M, Johansen A, Christensen N. Venous and nerve invasion as prognostic factors in postoperative survival of patients with resectable cancer of the rectum. *Dis Colon Rectum.* 1983 Sep;26(9):613-7. doi: 10.1007/BF02552975. PMID: 6872793.
231. Carlon CA, Fabris G, Arslan-Pagnini C, Pluchinotta AM, Chinelli E, Carniato S. Prognostic correlations of operable carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum.* 1985 Jan;28(1):47-50. doi: 10.1007/BF02553907. PMID: 2982555.

232. Compton CC. Optimal pathologic staging: defining stage II disease. *Clin Cancer Res.* 2007 Nov 15;13(22 Pt 2):6862s-70s. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1398. PMID: 18006791.
233. Meguerditchian AN, Bairati I, Lagacé R, Harel F, Kibrité A. Prognostic significance of lymphovascular invasion in surgically cured rectal carcinoma. *Am J Surg.* 2005 Jun;189(6):707-13. doi: 10.1016/j.amjsurg.2005.03.012. PMID: 15910724.
234. Messenger DE, Driman DK, Kirsch R. Developments in the assessment of venous invasion in colorectal cancer: implications for future practice and patient outcome. *Hum Pathol.* 2012 Jul;43(7):965-73. doi: 10.1016/j.humpath.2011.11.015. Epub 2012 Mar 9. PMID: 22406362.
235. Horn A, Dahl O, Morild I. Venous and neural invasion as predictors of recurrence in rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum.* 1991 Sep;34(9):798-804. doi: 10.1007/BF02051074. PMID: 1914747.
236. Ouchi K, Sugawara T, Ono H, Fujiya T, Kamiyama Y, Kakugawa Y, Mikuni J, Tateno H. Histologic features and clinical significance of venous invasion in colorectal carcinoma with hepatic metastasis. *Cancer.* 1996 Dec 1;78(11):2313-7. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19961201)78:11<2313::aid-cncr7>3.0.co;2-n. PMID: 8941000.
237. Krasna MJ, Flancbaum L, Cody RP, Shneibaum S, Ben Ari G. Vascular and neural invasion in colorectal carcinoma. Incidence and prognostic significance. *Cancer.* 1988 Mar 1;61(5):1018-23. doi: 10.1002/1097-0142(19880301)61:5<1018::aid-cncr2820610527>3.0.co;2-h. PMID: 3338045.
238. Inoue T, Mori M, Shimono R, Kuwano H, Sugimachi K. Vascular invasion of colorectal carcinoma readily visible with certain stains. *Dis Colon Rectum.* 1992 Jan;35(1):34-9. doi: 10.1007/BF02053336. PMID: 1370777.
239. 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 Nov;33(11):1601-7. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181ae29d6. PMID: 19574884.
240. Egashira Y, Yoshida T, Hirata I, Hamamoto N, Akutagawa H, Takeshita A, Noda N, Kurisu Y, Shibayama Y. Analysis of pathological risk

- factors for lymph node metastasis of submucosal invasive colon cancer. *Mod Pathol.* 2004 May;17(5):503-11. doi: 10.1038/modpathol.3800030. PMID: 15001992.
241. Bayar S, Saxena R, Emir B, Salem RR. Venous invasion may predict lymph node metastasis in early rectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2002 Jun;28(4):413-7. doi: 10.1053/ejso.2002.1254. PMID: 12099652.
242. Sato T, Ueno H, Mochizuki H, Shinto E, Hashiguchi Y, Kajiwara Y, Shimazaki H, Hase K. Objective criteria for the grading of venous invasion in colorectal cancer. *Am J Surg Pathol.* 2010 Apr;34(4):454-62. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181d296ef. PMID: 20216202.
243. Sejben I, Bori R, Cserni G. Venous invasion demonstrated by orcein staining of colorectal carcinoma specimens is associated with the development of distant metastasis. *J Clin Pathol.* 2010 Jul;63(7):575-8. doi: 10.1136/jcp.2010.075846. Epub 2010 May 24. PMID: 20501452.
244. Tsuchiya A, Ando Y, Kikuchi Y, Kanazawa M, Sato H, Abe R. Venous invasion as a prognostic factor in colorectal cancer. *Surg Today.* 1995;25(11):950-3. doi: 10.1007/BF00312379. PMID: 8640019.
245. Talbot IC, Ritchie S, Leighton MH, Hughes AO, Bussey HJ, Morson BC. Spread of rectal cancer within veins. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg.* 1981 Jan;141(1):15-7. doi: 10.1016/0002-9610(81)90004-0. PMID: 7457719.
246. Talbot IC, Ritchie S, Leighton MH, Hughes AO, Bussey HJ, Morson BC. The clinical significance of invasion of veins by rectal cancer. *Br J Surg.* 1980 Jun;67(6):439-42. doi: 10.1002/bjs.1800670619. PMID: 7388345.
247. Harrison JC, Dean PJ, el-Zeky F, Vander Zwaag R. Impact of the Crohn's-like lymphoid reaction on staging of right-sided colon cancer: results of multivariate analysis. *Hum Pathol.* 1995 Jan;26(1):31-8. doi: 10.1016/0046-8177(95)90111-6. PMID: 7821914.
248. Horn A, Dahl O, Morild I. The role of venous and neural invasion on survival in rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum.* 1990 Jul;33(7):598-601. doi: 10.1007/BF02052215. PMID: 2361429.
249. Deans GT, Patterson CC, Parks TG, Spence RA, Heatley M, Moorehead RJ, Rowlands BJ. Colorectal carcinoma: importance of clinical and

- pathological factors in survival. *Ann R Coll Surg Engl.* 1994 Jan;76(1):59-64. PMID: 8117023; PMCID: PMC2502188.
250. Khankhanian N, Mavligit GM, Russell WO, Schimek M. Prognostic significance of vascular invasion in colorectal cancer of Dukes' B class. *Cancer.* 1977 Mar;39(3):1195-200. doi: 10.1002/1097-0142(197703)39:3<1195::aid-cnrcr2820390327>3.0.co;2-a. PMID: 912654.
251. Burton S, Norman AR, Brown G, Abulafi AM, Swift RI. Predictive poor prognostic factors in colonic carcinoma. *Surg Oncol.* 2006 Aug;15(2):71-8. doi: 10.1016/j.suronc.2006.08.003. Epub 2006 Oct 12. PMID: 17045800.
252. Liang P, Nakada I, Hong JW, Tabuchi T, Motohashi G, Takemura A, Nakachi T, Kasuga T, Tabuchi T. Prognostic significance of immunohistochemically detected blood and lymphatic vessel invasion in colorectal carcinoma: its impact on prognosis. *Ann Surg Oncol.* 2007 Feb;14(2):470-7. doi: 10.1245/s10434-006-9189-3. Epub 2006 Nov 14. PMID: 17103258.
253. Biondo S, Gálvez A, Ramírez E, Frago R, Kreisler E. Emergency surgery for obstructing and perforated colon cancer: patterns of recurrence and prognostic factors. *Tech Coloproctol.* 2019 Dec;23(12):1141-1161. doi: 10.1007/s10151-019-02110-x. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31728784.
254. Jiang HH, Zhang ZY, Wang XY, Tang X, Liu HL, Wang AL, Li HG, Tang EJ, Lin MB. Prognostic significance of lymphovascular invasion in colorectal cancer and its association with genomic alterations. *World J Gastroenterol.* 2019 May 28;25(20):2489-2502. doi: 10.3748/wjg.v25.i20.2489. PMID: 31171892; PMCID: PMC6543237.
255. Lim SB, Yu CS, Jang SJ, Kim TW, Kim JH, Kim JC. Prognostic significance of lymphovascular invasion in sporadic colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2010 Apr;53(4):377-84. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181cf8ae5. PMID: 20305435.
256. Al-Sukhni E, Attwood K, Gabriel EM, LeVeae CM, Kanehira K, Nurkin SJ. Lymphovascular and perineural invasion are associated with poor prognostic features and outcomes in colorectal cancer: A retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2017 Jan;37:42-49. doi: 10.1016/j.ijssu.2016.08.528. Epub 2016 Sep 4. PMID: 27600906.

257. Skancke M, Arnott SM, Amdur RL, Siegel RS, Obias VJ, Umapathi BA. Lymphovascular Invasion and Perineural Invasion Negatively Impact Overall Survival for Stage II Adenocarcinoma of the Colon. *Dis Colon Rectum*. 2019 Feb;62(2):181-188. doi: 10.1097/DCR.0000000000001258. PMID: 30640833.
258. Takebayashi Y, Aklyama S, Yamada K, Akiba S, Aikou T. Angiogenesis as an unfavorable prognostic factor in human colorectal carcinoma. *Cancer*. 1996 Jul 15;78(2):226-31. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960715)78:2<226::AID-CNCR6>3.0.CO;2-J. PMID: 8673996.
259. Minsky BD, Mies C, Recht A, Rich TA, Chaffey JT. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. II. The influence of blood vessel invasion. *Cancer*. 1988 Apr 1;61(7):1417-24. doi: 10.1002/1097-0142(19880401)61:7<1417::aid-cnrcr2820610723>3.0.co;2-9. PMID: 3345494.
260. Lin M, Ma SP, Lin HZ, Ji P, Xie D, Yu JX. Intratumoral as well as peritumoral lymphatic vessel invasion correlates with lymph node metastasis and unfavourable outcome in colorectal cancer. *Clin Exp Metastasis*. 2010 Mar;27(3):123-32. doi: 10.1007/s10585-010-9309-0. Epub 2010 Mar 2. PMID: 20195706.
261. 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(3):67-71. doi: 10.2739/kurumemedj.52.67. PMID: 16422171.
262. Peng J, Sheng W, Huang D, Venook AP, Xu Y, Guan Z, Cai S. Perineural invasion in pT3N0 rectal cancer: the incidence and its prognostic effect. *Cancer*. 2011 Apr 1;117(7):1415-21. doi: 10.1002/cncr.25620. Epub 2010 Nov 8. PMID: 21425141.
263. Yasuda K, Inomata M, Shiromizu A, Shiraishi N, Higashi H, Kitano S. Risk factors for occult lymph node metastasis of colorectal cancer invading the submucosa and indications for endoscopic mucosal resection. *Dis Colon Rectum*. 2007 Sep;50(9):1370-6. doi: 10.1007/s10350-007-0263-0. PMID: 17661146.
264. Ansaloni L, Andersson RE, Bazzoli F, Catena F, Cennamo V, Di Saverio S, Fuccio L, Jeekel H, Leppäniemi A, Moore E, Pinna AD, Pisano M, Repici A, Sugarbaker PH, Tuech JJ. Guidelinenines in the management of obstructing cancer of the left colon: consensus conference of the world society

- of emergency surgery (WSES) and peritoneum and surgery (PnS) society. *World J Emerg Surg.* 2010 Dec 28;5:29. doi: 10.1186/1749-7922-5-29. PMID: 21189148; PMCID: PMC3022691.
265. Angenete E, Asplund D, Bergström M, Park PO. Stenting for colorectal cancer obstruction compared to surgery--a study of consecutive patients in a single institution. *Int J Colorectal Dis.* 2012 May;27(5):665-70. doi: 10.1007/s00384-011-1374-6. Epub 2011 Nov 29. PMID: 22124678.
266. Dastur JK, Forshaw MJ, Modarai B, Solkar MM, Raymond T, Parker MC. Comparison of short-and long-term outcomes following either insertion of self-expanding metallic stents or emergency surgery in malignant large bowel obstruction. *Tech Coloproctol.* 2008 Mar;12(1):51-5. doi: 10.1007/s10151-008-0399-5. Epub 2008 May 30. PMID: 18512013.
267. Xu YS, Fu YF, Du HT, Li DC. Palliative Stent Insertion for Acute Malignant Colorectal Obstruction: Long-term Patency and Survival. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2015 Dec;25(6):500-4. doi: 10.1097/SLE.0000000000000215. PMID: 26492458.
268. Knight AL, Trompetas V, Saunders MP, Anderson HJ. Does stenting of left-sided colorectal cancer as a "bridge to surgery" adversely affect oncological outcomes? A comparison with non-obstructing elective left-sided colonic resections. *Int J Colorectal Dis.* 2012 Nov;27(11):1509-14. doi: 10.1007/s00384-012-1513-8. Epub 2012 Jun 9. PMID: 22684548.
269. Pessione S, Petruzzelli L, Gentilli S, Mioli P. Trattamento delle stenosi neoplastiche del colon sinistro: endoprotesi autoespandibili prechirurgia vs chirurgia d'urgenza. Confronto di risultati e tassi di sopravvivenza [Treatment of neoplastic stenosis of the left colon: presurgical expandable metal stent vs emergency surgery. Comparison of results and survival rates]. *Chir Ital.* 2007 Sep-Oct;59(5):661-9. Italian. PMID: 18019638.
270. Dionigi G, Villa F, Rovera F, Boni L, Carrafiello G, Annoni M, Castano P, Bianchi V, Mangini M, Recaldini C, Laganà D, Bacuzzi A, Dionigi R. Colonic stenting for malignant disease: review of literature. *Surg Oncol.* 2007 Dec;16 Suppl 1:S153-5. doi: 10.1016/j.suronc.2007.10.017. Epub 2007 Nov 26. PMID: 18023172.
271. De Ceglie A, Filiberti R, Baron TH, Ceppi M, Conio M. A meta-analysis of endoscopic stenting as bridge to surgery versus emergency surgery for left-

- sided colorectal cancer obstruction. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Nov;88(2):387-403. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.06.006. Epub 2013 Jul 8. PMID: 23845505.
272. Liu Z, Kang L, Li C, Huang M, Zhang X, Wang J. Meta-analysis of complications of colonic stenting versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2014 Feb;24(1):73-9. doi: 10.1097/SLE.000000000000030. PMID: 24487162.
273. Yang P, Lin XF, Lin K, Li W. The Role of Stents as Bridge to Surgery for Acute Left-Sided Obstructive Colorectal Cancer: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Rev Invest Clin*. 2018;70(6):269-278. doi: 10.24875/RIC.18002516. PMID: 30532112.
274. Foo CC, Poon SHT, Chiu RHY, Lam WY, Cheung LC, Law WL. Is bridge to surgery stenting a safe alternative to emergency surgery in malignant colonic obstruction: a meta-analysis of randomized control trials. *Surg Endosc*. 2019 Jan;33(1):293-302. doi: 10.1007/s00464-018-6487-3. Epub 2018 Oct 19. PMID: 30341649.
275. Cao Y, Gu J, Deng S, Li J, Wu K, Cai K. Long-term tumour outcomes of self-expanding metal stents as 'bridge to surgery' for the treatment of colorectal cancer with malignant obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2019 Nov;34(11):1827-1838. doi: 10.1007/s00384-019-03372-5. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31515615.
276. Jain SR, Yaow CYL, Ng CH, Neo VSQ, Lim F, Foo FJ, Wong NW, Chong CS. Comparison of colonic stents, stomas and resection for obstructive left colon cancer: a meta-analysis. *Tech Coloproctol*. 2020 Nov;24(11):1121-1136. doi: 10.1007/s10151-020-02296-5. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32681344.
277. Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, Matsutani T, Sakurazawa N, Takahashi G, Kishi T, Uchida E. Comparison of long-term outcomes of colonic stent as "bridge to surgery" and emergency surgery for malignant large-bowel obstruction: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015 Feb;22(2):497-504. doi: 10.1245/s10434-014-3997-7. Epub 2014 Aug 14. PMID: 25120255.
278. De Simone B, Catena F, Coccolini F, Di Saverio S, Sartelli M, Heyer A, De Angelis N, De Angelis GL, Ansaloni L. Preoperative colonic stents vs emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: Meta-

- analysis with systematic review of the literatura. *World J Meta-Anal.* 2017 Feb;5(1):1-13. doi: 10.13105/wjma.v5.i1.1.
279. Ceresoli M, Allievi N, Coccolini F, Montori G, Fugazzola P, Pisano M, Sartelli M, Catena F, Ansaloni L. Long-term oncologic outcomes of stent as a bridge to surgery versus emergency surgery in malignant left side colonic obstructions: a meta-analysis. *J Gastrointest Oncol.* 2017 Oct;8(5):867-876. doi: 10.21037/jgo.2017.09.04. PMID: 29184691; PMCID: PMC5674262.
280. Honoré C, Goéré D, Souadka A, Dumont F, Elias D. Definition of patients presenting a high risk of developing peritoneal carcinomatosis after curative surgery for colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol.* 2013 Jan;20(1):183-92. doi: 10.1245/s10434-012-2473-5. Epub 2012 Oct 23. PMID: 23090572.
281. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000100. doi: 10.1371/journal.pmed.1000100. Epub 2009 Jul 21. PMID: 19621070; PMCID: PMC2707010.
282. Bowne WB, Lee B, Wong WD, Ben-Porat L, Shia J, Cohen AM, Enker WE, Guillem JG, Paty PB, Weiser MR. Operative salvage for locoregional recurrent colon cancer after curative resection: an analysis of 100 cases. *Dis Colon Rectum.* 2005 May;48(5):897-909. doi: 10.1007/s10350-004-0881-8. PMID: 15785892.
283. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JP. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016 Oct 12;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919. PMID: 27733354; PMCID: PMC5062054.
284. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res*

- Synth Methods. 2021 Jan;12(1):55-61. doi: 10.1002/jrsm.1411. Epub 2020 May 6. PMID: 32336025.
285. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct 18;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928. PMID: 22008217; PMCID: PMC3196245.
286. Higgins JPT, Green S (editors) (2019) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6* [updated July 2019]. The Cochrane Collaboration. <https://training.cochrane.org/handbooks>.
287. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005 Apr 20;5:13. doi: 10.1186/1471-2288-5-13. PMID: 15840177; PMCID: PMC1097734.
288. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997 Sep 13;315(7109):629-34. doi: 10.1136/bmj.315.7109.629. PMID: 9310563; PMCID: PMC2127453.
289. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials*. 2007 Jun 7;8:16. doi: 10.1186/1745-6215-8-16. PMID: 17555582; PMCID: PMC1920534.
290. Brok J, Thorlund K, Gluud C, Wetterslev J. Trial sequential analysis reveals insufficient information size and potentially false positive results in many meta-analyses. *J Clin Epidemiol*. 2008 Aug;61(8):763-9. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.10.007. Epub 2008 Apr 14. PMID: 18411040.
291. Flor-Lorente B, Báguena G, Frasson M, García-Granero A, Cervantes A, Sanchiz V, Peña A, Espí A, Esclapez P, García-Granero E. Self-expanding metallic stent as a bridge to surgery in the treatment of left colon cancer obstruction: Cost-benefit analysis and oncologic results. *Cir Esp*. 2017 Mar;95(3):143-151. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ciresp.2016.12.014. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28336185.
292. Gorissen KJ, Tuijnman JB, Fryer E, Wang L, Uberoi R, Jones OM, Cunningham C, Lindsey I. Local recurrence after stenting for obstructing left-

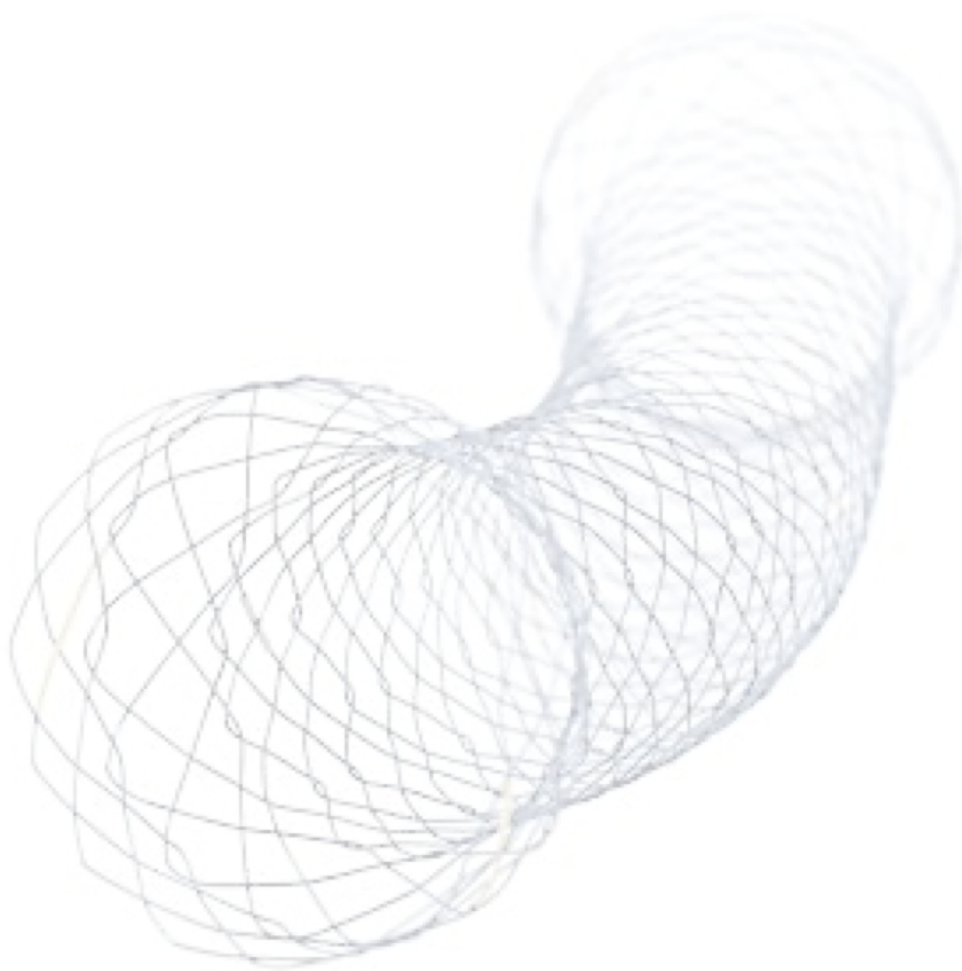
- sided colonic cancer. *Br J Surg.* 2013 Dec;100(13):1805-9. doi: 10.1002/bjs.9297. PMID: 24227368.
293. Park SJ, Lee KY, Kwon SH, Lee SH. Stenting as a Bridge to Surgery for Obstructive Colon Cancer: Does It Have Surgical Merit or Oncologic Demerit? *Ann Surg Oncol.* 2016 Mar;23(3):842-8. doi: 10.1245/s10434-015-4897-1. Epub 2015 Dec 14. PMID: 26668086.
294. Ribeiro I, Pinho R, Leite M, Proença L, Silva J, Ponte A, Rodrigues J, Maciel-Barbosa J, Carvalho J. Reevaluation of Self-Expanding Metal Stents as a Bridge to Surgery for Acute Left-Sided Malignant Colonic Obstruction: Six Years Experience. *GE Port J Gastroenterol.* 2016 Mar 11;23(2):76-83. doi: 10.1016/j.jpge.2016.01.003. PMID: 28868437; PMCID: PMC5580145.
295. Rodrigues-Pinto E, Morais R, Coelho C, Pereira P, Repici A, Macedo G. Bridge-to-surgery versus emergency surgery in the management of left-sided acute malignant colorectal obstruction - Efficacy, safety and long-term outcomes. *Dig Liver Dis.* 2019 Mar;51(3):364-372. doi: 10.1016/j.dld.2018.11.006. Epub 2018 Nov 20. PMID: 30558864.
296. Verstockt B, Van Driessche A, De Man M, van der Spek P, Hendrickx K, Casneuf V, Dobbels P, Van Molhem Y, Vandervoort J. Ten-year survival after endoscopic stent placement as a bridge to surgery in obstructing colon cancer. *Gastrointest Endosc.* 2018 Mar;87(3):705-713.e2. doi: 10.1016/j.gie.2017.05.032. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28579348.
297. Yang SY, Park YY, Han YD, Cho MS, Hur H, Min BS, Lee KY, Kim NK. Oncologic Outcomes of Self-Expandable Metallic Stent as a Bridge to Surgery and Safety and Feasibility of Minimally Invasive Surgery for Acute Malignant Colonic Obstruction. *Ann Surg Oncol.* 2019 Sep;26(9):2787-2796. doi: 10.1245/s10434-019-07346-3. Epub 2019 Apr 15. PMID: 30989498.
298. Zanghì A, Piccolo G, Cavallaro A, Pulvirenti E, Lo Menzo E, Cardì F, Di Vita M, Cappellani A. A pilot study about the oncologic safety of colonic self-expandable metal stents (SEMS) in obstructive colon cancer: is occlusion always better than "silent" perforation? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016 Dec;20(24):5242-5248. PMID: 28051242.
299. Kye BH, Lee YS, Cho HM, Kim JG, Oh ST, Lee IK, Kang WK, Ahn CH, Lee SC, Park JK, Kim HJ. Comparison of Long-Term Outcomes Between Emergency Surgery and Bridge to Surgery for Malignant Obstruction in Right-

- Sided Colon Cancer: A Multicenter Retrospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2016 Jun;23(6):1867-74. doi: 10.1245/s10434-015-5053-7. Epub 2016 Jan 26. PMID: 26812909.
300. Sabbagh C, Browet F, Diouf M, Cosse C, Brehant O, Bartoli E, Mauvais F, Chauffert B, Dupas JL, Nguyen-Khac E, Regimbeau JM. Is stenting as "a bridge to surgery" an oncologically safe strategy for the management of acute, left-sided, malignant, colonic obstruction? A comparative study with a propensity score analysis. *Ann Surg*. 2013 Jul;258(1):107-15. doi: 10.1097/SLA.0b013e31827e30ce. PMID: 23324856.
301. Suárez J, Jimenez-Pérez J. Long-term outcomes after stenting as a "bridge to surgery" for the management of acute obstruction secondary to colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2016 Jan 15;8(1):105-12. doi: 10.4251/wjgo.v8.i1.105. PMID: 26798441; PMCID: PMC4714139.
302. Kim JS, Hur H, Min BS, Sohn SK, Cho CH, Kim NK. Oncologic outcomes of self-expanding metallic stent insertion as a bridge to surgery in the management of left-sided colon cancer obstruction: comparison with nonobstructing elective surgery. *World J Surg*. 2009 Jun;33(6):1281-6. doi: 10.1007/s00268-009-0007-5. PMID: 19363580.
303. Malgras B, Brullé L, Lo Dico R, El Marjou F, Robine S, Therwath A, Pocard M. Insertion of a Stent in Obstructive Colon Cancer Can Induce a Metastatic Process in an Experimental Murine Model. *Ann Surg Oncol*. 2015 Dec;22 Suppl 3:S1475-80. doi: 10.1245/s10434-015-4588-y. Epub 2015 May 9. PMID: 25956578.
304. Lemoine L, Sugarbaker P, Van der Speeten K. Pathophysiology of colorectal peritoneal carcinomatosis: Role of the peritoneum. *World J Gastroenterol*. 2016 Sep 14;22(34):7692-707. doi: 10.3748/wjg.v22.i34.7692. PMID: 27678351; PMCID: PMC5016368.
305. Hayashi K, Jiang P, Yamauchi K, Yamamoto N, Tsuchiya H, Tomita K, Moossa AR, Bouvet M, Hoffman RM. Real-time imaging of tumor-cell shedding and trafficking in lymphatic channels. *Cancer Res*. 2007 Sep 1;67(17):8223-8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1237. PMID: 17804736.
306. Hu Y, Fan J, Xv Y, Hu Y, Ding Y, Jiang Z, Tao Q. Comparison of safety between self-expanding metal stents as a bridge to surgery and

- emergency surgery based on pathology: a meta-analysis. *BMC Surg.* 2020 20:255. <https://doi.org/10.1186/s12893-020-00908-3>.
307. Ishibashi R, Yoshida S, Odawara N, Kishikawa T, Kondo R, Nakada A, Hakuta R, Takahara N, Tanaka E, Sekiba K, Seimiya T, Ohnaga T, Otsuka M, Koike K. Detection of circulating colorectal cancer cells by a custom microfluid system before and after endoscopic metallic stent placement. *Oncol Lett.* 2019 Dec;18(6):6397-6404. doi: 10.3892/ol.2019.11047. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31807163; PMCID: PMC6876337.
308. Takahashi G, Yamada T, Iwai T, Takeda K, Koizumi M, Shinji S, Uchida E. Oncological Assessment of Stent Placement for Obstructive Colorectal Cancer from Circulating Cell-Free DNA and Circulating Tumor DNA Dynamics. *Ann Surg Oncol.* 2018 Mar;25(3):737-744. doi: 10.1245/s10434-017-6300-x. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29235008.
309. Yamashita S, Tanemura M, Sawada G, Moon J, Shimizu Y, Yamaguchi T, Kuwai T, Urata Y, Kuraoka K, Hatanaka N, Yamashita Y, Taniyama K. Impact of endoscopic stent insertion on detection of viable circulating tumor cells from obstructive colorectal cancer. *Oncol Lett.* 2018 Jan;15(1):400-406. doi: 10.3892/ol.2017.7339. Epub 2017 Nov 2. PMID: 29391884; PMCID: PMC5769419.
310. van den Berg MW, Sloothaak DA, Dijkgraaf MG, van der Zaag ES, Bemelman WA, Tanis PJ, Bosker RJ, Fockens P, ter Borg F, van Hooft JE. Bridge-to-surgery stent placement versus emergency surgery for acute malignant colonic obstruction. *Br J Surg.* 2014 Jun;101(7):867-73. doi: 10.1002/bjs.9521. Epub 2014 Apr 16. PMID: 24740753.
311. Steinert EM, Schwartz RH, Singh NJ. At low precursor frequencies, the T-cell response to chronic self-antigen results in anergy without deletion. *Eur J Immunol.* 2012 Nov;42(11):2875-80. doi: 10.1002/eji.201242518. Epub 2012 Sep 12. PMID: 22806568; PMCID: PMC3725465.
312. Kwak MS, Kim WS, Lee JM, Yang DH, Yoon YS, Yu CS, Kim JC, Byeon JS. Does Stenting as a Bridge to Surgery in Left-Sided Colorectal Cancer Obstruction Really Worsen Oncological Outcomes? *Dis Colon Rectum.* 2016 Aug;59(8):725-32. doi: 10.1097/DCR.0000000000000631. PMID: 27384090.

313. Lee GJ, Kim HJ, Baek JH, Lee WS, Kwon KA. Comparison of short-term outcomes after elective surgery following endoscopic stent insertion and emergency surgery for obstructive colorectal cancer. *Int J Surg.* 2013;11(6):442-6. doi: 10.1016/j.ijsu.2013.04.010. Epub 2013 Apr 29. PMID: 23639803.
314. Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, Sakurazawa N, Kawano Y, Yamada T, Matsutani T, Uchida E. Optimal Interval From Placement of a Self-expandable Metallic Stent to Surgery in Patients With Malignant Large Bowel Obstruction: A Preliminary Study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2018 Aug;28(4):239-244. doi: 10.1097/SLE.0000000000000548. PMID: 29889691.
315. Broholm M, Kobborg M, Frostberg E, Jeppesen M, Gögenür I. Delay of surgery after stent placement for resectable malignant colorectal obstruction is associated with higher risk of recurrence. *Int J Colorectal Dis.* 2017 Apr;32(4):513-516. doi: 10.1007/s00384-016-2705-4. Epub 2016 Nov 16. PMID: 27853888.
316. 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 May;51(5):503-7. doi: 10.1007/s10350-008-9246-z. Epub 2008 Mar 6. PMID: 18322753.
317. Manceau G, Mege D, Bridoux V, Lakkis Z, Venara A, Voron T, Sielezneff I, Karoui M; French Surgical Association Working Group. Emergency Surgery for Obstructive Colon Cancer in Elderly Patients: Results of a Multicentric Cohort of the French National Surgical Association. *Dis Colon Rectum.* 2019 Aug;62(8):941-951. doi: 10.1097/DCR.0000000000001421. PMID: 31283592.

7. ANEXOS



8.1. Publicación del metaanálisis 1

Long-term outcomes of stent-related perforation in malignant colon obstruction: a systematic review and meta-analysis

**Izaskun Balciscueta, Zutoia Balciscueta,
Natalia Uribe & Eduardo García-
Granero**

**International Journal of Colorectal
Disease**
Clinical and Molecular Gastroenterology
and Surgery

ISSN 0179-1958

Int J Colorectal Dis
DOI 10.1007/s00384-020-03664-1



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".



Long-term outcomes of stent-related perforation in malignant colon obstruction: a systematic review and meta-analysis

Izaskun Balciscueta¹ · Zutoia Balciscueta² · Natalia Uribe² · Eduardo García-Granero¹

Accepted: 10 June 2020

© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Abstract

Purpose The placement of self-expandable metallic stents as a bridge to surgery in malignant colon obstruction is concerning due to the long-term oncological results reported in recent published studies. The aim of this study was to evaluate the oncological consequences of stent-related perforations in patients with malignant colon obstruction and potentially curable disease.

Methods MEDLINE, Cochrane Library, Ovid and ISRCTN Registry were searched, with no restrictions. We performed five meta-analyses to estimate the pooled effect sizes by using a random-effect model. The outcomes were global, locoregional and systemic recurrence rate and 3 and 5 year-survival rate depending on the presence or absence of stent-related perforation.

Results Thirteen studies (950 patients) were included. The overall rate of stent-related perforation was 8.9%. The global recurrence rate was significantly higher in stent-related perforation group (41.2 vs. 30.8%; OR 1.70; 95%CI: 1.02–2.84; $p = 0.04$). Locoregional recurrence rate was higher in the perforated group than in the non-perforated group (26.6 vs. 12.5%), with statistically significant differences (OR 2.41; 95% CI:1.33–4.34; $p = 0.004$). No significant differences were found in systemic recurrence rate (13.6 vs. 20.5%; OR 0.77; 95%CI: 0.35–1.7; $p = 0.51$); 3-year overall survival rate (65.4 vs. 74.8%; OR 0.63; 95% CI:0.29–1.39; $p = 0.25$) and 5-year overall survival rate (48.3 vs. 58.6%; OR 0.67; 95%CI: 0.27–1.65; $p = 0.38$).

Conclusion Stent-related perforation is associated with an increased risk of global and locoregional recurrence. The successful placement of the stent as a bridge to surgery in the curative purpose of patients with obstructed colon cancer does not exclude the presence of underlying perforation, with the consequent danger of disease spread.

PROSPERO registration number: CRD42020152817

Keywords Stent · Colon cancer · Surgery · Stent-related perforation · Colon obstruction

Izaskun Balciscueta and Zutoia Balciscueta contributed equally to this work.

✉ Izaskun Balciscueta
izas_balcis@hotmail.com

Zutoia Balciscueta
zubalcol@hotmail.com

Natalia Uribe
naturi62@gmail.com

Eduardo García-Granero
eggranero@telefonica.net

¹ Faculty of Medicine and Odontology, University of Valencia, Av. de Blasco Ibáñez, 13, 46010 Valencia, Valencia, Spain

² Department of General and Digestive Surgery, Colorectal Unit, Arnau de Vilanova Hospital, Valencia, Valencia, Spain

Introduction

The use of stents as a bridge to surgery (SBTS) in malignant colon obstruction is an increasingly common practice that is not entirely supported by scientific evidence. The placement of a self-expandable metallic stent (SEMS) as a bridge to surgery in non-palliative patients is accepted by the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [1] and by the World Society of Emergency Surgery (WSES) [2] in cases of high perioperative risk. However, the guidelines published by the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) in 2014 [3] suggest that SBTS should not be recommended systematically in patients who are candidates for curative treatment.

There are numerous studies published in the literature [4–10], including some randomised clinical trials [11–14], systematic reviews [15–18] and up to 17 meta-analyses [19–35] that have evaluated the safety, effectiveness and efficacy of stenting; nevertheless, its use remains controversial: a

meta-analysis published in 2012 concluded that clinical and technical success rates for stenting were lower than expected (around 70%). The stent-related perforation rate was almost 20%, with a high incidence of silent perforations [20].

Several cohort studies [36–55] and 5 randomized controlled clinical trials [14, 56–59] in the literature have compared the oncological results of SBTS versus emergency surgery (ES). Some of them [14, 40–55, 57–59] showed similar rates of locoregional recurrence and survival in patients of both groups. However, other authors demonstrated an increased risk of overall recurrence in patients who underwent colonic stent placement [37–39, 56] and a recent meta-analysis published in 2018 showed an increase in global recurrence and systemic recurrence rates [35].

The use of SBTS in the treatment of acute colon cancer obstruction is not without risk: the manipulation of the ulcerated and necrotic tissue of the obstructed colon cancer may cause the perforation of the tumour, which is one of the most feared complications of SBTS due to the high associated risk of tumour dissemination inside the peritoneal cavity. Some authors argue that colonic perforation, both clinical and silent, would cause contiguous tumour dissemination and an increase in locoregional recurrence and peritoneal carcinomatosis, which affects long-term outcomes [50, 60–62]. However, the final impact on survival remains unclear, according to the available literature.

The aim of this study was to determine the oncological consequences of stent-related perforation in patients with obstructive colon cancer who were candidates for curative treatment, by performing a systematic review and meta-analysis of the evidence available in the literature.

The hypothesis of our work suggests that stent-related perforations in the emergent treatment of malignant colon obstruction with curative purpose could increase the risk of recurrence of the disease and worsen overall survival rates.

Material and methods

Study design and literature search

This systematic review and meta-analysis was performed in accordance with the methodology of the PRISMA Statement guidelines (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) [63]. We registered our protocol in PROSPERO (CRD42020152817).

MEDLINE (PubMed), the Cochrane Library database, EMBASE (Ovid), ISRCTN Registry and ClinicalTrials.gov were searched through September 2019, with no restrictions. It was supplemented by cross-reference searching and manual searches of letters and editorials. The PubMed “related articles” feature was used to broaden the search process. The following keywords were used in the search process: “*colon cancer*”, “*colon obstruction*”, “*stent*” and “*surgery*”. The

bibliography section of each paper and other published reviews were checked for further references.

Eligibility criteria

Studies were included in our review if they met the following criteria: (1) original articles comparing recurrence after SEMS placement in patients with or without stent-related perforation, (2) all involved patients with potential curable disease, (3) clearly reported the outcomes evaluated in this review and (4) a median follow-up of at least 2 years.

Irrelevant articles, editorials, case reports, single-arm cohort studies, conference abstracts and letters to the editor were excluded. In case of studies with the same cohort of patients, only the recent study with long-term follow-up was selected to be included.

The PICO statement was as follows: patients—diagnosed with obstructed colon cancer candidates for curative treatment; interventions—SEMS placement to the relief of acute malignant colon obstruction as a bridge to elective surgery; comparison—presence or absence of stent-related perforation; outcomes—long-term results of patients who experienced stent-related perforation, as specified below.

Outcomes measures

The primary outcomes were global, locoregional and systemic recurrence rate after SBTS in patients with malignant colon obstruction depending on the presence or absence of stent-related perforation. We considered as locoregional recurrence: disease occurring at the anastomosis (perianastomotic); mesentery or nodal basin; retroperitoneum or peritoneum, including peritoneal carcinomatosis, according to Bowne’s classification; systemic recurrence was defined as the presence of solid distant metastasis; and global recurrence included both systemic and locoregional recurrence [64]. Perforations were classified either as clinical or silent. Clinical perforations were those immediately visible or symptomatic which were subsequently confirmed intraoperatively, and silent perforations were those only diagnosed by the pathologist during macroscopic or microscopic examination of the surgical specimen.

Secondary outcomes were 3- and 5-year overall survival rate.

Data extraction

Two investigators (I.B. and Z.B.) independently extracted data from all the included articles and created a data sheet. For each included study, first author’s name, publication year, design of study, type of stent used, number of patients, mean age, percentage of male, percentage of tumours located in the left colon, tumour stage, median follow-up and all data related to the defined outcomes were collected. Any disagreement between reviewers was solved by a third author.

Table 1 Cohort studies evaluated using the Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) tool

Study First author and year	Pre-intervention		At intervention		Post-intervention		Overall risk of bias
	Bias due to confounding	Bias in the selection of participants into the study	Bias in classification of interventions	Bias due to deviations from intended interventions	Bias due to missing data	Bias in measurement of outcomes	
AMELUNG 2019 [55]	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	Moderate
AVLUND 2017 [66]	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
FLOR 2017 [45]	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
GORISEN 2013 [37]	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
KIM HJ 2013 [37]	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	Moderate
KIM SJ 2015 [67]	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	Moderate
PARK 2016 [47]	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	Moderate
RIBEIRO 2016 [47]	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	Moderate
RODRIGUES 2018 [48]	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	Moderate
VERSTOCKT 2017 [68]	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
YANG 2019 [54]	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	Moderate
ZANGUI 2016 [69]	Low	Moderate	Low	Low	Low	Low	Moderate

Table 2 Quality assessment of randomized trial evaluated using the revised Cochrane Risk of Bias (RoB 2.0) tool

Study First author and year	Bias arising from the randomisation process	Bias due to deviations from the intended interventions	Bias due to missing outcome data	Bias in the measurement of the outcome	Bias in the selection of the reported result	Overall bias
SLOOTHAAK 2014 [56]	Low	Low	Low	Low	Low	Low

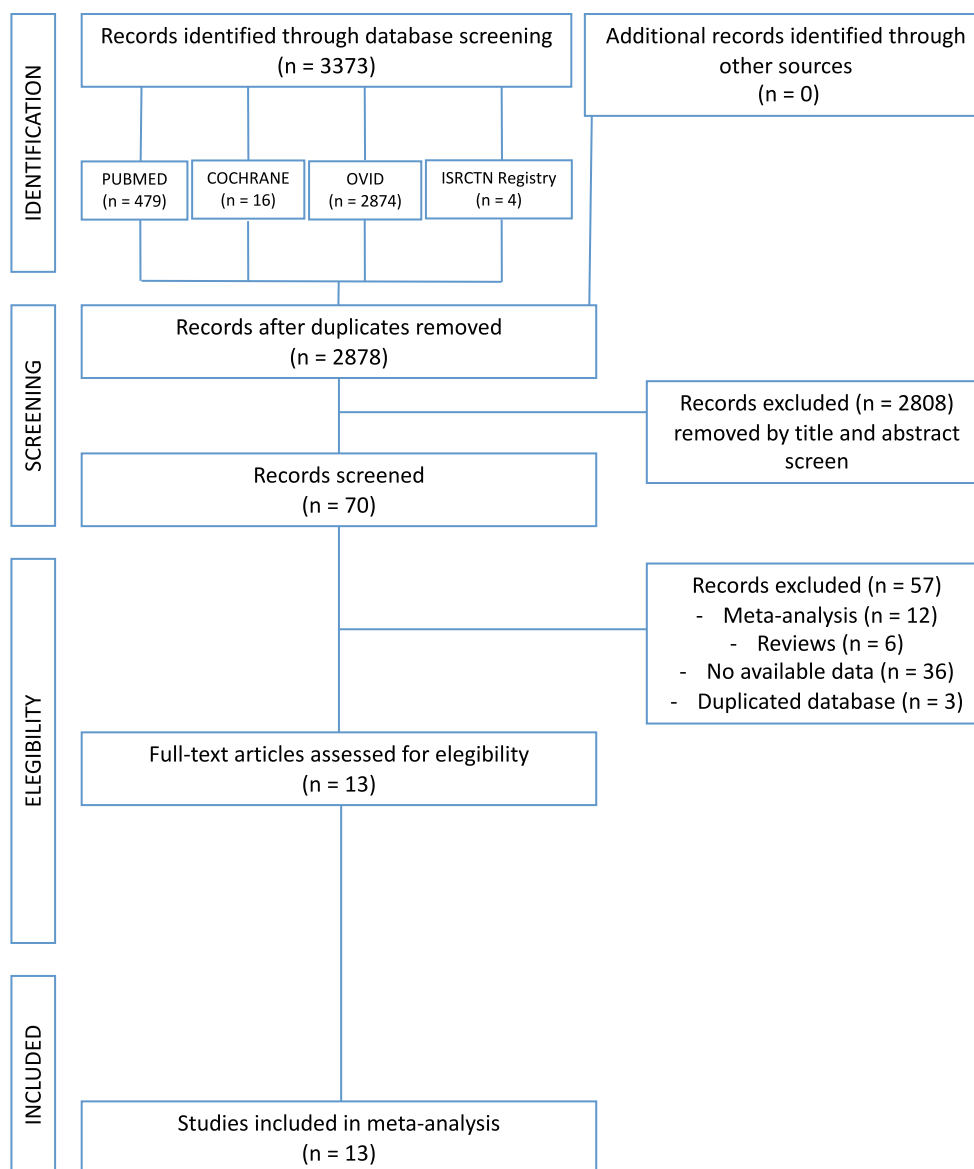
Quality assessment

The Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) tool [65] was used for quality assessment of non-randomized studies. The evaluated domains included the pre-

intervention, during intervention, post-intervention and overall biases of cohort studies (Table 1).

For assessing the quality of the selected randomized clinical trial (RCT), the Cochrane Risk of Bias (RoB 2.0) tool was used [70]. It was based on six criteria: bias arising from the

Fig. 1 System review flow diagram



randomisation process, due to deviations from the intended interventions, due to missing outcome data, in the measurement of the outcome, in the selection of the reported result and overall bias. All these domains were evaluated as a low, moderate, high or critical risk of bias (Table 2).

The methodological quality and risk of bias in each included study was assessed by two reviewers, and disagreements in interpretation were solved by consensus.

Statistical analysis

We performed five separate meta-analyses for each outcome: (1) global recurrence, (2) locoregional recurrence, (3) systemic recurrence, (4) 3-year overall survival rate and (4) 5-year overall survival rate.

Data were pooled and the odds ratios with 95% confidence intervals (95% CI) were calculated. Statistical heterogeneity was assessed by using the Cochran Q statistic test and the inconsistency statistics (I^2). A random-effects model was chosen to minimize variability among the included studies [70].

Visual inspection of funnel plots and Egger's test [71] were used to examine publication bias. If the funnel plot was asymmetrical, we performed Egger's test. Publication bias was statistically significant if the P value of the Egger test was <0.05 and the funnel plot was asymmetrical. In another way, the study was considered to have no publication bias. We did not perform neither of these in systemic recurrence, 3-year and 5-year overall survival rate meta-analyses because they included less of 10 studies.

These meta-analyses were conducted using Review Manager software (Version 5.3, Cochrane Collaboration, Oxford, UK).

Results

Literature search results

The initial reference search yielded 3373 studies (479 in PubMed, 16 in Cochrane Library, 2874 in Ovid and 4 in ISRCTN Registry). Four hundred ninety-five articles were removed because of duplication, and 2808 were excluded at the title or abstract level as being irrelevant. Of the remaining 70 papers, 57 articles were excluded after full-text review and a total of 13 studies were enrolled. The details of the study selection are shown in Fig. 1.

Characteristics of included studies

The features of the included studies are summarized in Tables 3 and 4. Thirteen studies [37, 39, 41, 45, 47, 48, 54–56, 66–69] published from 2013 to 2019, with a total

Table 3 Characteristics of the studies included in meta-analysis. PS prospective, RS retrospective, RCT randomized controlled trial, N.S. not specified

Author and year	Study origin	Design	Type of stent	Total patients	Age (median)	Male (%)	Location	Left side (%)	Stage			
									I (%)	II (%)	III (%)	IV (%)
AMELUNG 2019 [55]	The Netherlands	RS	N.S.	222	72	124 (55.9)	222 (100)		N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
AVLUND 2017 [66]	Denmark	PS	N.S.	123	70	67 (55)	197 (87)		1 (1)	62 (50)	40(33)	20 (16)
FLORE 2017 [45]	Spain	PS	Wallstent/Wallflex	27	72	15 (55.4)	27 (100)		1 (3.7)	13 (48.1)	10 (37)	3 (11.1)
GORISSEN 2013 [39]	UK	PS	Wallflex	62	70.6	36 (58)	62 (100)		5 (8)	37 (60)	20 (32)	0 (0)
KIM HJ 2013 [37]	South Korea	RS	N.S.	25	61.6	15 (60)	25 (100)		0 (0)	11(44)	9 (36)	5 (20)
KIM SJ 2015 [67]	Korea	RS	Hanaro/Niti-S	27	64.6	18 (66.7)	17 (63)		0 (0)	15(55.6)	10 (37)	2 (7.4)
PARK 2016 [41]	Korea	RS	Hanaro/Niti-S/Wallflex	67	68.6*	40 (60)	61 (91)		3 (4)	33 (50)	31 (46)	0 (0)
RIBEIRO 2016 [47]	Portugal	RS	N.S.	27	68.2*	17 (62.9)	27 (100)		2 (7.4)	22 (81.5)	3 (11.1)	0 (0)
RODRIGUES 2018 [48]	Portugal	RS	Hanaro	48	67	25 (52.1)	48 (100)		0 (0)	14 (29.1)	21 (43.8)	13 (27.1)
SLOOTHAAK 2014 [56]	The Netherlands	RCT	Wallstent/Wallflex	26	67	12 (46)	26 (100)		0 (0)	10 (38.5)	15 (57.7)	1 (3.8)
VERSTOCKT 2017 [68]	Belgium	PS	Wallstent/Wallflex	97	70.6*	33 (34)	84 (86.6)		2 (2.1)	36 (37.1)	42 (43.3)	17 (17.5)
YANG 2019 [54]	Korea	RS	Hanaro/Niti-S/Wallflex	182	65.2*	107 (58.8)	138 (75.8)		0 (0)	86 (47.3)	96 (52.7)	0 (0)
ZANGUI 2016 [69]	Italy	RS	Niti-S	26	78	16 (61.5)	22 (80.8)		0 (0)	0 (0)	18 (69)	8 (30.8)

*Mean

Table 4 Summary of the outcomes of interest of the studies included in meta-analysis. C.P. clinical perforations, S.P. silent perforations, G.R. global recurrence, L.R. locoregional recurrence, S.R. systemic recurrence, N.S. not specified,

Author and year	Patients with SEMS-related perforation				Patients without SEMS-related perforation				Follow-up (median in months)						
	Total patients	x	C.P. (%)	S.P. (%)	G.R. (%)	L.R. (%)	S.R. (%)	Total patients		G.R. (%)	L.R. (%)	S.R. (%)	3-year survival (%)	5-year survival (%)	
AMELUNG 2019 [55]	222	17 (7.7)	8	9	9 (53)	3 (18)	N.S.	10 (61)	N.S.	83 (40.4)	23 (11)	N.S.	154 (75.1)	N.S.	42
AVLUND 2017 [66]	123	15	10 (12.2)	5	5 (33.3)	3 (20)	3 (20)	10 (66.7)	6 (40)	30 (27.8)	14 (12.9)	24 (22.2)	87 (80.5)	66 (61.1)	57.6*
FLOR 2017 [45]	27	3 (11.1)	3	N.S.	0 (0)	0 (0)	N.S.	N.S.	N.S.	5 (25)	5 (25)	N.S.	N.S.	N.S.	58*
GORISSEN 2013 [39]	60	4 (6.7)	4	N.S.	2 (50)	2 (50)	0 (0)	N.S.	N.S.	17 (30.9)	12 (21.8)	16 (29)	N.S.	N.S.	32.4
KIM HI 2013 [37]	20	1 (5)	1	N.S.	0 (0)	0 (0)	0 (0)	N.S.	N.S.	7 (36.8)	1 (5.3)	6 (31.6)	N.S.	N.S.	51
KIM SJ 2015 [67]	27	3 (11.1)	2	1	2 (66.7)	2 (66.6)	0 (0)	N.S.	N.S.	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (4.2)	N.S.	N.S.	30
PARK 2016 [41]	67	1 (1.5)	0	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	N.S.	N.S.	21 (31.8)	5 (7.6)	16 (24.2)	N.S.	N.S.	35.7
RIBEIRO 2016 [47]	27	3 (11.1)	3	N.S.	1 (33.3)	N.S.	1 (33.3)	N.S.	N.S.	8 (33.3)	N.S.	8 (33.3)	N.S.	N.S.	41.8
RODRIGUES 2018 [48]	48	3 (6.3)	3	N.S.	3 (100)	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	11 (24.4)	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	24
SLOOTHAAK 2014 [56]	26	6 (23.1)	3	3	5 (83.3)	3 (50)	2 (33.3)	2 (33.3)	N.S.	8 (40)	2 (10)	6 (30)	12 (60)	N.S.	41
VERSTOCKT 2017 [68]	97	18 (18.6)	7	11	4 (22.2)	4 (22.2)	N.S.	12 (66.7)	8 (44.4)	12 (15.2)	12 (15.2)	N.S.	58 (73.4)	46 (58.2)	42
YANG 2019 [54]	182	8 (4.4)	4	4	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0)	N.S.	N.S.	47 (27)	19 (10.9)	18 (10.3)	N.S.	N.S.	60.4
ZANGUI 2016 [69]	24	3 (12.5)	1	2	3 (100)	3 (100)	0 (0)	N.S.	N.S.	14 (66.6)	4 (19)	10 (47.6)	N.S.	N.S.	24
Total	950	85 (8.9)	49	36	35 (41.2)	21 (26.6)	6 (13.6)	34 (65.4)	14 (48.3)	265 (30.8)	99 (12.5)	105 (20.5)	311 (74.8)	112 (58.6)	

*Mean

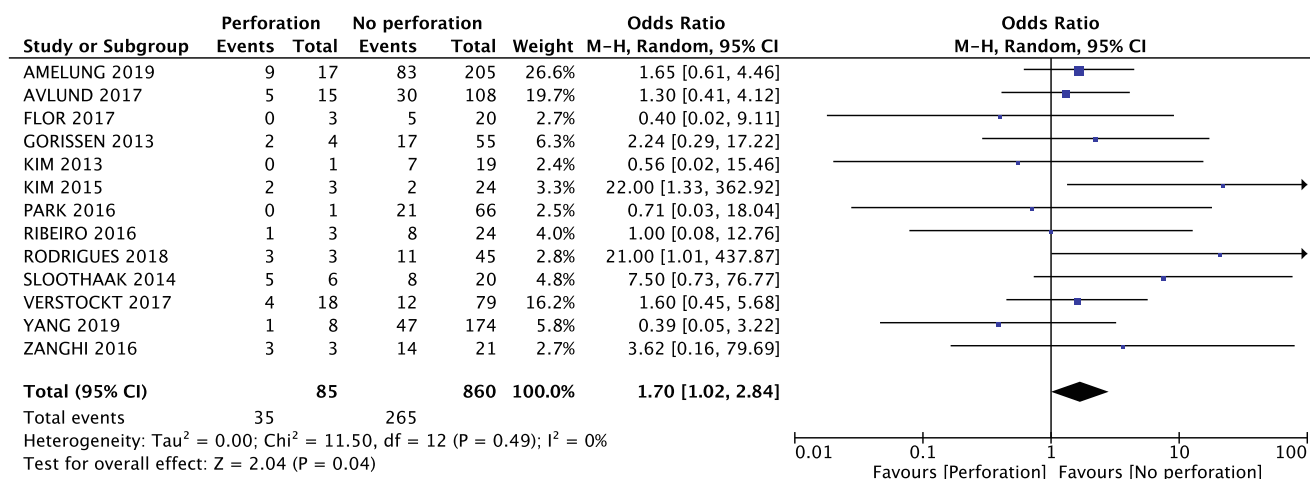


Fig. 2 Forest plot of global recurrence of patients depending on the presence or absence of stent-related perforation

of 950 patients, were included. There were one randomized controlled trial, four prospective studies and eight retrospective studies. The included studies reported on a total of 85 patients in stent-related perforation group (8.9%): 49 were clinical (5.2%) and 36 were silent perforations (3.8%).

Global recurrence

A total of thirteen studies evaluated global recurrence (945 patients). Of the 85 patients with stent-related perforation, 35 developed global recurrence of the disease (41.2%) and 265 of the 860 patients without stent-related perforation (30.8%) with statistically significant differences.

In pooled results from 13 studies, stent-related perforation was significantly associated with an increased risk of recurrence (OR: 1.70, 95%CI: 1.02–2.84, p = 0.04) (Fig. 2).

Locoregional recurrence

Locoregional recurrence was analysed in eleven studies that included a total of 870 patients. Locoregional recurrence occurred in 26.6% (21/79) of patients with stent-related perforation versus 12.5% (99/791).

Findings from this meta-analysis found an increased risk of locoregional recurrence when perforation occurs (OR: 2.41, 95%CI; 1.33–4.34, p = 0.004) (Fig. 3).

Systemic recurrence

Nine articles evaluated systemic recurrence, with a total of 555 patients. Systemic recurrence occurred in 6 of the 44 patients in stent-related perforation group (13.6%) versus 105 of the 511 patients without perforation (20.5%), without statistically significant differences among the included studies (OR: 0.77; 95% CI: 0.35–1.7; p = 0.51) (Fig. 4).

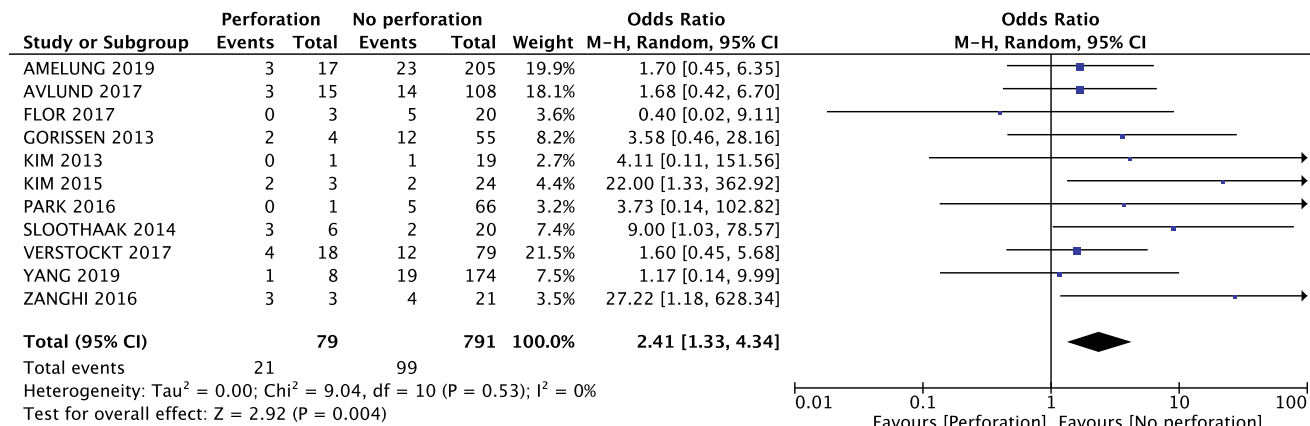


Fig. 3 Forest plot of locoregional recurrence of patients depending on the presence or absence of stent-related perforation

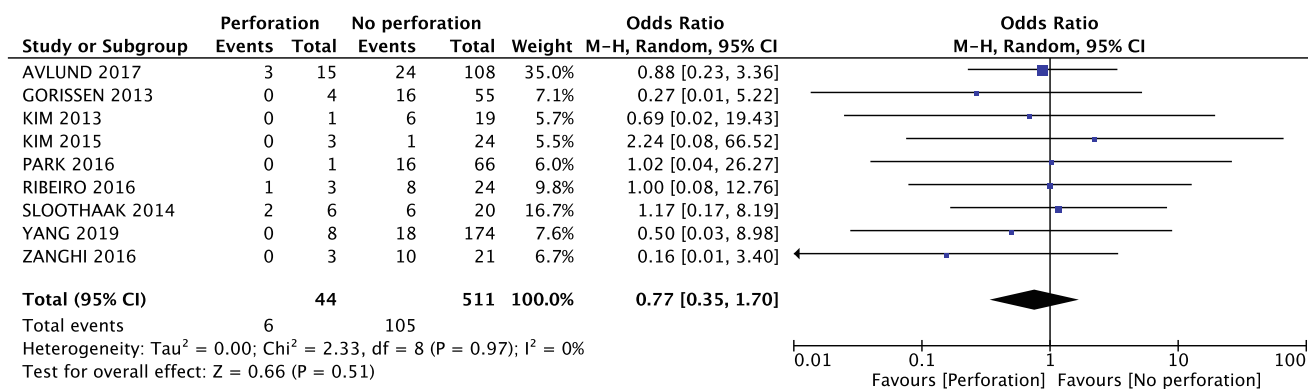


Fig. 4 Forest plot of systemic recurrence of patients depending on the presence or absence of stent-related perforation

Three-year overall survival rate

Four studies provided information about 3-year overall survival rate (468). Meta-analysis of the pooled data did not show significant differences in 3-year overall survival rate of patients with or without stent-related perforation (65.4 vs. 74.8%, respectively; OR: 0.63, 95%CI, 0.29–1.39, *p* = 0.25) (Fig. 5).

Five-year overall survival rate

Two studies, with a total of 220 patients, informed about 5-year overall survival rate in relation to stent-related perforation or not. We did not find a statistically significant difference in both groups (48.3% vs. 58.6%; OR: 0.67, 95%CI, 0.27–1.65, *p* = 0.38) (Fig. 6).

Publication bias

There was no evidence of publication bias from contour-enhanced funnel plots: funnel plots of global and locoregional recurrence appeared to be symmetrical upon visual examination (Fig. 7).

Discussion

The short-term advantages of stenting as a bridge to surgery in obstructive colon cancer are well-founded by multiple meta-analyses. Literature published in recent years on long-term oncological outcomes of SEMS placement in the curative setting is

worrisome due to the probable increased risk of local and systemic spreading of the disease. A meta-analysis of RCT published in the last year has demonstrated a greater risk of overall and systemic recurrence with a significant RR (1.425 and 1.627 respectively) [35]. In fact, both the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines [3] and the last Cochrane systematic review [19] stated that stent placement is not the treatment of choice in patients with potentially curable disease and may be considered as an alternative to emergency surgery in patients with an increased risk of perioperative mortality, ASA ≥ III and/or age > 70 years.

Different theories have been described to explain the mechanism of tumour dissemination associated with SBTS. First, the effect of mechanical compression of the tumour by the air insufflation during colonoscopy can cause the spread of the tumour cells into the peripheral circulation, causing the haematogenous dissemination [36–39, 56, 72, 73]. The presence of these circulating tumour cells has been identified in patients who underwent colonic stent placement [72–75], and Steinert’s systematic review [76] noted that these circulating tumoral cells have clinical relevance and prognostic significance. On the other hand, the sudden increase in interstitial pressure inside the tumour mass due to the dilatation of the stenosis may cause the detachment of cells and tumour embolization towards the lymphatic system causing lymphatic invasion [36–39, 56, 72, 73, 77, 78]. Lemoine and Hayashi demonstrated that the pressure inside the tumour is directly proportional to the number of tumour cells and the size of the emboli that detach into the lymphatic vessels [77, 78]. Furthermore, tumour manipulation with guidewire insertion carries a significant risk

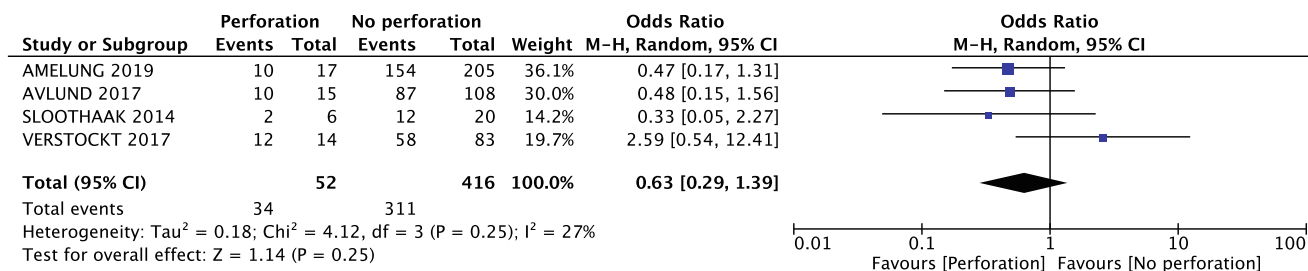


Fig. 5 Forest plot of 3-year overall survival of patients depending on the presence or absence of stent-related perforation

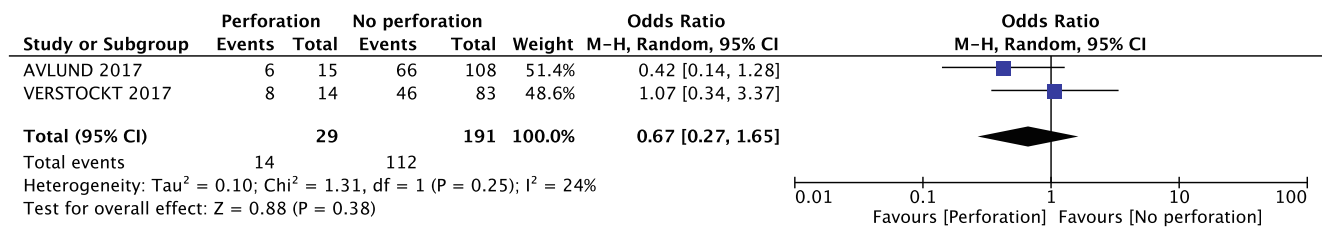


Fig. 6 Forest plot of 5-year survival of patients depending on the presence or absence of stent-related perforation

of symptomatic and silent perforations with the likely spread of the tumour cells inside the peritoneal cavity, increasing the risk of developing locoregional recurrence and carcinomatosis [36–39, 56, 73, 79]. In 2015, Malgras experimented with an animal model in mice with obstructive colon cancer, demonstrating a statistically significant decrease in overall survival and an increase in peritoneal carcinomatosis, with an increased tendency of occurrence of liver metastasis in mice undergoing stenting (19 vs. 4.5% $P = 0.29$) [80].

In the last few years, there has been growing concern about the association between stent-related perforations and the potential risk of tumour cell dissemination in the peripheral circulation and peritoneal dissemination that may worsen the oncological long-term outcomes of patients in the curative purpose [38, 39, 41, 53, 55, 72].

According to the available literature, the prevalence of clinical stent-related perforation is between 3 and 7.4% in patients undergoing SBTS [4, 15, 19–21, 55, 60, 61]; meanwhile, the rate of silent perforations can reach up to 14–27% in some series [11–13, 20]. However, it is thought that the true prevalence of stent-related perforations is probably underestimated, since some of them can only be diagnosed using the anatomopathological study of the surgical specimen [15, 56, 81, 82]. In our meta-analysis, we observed stent-related perforations in 8.9% of the patients: 5.2% were clinical perforations and 3.8% were silent perforations, results comparable to previous studies.

The risk of clinical and silent perforations may be related to patient’s anatomy, tumour factors, degree of the occlusion [67, 82], the type of stent [12], administration or suggestion for

antiangiogenic therapy (bevacizumab-based chemotherapy) [12, 60, 83] and the endoscopists’ experience [15, 40, 81, 82]: a disproportionate manipulation of the catheter or guidewire [84, 85] and balloon dilatation of the stricture before stent placement [21] could damage friable tumour tissue and injure the bowel. In fact, four European randomized and controlled clinical trials had to be stopped prematurely due to a high rate of perforations, both clinical and silent, related to the stent: 30% [11], 23% [56], 27.3% [13] and 66.7% [12].

Recent studies have evaluated the impact of SEMS-related perforation on long-term outcomes of patients with obstructive colon cancer and have stated that SEMS-related perforations may be associated with an increased tumour recurrence and a decreased chance of survival [11, 13, 16, 39, 50, 66]. Thirteen articles included in our meta-analysis evaluated global recurrence of patients who underwent SEMS placement, obtaining a rate of 41.2% of global recurrence in patients with stent-related perforation, in opposition to 30.8% of patients without perforation (OR: 1.70, 95%CI: 1.02–2.84; $p = 0.04$, $I^2 = 0\%$) [37, 39, 41, 45, 47, 48, 54–56, 66–69]. Rodrigues and Zanghi reported the largest percentage of recurrence, reaching 100%, and Sloothaak 83.3% when perforation occurred.

Ten studies [37, 39, 41, 45, 54–56, 66–69] specifically analysed locoregional recurrence in patients with stent-related perforation. In 2015, Kim was the first to analyse the factors associated with locoregional recurrence and found in logistic regression analysis that stent-related perforation was the most important risk factor for recurrence (OR 22.0; CI95%: 1.3–362.9) and carcinomatosis (OR 46.0; 95%CI:

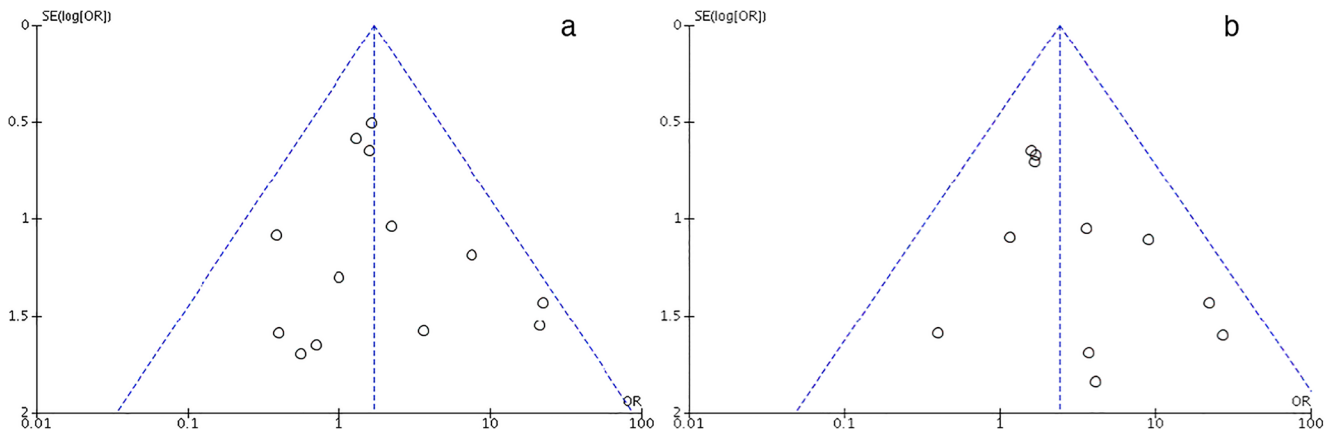


Fig. 7 Funnel plot of global and locoregional recurrence of patients depending on the presence or absence of stent-related perforation. **a** Global recurrence. **b** Locoregional recurrence

2.0–1047.8). The conclusion was that perforation can turn a potentially curable cancer into an incurable one [67]. Zanghi, in a retrospective study on 24 patients and 3 stent-related perforations (2 silent and one clinical), reports that they all developed early peritoneal seedings [69]. Our pooled data show that stent perforation involves a 2.4 times higher risk rate of locoregional recurrence: 26.6% in patients with stent-related perforation and 12.5% in patients without perforation ($p = 0.004$; $I^2 = 0\%$). According to systemic recurrence, our results did not show statistically significant differences between the two groups (13.6% vs. 20.5%; OR: 0.77; 95% CI: 0.35–1.7; $p = 0.51$).

Although several studies have reported lower overall survival rates in the SEMS group, the difference was never statistically significant [55, 56, 67, 71]. Sabbagh and collaborators described the pathological characteristics of the surgical specimens after stent placement and demonstrated a higher rate of tumour ulceration (96% vs. 60%; $p < 0.001$), peritumour ulceration (68% vs. 0%; $p = 0.0001$) perineural invasion (60% vs. 20%; $p = 0.008$) and lymph node invasion (52% vs. 12%, $p = 0.05$) in patients with stent placement in comparison with patients who underwent emergency surgery; all these findings are known to be associated with poor survival in colonic cancer [86]. This author was also the first to report that SEMS was associated with worse survival and evidenced that stent-related perforation was an independent risk factor for poor overall survival. Additionally, Amelung, in a recent meta-analysis published in 2018, showed a significantly lower survival rate in the SEMS group with a stent-related perforation rate $\geq 8\%$ (compared to the group with a lower perforation rate) ($P = 0.03$) [34]. The four studies that released information about 3-year survival rate showed a rate of 65.4% after SEMS-perforation and 74.8% without perforation (OR: 0.63; 95%CI: 0.29–1.39; $p = 0.25$; $I^2 = 27\%$), without statistically significant differences.

Only two studies analysed 5-year overall survival rate. We observed that 48.3% of patients with stent-related perforation were alive 5 years after stent placement vs. 56.8% of patients without stent-related perforation, without statistically significant differences (OR: 0.67; 95%CI: 0.27–1.65; $p = 0.38$; $I^2 = 24\%$): 40% vs. 61% [66] and 57.1% vs 55.4% [68], respectively. These data are comparable with previous studies.

The strengths of this systematic review and meta-analysis were the homogeneity between the included studies and the well-defined outcomes that we measured. The main limitations of this study were the inclusion of studies with different methodological designs, including a single randomized clinical trial and the small sample of patients from each individual study. Furthermore, the studies did not allow the assessment of possible confounding factors between both groups, such as the location of the tumour, the degree of occlusion, the administration of antiangiogenic therapy or the type of stent used.

Despite the weaknesses already described, the present meta-analysis provided meaningful data concerning oncologic

outcomes after stent insertion. It is the first meta-analysis to evaluate long-term outcomes in patients with non-metastatic malignant colon obstruction who underwent SBTS depending on the presence or absence of stent-related perforation.

Conclusion

In conclusion, we have demonstrated a statistically significant increase in disease recurrence in patients with stent-related perforation, who raised their risk of global recurrence by 1.7 times and had a 2.4 times greater risk of locoregional recurrence and carcinomatosis. In light of these data and taking into account that stent-related perforation is an unavoidable complication and that successful stent placement does not exclude the presence of silent perforations, we can conclude that long-term oncological results of SBTS may not offer advantages over emergency surgery, which should be taken into account in the decision-making process. As recommended in the European guidelines [3], we think we must refrain from the systematic use of SBTS and we should only consider its employment in patients with high perioperative risk, ASA \geq III, age > 70 years and in a palliative setting [3].

Authors' contributions Study conception design, data acquisition and data analysis and interpretation: Izaskun Balciscueta, Zutoia Balciscueta and Natalia Uribe.

Drafting the article and critical revision: Izaskun Balciscueta, Zutoia Balciscueta and Natalia Uribe.

Final approval of the manuscript: Izaskun Balciscueta, Zutoia Balciscueta, Natalia Uribe and Eduardo García-Granero.

Data Availability Yes

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethics approval Not applicable.

Consent to participate Not applicable.

Consent for publication Not applicable.

Code availability None.

References

1. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. NICE Clinical Guideline 131; 2011. (last updated 2014)
2. Pisano M, Zorcolo L, Merli C, Cimbanassi S, Poiasina E, Ceresoli M, Agresta F, Allievi N, Bellanova G, Coccolini F, Coy C, Fugazzola P, Martinez CA, Montori G, Paolillo C, Penachim TJ, Pereira B, Reis T, Restivo A, Rezende-Neto J, Sartelli M, Valentino

- M, Abu-Zidan FM, Ashkenazi I, Bala M, Chiara O, de' Angelis N, Deidda S, de Simone B, di Saverio S, Finotti E, Kenji I, Moore E, Wexner S, Biffl W, Coimbra R, Guttadauro A, Leppäniemi A, Maier R, Magnone S, Mefire AC, Peitzmann A, Sakakushev B, Sugrue M, Viale P, Weber D, Kashuk J, Fraga GP, Kluger I, Catena F, Ansaloni L (2018) 2017 WSES guidelines on colon and rectal cancer emergencies: obstruction and perforation. *World J Emerg Surg* 13:36
3. van Hooft JE, Van Halsema EE, Vanbiervliet G et al (2014) Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Gastrointest Endosc* 80:747–761
 4. Sebastian S, Johnston S, Geoghegan T, Torreggiani W, Buckley M (2004) Pooled analysis of the efficacy and safety of self-expanding metal stenting in malignant colorectal obstruction. *Am J Gastroenterol* 99:2051–2057
 5. Ansaloni L, Andersson RE, Bazzoli F, Catena F, Cennamo V, di Saverio S, Fuccio L, Jeekel H, Leppäniemi A, Moore E, Pinna AD, Pisano M, Repici A, Sugarbaker PH, Tuech JJ (2010) Guidelines in the management of obstructing cancer of the left colon: consensus conference of the world society of emergency surgery (WSES) and peritoneum and surgery (PnS) society. *World J Emerg Surg* 5: 29
 6. Angenete E, Asplund D, Bergström M, Park PO (2012) Stenting for colorectal cancer obstruction compared to surgery: a study of consecutive patients in a single institution. *Int J Color Dis* 27:665–670
 7. Dastur JK, Forshaw MJ, Modarai B, Solkar MM, Raymond T, Parker MC (2008) Comparison of short and long-term outcomes following either insertion of self-expanding metallic stents or emergency surgery in malignant large bowel obstruction. *Tech Coloproctol* 12:51–55
 8. Xu YS, Fu YF, Du HT, Li DC (2015) Palliative stent insertion for acute malignant colorectal obstruction: long-term patency and survival. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 25(6):500–504
 9. Knight AL, Trompetas V, Saunders MP, Anderson HJ (2012) Does stenting of left-sided colorectal cancer as a “bridge to surgery” adversely affect oncological outcomes? A comparison with non-obstructing elective left-sided colonic resections. *Int J Color Dis* 27(11):1509–1514
 10. Pessione S, Petruzzelli L, Gentili S, Mioli P (2007) Treatment of neoplastic stenosis of the left colon: presurgical expandable metal stent vs. emergency surgery. Comparison of results and survival rates. *Chir Ital* 59:661–669
 11. Pirllet IA, Slim K, Kwiatkowski F, Michot F, Millat BL (2011) Emergency preoperative stenting versus surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicenter randomized controlled trial. *Surg Endosc* 25:1814–1821
 12. van Hooft JE, Fockens MAW et al (2008) Early closure of a multicenter randomized clinical trial of endoscopic stenting versus surgery for stage IV left-sided colorectal cancer. *Endoscopy* 40:184–191
 13. van Hooft JE, Bemelman WA, Oldenburg B, Marinelli AW, Lutke Holzik MF, Grubben MJ, Sprangers MA, Dijkgraaf MG, Fockens P, collaborative Dutch Stent-In study group (2011) Colonic stenting versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicentre randomised trial. *Lancet Oncol* 12:344–352
 14. Alcántara M, Serra-Aracil X, Falco J et al (2011) Prospective, controlled, randomized study of intraoperative colonic lavage versus stent placement. *World J Surg* 35(8):1904–1910
 15. Watt AM, Faragher IG, Griffin TT, Rieger NA, Maddern GJ (2007) Self-expanding metallic stents for relieving malignant colorectal obstruction: a systematic review. *Ann Surg* 246:24–30
 16. Frago R, Ramirez E, Millan M, Kreisler E, del Valle E, Biondo S (2014) Current management of acute malignant large bowel obstruction: a systematic review. *Am J Surg* 207:127–138
 17. Atukorale YN, Church JL, Hoggan BL, Lambert RS, Gurgacz SL, Goodall S, Maddern GJ (2016) Self-expanding metallic stents for the management of emergency malignant large bowel obstruction: a systematic review. *J Gastrointest Surg* 20:455–462
 18. Dionigi G, Villa F, Rovera F et al (2007) Colonic stenting for malignant disease: review of literature. *Surg Oncol* 16(suppl): S153–S155
 19. Sagar J (2011) Colorectal stents for the management of malignant colonic obstructions. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(11): CD007378
 20. Tan CJ, Dasari BV, Gardiner K (2012) Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials of self-expanding metallic stents as a bridge to surgery versus emergency surgery for malignant left-sided large bowel obstruction. *Br J Surg* 99:469–476
 21. Khot UP, Lang AW, Murali K, Parker MC (2002) Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents. *Br J Surg* 89: 1096–1102
 22. Tilney HS, Lovegrove RE, Purkayastha S, Sains PS, Weston-Petrides GK, Darzi AW, Tekkis PP, Heriot AG (2007) Comparison of colonic stenting and open surgery for malignant large bowel obstruction. *Surg Endosc* 21:225–233
 23. Arezzo A, Passera R, Lo Secco G, Verra M, Bonino MA, Targarona E, Morino M (2017) Stent as bridge to surgery for left-sided malignant colonic obstruction reduces adverse events and stoma rate compared with emergency surgery: results of a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc* 86:416–426
 24. Zhang Y, Shi J, Shi B, Song CY, Xie WF, Chen YX (2012) Self-expanding metallic stent as a bridge to surgery versus emergency surgery for obstructive colorectal cancer: a meta-analysis. *Surg Endosc* 26(1):110–119
 25. Ye GY, Cui Z, Chen L, Zhong M (2012) Colonic stenting vs. emergent surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 18(39):5608–5615
 26. Zhao RS, Wang H, Wang L et al (2012) Meta-analysis of safety and efficacy of self-expanding metallic stents as bridge to surgery versus emergency surgery for left-sided malignant colorectal obstruction. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 15(7):697–701
 27. Cirocchi R, Farinella E, Trastulli S, Desiderio J, Listorti C, Boselli C, Parisi A, Noya G, Sagar J (2013) Safety and efficacy of endoscopic colonic stenting as a bridge to surgery in the management of intestinal obstruction due to left colon and rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* 22:14–21
 28. De Ceglie A, Filiberti R, Baron TH et al (2012) A meta-analysis of endoscopic stenting as bridge to surgery versus emergency surgery for left-sided colorectal cancer obstruction. *Crit Rev Oncol Hematol* 88:387–403
 29. Cennamo V, Luigiano C, Coccolini F, Fabbri C, Bassi M, de Caro G, Ceroni L, Maimone A, Ravelli P, Ansaloni L (2013) Meta-analysis of randomized trials comparing endoscopic stenting and surgical decompression for colorectal cancer obstruction. *Int J Color Dis* 28:855–863
 30. Liu Z, Kang L, Li C, Huang M, Zhang X, Wang J (2014) Meta-analysis of complications of colonic stenting versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 24(1):73–79
 31. Wang X, He J, Chen X, Yang Q (2017) Stenting as a bridge to resection versus emergency surgery for left-sided colorectal cancer with malignant obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 48:64–68
 32. Huang X, Lv B, Zhang S, Meng L (2014) Preoperative colonic stents versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 18:584–591
 33. Allievi N, Ceresoli M, Fugazzola P et al (2017) Endoscopic stenting as bridge to surgery versus emergency resection for left-sided

- malignant colorectal obstruction: an updated meta-analysis. *Int J Surg Oncol* 2017;2863272
34. Amelung FJ, Burghgraef TA, Tanis PJ, van Hooft JE, ter Borg F, Siersema PD, Bemelman WA, Consten ECJ (2018) Critical appraisal of oncological safety of stent as bridge to surgery in left-sided obstructing colon cancer; a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 131:66–75
 35. Foo CC, Poon SHT, Chiu RHY, Lam WY, Cheung LC, Law WL (2019) Is bridge to surgery stenting a safe alternative to emergency surgery in malignant colonic obstruction: a meta-analysis of randomized control trials. *Surg Endosc* 33(1):293–302
 36. Kim JS, Hur H, Min BS, Sohn SK, Cho CH, Kim NK (2009) Oncologic outcomes of self-expanding metallic stent insertion as a bridge to surgery in the management of left-sided colon cancer obstruction: comparison with nonobstructing elective surgery. *World J Surg* 33:1281–1286
 37. Kim HJ, Choi GS, Park JS, Park SY, Jun SH (2013) Higher rate of perineural invasion in stent-laparoscopic approach in comparison to emergent open resection for obstructing left-sided colon cancer. *Int J Color Dis* 28:407–414
 38. Sabbagh C, Browet F, Diouf M (2013) Is stenting as “a bridge to surgery” an ontologically safe strategy for the management of acute, left-sided, malignant, colonic obstruction? A comparative study with a propensity score analysis. *Ann Surg* 258:107–115
 39. Gorissen KJ, Tuynman JB, Fryer F (2013) Local recurrence after stenting for obstructing left-sided colonic cancer. *Br J Surg* 100(13):1805–1809
 40. Saida Y, Sumiyama Y, Nagao J, Uramatsu M (2003) Long-term prognosis of preoperative ‘bridge to surgery’ expandable metallic stent insertion for obstructive colorectal cancer: comparison with emergency operation. *Dis Colon Rectum* 46(Suppl):S44–S49
 41. Park SJ, Lee KY, Kwon SH, Lee SH (2016) Stenting as a bridge to surgery for obstructive colon cancer: does it have surgical merit or oncologic demerit? *Ann Surg Oncol* 23(3):842–848
 42. Amelung FJ, Draaisma WA, Consten ECJ, Siersema PD, ter Borg F (2017) Self-expandable metal stent placement versus emergency resection for malignant proximal colon obstructions. *Surg Endosc* 31(11):4532–4541
 43. Choi JM, Lee C, Han YM, Lee M, Choi YH, Jang DK, Im JP, Kim SG, Kim JS, Jung HC (2014) Long-term oncologic outcomes of endoscopic stenting as a bridge to surgery for malignant colonic obstruction: comparison with emergency surgery. *Surg Endosc* 28(9):2649–2655
 44. Erichsen R, Horváth-Puhó E, Jacobsen JB, Nilsson T, Baron JA, Sørensen HT (2015) Long-term mortality and recurrence after colorectal cancer surgery with preoperative stenting: a Danish nationwide cohort study. *Endoscopy*. 47(6):517–524
 45. Flor-Lorente B, Báguena G, Frasson M et al (2017) Self-expanding metallic stent as a bridge to surgery in the treatment of left colon cancer obstruction: cost-benefit analysis and oncologic results. *Cir Esp* 95(3):143–151
 46. Gibor U, Pery Z, Tirosh D, Netz U, Rosental A, Fich A, Man S, Ariad S, Kirshtein B (2017) Comparison of the long-term oncological outcomes of stent as a bridge to surgery and surgery alone in malignant colonic obstruction. *Isr Med Assoc J* 19(12):736–740
 47. Ribeiro I, Pinho R, Leite M, Proença L, Silva J, Ponte A, Rodrigues J, Maciel-Barbosa J, Carvalho J (2016) Reevaluation of self-expanding metal stents as a bridge to surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: six years experience. *GE Port J Gastroenterol* 23(2):76–83
 48. Rodrigues-Pinto E, Pereira P, Lopes S, Ribeiro A, Moutinho-Ribeiro P, Peixoto A, Macedo G (2015) Outcome of endoscopic self-expandable metal stents in acute malignant colorectal obstruction at a tertiary center. *Rev Esp Enferm Dig* 107(9):534–538
 49. Kavanagh DO, Nolan B, Judge C, Hyland JMP, Mulcahy HE, O’Connell PR, Winter DC, Doherty GA (2013) A comparative study of short and medium-term outcomes comparing emergent surgery and stenting as a bridge to surgery in patients with acute malignant colonic obstruction. *Dis Colon Rectum* 56(4):433–440
 50. Kwak MS, Kim WS, Lee JM, Yang DH, Yoon YS, Yu CS, Kim JC, Byeon JS (2016) Does stenting as a bridge to surgery in left-sided colorectal cancer obstruction really worsen oncological outcomes? *Dis Colon Rectum* 59(8):725–732
 51. Quereshy FA, Poon JTC, Law JW (2014) Long-term outcomes of stenting as a bridge to surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction. *Color Dis* 16(10):788–793
 52. Crespi-Mir A, Romero-Marcos JM, de la Llave-Serralvo A, Dolz-Abadia C, Cifuentes-Ródenas JA (2018) Impact on surgical and oncological results of the use of colonic stents as a bridge to surgery for potentially curable occlusive colorectal neoplasms. *Cir Esp* 96(7):419–428
 53. Van den Berg MW, Sloothaak DAM, Dijkgraaf MGW et al (2014) Bridge to surgery stent placement versus emergency resection for acute malignant colonic obstruction. *Br J Surg* 101(7):867–873
 54. Yang SY, Park YY, Han YD, Cho MS, Hur H, Min BS, Lee KY, Kim NK (2019) Oncologic outcomes of self-expandable metallic stent as a bridge to surgery and safety and feasibility of minimally invasive surgery for acute malignant colonic obstruction. *Ann Surg Oncol* 26(9):2787–2796
 55. Amelung FJ, Borstlap WAA, Consten ECJ, Veld JV, van Halsema EE, Bemelman WA, Siersema PD, ter Borg F, van Hooft JE, Tanis PJ, on behalf of the Dutch Snapshot Research Group, Algera H, Algie GD, Andeweg CS, Argillander T, Arron MNNJ, Arts K, Aufenacker THJ, Bakker IS, Basten Batenburg M, Bastiaansen AJNM, Beets GL, Berg A, Beukel B, Blom RLG, Blomberg B, Boerma EG, Boer FC, Bouvy ND, Bouwman JE, Boye NDA, Brandt ARM, Brandsma HT, Breijer A, Broek W, Bröker MEE, Burbach JPM, Bruns ERJ, Burghgraef TA, Crolla RMPH, Dam M, Daniels L, Dekker JWT, Demirkiran A, Dongen K, Durmaz SF, Esch A, Essen JA, Foppen JW, Furnee EJB, Geloven AAW, Gerhards MF, Gorter EA, Grevenstein WMU, Groningen J, Groot I, Haak H, Haas JWA, Hagen P, Hamminga JTH, Havenga K, Hengel B, Harst E, Heemskerk J, Heeren J, Heijnen BHM, Heijnen L, Heikens JT, Heinsbergen M, Hess DA, Heuchemer N, Hoff C, Hogendoorn W, Houdijk APJ, Hugen N, Inberg B, Janssen T, Pierre DJ, Jong WJ, Jongen ACHM, Kamman AV, Klaase JM, Kelder W, Kelling EF, Klicks R, de Klein GW, Kloppenberg FWH, Konsten JLM, Koolen LJER, Kommann V, Kortekaas RTJ, Kreiter A, Lamme B, Lange JF, Lettinga T, Lips D, Lo G, Logeman F, Loon YT, Holzik MFL, Marres CCM, Masselink I, Mearadji A, Meisen G, Menon AG, Merkus J, Mey D, Mijle HCJ, Moes DE, Molenaar C, Nieboer MJ, Nielsen K, Nieuwenhuijzen GAP, Neijenhuis PA, Oomen P, Oorschot N, Parry K, Peeters KCMJ, Paulides T, Paulusma I, Poelmann FB, Polle SW, Poortman P, Raber M, Renger RJ, Reiber BMM, Roukema R, Ruijter WMJ, Russchen MJAM, Rutten HJT, Scheerhoorn J, Scheurs S, Schippers H, Schuermans VNE, Schuijt HJ, Sierink JC, Sietses C, Silvis R, Slegt J, Slooter G, Sluis M, Sluis P, Smakman N, Smit D, Sprundel TC, Sonneveld DJA, Steur C, Straatman J, Struijs MC, Swank HA, Talsma AK, Tenhagen M, Tol JAMG, Tolenaar JL, Tseng L, Tuynman JB, Veen MJF, Veltkamp S, Ven AWH, Verkoete L, Vermaas M, Versteegh HP, Versluis L, Visser T, Uden D, Vles WJ, Vos tot Nederveen Cappel R, Vries HS, Vugt ST, Vugts G, Wegdam JA, Weijs T, Wely BJ, Werker C, Westerterp M, Westreenen HL, Wiering B, Wijffels NAT, Wijkman AA, Wijngaarden LH, Wilt JHW, Wilt M, Wisselink DD, Wit F, Zaag ES, Zimmerman D, Zwols T (2019) Propensity score-matched analysis of oncological outcome between stent as bridge to surgery and emergency resection in patients with malignant left-sided colonic obstruction. *Br J Surg* 106(8):1075–1086
 56. Sloothaak DAM, van den Berg MW, Dijkgraaf MGW, Fockens P, Tanis PJ, van Hooft JE, Bemelman WA, the collaborative Dutch

- Stent-In study group (2014) Oncological outcome of malignant colonic obstruction in the Dutch stent-in 2 trial. *Br J Surg* 101(13):1751–1757
57. Arezzo A, Balague C, Targarona E, Borghi F, Giraudo G, Ghezzi L, Arroyo A, Sola-Vera J, de Paolis P, Bossotti M, Bannone E, Forcignanò E, Bonino MA, Passera R, Morino M (2017) Colonic stenting as a bridge to surgery versus emergency surgery for malignant colonic obstruction: results of a multicentre randomised controlled trial (ESCO trial). *Surg Endosc* 31(8):3297–3305
 58. Ghazal AH, El-Shazly WG, Bessa SS et al (2013) Colonic endoluminal stenting devices and elective surgery versus emergency subtotal/total colectomy in the management of malignant obstructed left colon carcinoma. *J Gastrointest Surg* 17(6):1123–1129
 59. Tung KL, Cheung HY, Ng LW et al (2013) Endo-laparoscopic approach versus conventional open surgery in the treatment of obstructing left-sided colon cancer: long-term follow-up of a randomized trial. *Asian J Endosc Surg* 6(2):78–81
 60. van Halsema EE, van Hooft JE, Small AJ et al (2014) Perforation in colorectal stenting: a meta-analysis and a search for risk factors. *Gastrointest Endosc* 79(6):970–983.e5
 61. Fryer E, Gorissen KJ, Wang LM, Guy R, Chetty R (2015) Spectrum of histopathological changes encountered in stented colorectal carcinomas. *Histopathology*. 66(4):480–484
 62. Honore C, Goere D, Souadka A et al (2013) Definition of patients presenting a high risk of developing peritoneal carcinomatosis after curative surgery for colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 20:183–192
 63. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D (2009) The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 62(10):e1–e34
 64. Bowne WB, Lee B, Wong WD et al (2005) Operative salvage for locoregional recurrent colon cancer after curative resection: an analysis of 100 cases. *Dis Colon Rectum* 48(5):897–909
 65. Sterne JAC, Hernan MA, Reeves BC et al (2016) ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 355:i4919
 66. Avlund TH, Erichsen R, Ravn S, Cipllys Z, Andersen JC, Laurberg S, Iversen LH (2018) The prognostic impact of bowel perforation following self-expanding metal stent as a bridge to surgery in colorectal cancer obstruction. *Surg Endosc* 32(1):328–336
 67. Kim SJ, Kim HW, Park SB, Kang DH, Choi CW, Song BJ, Hong JB, Kim DJ, Park BS, Son GM (2015) Colonic perforation either during or after stent insertion as a bridge to surgery for malignant colorectal obstruction increases the risk of peritoneal seeding. *Surg Endosc* 29(12):3499–3506
 68. Verstockt B, Van Driessche A, De Man M et al (2018) Ten-year survival after endoscopic stent placement as a bridge to surgery in obstructing colon cancer. *Gastrointest Endosc* 87(3):705–713.e2
 69. Zanghi A, Piccolo G, Cavallaro A et al (2016) A pilot study about the oncologic safety of colonic self-expandable metal stents (SEMS) in obstructive colon cancer: is occlusion always better than “silent” perforation? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 20(24):5242–5248
 70. Higgins JPT, Green S (editors) (2019) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6 [updated July 2019]. The Cochrane Collaboration. Available from <https://training.cochrane.org/handbooks>. Accessed 15 Sept 2019
 71. Egger M, Davey SG, Schneider M, Minder C (1997) Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 315(7109):629–634
 72. Maruthachalam K, Lash GE, Bk S et al (2007) Tumour cell dissemination following endoscopic stent insertion. *Br J Surg* 94: 1151–1154
 73. Suarez J, Jimenez-Perez J (2016) Long-term outcomes after stenting as a “bridge to surgery” for the management of acute obstruction secondary to colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol* 8:105–112
 74. Yamashita S, Tanemura M, Sawada G, Moon J, Shimizu Y, Yamaguchi T, Kuwai T, Urata Y, Kuraoka K, Hatanaka N, Yamashita Y, Taniyama K (2018) Impact of endoscopic stent insertion on detection of viable circulating tumor cells from obstructive colorectal cancer. *Oncol Lett* 15(1):400–406
 75. Takahashi G, Yamada T, Iwai T, Takeda K, Koizumi M, Shinji S, Uchida E (2018) Oncological assessment of stent placement for obstructive colorectal cancer from circulating cell-free DNA and circulating tumor DNA dynamics. *Ann Surg Oncol* 25(3):737–744
 76. Steinert EM, Schwartz RH, Singh NJ (2012) At low precursor frequencies, the T-cell response to chronic self-antigen results in anergy without deletion. *Eur J Immunol* 42(11):2875–2880
 77. Lemoine L, Sugarbaker P, Van der Speeten K (2016) Pathophysiology of colorectal peritoneal carcinomatosis. Role of peritoneum. *World J Gastroenterol* 22:7692–7707
 78. Hayashi K, Jiang P, Yamauchi K, Yamamoto N, Tsuchiya H, Tomita K, Moossa AR, Bouvet M, Hoffman RM (2007) Real-time imaging of tumour-cell shedding and trafficking in lymphatic channels. *Cancer Res* 67:8223–8228
 79. Manes G, de Bellis M, Fucsia L et al (2011) Endoscopic palliation in patients with incurable malignant colorectal obstruction by means of self-expanding metal stent: analysis of results and predictors of outcomes in a large multi center series. *Arch Surg* 146(10): 1157–1162
 80. Malgras B, Brulle L, Lo Dico R et al (2015) Insertion of a stent in obstructive colon cancer can induce a metastatic process in an experimental murine model. *Ann Surg Oncol* 22(Suppl 3):S1475–S1480
 81. Baron TH, Dean PA, Yates MR 3rd et al (1998) Expandable metal stents for the treatment of colonic obstruction: techniques and outcomes. *Gastrointest Endosc* 47(3):277–286
 82. Small AJ, Coelho-Prabhu N, Baron TH (2010) Endoscopic placement of self-expandable metal stents for malignant colonic obstruction: long-term outcomes and complication factors. *Gastrointest Endosc* 71(3):560–572
 83. Pacheco-Barcia V, Mondéjar R, Martínez-Sáez O, Longo F, Moreno JA, Rogado J, Donnay O, Santander C, Carrato A, Colomer R (2019) Safety and oncological outcomes of bevacizumab therapy in patients with advanced colorectal cancer and self-expandable metal stents. *Clin Colorectal Cancer* 18(3): e287–e293
 84. Binkert CA, Ledermann H, Jost R et al (1996) Acute colonic obstruction: clinical aspects and cost-effectiveness of preoperative and palliative treatment with self-expanding metallic stents – a preliminary report. *Radiology* 206(1):199–204
 85. Camunez F, Echenagusia A, Simo G et al (2000) Colorectal obstruction treated by means of self-expanding metallic stents: effectiveness before surgery and in palliation. *Radiology* 216(2):492–497
 86. Sabbagh C, Chatelain D, Trouillet N, Mauvais F, Bendjaballah S, Browet F, Regimbeau JM (2013) Does use of a metallic colon stent as a bridge to surgery modify the pathology data in patients with colonic obstruction? A case-matched study. *Surg Endosc* 27(10): 3622–3631

8.2. Publicación del metaanálisis 2

Perineural invasion is increased in patients receiving colonic stenting as a bridge to surgery: a systematic review and meta-analysis

I. Balciscueta, Z. Balciscueta, N. Uribe & E. García-Granero

Techniques in Coloproctology

ISSN 1123-6337

Tech Coloproctol

DOI 10.1007/s10151-020-02350-2



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer Nature Switzerland AG. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".



Perineural invasion is increased in patients receiving colonic stenting as a bridge to surgery: a systematic review and meta-analysis

I. Balciscueta¹ · Z. Balciscueta² · N. Uribe² · E. García-Granero¹

Received: 17 June 2020 / Accepted: 23 September 2020
© Springer Nature Switzerland AG 2020

Abstract

Background In recent years, there has been growing concern about the potential association of stent placement as a bridge to surgery in malignant colon obstruction and some anatomopathological findings that could lead to worsening long-term cancer outcomes, such as perineural, vascular and lymphatic invasion. The aim of the present review was to assess the pathological changes found in surgical specimens after stent placement for obstructing colon cancer vs. emergency surgery, and the impact of perineural invasion on survival rates

Methods MEDLINE, Cochrane Library, Ovid and ISRCTN Registry were searched, with no restrictions. We performed four meta-analyses to estimate the pooled effect sizes using a random effect model. The outcomes were perineural, vascular and lymphatic invasion rates, and 5-year overall survival rate in patients with obstructive colon cancer, depending on the presence or absence of perineural invasion.

Results Ten studies with a total of 1273 patients were included in the meta-analysis. We found that patients in the stent group had a significantly higher risk of perineural (OR 1.98, 95% CI 1.22–3.21; $p = 0.006$) and lymphatic invasion (OR 1.45, 95% CI 1.10–1.90; $p = 0.008$). Furthermore, patients with positive perineural invasion had almost twice the risk of dying compared to those with no perineural invasion (HR 1.92, 95% CI 1.22–3.02; $p = 0.005$).

Conclusions Stent placement as a bridge to surgery in colorectal cancer patients modifies the pathological characteristics such as perineural and lymphatic invasion, and this may worsen the long-term prognosis of patients. The presence of perineural infiltration in obstructed colon cancer decreases the long-term survival of patients.

Keywords Stents · Colonic neoplasms · Intestinal obstruction · Prognosis · Perineural invasion · Lymphovascular invasion · Survival rate

I. Balciscueta and Z. Balciscueta contributed equally to this article.

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s10151-020-02350-2>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ I. Balciscueta
izas_balcis@hotmail.com

Z. Balciscueta
zubalcol@hotmail.com

N. Uribe
naturi62@gmail.com

E. García-Granero
eggranero@telefonica.net

¹ Faculty of Medicine and Odontology, University of Valencia, Av. de Blasco Ibáñez, 13, 46010 Valencia, Spain

² Colorectal Unit, Department of General and Digestive Surgery, Arnau de Vilanova Hospital, Valencia, Spain

Introduction

Recent meta-analyses [1–3] have stated that both perineural invasion (PNI) and lymphovascular invasion (LVI) negatively affect the long-term prognosis of patients with colorectal cancer (CRC). The presence of these pathological findings in surgical specimens, even in patients without nodal involvement, have proven to be strong stage-independent prognostic markers [4–6] and their presence is considered to be an indicator of poor outcome and an augury of lower overall and disease-free survival rates [1–3].

Obstruction itself is a factor independently associated with PNI in colon cancer, probably due to the mechanical pressure of the tumour occlusion [7, 8], and the combination of PNI and obstruction reduces disease-free survival rates [7]. Furthermore, LVI has also been associated with poorer long-term outcomes for obstructing tumours [9].

The placement of a stent as a bridge to surgery (SBTS) in malignant colon obstruction is becoming an increasingly common therapeutic option. Over the past few years, there has been a growing suspicion that its placement potentially increases the frequency of perineural, vascular and lymphatic invasion, with all the consequences that this entails in terms of long-term results [10–15]. Even the latest update of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline in 2020 suggested that colonic stenting may promote perineural invasion, although it did not translate into poorer oncologic outcomes [16]. Therefore, there is still no quality evidence to demonstrate this.

The main aim of this systematic review and meta-analysis was to assess the anatomopathological changes in the surgical specimens after stent placement as a bridge to surgery (SBTS) in comparison to emergency surgery (ES), for obstructing colon cancer. The secondary objective was to specifically study the impact of PNI on survival rates in obstructing colon cancer.

Materials and methods

Study design and literature search

This meta-analysis was conducted and reported according to the guidelines of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) [17]. We registered our protocol in PROSPERO (CRD4202018826).

A comprehensive computerized literature search was conducted on Ovid, PubMed, Cochrane Library database and ISCRTN registry until May 17, 2020. Reference lists of included articles and literature reviews were searched for potential missing studies. To complete the search, the PubMed tool “related articles” was used too. No language restrictions were placed on these searches.

The main search terms were: “perineural invasion”, “neural invasion”, “lymphovascular invasion”, “colorectal cancer”, “surgery”, “obstruct*”, “stent”, “bridge to surgery”, “SBTS”. The search strategy is shown in the Appendix (Table 1a,b) in Supplementary material to allow adequate reproduction of this study.

Eligibility criteria

The inclusion criteria were as follows: (1) original articles including patients with clinically and radiologically diagnosed obstructive colorectal cancer, (2) undergoing stenting or emergency surgery, (3) evaluating perineural, vascular or lymphatic invasion rates depending on the treatment group, (4) all patients with potentially curable disease, defined as those colon neoplasms, metastatic or not, subsidiary to being surgically removed in their entirety, with negative surgical

margins on microscopic examination. The PICOS strategy was used for the research question construction.

In addition, to assess the secondary outcome, all articles that studied overall survival depending on the presence or absence of PNI in patients with malignant colon obstruction, were included.

Articles that did not report the outcomes of interest or for which it was impossible to calculate results from the original data were not included. We also excluded irrelevant articles, editorials, letters to the editor, reviews, single-arm cohort studies, case reports, conference abstracts, editorials and expert opinions.

Outcome measures

The primary outcomes were perineural, vascular and lymphatic invasion rates depending on whether patients had undergone SBTS or ES.

The secondary outcome was the 5-year overall survival rate in patients with obstructing colon cancer, depending on the presence or absence of PNI.

Data extraction

Data were extracted independently by two of the investigators (IB and ZB) and a data sheet was created. The following information was extracted from each article: first author and publication year, study design, study origin, type of stent, time from stenting to surgery, number of patients, mean age, mean body mass index, tumour location, tumour differentiation, tumour stage, mean number of harvested lymph nodes and the administration of adjuvant chemotherapy. Differences were resolved by discussion with a third author.

Quality assessment

The Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) tool [18] was used for quality assessment.

The evaluated domains included the pre-intervention, during intervention, post-intervention and overall biases of cohort studies. All these criteria were independently classified as a low, moderate, high or critical risk of bias. “Robvis” tool was used to create risk-of-bias plots [19]. (Appendix Fig. 1 in Supplementary material).

The methodological quality and risk of bias in each included study was judged and evaluated by two reviewers (IB and ZB) and disagreements in interpretation were solved by consensus.

Data analysis

We performed four separate meta-analyses for each outcome: (1) perineural invasion, (2) vascular invasion, (3)

lymphatic invasion and (4) 5-year overall survival depending on the presence or absence of PNI.

Dichotomous variables were analysed using a random-effects model with Mantel–Haenszel method, and the pooled results were reported as odds ratios (OR). For survival outcomes, we calculated the hazard ratio (HR) with its 95% CI from Cox proportional hazards regression and pooled them through the method of inverse variance. When the HR was not available, it was estimated using the method described by Tierney et al. [20] through Kaplan–Meier survival curves. A random-effects model was always employed to analyse data because it thinks over the almost inevitable natural variation inherent between studies, especially in the field of surgical research [21].

Study heterogeneity across studies was assessed using the Inconsistency statistics (I^2) and Cochran's Q test [22]. A significant difference was indicated by $p < 0.05$ [23].

If substantial heterogeneity was identified, a sensitivity analysis was performed. We investigated the influence of each individual article by omitting each study in turn and re-estimating the summary effect and the heterogeneity. The aim was to determine whether these changes had any effect on the combined outcome estimates. Publication bias examination was not performed because fewer than 10 studies were included in the meta-analysis.

This meta-analysis was performed using Review Manager 5.3 software package (Copenhagen: Nordic Cochrane Centre, Cochrane Collaboration, 2011).

Results

Literature search results

The systematic search identified 588 potentially eligible articles, 145 of which were excluded due to duplication. Of the remaining 443 studies, 395 were excluded by title and abstract. After reading the full text of the 48 screened articles, 10 studies were finally included in this study. Figure 1 shows the PRISMA flow diagram.

Characteristics of included studies

Ten studies [10–15, 24–27] published from 2013 to 2020, with a total of 1273 patients were included in the analysis. All 10 studies were retrospective cohort studies and no randomized trials were identified. The 10 papers considered for meta-analysis enrolled only a small percentage of metastatic patients (range: 0–36%), all of them with potentially curative disease.

Table 1 shows demographic features of the included studies. All the outcomes that we evaluated are summarized in Table 2.

Perineural invasion analysis of SBTS vs ES for malignant colonic obstruction

Nine studies [10–15, 24–27], with a total of 1020 patients provided data about perineural invasion.

In the group of patients who had stenting, the rate of PNI was 45.6% (251/550) versus 32.6% in the group of surgery (153/470), with statistically significant differences. The risk of infiltration in patients having SBTS was found to be almost twice as high (OR: 1.98, 95% CI 1.22–3.21; $p = 0.006$; $I^2 = 60\%$) (Fig. 2a).

Vascular invasion analysis of SBTS vs ES for malignant colonic obstruction

Vascular invasion was assessed by 7 studies (1030 patients) [10, 11, 14, 24–27].

Vascular invasion was found in 166 of 365 patients in the SBTS group (45.5%) compared to 86 of 325 patients in the ES group (26.4%), with no statistically significant differences between the groups (OR: 1.31, 95% CI 0.77–2.24; $p = 0.32$; $I^2 = 44\%$). (Fig. 2b).

Lymphatic invasion analysis of SBTS vs ES for malignant colonic obstruction

Lymphatic invasion was analysed in 9 studies, with a total of 1167 patients [10–15, 25–27]. (Fig. 2c).

Lymphatic invasion occurred in 327 of the 689 patients in the stent group and in 201 of the 478 patients in the surgery group. In pooled results from 10 studies, stent placement was significantly associated with an increased risk of lymphatic invasion (OR 1.45, 95% CI 1.10–1.90; $p = 0.008$, $I^2 = 5\%$).

Overall survival analysis depending on the presence of PNI

We were only able to study the impact of the presence of PNI on survival in the group of patients with malignant colon obstruction, and we could not analyse this effect particularly in the stent group, due to lack of data.

Only 3 studies in the literature [12, 24, 26] (275 patients), evaluated the 5-year overall survival rate in patients with obstructing colon cancer, depending on the presence or absence of PNI. Findings from this meta-analysis found that positive PNI patients have a 92% relative increase in the risk of death, with statistically significant differences and no heterogeneity between the groups (HR: 1.92, 95% CI 1.22–3.02; $p = 0.005$; $I^2 = 0\%$). (Fig. 3).

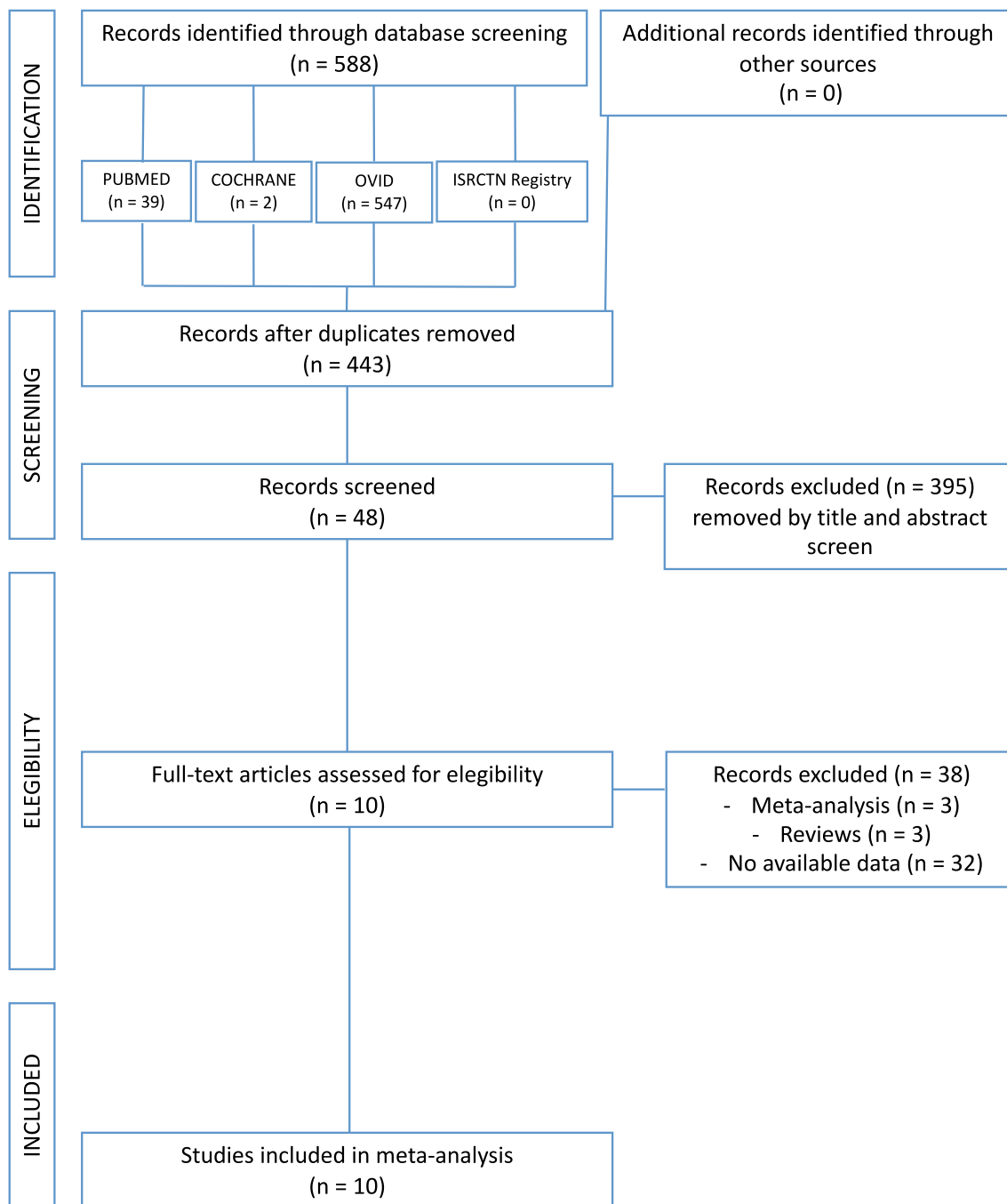


Fig. 1 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) flow diagram

Sensitivity analysis

To explore the possible causes of the high heterogeneity found in some of the analyses, a quality sensitivity analysis was performed and these data were recalculated after excluding those studies that provided greater heterogeneity.

Regarding PNI, when the studies carried out by Cao et al. [24], Kye et al. [26] and Wang et al. [15] were excluded, the heterogeneity disappeared ($I^2=0\%$), and the statistically

significant differences increased ($p < 0.00001$), thus obtaining an almost 3 times higher risk of PNI in patients of the SBTS group (OR 2.92, 95% CI 2.07–4.10).

In the analysis of vascular invasion, after excluding the studies by Cao et al. [24] and Kye et al. [26], the heterogeneity disappeared ($I^2=0$) and statistically significant differences were shown ($p=0.004$), obtaining a 1.75 increased risk of vascular invasion in patients who underwent stenting (OR 1.75, 95% CI 1.20–2.57).

Table 1 Characteristics of the studies included in the meta-analysis

First author and year	Study design	Study origin	Type of stent	Time from stent to surgery (mean±DS) (days)	Treatment option	N, total	Age (mean±DS)	Male (%)	BMI (mean±DS)	Tumour location (%)			Tumour differentiation (%)			Tumour stage (%)				No. lymph nodes (mean±DS)	Adjuvant chemotherapy (%)
										Right colon	Left colon	Rectum	High	Moderate	Poor	I	II	III	IV		
CAO 2020 [24]	R	China	Wilson Cook Wall-flex	14.4 (2-41)*	SBTS	43	62.2±12.7	25 (58.1)	22.5±3.1	7 (16.3)	25 (58.1)	11 (25.6)	5 (11.6)	30 (69.8)	8 (18.6)	0	15 (34.9)	24 (55.9)	4 (9.3)	23.8±10.4	20 (46.5)
Hara-guchi 2016 [10]	R	Japan	Wall-flex	12.7±4.8	SBTS	22	67±11	10 (45.5)	N.S	1 (4.5)	20 (90.9)	1 (4.5)	N.S	N.S	N.S	0	8 (36.4)	6 (27.3)	8 (36.4)	37.5±23.2	N.S
Kang 018 [11]	R	South Korea	N.S	7 (5-13)*	SBTS	226	64.4±12.8	141 (62.4)	22.8±3.1	0	193 (85.4)	33 (14.6)	215 (95.1)	11 (4.9)	0	97 (42.9)	129 (57.1)	0	35 (26.3-46)*	176 (77.9)	0
Kim 2013 [12]	R	South Korea	N.S	7	SBTS	25	61.6 (46-80)*	15 (60)	N.S	0	18 (72)	7 (28)	0	21 (84)	4 (16)	0	11 (44)	9 (36)	5 (20)	28.9 (2-75)*	21 (84)
Kim 2015 [25]	R	South Korea	Hanaro stent Niti-S	N.S	ES	70	61.7 (23-90)*	47 (62.7)	N.S	0	48 (64)	21 (36)	9 (12.9)	52 (74.3)	9 (12.9)	1 (1.3)	30 (42.9)	30 (42.9)	9 (12.9)	24.4 (4-92)*	46 (65.7)
Kim 2016 [13]	R	South Korea	Hanaro stent Niti-S	N.S	ES	29	70.7 (65.8-75.6)*	16 (55.2)	N.S	13 (44.8)	16 (55.2)	0	N.S	N.S	N.S	0	14 (48.3)	14 (48.3)	1 (3.4)	N.S	16 (55.2)
Kye 2016 [26]	R	South Korea	N.S	14	SBTS	25	69.4±9.9	14 (56)	21.2±3.1	25 (100)	0	0	24 (96)	1 (4)	0	0	N.S	N.S	N.S	32±13.6	17 (68)
Sabagh 2013 [14]	R	France	N.S	N.S	ES	25	70±13.5	11 (44)	N.S	0	25 (100)	0	N.S	N.S	N.S	0	8 (32)	10 (40)	7 (28)	22.5±14.1	N.S
Wang 2020 [15]	R	China	N.S	22.34	SBTS	45	64.3±13	25 (55.6)	22.9±2.9	12 (26.7)	33 (73.3)	0	1 (2.2)	32 (71.1)	12 (26.7)	0	17 (37.8)	23 (51.1)	5 (11.1)	16 (13-20)*	N.S
Yang 2019 [27]	R	South Korea	Wall-flex Hanaro stent Niti-S	10.8	SBTS	182	65.2±12.4	107 (58.8)	22.7±7.9	44 (24.2)	138 (75.8)	0	166 (91.2)	16 (8.8)	0	86 (47.3)	96 (52.7)	0	N.S	53 (74.6)	0
					ES	71	63.9±14.9	42 (59.2)	22.3±3.4	29 (40.8)	42 (59.2)	0	62 (87.3)	9 (12.7)	0	37 (51.1)	34 (47.9)	0	N.S	142 (78)	0

BMI body mass index, R retrospective, SBTS stent as a bridge to surgery, ES emergency surgery, N.S. not specified

*Median and interquartile range

Table 2 Summary of the outcomes of interest of the studies included in the meta-analysis

Author and year	Treatment option	Total of patients	Patients with PNI+ (%)	Patients with VI+ (%)	Patients with LI+ (%)	5-year overall survival in obstructed colon cancer	
						PNI+ (%)	PNI- (%)
CAO 2020 [24]	SBTS	43	17 (39.5)	9 (20.9)	N.S	14 (29.8)	39 (66.1)
	ES	63	30 (47.6)	21 (33.3)	N.S		
Haraguchi 2016 [10]	SBTS	22	13 (59.1)	17 (77.3)	14 (63.6)	N.S	N.S
	ES	22	4 (18.2)	15 (68.2)	14 (63.6)		
Kang 2018 [11]	SBTS	226	115 (50.9)	60 (26.5)	132 (58.4)	N.S	N.S
	ES	109	30 (27.5)	20 (18.3)	54 (49.5)		
Kim 2013 [12]	SBTS	25	19 (76)	N.S	15 (60)	34 (61.8)	28 (70)
	ES	70	36 (51.4)	N.S	46 (65.7)		
Kim 2015 [25]	SBTS	112	40 (35.7)	7 (6.3)	54 (48.2)	N.S	N.S
	ES	56	10 (17.9)	0	21 (37.5)		
Kim 2016 [13]	SBTS	27	12 (44.4)	N.S	4 (14.8)	N.S	N.S
	ES	29	9 (31)	N.S	5 (17.2)		
Kye 2016 [26]	SBTS	25	6 (24)	1 (4)	16 (64)	13 (59.1)	43 (86)
	ES	49	16 (32.7)	9 (18.4)	29 (59.2)		
Sabbagh 2013 [14]	SBTS	25	15 (60)	8 (32)	13 (52)	N.S	N.S
	ES	25	5 (20)	4 (16)	3 (12)		
Wang 2020 [15]	SBTS	45	14 (31.1)	N.S	15 (33.3)	N.S	N.S
	ES	47	13 (27.7)	N.S	12 (25.5)		
Yang 2019 [27]	SBTS	182	N.S	N.S	64 (35.2)	N.S	N.S
	ES	71	N.S	N.S	17 (23.9)		

PNI perineural invasion, VI vascular invasion, LI lymphatic invasion, SBTS stent as a bridge to surgery, ES emergency surgery, N.S. not specified

Discussion

PNI is the process characterized by the passage of viable tumour cells into nerve structures, with extension along the nerve sheath, that infiltrate and destroy the axon of the nerve bundles [2, 5, 24, 28]. There are no site-specific rules for the recognition of PNI and even the American Joint Commission on Cancer Staging manual [29] does not specify the bowel layer where PNI should be identified as a site-specific prognostic marker [6].

On the other hand, Fryer et al. [30] described the histopathological features of stented colorectal carcinomas and observed the presence of stent indentations in the tumour tissue, which in some cases extended into the submucosal and muscular layers, with only the serosal layer remaining intact. These findings would support the hypothesis that stent damage to the colon wall would cause tumour expansion since the stent indentations in the submucosal and muscular layers, where the nerve plexuses are located, could favour the passage of tumour cells into the perineural space. This phenomenon could be intensified by the mechanical pressure exerted by the bowel obstruction and by the expansion of the stent during its placement. This hypothesis, which has also been suggested by Haraguchi et al. [10], has been supported by several studies that have pointed to stenting as a possible

risk factor for PNI [11–15]. In addition, PNI rates are higher in patients with obstructing colon cancer compared to those without [7, 15]. That is why the combination of the pressure from the malignant tumour obstruction, with the pressure from the stent placement, could have a synergistic effect leading to a much higher risk of PNI.

In our meta-analysis we have been able to demonstrate that patients with colon cancer having stenting as a bridge to surgery in the context of potentially curable disease had a higher risk of PNI (OR 1.98, 95% CI 1.22–3.21), so that stent placement could be an added risk factor for PNI.

PNI is a distinct pathological entity that can be found in isolation [5], notwithstanding, it is associated with other anatomopathological features, such as vascular and lymphatic invasion, which both indicate tumour spread (collectively known as VELIPI) [6]. LVI is defined as the infiltration of small lymphatic or blood vessels in the vicinity of the tumour [3, 4, 31, 32]. Our results show that stent placement was associated with an increased risk of lymphatic invasion (OR 1.45, 95% CI 1.10–1.90); although we could not corroborate an increase in vascular invasion in these patients.

The importance of the detection of PNI lies in the fact that PNI is widely known to be a marker for a more aggressive tumour phenotype and poor prognosis in CRC [5, 6, 28, 33] and was associated with decreased survival [5], in

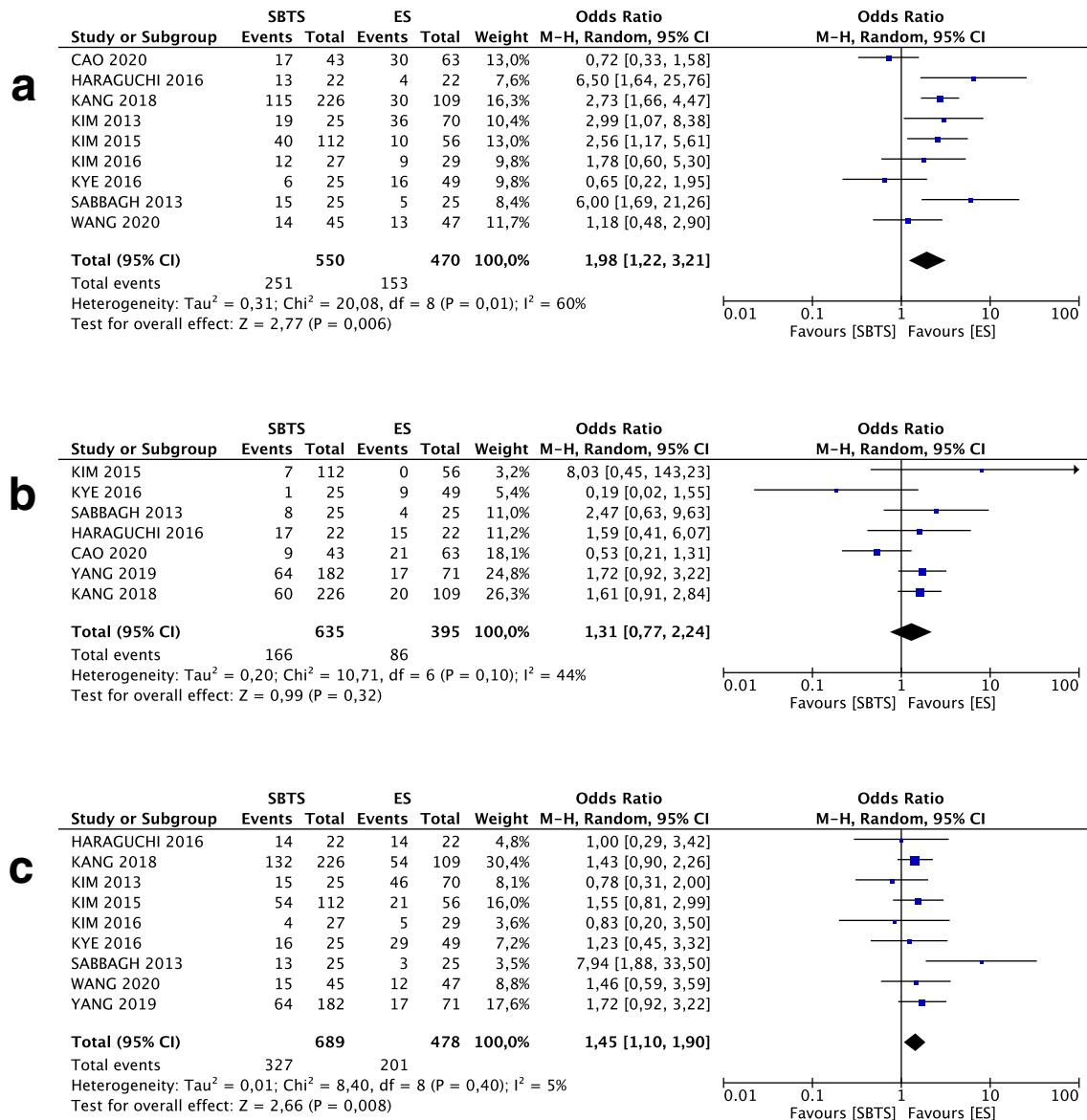


Fig. 2 Meta-analysis of primary outcomes. Forest plot of **a** perineural invasion, **b** vascular invasion, **c** lymphatic invasion, of SBTS versus ES for malignant colonic obstruction

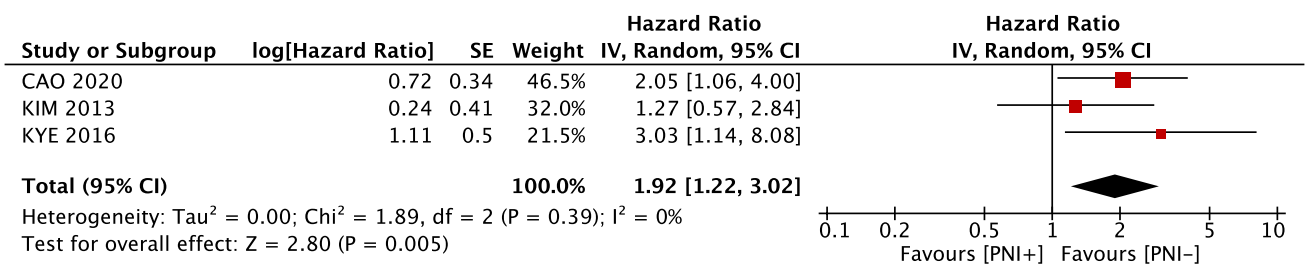


Fig. 3 Forest plot of 5-year overall survival in patients with obstructive colon cancer, depending on the presence or absence of positive PNI

detail, patients with positive PNI tumours were approximately twice as likely to die from CRC [5].

Recent studies have demonstrated on univariate [26] and multivariate [7, 15, 24, 34] survival analysis that PNI was an independent prognostic factor in patients with obstructing colon cancer. The results of our meta-analysis in relation to the 5-year overall survival rate in patients with malignant colon occlusion, showed that the positive PNI group had almost twice the risk of dying compared to the negative PNI group (HR 1.92, 95% CI 1.22–3.02).

We could not evaluate survival in stented patients with PNI, compared to those without PNI, due to lack of data. We were also unable to ascertain the relationship between LVI and survival in patients undergoing stenting. Given the suspected synergistic effect of colon obstruction and stent placement on the development of PNI, future studies are needed to demonstrate this. Furthermore, it would be interesting to study the time from stent placement to elective surgery because it may also affect the incidence of PNI [15] and it is a variable that has not yet been evaluated.

Nevertheless, VELIPI are now gaining recognition as important components of the tumour microenvironment and are some of the factors to take into consideration in determining the indication for adjuvant therapy [6], apart from its indication in patients who debut with intestinal obstruction. Adjuvant therapy could improve survival in these patients, so perhaps survival meta-analyses comparing stent versus surgery have not obtained significant differences between the groups [24, 35–40]. In our opinion, if we could analyse the positive and negative PNI groups separately, we would probably be able to notice these differences.

Some limitations of this systematic review and meta-analysis should be taken into account when interpreting the results. These limitations are related to the limited data obtained by studying the anatomopathological features of stented patients, the lack of comparative series and the retrospective nature of all included studies, without any randomized controlled trial. As these are observational studies, no potential confounding factors that might be inherent in the original studies can be considered. On the other hand, the strengths of the study increase the reliability and validity of the results. First, the current study, with 1020 patients included, represents the largest group of patients in the evaluation of pathological changes associated with stenting. Secondly, all the outcomes that we measure included clear and well-defined concepts, making them less prone to bias. To the best of our knowledge, no meta-analysis has been performed to analyse the anatomopathological changes caused by stent placement in patients with malignant colon obstruction. Therefore, the present study is the first meta-analysis to analyse and demonstrate the presence of PNI and its relationship to stent placement as a bridge to surgery, as well as to demonstrate the negative impact of PNI

on survival in malignant colon obstruction. Furthermore, we want to emphasize that the clinical consequences of this study is only valid in patients with resectable and potentially curable colon cancer. On the contrary, when facing non-curable disease, the pathological worsening of some features loses its importance, since it is advanced stage that drives the prognosis in these patients.

Conclusions

To conclude, stent placement as a bridge to surgery modifies the pathological characteristics in CRC, such as perineural and lymphatic invasion, which may be a reason for the worsening long-term prognosis of patients. The presence of PNI in obstructing colon cancer decreases the long-term survival of patients.

Author contributions Study conception design, data acquisition and data analysis and interpretation: IB, ZB and NU. Drafting the article and critical revision: IB, ZB and NU. Final approval of the manuscript: IB, ZB, NU and EG-G.

Funding We did not receive grants from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Availability of data and material Yes.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Yang Y, Huang X, Sun J et al (2015) Prognostic value of perineural invasion in colorectal cancer: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 19(6):1113–1122. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-2761-z>
2. Knijn N, Mogk SC, Teerenstra S, Simmer F, Nagtegaal ID (2016) Perineural invasion is a strong prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review. *Am J Surg Pathol* 40(1):103–112. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000518>
3. Yuan H, Dong Q, Zheng B, Hu X, Xu JB, Tu S (2017) Lymphovascular invasion is a high risk factor for stage I/II colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 8(28):46565–46579. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15425>
4. Harris EI, Lewin DN, Wang HL et al (2008) Lymphovascular invasion in colorectal cancer: an interobserver variability study. *Am J Surg Pathol* 32(12):1816–1821. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181816083>
5. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D (2009) Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer* 115(15):3379–3391. <https://doi.org/10.1002/cncr.24396>

6. van Wyk HC, Going J, Horgan P, McMillan DC (2017) The role of perineural invasion in predicting survival in patients with primary operable colorectal cancer: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 112:11–20. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.02.005>
7. Nozawa H, Morikawa T, Kawai K et al (2019) Obstruction is associated with perineural invasion in T3/T4 colon cancer. *Colorectal Dis* 21(8):917–924. <https://doi.org/10.1111/codi.14655>
8. Mulcahy HE, Skelly MM, Husain A, O'Donoghue DP (1996) Long-term outcome following curative surgery for malignant large bowel obstruction. *Br J Surg* 83(1):46–50. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800830114>
9. Biondo S, Gálvez A, Ramírez E, Frago R, Kreisler E (2019) Emergency surgery for obstructing and perforated colon cancer: patterns of recurrence and prognostic factors. *Tech Coloproctol* 23(12):1141–1161. <https://doi.org/10.1007/s10151-019-02110-x>
10. Haraguchi N, Ikeda M, Miyake M et al (2016) Colonic stenting as a bridge to surgery for obstructive colorectal cancer: advantages and disadvantages. *Surg Today* 46(11):1310–1317. <https://doi.org/10.1007/s00595-016-1333-5>
11. Kang SI, Oh HK, Yoo JS et al (2018) Oncologic outcomes of preoperative stent insertion first versus immediate surgery for obstructing left-sided colorectal cancer. *Surg Oncol* 27(2):216–224. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2018.04.002>
12. Kim HJ, Choi GS, Park JS, Park SY, Jun SH (2013) Higher rate of perineural invasion in stent-laparoscopic approach in comparison to emergent open resection for obstructing left-sided colon cancer. *Int J Colorectal Dis* 28(3):407–414. <https://doi.org/10.1007/s00384-012-1556-x>
13. Kim MK, Kye BH, Lee IK et al (2017) Outcome of bridge to surgery stenting for obstructive left colon cancer. *ANZ J Surg* 87(12):E245–E250. <https://doi.org/10.1111/ans.13525>
14. Sabbagh C, Chatelain D, Trouillet N et al (2013) Does use of a metallic colon stent as a bridge to surgery modify the pathology data in patients with colonic obstruction? A case-matched study. *Surg Endosc* 27(10):3622–3631. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-2934-3>
15. Wang B, Lu S, Song Z et al (2020) Comparison of clinical outcomes and pathological characteristics of self-expandable stent bridge to surgery and emergency surgery in obstructive colon cancer. *Cancer Manag Res* 12:1725–1732. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S233456>
16. van Hooft JE, Veld JV, Arnold D et al (2020) Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline—Update 2020. *Endoscopy* 52(5):389–407. <https://doi.org/10.1055/a-1140-3017>
17. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J et al (2009) The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 6(7):e1000100. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
18. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC et al (2016) (2016) ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 355:i4919. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
19. McGuinness LA, Higgins JPT (2020) Risk-of-bias VISualization (robvis): an R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods*. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>
20. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR (2007) Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials* 8:16. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-8-16>
21. Higgins JPT, Green S (editors) (2019) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 6 [updated July 2019]. The Cochrane Collaboration. <https://training.cochrane.org/handbooks>
22. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I (2005) Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol* 5:13. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-5-13>
23. Brok J, Thorlund K, Gluud C, Wetterslev J (2008) Trial sequential analysis reveals insufficient information size and potentially false positive results in many meta-analyses. *J Clin Epidemiol* 61(8):763–769. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.10.007>
24. Cao Y, Yang M, Yan L et al (2020) Colon metal stents as a bridge to surgery had no significant effects on the perineural invasion: a retrospective study. *World J Surg Oncol* 18(1):77. <https://doi.org/10.1186/s12957-020-01845-4>
25. Kim SJ, Kim HW, Park SB et al (2015) Colonic perforation either during or after stent insertion as a bridge to surgery for malignant colorectal obstruction increases the risk of peritoneal seeding. *Surg Endosc* 29(12):3499–3506. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4100-6>
26. Kye BH, Lee YS, Cho HM et al (2016) Comparison of long-term outcomes between emergency surgery and bridge to surgery for malignant obstruction in right-sided colon cancer: a multicenter retrospective study. *Ann Surg Oncol* 23(6):1867–1874. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-5053-7>
27. Yang SY, Park YY, Han YD et al (2019) Oncologic outcomes of self-expandable metallic stent as a bridge to surgery and safety and feasibility of minimally invasive surgery for acute malignant colonic obstruction. *Ann Surg Oncol* 26(9):2787–2796. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07346-3>
28. Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y (2003) Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol* 84(3):127–131. <https://doi.org/10.1002/jso.10308>
29. Hari DM, Leung AM, Lee JH, et al (2013) AJCC Cancer Staging Manual 7th edition criteria for colon cancer: do the complex modifications improve prognostic assessment. *J Am Coll Surg*. 217(2):181–190. [10.1016/j.jamcollsurg.2013.04.018](https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.04.018)
30. Fryer E, Gorissen KJ, Wang LM, Guy R, Chetty R (2015) Spectrum of histopathological changes encountered in stented colorectal carcinomas. *Histopathology* 66(4):480–484. <https://doi.org/10.1111/his.12467>
31. Sun Q, Liu T, Liu P et al (2019) Perineural and lymphovascular invasion predicts for poor prognosis in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery. *J Cancer*. 10(10):2243–2249. <https://doi.org/10.7150/jca.31473>
32. Compton CC (2007) Optimal pathologic staging: defining stage II disease. *Clin Cancer Res* 13(22 Pt 2):6862s–s6870. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-1398>
33. Quah HM, Chou JF, Gonen M et al (2008) Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 51(5):503–507. <https://doi.org/10.1007/s10350-008-9246-z>
34. Manceau G, Mege D, Bridoux V et al (2019) Emergency s. *Dis Colon Rectum* 62(8):941–951. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001421>
35. Spannenburg L, Sanchez Gonzalez M, Brooks A, et al (2020) Surgical outcomes of colonic stents as a bridge to surgery versus emergency surgery for malignant colorectal obstruction: a systematic review and meta-analysis of high quality prospective and randomised controlled trials [published online ahead of print, 2020 May 7]. *Eur J Surg Oncol*. 0748–7983(20):30449–2. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.04.052>
36. Foo CC, Poon SHT, Chiu RHY, Lam WY, Cheung LC, Law WL (2019) Is bridge to surgery stenting a safe alternative to emergency surgery in malignant colonic obstruction: a meta-analysis of randomized control trials. *Surg Endosc* 33(1):293–302. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6487-3>

37. Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S et al (2015) Comparison of long-term outcomes of colonic stent as "bridge to surgery" and emergency surgery for malignant large-bowel obstruction: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 22(2):497–504. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3997-7>
38. De Simone B, Catena F, Coccolini F et al (2017) Preoperative colonic stents vs emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: meta-analysis with systematic review of the literature. *World J Meta-Anal* 5(1):1–13. <https://doi.org/10.13105/wjma.v5.i1.1>
39. Ceresoli M, Allievi N, Coccolini F et al (2017) Long-term oncologic outcomes of stent as a bridge to surgery versus emergency surgery in malignant left side colonic obstructions: a meta-analysis. *J Gastrointest Oncol* 8(5):867–876. <https://doi.org/10.21037/jgo.2017.09.04>
40. Amelung FJ, Burghgraef TA, Tanis PJ et al (2018) Critical appraisal of oncological safety of stent as bridge to surgery in left-sided obstructing colon cancer; a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 131:66–75. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.08.003>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

