



ESCUELA DE DOCTORADO  
INTERNACIONAL DE LA USC

Vincenzo  
Vigorita

Tesis doctoral

Análisis de los factores de riesgo  
de efectos adversos oncológicos  
en la cirugía del cáncer de recto

Santiago de Compostela, 2022







TESIS DE DOCTORADO

**Análisis de los factores de riesgo  
de efectos adversos oncológicos  
en la cirugía del cáncer de recto.**

Vincenzo Vigorita

**ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE LA  
UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN  
INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA**

SANTIAGO DE COMPOSTELA  
2022



D. **Vincenzo Vigorita**

Título de la tesis: **Análisis de los factores de riesgo de efectos adversos oncológicos en la cirugía del cáncer de recto**

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento y declaro que:

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
- 2) De ser el caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
- 3) Confirmando que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.
- 4) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide la versión impresa con la presentada en formato electrónico.

Y me comprometo a presentar el Compromiso Documental de Supervisión en el caso que el original no esté depositado en la Escuela.

En Vigo, a 1 de septiembre de 2022

**Firma electrónica**





## AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR/TUTOR DE LA TESIS

D. **Jesús Pedro Paredes Cotoré**

En condición de: **Tutor/a y director/a**

Título de la tesis: **Análisis de los factores de riesgo de efectos adversos oncológicos en la cirugía del cáncer de recto**

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D. **Vincenzo Vigorita**, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director/tutor de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En Santiago de Compostela 31 de agosto de 2022

**Firma electrónica**





## AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR/TUTOR DE LA TESIS

D. **José Enrique Casal Núñez**

En condición de: **Tutor/a y director/a**

Título de la tesis: **Análisis de los factores de riesgo de efectos adversos oncológicos en la cirugía del cáncer de recto**

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D. **Vincenzo Vigorita**, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director/tutor de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En Santiago de Compostela 29 de agosto de 2022

**Firma electrónica**







## DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

D. Vincenzo Vigorita

Declara no tener ningún conflicto de interés económico ni de otra índole en relación con la Tesis Doctoral con título "Análisis de los factores de riesgo de efectos adversos oncológicos en la cirugía del cáncer de recto".

En Vigo, a 1 de septiembre de 2022

Fdo. Vincenzo Vigorita



## AGRADECIMIENTOS

*Al Prof. Dr. Jesús Paredes Cotoré*, por su Dirección y Tutoría, por su esfuerzo, paciencia, rigor científico y académico, por estructurar, dar formas a mis ideas, seguir el desarrollo y buscar la excelencia en este trabajo.

*Al Dr. José Enrique Casal Núñez*, Maestro incansable, dispensador de consejos y sabiduría. Su dirección, disponibilidad y ayuda han sido indispensables en la realización de esta Tesis.

*A la Dra. Raquel Sánchez Santos*, Jefa de Servicio de Cirugía, por su confianza en mi trabajo, por su apoyo incondicional y ayuda a mejorar en mi desarrollo profesional.

*A los Dres. Enrique Moncada Iribarren y Alberto De San Ildefonso Pereira* por ser el espejo en el que diariamente me miro y que inspiran mi trabajo cotidiano. Su apoyo y confianza me animan a buscar lo mejor en mi profesión.

*Al Dr. Oscar Cano*, miembro y amigo de la Unidad de Coloproctología por su ayuda en la interpretación del análisis estadístico.

*A la Dra. Marta Paniagua García-Señorans*, compañera y amiga de la Unidad de Coloproctología, por su apoyo incondicional en el desarrollo de este estudio, sin importar hora ni momento.

*Al Dr. Gianluca Pellino*, por su amistad, sus consejos y por estar siempre a mi lado.

*A todos los compañeros de la Unidad de Coloproctología*, médicos, enfermeras, auxiliares y secretaria del Servicio de Cirugía del Hospital Cunqueiro. También a los compañeros de otros servicios implicados, especialmente el de Anestesia, que tanto han contribuido al cuidado perioperatorio de nuestros pacientes.

*A todos los residentes* y en especial modo a Erika, Laura, Hugo, Irene, Manu, Paula y Santi por su ayuda en la recogida de informaciones.

*A la Unidad de Apoyo estadístico* del Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur.

*Mi eterno agradecimiento a mis padres Michele y María*, por su apoyo y cariño, por su trabajo y perseverancia para que yo pudiese cumplir mis sueños.

*A mi Familia*, Fátima, Michele y Camila, las personas que más quiero en este mundo. Sin ellos no sería nada. Gracias por vuestro amor y por apoyarme siempre.

## ACRÓNIMOS

AAP:	Amputación abdominoperineal
AJCC:	American Joint Committee on Cancer
CCR:	Cáncer colorrectal
CEA:	Antígeno carcinoembrionario
CGL:	Cociente ganglionar linfático
CM:	Comité multidisciplinar
CMR:	Calidad del mesorrecto
DA:	Dehiscencia de anastomosis
EER:	Ecografía endorrectal
EPM:	Exéresis parcial del mesorrecto
ETM:	Exéresis total del mesorrecto
FD:	Fascia de Denovilliers
IARC:	International Agency for Research on Cancer
IH:	Intervención de Hartmann
IMC:	Índice de masa corporal
LODDS:	Logaritmo de probabilidades de ganglios linfáticos positivos
MRC:	Margen de resección circunferencial
MRD:	Margen de resección distal
NGE:	Número de ganglios examinados

PET:	Tomografía por emisión de positrones
QRT:	Quimiorradioterapia
RA:	Resección anterior
REDECAN:	Red de Registros de Cáncer
RD:	Recurrencia a distancia
RLR:	Recurrencia locorregional
RM:	Resonancia magnética
SG:	Supervivencia global
SLE:	Supervivencia libre de enfermedad
TAC:	Tomografía axial computarizada
UICC:	International Union for Cancer Control

# RESUMEN. RESUMO. ABSTRACT

---





## RESUMEN

El cáncer de recto (CR) constituye aproximadamente la tercera parte de los cánceres colorrectales diagnosticados en nuestro medio. La introducción de la exéresis mesorrectal, el abordaje multidisciplinar, el tratamiento individualizado y los cuidados perioperatorios, han modificado sustancialmente el pronóstico de los pacientes intervenidos por CR.

Este estudio analiza retrospectivamente una serie de variables demográficas, preoperatorias, quirúrgicas y anatomopatológicas en 445 pacientes diagnosticados de CR e intervenidos con intención curativa en el período 2008-2017, con el objetivo principal de conocer su influencia en la recurrencia locorregional y a distancia y en la supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLE).

Ante la controversia existente sobre la capacidad pronóstica de la estadificación ganglionar del sistema TNM, hemos planteado como segundo objetivo valorar dicha capacidad en nuestros pacientes y la de otros sistemas como el Cociente Ganglionar Linfático (CGL) y el Logaritmo de Ganglios Linfáticos Positivos (LODDS).

Se realizó un estudio descriptivo de las variables analizadas en el estudio y un análisis del impacto de cada una de ellas con la recurrencia y la supervivencia.

Se hizo una estratificación dentro de los sistemas de estadificación estudiados, junto a su relación con el número de ganglios

examinados ( $\geq 12$  o  $< 12$ ), con la finalidad de identificar subgrupos pronósticos de la SG y SLE.

Diversas variables resultaron ser factores pronósticos independientes de una evolución oncológica desfavorable: localización tumoral en el tercio rectal inferior, tumor pobremente diferenciado, perforación rectal, margen circunferencial afectado, invasión perineural, clasificación ASA III-IV, necesidad de transfusión perioperatoria y calidad mesorrectal insatisfactoria.

El LODDS proporciona un valor predictivo más preciso en los pacientes con ganglios negativos que los sistemas N y CGL, mostrando una estadificación significativamente mejor para la SG y SLE que los demás sistemas analizados y probablemente pueda identificar a pacientes que se puedan beneficiar de un seguimiento oncológico más estricto.

**Palabras Clave:**

Cáncer de recto, factores pronósticos, cociente ganglionar linfático, LODDS, clasificación TNM

## RESUMO

O cancro de recto (CR) constitúe aproximadamente a terceira parte dos cánceres colorrectais diagnosticados no noso medio. A introdución da exérese mesorrectal, a abordaxe multidisciplinar, o tratamento individualizado e os coidados perioperatorios, modificaron substancialmente o pronóstico dos pacientes intervidos por CR.

Este estudo analiza retrospectivamente unha serie de variables demográficas, preoperatorias, cirúrxicas e anatomopatolóxicas en 445 pacientes diagnosticados de CR e intervidos con intención curativa no período 2008-2017, co obxectivo principal de coñecer a súa influencia na recorrencia local, a recorrencia local e a distancia e na supervivencia global (SG) e libre de enfermidade (SLE).

Ante a controversia existente sobre a capacidade pronóstica da estatificación ganglionar do sistema TNM, fomos formulado como segundo obxectivo valorar a dita capacidade nos nosos pacientes e a doutros sistemas como o Cociente Ganglionar Linfático (CGL) e o Logaritmo de Ganglios Linfáticos Positivos (LODDS).

Realizouse un estudo descritivo das variables analizadas no estudo e unha análise de luz de cada unha delas coa recorrencia e a supervivencia.

Fíxose unha estratificación dentro dos sistemas de estadificación estudados, xunto á súa relación co número de ganglios examinados ( $\geq 12$  ou  $< 12$ ), coa finalidade de identificar subgrupos pronósticos da SG e SLE.

Diversas variables resultaron ser factores pronósticos independientes dunha evolución oncolóxica desfavorable: localización tumoral no terzo rectal inferior, tumor pobremente diferenciado, perforación rectal, marxe circunferencial afectado, invasión perineural, clasificación ASA III-IV, necesidade de transfusión perioperatoria e calidade mesorrectal insatisfactoria.

O LODDS proporciona un valor predictivo máis preciso nos pacientes con ganglios negativos que os sistemas N e CGL, mostrando unha estatificación significativamente mellor para a SG e SLE que os demais sistemas analizados e probablemente poida identificar pacientes que se poidan beneficiar dun seguimento oncolóxico máis estrito.

Palabras Clave: Cáncer de recto, factores prognósticos, cociente ganglionar linfático, LODDS, clasificación TNM

## ABSTRACT

Rectal cancer (RC) accounts for about one-third of the colorectal cancers which are diagnosed. Several factors, including total mesorectal excision, multidisciplinary approach, individualized treatment and perioperative care have substantially modified the prognosis of patients operated on for RC.

In this study, we retrospectively analyzed demographic, preoperative, surgical and pathological variables from 445 patients diagnosed with RC, who underwent surgery with curative intent between 2008 and 2017, aiming to assess their impact on locoregional and distant recurrence, overall survival (OS) and disease-free survival (DFS).

Given the existing controversy about the prognostic role of the nodal staging of the TNM system, the secondary aim was to assess the prognostic validity of TNM and other classifications, such as the Lymph Node Quotient (GLC) and the Logarithm of Positive Lymph Nodes (LODDS).

A descriptive study of the variables analyzed in the study and an analysis of the impact of each of them with recurrence and survival were carried out.

A stratification was made within the staging systems studied, together with their relationships with the number of nodes examined ( $\geq 12$  or  $< 12$ ), in order to identify prognostic subgroups for OS and DFS.

Several variables were found to be independent prognostic factors of an unfavorable oncological evolution: tumor localization in the lower rectal third, poorly differentiated tumors, rectal perforation, affected circumferential margin, perineural invasion, ASA III-IV grade, need for perioperative transfusion and unsatisfactory mesorectal quality.

LODDS provided a more accurate predictive value in patients with negative nodes than the N status and CGL classification, showing significantly better staging for OS and DFS than the other systems, and it could be used to identify patients who may benefit from stricter cancer monitoring.

Keywords: Rectal cancer, prognostic factors, lymph node ratio, LODDS, TNM classification

# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	31
1.1 Epidemiología.....	31
1.2 Consideraciones anatómo-quirúrgicas.....	40
1.2.1 Localización.....	40
1.2.2 Reflexión peritoneal anterior .....	41
1.2.3 Ligamentos laterales .....	41
1.2.4 Mesorrecto. Fascia mesorrectal. ....	42
1.2.5 Fascia rectosacra .....	43
1.2.6 Fascia de Denovilliers (FD).....	44
1.2.7 Inervación .....	45
1.2.8 Vascularización.....	46
1.2.9 Drenaje linfático.....	47
1.3 Valoración preoperatoria. Estudios de diagnóstico por imagen.....	48
1.3.1 Historia clínica .....	48
1.3.2 Exploración física .....	48
1.3.3 Examen analítico.....	49
1.3.4 Colonoscopia. ColonoTAC.....	49
1.3.5 Estudio histopatológico.....	50
1.3.6 Ecografía endorrectal (EER).....	51
1.3.7 Resonancia Magnética (RM) .....	51
1.3.8 TAC.....	52
1.3.9 Tomografía por emisión de positrones (PET).....	53

1.4	Comité multidisciplinar (CM)	53
1.5	Tratamiento no quirúrgico	54
1.5.1	Neoadyuvancia	54
1.5.2	Respuesta completa tras neoadyuvancia	55
1.5.3	Re-estadificación por imagen tras neoadyuvancia	55
1.5.4	Adyuvancia	56
1.6	Tratamiento quirúrgico	56
1.6.1	Escisión local	56
1.6.2	Resección anterior (RA)	57
1.6.3	Amputación abdominoperineal (AAP)	58
1.6.4	Intervención de Hartmann (IH)	58
1.6.5	Exenteración pélvica. Resección sacra	58
1.7	Cirugía radical. Consideraciones técnicas	59
1.7.1	Exéresis mesorrectal. Márgenes de resección	59
1.7.2	Ligadura vascular	61
1.7.3	Linfadenectomía pélvica lateral	62
1.7.4	Reservorio colónico	63
1.7.5	Lavado rectal	65
1.7.6	Estoma temporal	66
1.7.7	Valoración anastomótica intraoperatoria	68
1.7.7.1	Fluorescencia	68
1.7.7.2	Aire transanal	69
1.7.7.3	Endoscopia	70
1.8	Estadificación	71
1.8.1	Clasificación histopatológica	71
1.9	Análisis ganglionar en el espécimen quirúrgico	75
1.10	Seguimiento	83
1.11	Recurrencia locorregional	85
2.	JUSTIFICACIÓN	91



3. HIPÓTESIS. OBJETIVOS.....	95
3.1 Hipótesis .....	95
3.2 Objetivos.....	96
4. MATERIAL. MÉTODO.....	99
4.1 Pacientes .....	99
4.2 Variables del estudio: .....	103
4.2.1 Demográficos y preoperatorias .....	103
4.2.2 Quirúrgicas.....	103
4.2.3 Anatomopatológicas .....	106
4.2.4 De seguimiento .....	109
4.3 Análisis estadístico. ....	110
4.3.1 Análisis de las variables estudiadas .....	110
4.3.2 Análisis de los sistemas de estadificación N, CGL y LODDS .....	111
4.4 Aspectos Éticos y Legales .....	113
5. RESULTADOS .....	119
5.1 Análisis descriptivo .....	119
5.1.2 Datos demográficos y preoperatorios.....	119
5.1.3 DATOS QUIRÚRGICOS.....	130
5.1.4 Datos anatomopatológicos.....	139
5.1.5 Datos de seguimiento.....	151
5.2 Análisis univariante .....	159
5.2.1 Factores de riesgo para la recurrencia local y recurrencia a distancia.....	159
5.2.2 Factores de riesgo para la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.....	172
5.3 Análisis multivariado.....	181

5.3.1 Factores de riesgo para la recurrencia locorregional y recurrencia a distancia. ....	181
5.3.2 Factores de riesgo para la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. ....	183
5.3.3. Sistemas de estadificación ganglionar como factores de riesgo para la SG y SLE. ....	187
5.4 Sistemas de estadificación ganglionar. análisis comparativo de la SG y SLE. ....	195
5.4.1 Número de ganglios examinados. ....	195
5.4.2 Estadificación p/ypN ....	197
5.4.3 Cociente ganglionar linfático ....	199
5.4.4 Logaritmo de probabilidades de ganglios positivos ..	202
5.4.5 Estratificación por grupos ....	204
1. SG: CGL-NGE ....	204
2. SLE: CGL-NGE ....	205
3. SG: CGL-p/ypN ....	206
4. SLE: CGL-p/ypN ....	207
5. SG: LODDS-NGE ....	208
6. SLE: LODDS-NGE ....	209
7. SG: LODDS-p/ypN ....	210
8. SLE: LODDS-p/ypN ....	211
9. SG: LODDS/CGL ....	212
10. SLE: LODDS/CGL ....	213
6. DISCUSIÓN.....	217
6.1 Influencia de las características demográficas y preoperatorias .....	217
6.2 Influencia de características quirúrgicas. ....	227
6.3 Influencia de las características anatomopatológicas .....	236
6.4 Sistemas de estadificación ganglionar .....	251
6.4.1 Número de ganglios examinados .....	251
6.4.2 Estadificación N .....	254

6.4.3 CGL como sistema de estadificación.....	256
6.4.5 LODDS como sistema de estadificación .....	258
7. CONCLUSIONES .....	263
8. FORTALEZAS. APORTACIONES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO. ....	267
9. BIBLIOGRAFÍA .....	273
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	333
Tablas.....	333
Figuras .....	338



# 1. INTRODUCCIÓN

---



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología poblacional tiene un carácter descriptivo y estima la probabilidad que las personas tenemos de adquirir una enfermedad en un periodo de tiempo determinado (tasa de incidencia), de morir por esa enfermedad (tasa de mortalidad) o de enfermar en un momento concreto (tasa de prevalencia). El número de cánceres de colon y recto posiblemente se habrá visto modificado de manera significativa debido a la pandemia de Covid-19. La afectación de los programas de cribado, la menor capacidad diagnóstica de los Sistemas de Salud, las probables dificultades que las personas han tenido y tienen para acceder a la atención primaria u hospitalaria o el temor a acudir a un Centro de Salud son causas de una posible disminución diagnóstica del cáncer colorrectal (CCR). La estimación de los diferentes registros, tanto a nivel estatal como internacional, posiblemente hayan sobreestimado, en mayor o menor grado, la incidencia real del CCR y en España no somos ajenos a esta incidencia, más cuando ha sido y es uno de los más afectados por esta pandemia. Todo ello no sólo afecta a los registros previstos para el año 2020, también lo hace para el año 2021/2022 y por lo tanto los datos que se presentan deben entenderse en ausencia de la pandemia que nos afecta (1).

El CCR muestra uno de los marcadores más claros de transición epidemiológica y nutricional. Las incidencias más bajas se encuentran en países afroasiáticos con un índice de desarrollo bajo y las incidencias altas las vemos en países económicamente avanzados. Los países con tasas históricamente bajas de CCR están ahora experimentando un mayor

riesgo junto con un mejor desarrollo humano, cambios en la dieta, disminución del ejercicio y aumento de la obesidad (2).

Sin incluir el cáncer de piel, el CCR es el tercer cáncer más común diagnosticado en ambos sexos, después del cáncer de próstata y de pulmón en el hombre y del cáncer de mama en la mujer. Según los datos de la International Agency for Research on Cancer (IARC) (3) las tasas de incidencia estimadas estandarizadas por edad a nivel mundial para el año 2020 en ambos sexos y para todas las edades, sitúa al CCR en cuarto lugar (19.5), por detrás de otros cánceres como el de mama (47.8), próstata (30.7) y pulmón (22.4) y sería la tercera causa de muerte por cáncer (9%) por detrás del cáncer de pulmón (18%) y del cáncer de mama (13.6%). Ocuparía el tercero y segundo lugar en el hombre y en la mujer respectivamente. (Tabla 1). La mortalidad en el varón se estima similar al cáncer gástrico (11%), por detrás del cáncer de pulmón (25,9%) e hígado (12,9%). En la mujer el cáncer de mama provocaría una mortalidad del 13,6%, el hepático 11.2% y la mortalidad por CCR sería muy similar a la del cáncer de cervix, 7.2% y 7.3% respectivamente. (Tabla 2).



Tabla 1. Porcentajes de incidencia estimada estandarizada por sexo en el mundo por 100.000. Año 2020.

CÁNCER	VARÓN	MUJER	AMBOS SEXOS
Mama		47.8	47.8
Pulmón	31.5	14.6	22.4
Próstata	30.7		30.7
Colon y recto	23.4	16.2	19.5
Estómago	15.8	7.0	11.1
Hígado	14.1	5.2	9.5
Vejiga urinaria	9.5		
Esófago	9.3		
Linfoma no Hodgkin	6.9	4.8	
Leucemia	6.3		
Riñón	6.1		
Cérvix uterino		13.3	13.3
Tiroides		10.1	6.6
Cuerpo útero		8.7	8.7
Ovario		6.6	6.6

Fuente: IARC 2021. (3)

Tabla 2. Porcentajes de mortalidad estimada estandarizada por sexo en el mundo por 100.000. Año 2020.

CÁNCER	VARÓN	MUJER	AMBOS SEXOS
Pulmón	25.9	11.2	18.0
Hígado	12.9	4.8	8.7
Colon y recto	11.0	7.2	9.0
Estómago	11.0	4.9	7.7
Esófago	8.3	3.2	5.6
Próstata	7.7		7.7
Páncreas	5.3	3.8	4.5
Mama		13.6	13.6
Cérvix uterino		7.3	7.3
Ovario		4.2	4.2
Leucemia	4.0	2.7	
Vejiga urinaria	3.3		
Linfoma no Hodgkin	3.3		

Fuente: IARC 2021. (3)

Se estima que en el año 2021 se diagnosticará CCR a 149.500 adultos en los Estados Unidos. Estas cifras incluyen 104.270 casos nuevos de cáncer de colon (52.590 hombres y 51.680 mujeres) y 45.230 casos nuevos de cáncer de recto (25.960 hombres y 17.380 mujeres). La tasa de mortalidad por CCR ha disminuido en un 55%, de 29.2 por 100.000 en 1970 a 13.1 en 2018, principalmente debido a la detección más temprana a través del cribado y mejoras en el tratamiento. La tasa de mortalidad, de 2014 a 2018 disminuyó en casi un 2% anual (4).

Según la United European of Gastroenterology, en datos de año 2019, la incidencia del CCR en Europa es variable según el País y el sexo. Así la incidencia es más alta en varones en Hungría, Eslovaquia y Eslovenia y más baja en Austria, Suiza y Finlandia, sin embargo es más alta en mujeres de países como Noruega, Dinamarca y Hungría y más baja en Chipre, Austria y Rumania. Los índices de mortalidad oscilan entre el 22.6% en Suiza al 55.7 de Eslovenia.

Se ha comprobado un incremento en la incidencia del CCR en adultos jóvenes de 20 a 49 años de edad en Europa, con un mayor aumento entre los sujetos de 20 a 39 años. La incidencia anual de cáncer de colon aumentó un 6.4% y un 9.3% y entre 1.6%-3.5% en el cáncer de recto (5).

Para el año 2021, se estima que en la Europa-27 habrá un incremento del 6% en los fallecimientos por cáncer. Sin embargo, la tasa total estandarizada por edad se prevé que disminuya de 139.5 por 100.000 varones en el año 2015 a 130.4 por 100.000 varones en 2021 (6.6% de disminución) y en la mujer de 84.8 a 81.0 por 100.000 en los años 2015 y 2021 respectivamente (4.5% de disminución) (6). En la Tabla 3 podemos ver la predicción del número de fallecimientos por CCR, por sexo, para el año 2021 en Europa y su diferencia en relación al año 2015.

Tabla 3. Número de muertes y tasas de mortalidad previstas año 2021 y comparativa con el año 2015 (6).

Mortalidad CCR Europa 27	Hombre	Mujer
Nº muertes 2015	82.361	67.747
Predicción muertes 2021 (95% PI)	88.300(86.456-90.055)	66.900(65.579-63.137)
ASR 2015	16.23	9.32
Predicción ASR 2021 (95% PI)	15.45(15.11-15.79)	8.43(8.28-8.58)
Diferencia 2021 vs 2015	- 4.8	- 9.6

PI: prediction interval. ASR: age-standardised mortality rates using the world standard population.

En todos los principales países de Europa occidental, la mortalidad por CCR está disminuyendo constantemente, en gran parte atribuible a un mejor diagnóstico, detección y tratamiento. Aunque posiblemente el diagnóstico y tratamiento del CCR debería mejorar en algunos países del Este y de Europa Central, hay una tendencia confirmada hacia una mortalidad uniforme por CCR en ambos sexos.

El número absoluto de cánceres diagnosticados en España en las últimas décadas ha aumentado en relación con el aumento poblacional (en 1990 la población española era de unos 38.850.000 habitantes, en 2000 de 40.264.000, en 2010 de 46.486.000 y en 2020 de 47.330.000 habitantes), el envejecimiento de la población (la edad es un factor de riesgo fundamental en el desarrollo del cáncer), la exposición a factores de riesgo (como el tabaco, el alcohol, la contaminación, la obesidad, el sedentarismo entre otros muchos) y, en algunos tipos de cáncer como el colorrectal, y los de mama, cervix o próstata, el aumento de la detección precoz. De hecho, si los programas de detección precoz son adecuados, deberían conducir a un aumento del número de casos, pero también una reducción de la mortalidad.

Debido a la combinación de estos factores, se puede dar el caso de que a pesar de que la exposición a factores de riesgo no varíe a lo largo del tiempo, el número absoluto de casos aumente debido a los otros dos factores (aumento poblacional y/o envejecimiento).

Sin embargo, en los últimos años parece identificarse en la población española una estabilización en la incidencia del cáncer en varones (debido a la reducción del número de tumores relacionados con el tabaco, por la disminución del tabaquismo en hombres), mientras que en mujeres se observa un incremento global (debido al aumento del hábito en mujeres, que condiciona un aumento de tumores relacionados con el tabaco). Factores, como el relativo estancamiento poblacional a partir de 2008 o el incremento de casos debidos a la implantación de programas de detección precoz, parecen tener un impacto menor en las cifras absolutas (7,8).

En nuestro País están acreditados los registros de Albacete, Asturias, Canarias (Gran Canaria y Tenerife), Castellón, Ciudad Real, Cuenca, Girona, Granada, La Rioja, Mallorca, Murcia, Navarra, País Vasco, Tarragona y Zaragoza. A partir de los datos de incidencia de estas provincias y los datos de mortalidad de todas las provincias, se estima la incidencia del cáncer en España. Según datos del Instituto Nacional de estadística (INE) (9), en su informe de 2019, el CCR representó la segunda causa de muerte por cáncer (10%) en España.

Según informe de la IARC (3), en el año 2020 habría 113.054 muertes por cáncer en nuestro País, y la estimación del porcentaje de fallecidos por CCR sería del 14.6%, porcentaje inferior a las muertes por cáncer de pulmón (20.3%), pero superiores a los correspondientes a los cánceres de páncreas, mama o próstata

Según la Red de Registros de Cáncer (REDECAN) (1), si exceptuamos los tumores de piel no melanomas, el CCR en España durante el año 2020, con 44.231 casos (26.044 en varones), es el más frecuentemente diagnosticado, por delante de otros cánceres como los de próstata, mama, pulmón y vejiga urinaria). En el año 2021 se prevé diagnosticar 43.581 casos nuevos de CCR (Tabla 4), cifras superiores a las previsiones diagnósticas de otros cánceres como próstata (35.764), mama (33.375), pulmón (29.549) y vejiga urinaria (20.613). La distribución total por localización, la incidencia del CCR y en ambos sexos se muestra en las Tabla 4 y 5.

Tabla 4. Número de casos incidentes de cáncer. España 2021.

CÁNCER	N	HOMBRE	MUJER
Cavidad oral y faringe	8.188	5.725	2463
Esófago	2.368	1.895	473
Estómago	7.313	4.506	2.807
Colon	29.372	16.958	12.414
Recto	14.209	8.720	5.489
Colorrectal	43.581	25.678	17.903
Hígado	6.590	5.039	1.551
Vesícula biliar	3.008	1.533	1.475
Páncreas	8.697	4.571	4.126
Laringe	3.109	2.710	399
Pulmón	29.549	21.578	7.971
Melanoma piel	6.108	2.430	3.678
Próstata		35.764	
Testículo		1.329	
Mama mujer			33.375
Cérvix uterino			1.942
Cuerpo úterino			6.923
Ovario			3.659
Riñón	7.180	5.003	2.177
Vejiga urinaria	20.613	16.578	4.035
Encéfalo y S. nervioso	4.395	2.306	2.089
Tiroides	5.431	1.154	4.277
Linfoma de Hodgkin	1.527	866	661
Linfoma no Hodgkin	9.055	4.897	4.158
Mieloma	3.165	1.849	1.316
Leucemia	6.068	3.491	2.577
Otros	17.303	9.966	7.337
Todos excepto piel no melanoma	276.239	158.867	117.372

Tabla 5. Estimación del número de casos CCR en España 2021

SEXO	COLON	RECTO	COLORRECTAL
Varón	16.958	8.720	25.678
Mujer	12.414	5.489	17.903
Ambos sexos	29.372	14.209	43.581

Fuente: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)

En las tablas 6 y 7 se muestran las estimaciones del número de casos del CCR por sexo para el año 2021, así como la tasa bruta y la tasa ajustada a la población estándar mundial y a la tasa ajustada a la población estándar europea de 2013, todas ellas por cada 100.000 habitantes.

Tabla 6. CCR en España 2021. Estimación número de casos, tasa bruta y tasa ajustada a la población mundial y europea 2013 en ambos sexos

AMBOS SEXOS	N	TB	TAM	TAE
CCR	43.581	92.1	38.7	89.1
COLON	29.372	62.0	25.3	60
RECTO	14.209	30.0	13.5	29.1

Tabla 7. CCR en España 2021. Estimación número de casos, tasa bruta y tasa ajustada a la población mundial y europea 2013 en el hombre y en la mujer.

HOMBRE/MUJER	N	TB	TAM	TAE
CCR	25.678/17.903	110.7/74.1	48.6/28.8	114.5/63.7
COLON	16.958/12.414	73.1/51.4	31.3/19.2	76.2/43.9
RECTO	8.720/5.489	37.6/22.7	17.4/9.6	38.3/19.8

N: número total de casos. TB: Tasa bruta. TAM: Tasa ajustada a la población estándar mundial. TAE: Tasa ajustada a la población estándar europea. Todas las tasas están expresadas por 100.000 habitantes y año.

## 1.2 CONSIDERACIONES ANATOMO-QUIRÚRGICAS

### 1.2.1 Localización

El carácter subjetivo de su evaluación clínica y la heterogeneidad de la terminología utilizada para definirlo hacen que la anatomía rectal, a pesar de la gran cantidad de información existente, carezca de una definición universal y sea uno de los conceptos más desafiantes de la anatomía visceral (10). La variabilidad de la definición de los bordes proximal y distal del recto se refleja en el estudio llevado a cabo por Mc Mullen et al (11), el 66% de los cirujanos encuestados definió el límite superior del recto como un punto de referencia anatómico (reflexión peritoneal), el 43% definió el borde rectal inferior como el borde anal mientras el 19% y 15% tomaron como referencia la línea dentada o el canal anal, respectivamente.

La transición de sigma al recto está marcada por la coalescencia de teniae coli, la pérdida de apéndices epiploicae y la fusión del mesocolon quirúrgico. Estos puntos de referencia se encuentran aproximadamente al nivel del promontorio sacro, o a 15 cm del margen anal. La distancia entre la unión rectosigmoidea y el margen anal está significativamente asociada con la distancia del promontorio sacro y la reflexión peritoneal al margen anal, reflejando que la distancia a dicho margen está influenciada por factores individuales. En el consenso Delphi la Resonancia Magnética (RM) fue la modalidad más comúnmente disponible para definir el recto y el punto de consenso más aceptado fue el de “sigmoid take-off” o línea de transición rectosigmoidea que identifica radiológicamente la unión del mesocolon sigmoide con el mesorrecto y por lo tanto del colon sigmoideo con el recto. La definición más comúnmente empleada fue que el recto se extiende 15 cm desde el borde anal. El punto de referencia de imagen “sigmoid take off” para la unión rectosigmoidea puede utilizarse para



clasificar la situación de los tumores y guiar el tratamiento y la investigación del cáncer de recto y colon sigmoide (12).

Las definiciones del recto deben de ser claras para el cirujano y para todo el equipo multidisciplinario. Lo podemos dividir en 3 segmentos, en función de la distancia entre el borde inferior tumoral y el margen anal (13):

Tumor del recto superior: Se encuentra por encima del límite inferior de la reflexión peritoneal anterior.

Tumor del recto inferior: Se sitúa a menos de 6 cm del margen anal

Tumor del recto medio: Situado entre los 2 anteriores.

### 1.2.2 Reflexión peritoneal anterior

La inserción del peritoneo es más alta en la cara posterior del recto y en las caras laterales que en su cara anterior, por lo que el tercio superior del recto tiene un componente intraperitoneal. La localización de la reflexión peritoneal anterior es más alta cuando se objetiva mediante proctoscopia intraoperatoria que cuando se estudia en especímenes de autopsia (14) y se extiende desde la superficie vesical en el varón o uterina en la mujer hasta la cara anterior del recto dividiéndolo en una porción peritonizada (intraperitoneal) y no peritonizada (extraperitoneal) y por ello la localización del tumor, por encima o por debajo de esta reflexión, tiene unas implicaciones importantes en el tratamiento (15).

### 1.2.3 Ligamentos laterales

Es uno de los puntos controvertidos de la anatomía rectal. Se cuestiona no sólo su posición y su contenido sino también su propia

existencia. Se han descrito como fibras rudimentarias carentes de nervios y vasos sanguíneos (16) o con componentes neurovasculares (17). Lin et al (18), en disecciones en 32 cadáveres, se refieren a los ligamentos laterales como haces de tejido conectivo denso entre el recto y la fascia visceral cuyos componentes constantes son las ramas rectales del plexo pélvico mientras que la arteria rectal media está presente en el 28% de los casos. En la experiencia de Wang et al (19) los ligamentos se sitúan lateralmente a cada lado de la parte inferior del recto, discurren entre la fascia visceral rectal y la fascia parietal pélvica cubiertos por la fascia superior del diafragma pélvico por encima del elevador del ano y terminan en la base de la parte distal del recto, lateralmente.

Para algunos autores (20), el ligamento lateral no es un término anatómico sino clínico o quirúrgico. Es una vía de elementos neurovasculares hacia el recto y vasos linfáticos, desde el recto distal hacia la pared pélvica, posiblemente conectando el grupo ganglionar mesorrectal con los de la arteria ilíaca interna, y por lo tanto juegan un papel crítico en la cirugía del cáncer del recto inferior en 2 aspectos: en la extensión de la resección curativa y en la preservación de la función sexual.

#### **1.2.4 Mesorrecto. Fascia mesorrectal.**

El mesorrecto es el tejido graso, linfovascular y nervioso que rodea circunferencialmente al recto. Su borde distal es anatómicamente obvio pero su límite superior es tema de controversia. Desde el punto de vista radiológico este límite superior corresponde a la línea de transición rectosigmoidea o “sigmoid take-off”. En este punto, el recto proximal está recubierto lateral y posteriormente por el mesorrecto, en la parte media está revestido circunferencialmente, aproximadamente hasta la reflexión peritoneal anterior y, en la parte inferior la pared anterior está cubierta rudimentariamente ya que el mesorrecto está casi

fusionado con la pared rectal, y está prácticamente ausente aproximadamente a 2 cm por encima del músculo puborrectal (10).

La fascia mesorrectal envuelve al mesorrecto, desde la unión rectosigmoidea, donde se fusiona con el tejido conectivo del mesosigma hasta el final del recto en el elevador del ano. Lateralmente se extiende alrededor del recto y la grasa perirrectal y se vuelve contiguo anteriormente con la fascia rectovesical (fascia de Denonvilliers). Posteriormente, se fusiona con la fascia rectosacra (fascia de Waldeyer). Desde el punto de vista microscópico no presenta la misma consistencia como estructura laminar a lo largo del mesorrecto ya que presenta una variabilidad en su grosor, preferentemente a nivel del mesorrecto anterolateral. Esto es un hecho que debe tener presente el cirujano en el momento de disecar el "holy plane" para no perder el plano quirúrgico y provocar lesiones nerviosas y terminar disecando la grasa de los lóbulos del mesorrecto (21). Está ranurado en la línea media posterior cuando se demuestra quirúrgicamente y contiene las ramas descendentes de la arteria rectal superior, las tributarias venosas correspondientes y los ganglios linfáticos de drenaje. Entre la fascia mesorrectal y la fascia presacra o parietal existe un plano de tejido areolar relativamente avascular, el "plano sagrado de Heald", que es de extrema importancia para el cirujano en la cirugía del cáncer rectal y una referencia histopatológica para comparar la calidad de la resección quirúrgica. La fascia parietal se refiere a la membrana que se adhiere al periostio sobre el sacro y su dislaceración durante la disección de la pared rectal posterior puede ocasionar una hemorragia del plexo venoso sacro, grave e incluso letal (22).

### 1.2.5 Fascia rectosacra

Es una hoja de tejido conectivo denso, de grosor variable, que se extiende de la fascia mesorrectal de la pared posterior del recto, 3-4 cm

por encima de la unión anorrectal, al periostio sacro. Su nivel de inserción en este punto es controvertido, en estudios anatómicos y radiológicos se ha comprobado que puede insertarse en el periostio de cualquier vértebra sacra, pero entre el 46-94% de los casos lo hace a nivel de S4 (23,24,25). Precisamente a nivel de S4 se localizan las venas basivertebrales de mayor calibre así que si esta fascia es lacerada por una adecuada manipulación técnica durante la cirugía, puede ser el origen de una hemorragia grave (22).

### **1.2.6 Fascia de Denovilliers (FD)**

Esta fascia discurre anteriormente desde la fascia mesorrectal a la próstata y vesículas seminales. En la mujer, el término más apropiado para la estructura entre el recto y la vagina puede ser el de tabique rectovaginal, en el que no existe un plano quirúrgico natural, en lugar de FD. No existe un consenso sobre su estructura y recorrido. Kraima et al (26) consideran que consiste en múltiples condensaciones fasciales de colágeno y fibras musculares lisas y es indistinguible de la fascia mesorrectal anterior y la fascia prostática o de la pared vaginal posterior. Otros autores (27) sostienen que no existen capas distinguibles macroscópicamente y, la llamada capa posterior se refiere al mesorrecto. La revisión de la literatura llevada a cabo por Zhu et al (28) pone de manifiesto que su arquitectura puede ser de una, dos o múltiples capas y, en las mujeres la mayoría de los autores consideran que esta estructura existe pero debería llamarse tabique rectovaginal en lugar de FD. Dentro de esta fascia se pueden reconocer las fibras nerviosas del nervio hipogástrico y los pequeños vasos que conducen a la próstata y los órganos genitales (27,28).

Es una referencia anatómica muy importante ya que afecta al plano quirúrgico anterior de la exéresis total del mesorrecto (ETM). El plano óptimo de la correcta movilización anterior del recto por cáncer

es un punto controvertido, como resultado de diferentes interpretaciones por parte de cirujanos, anatomistas y radiólogos. Para Heald et al (29), esta estructura es el límite frontal de la fascia rectal y actúa como barrera para el cáncer rectal y sugiere que la disección debe ser anterior a la FD mientras otros autores (27, 29,30) sostienen que el plano óptimo para la movilización anterolateral del recto, en ambos sexos, está frente a la fascia perirrectal pero es esencialmente posterior a la FD.

### 1.2.7 Inervación

El plexo hipogástrico superior es la extensión directa del plexo aórtico, surge de los troncos simpáticos preaórticos junto a T10-L3. Se encuentra inmediatamente detrás del peritoneo, desciende a nivel del nacimiento de la arteria mesentérica inferior, cruza la arteria ilíaca común y se bifurca en los nervios hipogástricos derecho e izquierdo, los cuales suelen identificarse por debajo del promontorio, y descienden hacia abajo y lateralmente para formar el plexo hipogástrico inferior ubicado lateralmente en la pared pélvica. Este plexo recibe fibras nerviosas, además de las fibras simpáticas de los nervios hipogástricos, de los nervios parasimpáticos S2-S4 uniéndose en una conexión en Y para formar el plexo pélvico en las paredes laterales de la pelvis. (31, 32).

El cirujano debe ser especialmente meticuloso en determinados lugares de posibles lesiones nerviosas. La ligadura de la arteria mesentérica superior y la disección del espacio retrorrectal pueden causar daño al plexo hipogástrico superior y o a los nervios hipogástricos; la disección anterolateral en el área de los ligamentos laterales y la división de la FD pueden dañar el plexo hipogástrico inferior y las vías aferentes (33).

### 1.2.8 Vascularización

El flujo arterial llega al recto a través de 4 vías, siendo la principal la arteria rectal superior, que es continuación de la arteria mesentérica inferior generalmente cuando ésta cruza la arteria ilíaca común o interna en el lado izquierdo. Aproximadamente a nivel de S2-S3 se divide en ramas pequeñas que se acercan al recto desde la cara posterior (34).

La arteria rectal media nace de la arteria ilíaca interna pero también se ha visto emerger de la arteria pudenda y de la arteria glútea posterior, está ausente entre el 43%-63% de los casos, y puede ser uni o bilateral, doble e incluso triple. Habitualmente alcanza el mesorrecto a través de su cara anterolateral o posterolateral, aproximadamente a 6 cm por encima del suelo pélvico (10,35,36). La arteria rectal inferior se origina de la arteria pudenda interna por debajo del músculo elevador del ano y, a nivel de la unión anorrectal, se divide en 4 ramas destinadas al recto distal, canal anal y esfínteres anales interno y externo (54). La arteria sacra media es relativamente constante y de origen variable, más frecuentemente a nivel de la aorta infrarrenal o en la arteria ilíaca común izquierda o derecha, contribuye a irrigar la cara posterior de los 2/3 medio e inferior del recto proximal (10, 38).

Las 4 vías citadas se comunican ampliamente mediante anastomosis intramurales, sin embargo, debido a su distribución existe un área potencialmente mal irrigada en la cara posterior del recto distal (10). Para algunos autores (39), la arteria rectal inferior es el principal aporte arterial caudalmente al músculo elevador mientras que la arteria rectal superior lo es cranealmente quedando un área de deficiente vascularización en el sector dorsocaudal de la ampolla rectal que no puede compensarse con otro vaso que irriga al recto. Esto podría explicar el motivo por el que las fugas de anastomosis, después de una resección anterior baja se observan frecuentemente en ese lugar.

Existen 2 plexos venosos, muscular externo y submucoso interno, ambos anastomosados superiormente dando lugar a la vena rectal superior que drena los 2/3 superiores del recto hacia la circulación portal a través de la vena mesentérica inferior. El plexo interno se convierte en vena rectal inferior que drena el 1/3 distal del recto hacia la circulación sistémica a través de la vena ilíaca interna (34).

### 1.2.9 Drenaje linfático

La red linfática intramural drena a los linfáticos extramurales que en general siguen el curso de los vasos sanguíneos (58). Se consideran ganglios regionales los localizados en el mesorrecto, a lo largo de los vasos rectales vasos mesentéricos inferiores y vasos ilíacos internos y sus ramificaciones.

Aunque la American Joint Committee on Cancer (AJCC) los considera regionales, los ganglios linfáticos internos, comúnmente denominados “ganglios linfáticos pélvicos laterales”, están fuera del Margen de Resección Circunferencial (MRC) en la cirugía del cáncer de recto y, como tal, plantean diferentes desafíos de manejo. El número exacto y la distribución de los ganglios a lo largo del mesorrecto sigue siendo controvertido. Para algunos autores no existe una diferencia significativa en los distintos niveles del mesorrecto (40) y para otros la mayoría de los ganglios se localizan en los 2/3 superiores del mesorrecto posterior (41,42).

Los linfáticos superiores drenan los 2/3 del recto por encima de la línea pectínea, a través de los vasos hemorroidales superiores a los ganglios del origen de la de la arteria mesentérica inferior para llegar a los ganglios latero cavo aórticos y retropancreáticos. El 1/3 distal puede drenar junto con los vasos rectales medios a la cadena ilíaca interna. Lateralmente drena a lo largo de los vasos hemorroidales medios hacia

los ganglios ilíacos primitivos, ilíacos internos y obturadores. Hacia abajo, por debajo de la línea pectínea, los tumores distales que infiltran el canal anal también drenan a los ganglios inguinales

### **1.3 VALORACIÓN PREOPERATORIA. ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN.**

#### **1.3.1 Historia clínica**

El CCR es un tumor de crecimiento lento, por lo que puede pasar mucho tiempo hasta que se establezca su diagnóstico. Además, suele seguir un curso clínico larvado lo que dificulta su diagnóstico precoz.

La sintomatología está en relación con la localización del tumor, dado que su crecimiento locorregional favorecerá la aparición de síntomas diferenciados. Los síntomas y signos más frecuentes son síndrome rectal con tenesmo y urgencia defecatoria, en la mayoría de los casos con presencia de sangrado sólo o asociado a las deposiciones, que pueden presentar también moco.

La aparición de otros síntomas, como dolor abdominal, suele ser indicativa de estadios localmente avanzados.

También se puede diagnosticar por presencia de oclusión intestinal, que aunque es poco frecuente, empeora el pronóstico. Otras complicaciones locales son la formación de abscesos y fístulas.

#### **1.3.2 Exploración física**

El examen físico con el tacto rectal da al cirujano una serie de informaciones fundamentales sobre el tumor: permite hacer una



estimación de su localización, su distancia del esfínter anal, y sobre la profundidad en la pared rectal.

La precisión del tacto rectal para la valoración de la infiltración mural del tumor puede llegar a ser del 70% cuando realizado por cirujanos expertos (42)

### 1.3.3 Examen analítico

Se debe realizar una analítica con hemograma, bioquímica y marcadores tumorales como el antígeno carcinoembrionario (CEA). Se observa con frecuencia una anemia microcítica con pérdida de sangre continuada.

### 1.3.4 Colonoscopia. ColonoTAC

La colonoscopia constituye la exploración más precisa para el diagnóstico de cáncer colorrectal: permite la visualización de las neoplasias, la toma de muestras para su estudio anatomopatológico, el tratamiento de ciertas lesiones, y también el marcaje de zonas de interés para facilitar su localización. Por ello, se considera la exploración de elección a realizar en todo paciente con sospecha clínica de CCR y sirve también para descartar tumores sincrónicos (43)

Actualmente hay consenso de que la mayoría de los cánceres colorrectales derivan de la transformación de un adenoma benigno que se transforma a maligno (secuencia adenoma – carcinoma) durante un periodo estimado de unos 10 años (44,45).

Hay un porcentaje de colonoscopias que no pueden finalizarse por causas diversas: estenosis neoplásicas, secundarias a diverticulosis, adherencias, bucles o colon redundante (46). El ColonoTAC se realiza

para completar el estudio del colon tras una colonoscopia óptica incompleta, es una indicación aceptada de forma unánime. Consiste en el estudio del colon y recto mediante la realización de estudios con secciones finas en la Tomografía Axial Computarizada (TAC) y el estudio de estos datos mediante imágenes reconstruidas de 2D en 3D.

Los resultados de dos meta-análisis indican que la especificidad y la sensibilidad para el diagnóstico de pólipos de entre 6-9 mm y mayores de 1 cm es elevada y por lo tanto esta técnica de exploración debe plantearse como alternativa o complementaria a la colonoscopia. En pólipos de entre 6-9 mm, su sensibilidad oscila entre 70-86% y su especificidad entre 86-93%, y para los de más de 9 mm la sensibilidad y especificidad oscilan entre 85-93% y 97% respectivamente; en los de menos de 6 mm no se logran resultados fiables (47,48).

### 1.3.5 Estudio histopatológico

La mayoría (> 90%) de los cánceres rectales son adenocarcinomas. Algunos adenocarcinomas presentan un componente mucinoso, que puede ser extracelular (coloide) o intracelular (células en anillo de sello). Los cánceres coloides, constituyen entre el 15-50% de los adenocarcinomas, no son un factor pronóstico independiente en contraposición al de células en anillo de sello que sí se asocian con pronóstico adverso y se dan entre el 1-2% de los adenocarcinomas (49).

Otros tipos histológicos poco frecuentes son: carcinoide, leiomioma, linfoma y de células escamosas (50, 51).

El sistema de gradación usado para los adenocarcinomas se refiere al grado de diferenciación celular. Algunas instituciones estratifican en tres grupos (bien, moderado o pobremente diferenciado), y otros emplean un sistema basado en cuatro niveles.

A pesar de la variabilidad inter e intra-observador en cuanto a la gradación, los pobremente diferenciados se asocian con un pronóstico adverso en los análisis multivariables.

### **1.3.6 Ecografía endorrectal (EER)**

La EER proporciona información sobre la infiltración del tumor en la pared rectal. Esta está asociada con la incidencia de metástasis linfática y con la recurrencia después de la resección local. Describe, con alto grado de fiabilidad, las capas anatómicas de la pared rectal mediante una sonda transanal con un transductor giratorio de 360°.

Es la técnica más sensible para evaluar estadios precoces (T1-T2), siendo menos útil en estadios avanzados, ya que no visualiza correctamente la fascia mesorrectal y, por tanto, no predice de modo adecuada el margen circunferencial.

La ecografía 3D ha sido recientemente introducida y parece más prometedora en la determinación de la T (52,53). Existe una gran variabilidad en cuanto a la precisión de la EER en la literatura. Globalmente, con respecto a la precisión para la infiltración mural (T) alcanza una precisión diagnóstica del 62-92% y para la determinación de las adenopatías (N) alcanza una precisión del (64-88%). Su limitación está en la necesidad de una curva de aprendizaje, en la dificultad de estadificar tumores obstructivos y la existencia de una variabilidad operador-dependiente (54).

### **1.3.7 Resonancia Magnética (RM)**

Representa actualmente el método de elección para la estadificación local del cáncer rectal, ya que proporciona una alta precisión en la evaluación del tumor en relación con la fascia

mesorrectal, determinando el posible compromiso del MRC. En general emplea bobinas de superficie (no endorrectales) para valorar la pelvis, que permiten visualizar y evaluar las paredes rectales y su relación con todas las estructuras pélvicas que la rodean, fundamentalmente con el mesorrecto y su fascia.

Tiene una precisión para la invasión de pared en torno al 75-85% y una eficacia alta en la valoración de tumoraciones T3 voluminosas y T4, disminuyendo en estadios precoces. La reacción desmoplásica que se produce en torno al tumor conlleva un riesgo de sobre-estadificación del 38-62% en T2 y del 5-18% en T3 (55).

La evaluación radiológica de la estadificación ganglionar N es menos fidedigna que la T. La precisión global varía en torno al 60-80%; un meta-análisis señala que no hay diferencias en sensibilidad y especificidad entre las modalidades (EER, TAC y RM) (55).

Permite una evaluación completa del mesorrecto así como también identifica la afectación de la fascia mesorrectal. En un meta-análisis Purkayastha et al. (56) confirman que la RM de alta resolución predice la invasión del MRC con una sensibilidad y especificidad de 94% y 85%, respectivamente. En los resultados del estudio multicéntrico MERCURY también se confirman, con un 82% de concordancia entre RM y los hallazgos anatomopatológicos, en la predicción de la extensión mural en la grasa mesorrectal y, por lo tanto, la RM es una prueba imprescindible y definitiva para la estadificación, y en consecuencia para la toma de decisiones terapéuticas (57).

### 1.3.8 TAC

Se trata de una prueba de estadificación útil para la detección de metástasis a distancia, así como para el diagnóstico de recidivas

ganglionares y locales en el seguimiento. No tiene la misma precisión de la ecografía transrectal y de la RMN para determinar los estadios precoces tumorales debido a la dificultades de discriminación de las capas de la pared rectal (58).

### **1.3.9 Tomografía por emisión de positrones (PET)**

Es una prueba que detecta la presencia de tumores debido a la propiedad que tienen sus células de metabolizar rápidamente la glucosa. Su uso se recomienda para la valoración de las recidivas tumorales o en cánceres metastásicos. Es una prueba de limitada calidad para definir el T, por lo que no se recomienda de rutina (59).

En combinación con la TAC (PET-TAC) alcanza una mayor precisión con respecto a la TAC solo, sobre todo a la hora de localizar enfermedades ocultas hepáticas o pulmonares.

## **1.4 COMITÉ MULTIDISCIPLINAR (CM)**

Es una estructura organizativa clave en el tratamiento del cáncer rectal. El objetivo del CM es abordar el diagnóstico y tratamiento del cáncer de recto mediante la colaboración de los profesionales implicados en la toma de decisiones sobre el paciente. El CM permite el análisis personalizado de los pacientes y sus opciones terapéuticas.

Está compuesto por cirujanos, oncólogos, patólogos, gastroenterólogos, radiólogos, oncólogos radioterapeutas, enfermería estomaterapeuta y ocasionalmente radiólogos intervencionistas, cirujanos hepato biliarios, cirujanos torácicos, cirujanos plásticos, especialistas en cuidados paliativos y especialistas en consejo genético. Estos profesionales tendrán especial interés y experiencia en el

diagnóstico y tratamiento del CCR y el compromiso de actualizarse constantemente en el manejo de esta patología.

La toma de decisiones, que debe quedar siempre reflejada en el historial clínico del paciente, está encaminada a mejorar los resultados y estará fundamentada en la evidencia científica y en correlación con los protocolos existentes.

## 1.5 TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO

### 1.5.1 Neoadyuvancia

El tratamiento neoadyuvante consiste en radioterapia, quimioterapia o quimiorradioterapia (QRT) y se emplea con la intención de disminuir la posibilidad de recidiva local. Su uso aporta un aumento de cirugías con preservación de los esfínteres y de su función, y favorece una disminución del tamaño tumoral mejorando la resecabilidad del tumor previo a la cirugía (60).

Actualmente hay consenso en indicar la neoadyuvancia en estadio II (T3-4, enfermedad sin afectación ganglionar y penetración tumoral a través de la pared muscular) o estadio III (enfermedad con afectación ganglionar sin metástasis a distancia). También a veces puede utilizarse con fines paliativos en tumores primarios o recidivas tumorales con la intención de disminuir el volumen tumoral permitiendo en algunos casos el rescate quirúrgico

Los esquemas de radioterapia más utilizados en el cáncer de recto son dos:

- El esquema de corta duración, compuesto de 5 sesiones durante 5 días (por un total de 25 Gy) e intervención quirúrgica la semana siguiente
- El esquema de larga duración, compuesto de sesiones diarias de 1,8 Gy hasta alcanzar 45-50,4 Gy con un periodo de descanso preoperatorio de 5-8 semanas (61).

Hay muchas ventajas de la radioterapia preoperatoria sobre la post-operatoria, presenta una mejor respuesta al efecto biológico debido a la oxigenación tisular (el tejido es virgen, no operado), se pueden utilizar dosis menores, una reducción de las masas tumorales con mayor posibilidad de realizar un cirugía con preservación de esfínteres (62, 63, 64).

### 1.5.2 Respuesta completa tras neoadyuvancia

Existe un pequeño número de pacientes con cáncer de recto que presentan tras QRT una respuesta patológica completa. En la literatura el grado de respuesta patológica completa oscila entre el 5 y el 29% en algunas series (64).

### 1.5.3 Re-estadificación por imagen tras neoadyuvancia

Tras el tratamiento neoadyuvante se procede a re-estadificación mediante RNM pélvica. Con esta prueba se puede evidenciar la disminución del tamaño de la lesión, el “downsizing” y también de su estadio “downstaging”. La limitación de esta técnica tras radioterapia es su menor capacidad de discriminación entre fibrosis y presencia de tumor residual. En literatura se describe una pérdida de discriminación diagnóstica de la RM tras neoadyuvancia que puede llegar al 70% (65).

### 1.5.4 Adyuvancia

En la conferencia de Consenso del National Institute of Health que tuvo lugar en 1990 se recomendaba la quimioterapia adyuvante con QRT tras cirugía radical en los cánceres de recto estadios II y III (66). Esta decisión se tomó después de evaluar los resultados de muchos estudios donde se evidenciaba la gran incidencia en el cáncer rectal de la recidiva local y su asociación con una morbilidad significativa y bajas tasas de rescate quirúrgico. Una piedra angular ha sido la publicación del Dutch Colorectal Cancer Group que demostró el beneficio de la radioterapia combinada con la ETM y la quimioterapia adyuvante en términos de supervivencia global, recidiva local y a distancia (67).

## 1.6 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

### 1.6.1 Escisión local.

La resección transanal o por TAMIS (Transanal Minimally Invasive Surgery) está indicada en pacientes con cáncer de recto estadios Tis y T1 siempre que no tengan adenopatías o factores pronósticos desfavorables (68).

Consiste en una resección completa de la lesión del recto por vía anal, sin extirpación del mesorrecto, con un margen de seguridad de 1 centímetro alrededor del tumor.

Se han establecido como criterios para realizar una resección transanal (70):

- Pólipos resecaos por endoscopia con cáncer o anatomía indeterminada.
- Cánceres T1 o T2 (ya hay evidencia en estos últimos de una mayor tasa de recurrencia), sin evidencia de adenopatías y que



ocupen menos del 30% de la circunferencia, a 8 cm o menos del margen anal, sin factores pronósticos desfavorables como la invasión linfovascular y perineural, bien o moderadamente diferenciados (69).

Algunos estudios proponen esta técnica también como tratamiento paliativo en cualquier estadio del cáncer.

### 1.6.2 Resección anterior (RA)

En el 1982 Heald introdujo la ETM. Su instauración a nivel mundial dio lugar a un descenso muy importante las tasas de recidiva local. La técnica consiste en una disección cuidadosa por planos naturales entre las hojas parietal y visceral de la fascia presacra. La disección incluye el mesorrecto por completo conservando el plexo hipogástrico inferior, la fascia de Denonvillers y la reflexión peritoneal (71).

En la RA se preserva el aparato esfinteriano confeccionando una anastomosis termino-terminal o latero-terminal (con un pequeño reservorio para reducir el síndrome de resección baja) manual o mecánica. A tal propósito es importante mencionar la técnica del doble grapado descrita en 1980 por Knight y Griffen que ha lanzado la cirugía preservadora de esfínter, permitiendo realizar anastomosis bajas (72,73).

En tumores distales sin afectación del aparato esfinteriano se puede realizar una resección anterior ultrabaja o una resección interesfinterica con anastomosis coloanal manual.

### **1.6.3 Amputación abdominoperineal (AAP)**

Este procedimiento fue introducido por Ernest Miles en 1908 para tratar los tumores bajos de recto en los que hay afectación esfinteriana o de los músculos elevadores del ano. La intervención consiste en la resección del recto y del aparato esfinteriano y en la formación de una colostomía definitiva en fosa ilíaca izquierda.

Gracias al desarrollo de las nuevas técnicas quirúrgicas, grapadoras circulares y QRT, los cirujanos realizan cada vez más cirugía preservadora de esfínter, aunque, todavía en algunas ocasiones es necesario resecar el esfínter anal. Actualmente las indicaciones a esta cirugía son: tumores bajos con afectación esfinteriana o de los elevadores del ano; incontinencia previa a la operación y la presencia de comorbilidades que desaconsejan la realización de anastomosis por el alto riesgo de dehiscencia

### **1.6.4 Intervención de Hartmann (IH)**

Esta técnica consiste en la resección rectal o sigmoidea dejando el remanente rectal suturado, cerrado y sin tránsito, realizando una colostomía terminal en fosa ilíaca izquierda.

### **1.6.5 Exenteración pélvica. Resección sacra.**

Ocasionalmente, en casos de cáncer de recto localmente avanzados o de recidiva local, se puede realizar una resección en bloque juntos con los órganos pélvicos afectados. El cáncer de recto se presenta como localmente avanzado en al 6-10% de los casos, y cuando afecta al triángulo vesical o la próstata, es preciso realizar una exenteración pélvica, siempre que no presenten enfermedad metastásica concomitante (74).

La supervivencia descrita en la literatura varía entre el 20-50% a los 5 años, pero los resultados son mejores que en pacientes tratados con cirugía paliativa o solo con quimioterapia (75). Se describen tasas de morbilidad postoperatoria de hasta el 54%, que se pueden incrementar hasta el 59% en caso de resección sacra (76,77).

### **1.7 CIRUGÍA RADICAL. CONSIDERACIONES TÉCNICAS.**

#### **1.7.1 Exéresis mesorrectal. Márgenes de resección.**

Esta técnica, combinada con QRT, en pacientes seleccionados, tiene su principal beneficio en lograr un mejor control local de la enfermedad, con una reducción de la recidiva local por debajo del 10%, y una supervivencia libre de enfermedad (SLE) superior al 70%, además de respetar la integridad de los nervios autonómicos y por ello reducir la disfunción urinaria y sexual (78).

La vía de acceso para realizar este procedimiento suele ser laparoscópica o abierta, sin embargo, otros enfoques técnicos se están introduciendo en los últimos años. La cirugía robótica representa un salto cualitativo en el instrumental quirúrgico y, aunque no existe una fuerte evidencia a favor de su uso sobre la vía laparoscópica o abierta, existe suficiente evidencia para sustentar su utilización con potenciales ventajas para el paciente (79). La TaTME, es una alternativa adecuada con baja conversión, recurrencia local y calidad mesorrectal (CMR) adecuada, con resultados oncológicos aceptables a largo plazo, facilita la cirugía en cánceres rectales bajos localmente avanzados, especialmente en varones obesos e irradiados con resultados oncológicos equivalentes a la cirugía laparoscópica (80,81).

Se ha podido comprobar histológicamente que el mesorrecto no muestra metástasis en los ganglios linfáticos más allá de 5 cm distales al tumor. Shimada et al (82) comunican una extensión máxima de diseminación distal en pacientes con cáncer de rectosigma o de recto con borde distal por encima de la reflexión de 38mm y en pacientes con cáncer rectal con borde distal por debajo de la reflexión de 35 mm. Wang et al (83) observaron diseminación microscópica del tumor en el 50% de los pacientes, la mayoría de ellos con enfermedad en estadio III, extendiéndose hasta los 3 cm del margen tumoral inferior. Por ello recomiendan un margen de resección óptimo no inferior a los 4 cm. En los cánceres situados en el recto medio o inferior deberemos realizar una ETM. Es posible que en los cánceres de recto superior, una escisión mesorrectal subtotal con un margen distal de 5 cm sea suficiente para extirpar los ganglios linfáticos pararectales con potencial para contener metástasis (84).

Después de la fijación de la muestra de resección quirúrgica, ésta puede ver reducida su longitud en un 30%. Si el margen distal por debajo del nivel luminal del tumor del recto superior debe ser de 5 cm, se debe alcanzar un margen de al menos 3.5 cm de mesorrecto en la muestra fija para que el patólogo establezca con precisión la radicalidad distal (85).

La diseminación intramural distal es poco frecuente más allá de 1 cm desde el borde distal del cáncer, entre el 4%-10%, sin embargo los depósitos de diseminación ganglionar distal pueden ocurrir hasta 3 o 4 cm distales al tumor (86). En tumores ultrabajos, por debajo del margen mesorrectal, un margen distal de 1 cm no compromete los resultados oncológicos en pacientes seleccionados tratados con QRT preoperatoria (87,88). Algunos autores (89, 90) apoyan la práctica de preservación de esfínteres, en casos seleccionados, de pacientes muy motivados y con

resultados favorables de regresión tumoral tras neoadyuvancia, con un margen de resección distal < 1cm.

El estadiaje T y N, localización tumoral, tumores > 2cm, adenocarcinoma mucinoso y en células en anillo de sello, tumores de alto grado e invasión linfovascular y perineural se han identificado como factores de riesgo independientes asociados a MC+, y esta positividad es un factor de riesgo significativo de recurrencia local, metástasis a distancia y disminución de la supervivencia. Un MC+ es más frecuente cuando existe enfermedad a menos de 1 cm de la fascia mesorrectal o cuando el mesorrecto es disecado en un plano incorrecto (91,92,93).

### 1.7.2 Ligadura vascular

No existe consenso sobre el nivel de la ligadura arterial en la cirugía del cáncer de recto. Se considera ligadura alta de la arteria mesentérica inferior a la realizada en su nacimiento de la aorta y baja cuando se sitúa por debajo del origen de la arteria cólica izquierda. Girard et al (94), en un estudio anatómico en cadáveres, comprobó que la ligadura a nivel alto permite ganar una longitud adicional de aproximadamente 9 cm en relación a la ligadura baja. La comparación entre los 2 niveles de ligadura no dio lugar a diferencias en las tasas de supervivencia global (SG) o SLE en pacientes con ganglios linfáticos positivos (95). La posible desventaja de la ligadura alta respecto a la perfusión e inervación del extremo del colon proximal no se ha podido confirmar fehacientemente en relación con la fuga anastomótica, la ligadura baja es anatómicamente menos invasiva, preserva mejor la función genitourinaria sin afectar a los resultados oncológicos y parece no causar un incremento de fugas anastomóticas. (95, 96, 97). No existe una evidencia suficiente que justifique o apoye la realización de manera rutinaria de la ligadura alta en la cirugía del cáncer rectal. En un metaanálisis reciente, que incluye a 1102 pacientes, no se han encontrado

diferencias entre la ligadura alta o baja en número de ganglios resecaados, dehiscencia de anastomosis, complicaciones postoperatorias, mortalidad postoperatoria, tiempo quirúrgico, pérdida de sangre intraoperatoria, conversión a cirugía abierta, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad (98).

### 1.7.3 Linfadenectomía pélvica lateral

Algunos autores han sugerido que la QRT preoperatoria y ETM puede no ser un tratamiento adecuadamente suficiente si no se añade linfadenectomía lateral (99). Kusters et al (100) han comunicado que en pacientes cT3/T4, la recurrencia lateral es significativamente más alta en pacientes con nódulos de tamaño  $> 10$  mm en RM preoperatoria que en aquellos con nódulos más pequeños (33% vs 10%,  $p=0.03$ ), a pesar de irradiar el compartimento lateral. Ogura et al (101), en su estudio sobre 1216 pacientes con cáncer rectal cT3/T4, concluyen que aquellos con nódulos laterales  $\geq 7$  mm tratados con neoadyuvancia, ETM y disección lateral presentaron una recurrencia local significativamente inferior a la de los pacientes tratados sin linfadenectomía lateral (5.7 vs 19.5%,  $p=.042$ ), sugiriendo que la QRT preoperatoria no es suficiente para prevenir la recurrencia lateral local en estos pacientes.

Un metaanálisis que incluye 7 artículos y 1563 pacientes y que compara el tratamiento con ETM y ETM con TME y linfadenectomía lateral, no encuentra una diferencia significativa (9.8% vs 9.4%,  $p=0.35$ ) en el índice de recurrencia local entre los dos grupos (102). La linfadenectomía lateral se asocia a un mayor tiempo quirúrgico, pérdida de sangre y morbilidad postoperatoria y los beneficios potenciales para el control local de la enfermedad y la supervivencia aún precisan de estudios de calidad. La linfadenectomía profiláctica no obtiene beneficio oncológico alguno en pacientes con cáncer rectal bajo en estadio IV sin metástasis clínicas en el compartimento lateral. La

evidencia actual sugiere que no hay una reducción significativa del índice de recurrencia o mejoría en la supervivencia añadiendo linfadenectomía lateral al tratamiento convencional del cáncer de recto avanzado (103).

No existe un consenso internacional sobre el tratamiento adecuado de los ganglios laterales en pacientes con cáncer de recto, pero no se recomienda actualmente la realización de linfadenectomía pélvica lateral como práctica rutinaria en pacientes sin ganglios clínicamente positivos en el compartimento lateral.

### 1.7.4 Reservorio colónico

Entre el 25%-80% de los pacientes con RA baja o muy baja presentarán en el postoperatorio una serie de síntomas que incluyen urgencia fecal, evacuaciones intestinales frecuentes, fragmentación intestinal e incontinencia. Estas manifestaciones, que se engloban en el denominado síndrome de resección anterior baja y son en parte debido a la pérdida de reservorio rectal pueden minimizarse mediante la construcción de un reservorio neorrectal (104).

Para algunos autores (105), el reservorio colónico en J ofrece ventajas significativas en la función sobre la anastomosis directa o la coloplastia pero en aquellos en los que la construcción del reservorio en J no es factible, la coloplastia no parece mejorar la función intestinal de los pacientes con anastomosis directa. En un metaanálisis, incluye 8 estudios randomizados, que compara el reservorio en J con la anastomosis directa, los resultados funcionales a 1 año tras la cirugía mostraron diferencias significativas en la frecuencia de deposiciones diarias, urgencia y uso de medicación concluyendo que el reservorio beneficia significativamente al paciente al menos durante los primeros 12 meses. (106).

Siddiqui et al (107) en un metaanálisis comparativo entre el reservorio en J y la anastomosis lateroterminal, informaron que las presiones en reposo, a los 24 meses de la cirugía, fueron menores en el grupo de pacientes con reservorio en J pero, al igual que los parámetros volumétricos, no hubo diferencias significativas entre los 2 procedimientos. Parc et al (108), en un estudio multicéntrico, randomizado, que incluye a 238 pacientes, pudieron comprobar que, tras 12 y 24 meses de la cirugía, la calidad de vida, los resultados funcionales y las complicaciones eran similares entre los pacientes con reservorio colónico en J y los pacientes con anastomosis colorrectal lateroterminal. Por ello sugieren que la elección entre estos 2 procedimientos puede depender del cirujano, elección del paciente o de las consideraciones anatómicas peroperatorias, pero la anastomosis lateroterminal funciona igual que el reservorio en J y puede ser elegido debido a su facilidad de construcción.

Los resultados son comparables, aunque los resultados funcionales son ligeramente mejores con el reservorio en J, pero la anastomosis lateroterminal es menos exigente técnicamente y por lo tanto es una alternativa justificada en la cirugía de conservación de esfínteres. La coloplastia transversa, en opinión de algunos autores, es una técnica segura, simple, de fácil ejecución y con resultados similares al reservorio en J (109,110) y a la anastomosis lateroterminal (111).

El metaanálisis conducido por Hüttner et al (112) que recoge 1636 pacientes revela que, al menos durante el primer año postcirugía, el reservorio en J, la coloplastia transversa y la anastomosis coloanal lateroterminal tienen unos resultados funcionales significativamente superiores a la anastomosis coloanal directa. No hay superioridad entre los 3 procedimientos en relación al índice de dehiscencia de anastomosis y, la coloplastia transversa y la anastomosis laterolateral tienen resultados similares al reservorio colónico en J.



### 1.7.5 Lavado rectal.

Aunque se ha podido demostrar la viabilidad de células tumorales en la luz intestinal tras resección rectal por cáncer, su número no se ha relacionado con el estadio, diferenciación, diámetro o fijación del tumor. Sin embargo, el número de las células recuperadas en el margen de resección distal están inversamente relacionado con la distancia del tumor a dicho margen (113).

Varios metaanálisis, limitados por la inclusión de estudios no randomizados, concluyen que el lavado rectal reduce significativamente el riesgo de recurrencia en pacientes con cáncer rectal resecable, recomiendan un volumen de lavado de 1.5 litros con suero salino y sugieren que debería ser usado de forma rutinaria. (114,115).

Okada et al (116), en un estudio prospectivo de 86 pacientes con cáncer rectal y resección radical después QRT preoperatoria, realizan lavado rectal con 2 litros de suero salino. Encuentran que tras lavado rectal con los primeros 100 ml., el índice de pacientes con células exfoliadas viables era del 24% mientras que tras el lavado con los 1900 ml restantes reducía el diagnóstico citopatológico al 2%.

A pesar de la falta de trabajos aleatorizados, el lavado rectal con solución salina o yodo diluido se realiza casi de forma rutinaria durante la RA por cáncer. Aunque las células cancerosas viables pueden desprenderse en la luz rectal durante la disección quirúrgica, su impacto en la recurrencia anastomótica sigue siendo incierto. No obstante, el procedimiento presenta poco o ningún daño al paciente y parece aceptable su realización rutinaria. (117)

### 1.7.6 Estoma temporal

La utilización de un estoma de derivación temporal en los pacientes con RA baja por cáncer de recto sigue siendo un tema a debate. Para algunos autores (118) su beneficio se vería descompensado por un riesgo alto de complicaciones, tanto durante el tiempo en el que está en funcionamiento como tras su reversión y estas consecuencias no deberían subestimarse.

Tan et al (119) realizan un metaanálisis que incluye 4 estudios randomizados y 21 no randomizados. En los análisis de los estudios randomizados puso en evidencia que, en relación al grupo de pacientes sin estoma derivativo, hubo unos índices bajos de dehiscencia anastomótica (DA) (RR 0.39; 0.23-0.66;  $p < 0.001$ ) y reintervenciones (RR 0.29; 0.16-0.53,  $p < 0.001$ ). Del mismo modo, en los estudios no randomizados también el grupo de pacientes con estoma presentaron unos índices de dehiscencia, reintervenciones y mortalidad significativamente más bajos que en el grupo de pacientes sin estoma. De manera similar a otros metaanálisis (120,121,122) concluyen que un estoma derivativo disminuye las consecuencias clínicas de una fuga anastomótica y las reintervenciones y por ello se recomienda el uso de este procedimiento después de una resección baja por cáncer de recto.

En un metaanálisis reciente, los autores (123) detectaron un número significativamente mayor de fugas anastomóticas en pacientes sin ileostomía derivativa que en aquellos con derivación (OR:0.292, CI 95%:0.177-0.481) y más pacientes requirieron reintervenciones (OR:0.219, IC 95%: 0.114-0.422). No obstante, el índice de complicaciones, al margen de la fuga de anastomosis fue significativamente superior en el grupo de pacientes con ileostomía de derivación (OR: 3.337, IC 95%: 1.570-7.093).

Chude et al (124) en su estudio prospectivo y randomizado, que incluye a 256 pacientes con cáncer de recto y con RA baja y anastomosis mecánica, recomiendan el uso de un estoma derivativo de protección como técnica de rutina.

Varios metaanálisis comunican que la ileostomía comparativamente a la colostomía de protección se asocia a mayor índice de deshidratación pero los pacientes presentan un menor riesgo de sepsis y prolapso así como una tasa menor de infección de pared y eventración tras la reconstrucción del tránsito (125,126,127), no obstante las diferencias significativas no se traducen a favor de la ileostomía cuando se evalúan las complicaciones generales de la formación y reversión del estoma y, aunque la ileostomía es la técnica de preferencia por muchos cirujanos, posiblemente por su mayor facilidad de construcción, serán necesarios estudios multicéntricos, homogéneos y con calidad para demostrar una evidencia que demuestre la superioridad de un procedimiento sobre el otro (127).

La evidencia no respalda el uso del estoma para disminuir la tasa de DA y, si bien se disminuyen significativamente sus consecuencias y el número de reintervenciones, el procedimiento no está exento de otras complicaciones. De la revisión de las publicaciones existentes se concluye que un estoma derivativo de protección debería ser considerado en pacientes con ETM y RA baja o anastomosis coloanal por cáncer de recto pero se necesitarían más estudios de alta calidad antes de recomendar la técnica de manera rutinaria.

## 1.7.7 Valoración anastomótica intraoperatoria

### 1.7.7.1 Fluorescencia

El buen estado de la vascularización de los tejidos a anastomosar es imprescindible para asegurar una correcta anastomosis. La evaluación clínica global del riesgo de fuga anastomótica por parte del cirujano tiene un valor predictivo bajo y subestima dicho riesgo, o cual apoya la necesidad de desarrollar test predictivos más seguros.

La fluorescencia con verde de indocianina detecta de forma fiable la perfusión tisular, de forma rápida y eficaz y puede influir en la toma de decisiones intraoperatorias y reducir la tasa de dehiscencias de sutura. En un estudio multicéntrico que incluye a 139 pacientes, Jafari et al (128) comunica que el procedimiento con fluorescencia cambió los planes quirúrgicos en el 8% de los pacientes y la mayoría de esos cambios se produjeron en el momento de la sección transversa del margen proximal (7%). La tasa de fuga anastomótica fue del 1,4% y no hubo fugas anastomóticas en los 11 pacientes que tuvieron un cambio en el plan quirúrgico basado en la evaluación de la perfusión intraoperatoria con fluorescencia.

Un metaanálisis reciente, que recopila 3137 pacientes y que compara la cirugía convencional con el uso de angiografía de fluorescencia encuentra que esta última resultó en una menor tasa de DA (OR=0.31; IC del 95%:0.21-0.44,  $p<0.0001$ ), complicaciones postoperatorias (OR=0.70; IC del 95%: 0.51-0.96,  $p<0.025$ ) y tasa de reintervención (OR = 0,334; IC del 95%: 0,16 a 0,68;  $p = 0,003$ ) (129).

Un estudio aleatorizado comparativo entre empleo de fluorescencia o evaluación visual subjetiva de la perfusión intestinal puso de manifiesto que la técnica pudo evaluar eficazmente la vascularización del muñón cólico y la anastomosis en pacientes

sometidos a resección colorrectal, condujo a una mayor resección del intestino proximal en el 11% de los casos, pero sin embargo no hubo una reducción estadísticamente significativa de la tasa de fuga anastomótica entre los 2 grupos de estudio (130).

La realización de este procedimiento parece reducir el índice de DA en cirugía colorrectal, sin embargo, muchos estudios analizados presentan datos no aleatorizados, diferentes conceptos en la definición y diagnóstico de dehiscencia y en algunos hay un escaso número de pacientes resultando en sesgos que pueden influir en los resultados. Se necesitan estudios prospectivos randomizados, de tamaño adecuado y bien diseñados para proporcionar pruebas y poder recomendar su uso habitual en la cirugía colorrectal (131).

### 1.7.7.2 Aire transanal

La introducción de aire transanal es uno de los procedimientos más utilizados para valorar la estanqueidad de la anastomosis colorrectal. En un estudio retrospectivo que analiza a 777 pacientes, de los cuales a 398 se les realizó el test de aire transanal, Allaix et al (132) comunican que en 20 (5%) fue positivo y se realizó estoma en 14 (70%) y sólo reparación en 6 (30%), ninguno de ellos sufrió dehiscencia postoperatoria. El test de aire permitió detectar y corregir intraoperatoriamente los defectos en la anastomosis y resultó ser un factor independiente que puede reducir el índice de dehiscencia (OR 0.40, 95% CI 0.18-0.88,  $p = 0.022$ ). Algunos autores (133) sugieren la técnica “reverse air-leak test”, en pacientes en los que se realice TaTME y anastomosis coloanal. Este test hidroneumático, consiste en la introducción de suero salino en el recto y CO<sub>2</sub> en el abdomen y visualizar la anastomosis baja, transanalmente, con la asistencia de aparataje usado en cirugía proctológica.

Un metaanálisis publicado por Wu et al (134), incluye 20 estudios de los que sólo 2 son randomizados, concluye que el test con aire no reduce de forma significativa la tasa de DA clínica, pero sigue siendo necesario debido a un riesgo significativamente mayor de dehiscencia en pacientes con un test positivo

Dong et al (135) realizan un estudio comparativo entre la introducción de aire y azul de metileno y comprueban que las dos pruebas intraoperatorias son técnicamente viables y seguras pero el azul de metileno tiene la ventaja de localizar el sitio de la fuga con una mayor precisión y representa un enfoque estandarizado prometedor para la prueba intraoperatoria de la calidad de la anastomosis.

### 1.7.7.3 Endoscopia

Aunque la endoscopia flexible peroperatoria no reduce significativamente la incidencia de fuga anastomótica o hemorragia postoperatoria, es segura, fiable y debe realizarse de manera rutinaria ya que sus beneficios superan los riesgos y se ha recomendado su uso, para valorar la anastomosis grapadas circulares, con la finalidad de detectar hemorragias y fugas tempranas (136).

Una revisión y metaanálisis, que incluye 11 artículos con un total de 3844 pacientes, encuentra que la DA fue más alta en aquellos pacientes en los que no se realizó test alguno peroperatorio para valorar su anastomosis comparativamente con aquellos en los que sí se realizó. El índice de DA alcanzó significación estadística comparativamente con el grupo en el que se realizó el test con fluorescencia pero, aunque fue más alta no alcanzó significación estadística comparativamente con los grupos de test con aire o uso de sigmoidoscopio flexible. La tasa de dehiscencia anastomótica fue significativamente más baja en el grupo de fluorescencia que en el grupo del test con aire (RR 0.44; CI 0.14-0.87) y

el de sigmoidoscopia (RR 0.44; CI 0.14-0.87). Este estudio sugiere que debería realizarse el test de fluorescencia con verde de indocianina para reducir la tasa de DA cirugía colorrectal (137). Aunque la realización de estos procedimientos debería realizarse y parece necesaria, en base a la evidencia y los datos actuales, es difícil hacer una valoración precisa sobre los test mencionados y su influencia en la tasa de DA clínica postoperatoria, serían necesarios estudios controlados, aleatorizados y bien planificados para evaluar aún más el beneficio de estas técnicas (84,134).

### 1.8 ESTADIFICACIÓN.

#### 1.8.1 Clasificación histopatológica

El cáncer de recto debe clasificarse de acuerdo con el sistema TNM, que describe la profundidad de la invasión tumoral local (estadio T), la extensión de la afectación de los ganglios linfáticos regionales (estadio N) y la presencia de metástasis a distancia (estadio M) (138).

#### Clasificación TNM

La clasificación más utilizada es la TNM, que describe la extensión del tumor usando tres criterios para evaluar su estadio (T: tumor, N: ganglio linfático, M: metástasis). Su utilización en el preoperatorio, realizado mediante pruebas diagnósticas y pruebas complementarias, es de suma importancia para seleccionar el tratamiento más adecuado dentro del Comité Multidisciplinar. Este sistema recomienda añadir los prefijos “c”, “p” e “y” para referirnos al estadiaje clínico, histopatológico tras cirugía e histopatológico tras cirugía después de tratamiento neoadyuvante, respectivamente. En la Tabla 8 se presenta la clasificación histopatológica tras cirugía desarrollada por la International Union Against Cancer (UICC) y la

AJCC, en su 8th edición. (138). La combinación de los resultados nos permitirá determinar el estadio del cáncer en cada persona (Tabla 9).

Tabla 8. Categorías TNM

T	<p>TX: El tumor primario no puede ser valorado.</p> <p>T0: No hay evidencia de tumor.</p> <p>Tis: Se refiere al carcinoma in situ (también denominado cáncer in situ). Las células cancerosas se encuentran solo en el epitelio o la lámina propia.</p> <p>T1: El tumor invade la submucosa</p> <p>T2: El tumor invade la muscularis propia.</p> <p>T3: El tumor invade la subserosa o los tejidos pericólicos o perirrectales no peritonizados.</p> <p>T4: El tumor perfora el peritoneo visceral (4a) y o invade directamente otros órganos o estructuras (4b)</p>
N	<p>NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.</p> <p>N0: No existe diseminación hacia los ganglios linfáticos regionales.</p> <p>N1: Existen metástasis en 1-3 ganglios regionales</p> <p style="padding-left: 20px;">N1a Metástasis en 1 ganglio regional</p> <p style="padding-left: 20px;">N1b Metástasis en 2-3 ganglios regionales</p> <p style="padding-left: 20px;">N1c Se hallaron depósitos tumorales, es decir, satélites* en la subserosa o en el tejido blando pericólico o pararrectal no peritonizado sin enfermedad metastásica en los ganglios regionales.</p> <p>N2: Metástasis en 4 o más ganglios regionales.</p> <p style="padding-left: 20px;">N2a Metástasis en 4-6 ganglios regionales</p> <p style="padding-left: 20px;">N2b Metástasis en 7 o más ganglios regionales.</p>
M	<p>M1: Metástasis a distancia.</p> <p style="padding-left: 20px;">M1a Metástasis en un órgano, sin metástasis peritoneales.</p> <p style="padding-left: 20px;">M1b Metástasis en más de un órgano</p> <p style="padding-left: 20px;">M1c Metástasis en el peritoneo con o sin invasión de otro órgano.</p>

\* *Los depósitos tumorales o satélites son nódulos de cáncer macro o microscópicos en el área de drenaje linfático del tejido adiposo pericorrectal de un cáncer primario, que son discontinuos desde el primario y sin evidencia histológica de un ganglio linfático residual o estructuras vasculares o neurales identificables.*



Tabla 9. Estadificación TNM

ESTADIO	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1-T2	N0	M0
II A	T3	N0	M0
II B	T4a	N0	M0
II C	T4b	N0	M0
III A	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
III B	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2 b	M0
III C	T4c	N2a	M0
	T3-T4	N2b	M0
	T4b	N1/N2	M0
IV A	Cualquier T	Cualquier N	M1a
IV B	Cualquier T	Cualquier N	M1b
IV C	Cualquier T	Cualquier N	M1c

Clasificación clínica: cTNM. Clasificación anatomopatológica: pTNM. Clasificación anatomopatológica en pacientes con neoadyuvancia: ypTNM

#### Grado de regresión tumoral

Describe el efecto de la neoadyuvancia sobre el tumor y se recomienda una clasificación de la regresión tumoral que pueda comparar la cirugía y la radioquimioterapia en el cáncer de recto (139) (Tabla 10)

Tabla 10: Regresión tumoral

GRADO DE REGRESIÓN TUMORAL
0: No hay regresión
1: Predominio de las células neoplásicas sobre la fibrosis y/o vasculopatía r�dica.
2: Predominio de los cambios fibróticos sobre las células neoplásicas.
3: Escasas células en un tejido fibrótico con o sin sustancia mucosa
4: Regres�n completa. Ausencia de células neoplásicas, sólo tejido fibrótico

### Clasificación R

Es una clasificación auxiliar dentro del sistema TNM que refleja la presencia o ausencia de tumor residual, macro o microscópico, en el sitio del tumor primario, en los ganglios linfáticos regionales y o en sitios distantes.

Puede usarse tras el tratamiento quirúrgico solo, después de la radioterapia sola, después de la quimioterapia sola o después de la terapia multimodal. Esta clasificación es un indicador muy fuerte del pronóstico y su utilización es esencial para la estandarización de la recopilación de datos posteriores al tratamiento (140); (Tabla 11).

Tabla 11: Clasificación R

Clasificación del tumor residual (AJCC/IUAC)
RX: La presencia de tumor residual no puede evaluarse
R0: No hay tumor residual
R1: Tumor residual microscópico
R2: Tumor residual macroscópico

## 1.9 ANÁLISIS GANGLIONAR EN EL ESPÉCIMEN QUIRÚRGICO

El número de ganglios linfáticos metastatizados por el tumor es uno de los factores pronósticos más importantes en pacientes con cáncer colorrectal y su evaluación se realiza mediante el sistema de estadificación TNM. El grado N en dicha estadificación se determina en función del número de ganglios metastatizados, pero no refleja el número de ganglios disecados.

Hace 30 años que fue establecido la necesidad de evaluar al menos 12 ganglios para poder realizar una estadificación segura (141) y aunque algunos autores aconsejaban proporcionar a los patólogos al menos 8 ganglios linfáticos para una dicotomación N+/N- y así reducir el riesgo de una clasificación errónea y subóptima (142), otros (143) sugieren que el análisis de al menos 15 ganglios se correlaciona con una mejor supervivencia independientemente del estadio, de los datos demográficos del paciente y de las características del tumor. A medida que se incrementa el número de ganglios analizados la correlación con los resultados es mejor y la evaluación de al menos 12 ganglios se asocia a una mayor supervivencia independientemente del tratamiento neoadyuvante.

Aunque la mayoría de las Sociedades Científicas recomiendan en que 12 sería el número de ganglios a analizar, y se cita habitualmente al sistema de estadificación TNM como el origen de esta recomendación, este punto de corte no se obtiene en muchas series quirúrgicas y existe una gran variabilidad en la literatura sobre el número de ganglios analizados, no sobrepasando en algunas series el 13% el número de pacientes con 12 o más ganglios evaluados por el patólogo (144).

Swanson et al (145) estadificando el número de ganglios entre 1 y 7, 8 y 12 y  $\geq$  de 13, observaron tasas de supervivencia a 5 años

significativamente diferentes y aconsejan por ello examinar un mínimo de 13 ganglios para etiquetar un cáncer T3 como ganglio negativo. Algunos autores, para prevenir la migración de estadio en el cáncer rectal aconsejan el análisis de al menos 18 ganglios en los pacientes tratados con neoadyuvancia y 16 en los no tratados con ella (146).

La probabilidad predictiva de identificar metástasis en un solo ganglio linfático, en una muestra teórica con una sola metástasis de un solo ganglio linfático, es de 0.25 si se recuperan 12 ganglios y de 0.46 si se recuperan 18, es decir, aumenta a medida que lo hace el número de ganglios analizados, lo que sugiere que no existe un número mínimo que clarifique de manera precisa a todos los pacientes (147). Turner et al (148) consideran que no hay un número mínimo de ganglios que se deben analizar, el valor estimado de predicción de probabilidades según el parámetro Poisson se asocia más estrechamente con la supervivencia que el estado N.

Joseph et al (149) empleando un modelo matemático para estimar la probabilidad de un resultado negativo en base al número de ganglios examinados, y así poder calcular el número de ganglios necesarios para predecir la negatividad ganglionar, comunican que se deberían obtener un mínimo de 30 ganglios para que la probabilidad correcta fuese del 85%.

La recomendación de obtener un análisis de al menos 12 ganglios para asegurar una correcta estadificación ganglionar no se fundamenta en una evidencia científica consistente y el número de ganglios obtenidos va a depender de una serie de factores, algunos de ellos inmodificables.

Algunos autores han comunicado que el número de ganglios es menor en pacientes con  $\geq 71$  años de edad y por cada incremento de 10 años el porcentaje de ganglios recopilados se reduce un 9% (150,151).

Esto puede ser debido a que el cirujano decide hacer resecciones menos extensas en pacientes que tengan un mayor riesgo quirúrgico por la edad o, como Tekkis et al (152) sugieren, que en las personas de edad avanzada las reacciones inmunológicas e inflamatorias inducidas por el cáncer podrían dar lugar a una menor cantidad de ganglios, aunque también es posible que la edad pudiese provocar un proceso involutivo en los ganglios linfáticos.

De cualquier manera, la influencia de la edad en el número de ganglios recopilados tras la cirugía es controvertido. Si para algunos autores no existen diferencias en el número de ganglios según la edad del paciente (153,154), en estudios recientes (155) se comunica una media de ganglios de  $19.3 \pm 9.9$ ,  $15 \pm 7.5$  y  $13.9 \pm 8.3$  para pacientes con menos de 50, entre 50 y 64 y más de 65 años de edad, respectivamente.

Aunque la relación entre el índice de masa corporal (IMC) y el número de ganglios resecaados sigue siendo controvertida, algunos autores (156,157) atribuyen una menor recopilación de ganglios a mayores dificultades técnicas, en el paciente obeso durante la disección. En un estudio sobre 181 pacientes con resección electiva por cáncer rectal o rectosigmoideo, tras analizar el espécimen resecaado y una vez fijado, Görög et al (158) comunican que el número de ganglios en las muestras con una longitud  $\leq 16$  cm era significativamente menor ( $p=0.004$ ) en los pacientes con un IMC  $> 25$  Kg/m<sup>2</sup>, de ahí que sus resultados confirmen que la obesidad tiene una influencia desfavorable cuando se examinan muestras cortas de resección rectal. En un estudio reciente, Baastrup et al (159) encuentran una diferencia significativa en la media de ganglios extraídos en pacientes con obesidad visceral sometidos a resección anterior baja, vía laparoscópica, por cáncer de recto (23.5vs 29.1  $p=0.045$ ). Estos resultados no han podido ser confirmados por Suwa et al (160) en un meta-análisis sobre pacientes,

con  $IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$  o  $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ , intervenidos por cáncer colorrectal mediante robótica.

El número de ganglios resecaados se relaciona con la categoría T de la clasificación TNM, asociándose el estadio T de forma independiente con el número de ganglios examinados (150,151,156, 161, 162). Se ha sugerido que la penetración más profunda encontrada en los pacientes con tumores T3 o T4 puede dar lugar a una mayor inmunidad antigénica y respuesta inflamatoria dentro de los ganglios regionales haciéndolos más evidentes para el examen histopatológico (150).

El efecto del tratamiento QRT preoperatorio provoca una disminución del número de ganglios extirpados y aumenta el porcentaje de pacientes con menos de 12 ganglios examinados (163) contradiciendo en cierto modo el objetivo de lograr un máximo número de ellos (164) y haciendo dudar, por este motivo, de la justificación de que tienen que recuperarse al menos 12 ganglios para hacer una correcta estadificación y pTNM (165).

El número de ganglios recopilados tras ETM y neoadyuvancia en el cáncer de recto varía considerablemente. Morcos et al (166) recuperan una media de 18 ganglios, 16 y 19 en pacientes con y sin neoadyuvancia ( $p=0.008$ ) y el 64% y el 88% de los pacientes con o sin neoadyuvancia, respectivamente, tenían  $\geq 12$  ganglios linfáticos en el espécimen quirúrgico. ( $p=0.003$ ). En un metaanálisis, que incluye un total de 34 artículos, Mechera et al (167) comunican que QRT preoperatoria en el cáncer de recto provoca una reducción media de 3.9 y de 0.7 en el número de ganglios totales y en el número de ganglios positivos extraídos, respectivamente. En la serie de Rullier et al (168) el tratamiento neoadyuvante disminuyó el número de ganglios totales (17 vs 13,  $p<0.001$ ) y el número de ganglios positivos (2.3 vs 1.2,  $p=0.001$ ) pero la supervivencia no estuvo influenciada por el número de

ganglios totales recuperados. Otros autores (169) han comunicado resultados diferentes ya que la media de ganglios positivos fue más alta en pacientes con neoadyuvancia aunque sin diferencia significativa en relación a los pacientes sin neoadyuvancia, sin embargo esta diferencia fue estadísticamente significativa cuando se hizo un segundo examen en pacientes con  $\geq 12$  ganglios (1.47 vs 0.6,  $p=0.02$ ).

Billakanti et al (170) encontraron una reducción significativa en el número de ganglios (8.9 vs 14,  $p>0.001$ ), el número de ganglios patológicamente positivos no fue significativamente diferente y tan sólo el 27.9% de los pacientes que recibieron neoadyuvancia tenían un mínimo de 12 ganglios resecados. El tejido mesorrectal linfoide es extremadamente radiosensible y el tratamiento QRT puede causar apoptosis, atrofia estromal y fibrosis y la menor cantidad de ganglios encontrados en estos pacientes puede indicar una buena respuesta al tratamiento más que una resección quirúrgica o un examen histopatológico inadecuados (171,172).

Se ha comunicado un mayor recuento de ganglios en pacientes con tumores que presentan inestabilidad de microsatélites comparativamente a los que son microsatélites estables, debido a una respuesta inmune del huésped más intensa que da como resultado un agrandamiento de los ganglios linfáticos activados. Una de las características del comportamiento biológico de los tumores con inestabilidad microsatélite es el número de ganglios extirpados en la pieza de resección. En el estudio de Belt et al (173), sobre 332 pacientes con cáncer de colon estadios II-III, la media de ganglios extirpados en tumores con inestabilidad microsatélite fue de 10.1 en comparación a 8.6 ganglios en los pacientes microsatélites estables ( $p=0.03$ ), siendo en el estadio III de 11.7 vs 9.1 ( $p<0.1$ ). La inestabilidad microsatélite fue el factor independiente más fuertemente asociado con una alta recopilación de ganglios linfáticos (OR: 2.3, IC 95%, 1.2- 4.4)

El patólogo y el cirujano son reconocidos factores predictivos significativos asociados con la recopilación y análisis del número de ganglios en el espécimen quirúrgico de tal modo que la calidad de la resección quirúrgica y un examen meticoloso por parte del patólogo pueden explicar la gran variabilidad de resultados en relación con el número de ganglios evaluados (174,175). Además de la experiencia del patólogo, puede que un factor importante sea el tiempo empleado en la búsqueda de los ganglios y se ha llegado a recomendar que para optimizar el rendimiento se procesen primero las muestras grandes cuando el examinador “aún esté fresco” (176,177). Por otro lado, la búsqueda adicional en un “second-look” aumenta el rendimiento y la proporción de ganglios en los casos en los que no se alcanza el objetivo mínimo de 12 ganglios y la utilización de técnicas especiales mejora eficazmente la extracción ganglionar en el cáncer rectal en comparación con la técnica manual convencional, especialmente de ganglios pequeños y metastásicos proporcionando una estadificación más precisa (175,178).

En la recuperación del número de ganglios no hay una diferencia significativa entre la cirugía robótica, la vía laparoscópica o la cirugía abierta (179,180,181,182) y la cirugía colorrectal urgente no parece tener influencia en el número de ganglios resecados (183,184).

La formación de cirujanos especializados en CCR es uno de los factores importantes que contribuyen a mejorar los resultados (185). Existe una relación entre el volumen y resultados basado en el número de casos del hospital, el cirujano y la especialización (186). Algunos autores (187) sugieren que los pacientes en hospitales de bajo volumen pueden tener sus tumores subestimados patológicamente al obtenerse menos número de ganglios que en los hospitales con un volumen alto aunque, las diferencias entre cirujanos en el resultado después de una resección curativa por cáncer colorrectal parecen reflejar el grado de



especialización en coloproctología más que el volumen de casos (188). En un metaanálisis que incluye 151 estudios, Huo et al (189) se aprecia que los cirujanos con un alto volumen de casos operados tenían más probabilidades de tener un mayor número de ganglios resecaos comparativamente a cirujanos con bajo volumen de casos (50% vs 23%, HR: 2.66; IC del 95%: 2.36-5.70,  $p=0.01$ ). A la vista de los estudios disponibles, las diferencias en la técnica quirúrgica pueden modificar la extensión de la resección tumoral y el cirujano y posiblemente el hospital deberían alcanzar cierto grado de especialización para obtener el mayor número de ganglios posibles.

La evidencia del empleo rutinario de la recolección de ganglios como marcador de calidad debería ser reexaminado ya que existen muchas variables que pueden explicar la diferencia en el número de ganglios en lugar de la escisión quirúrgica o el examen patológico (164). La clasificación TNM se basa en el número absoluto de ganglios linfáticos afectados y, en pacientes con una muestra inadecuada, la clasificación N posiblemente esté subestimada y por ello se haría necesario la aplicación de otros sistemas para evaluar una mejor estimación del pronóstico.

Para superar la dependencia del número de ganglios extirpados y analizados, se ha propuesto un sistema de estadificación ganglionar basado en la proporción y llamado ratio o cociente ganglionar linfático (CGL) y que se define como el resultado de dividir el número de ganglios positivos por el número total de ganglios recuperados. Este CGL ha demostrado ser un factor pronóstico importante tras la cirugía del cáncer de pulmón de célula no pequeña en estado N2 (189), diferentes subtipos moleculares del cáncer de mama (191) y tras la cirugía del cáncer gástrico (192).

Berger et al (193) fueron los primeros en proponer este sistema en el año 2005 como un factor pronóstico importante tras la resección

curativa del CCR: la proporción de ganglios linfáticos fue un factor significativo, en relación a la supervivencia, a la SG y a la SLE, en pacientes con un número de ganglios extirpados entre 10 y 15 y más de 15 pero no para los pacientes con menos de 10 ganglios.

El CGL puede mejorar la estratificación pronóstica basada en la clasificación TNM y puede ayudar a identificar a pacientes con alto riesgo de recurrencia y o progresión de la enfermedad. En el estudio de Shen et al (194) que compara la precisión diagnóstica en relación con el número negativo de ganglios, el CGL y las probabilidades logarítmicas de ganglios linfáticos metastásicos (LODDS) en el adenocarcinoma de recto, los autores concluyen que cuando se evalúa como variable categórica, el CGL es el método más fidedigno para predecir la supervivencia de los paciente con cáncer rectal en estadio II-III con un número total de ganglios limitado, menor de 10. A pesar de la reducción del número absoluto de ganglios en pacientes que han sido tratados con neoadyuvancia, el CGL es un factor pronóstico independiente.

El CGL tiene mayor valor pronóstico que la categoría N y la supervivencia disminuye significativamente a medida del aumento del CGL. En algunas series (195), a los 5 años de seguimiento el índice de recurrencia es significativamente más alto con un CGL entre 0.14 y 1 mientras la SLE es significativamente menor entre 0.5 y 1. Un metaanálisis que incluye 33 artículos comunica que un CGL alto se asocia significativamente con una baja SG global (HR = 1.91; 95% CI 1.71–2.14;  $P = 0.0000$ ) y baja SLE (HR = 2.75; 95% CI: 2.14–3.53;  $P = 0.0000$ ) (196).

Aunque cada vez es más aceptado el CGL como un indicador pronóstico útil en el cáncer rectal, debido a la existencia de una amplia variabilidad en la metodología y en el rigor estadístico de algunos estudios, se han planteado ciertas dudas con respecto al CGL como factor de pronóstico óptimo (197). Se desconoce cuál sería el valor de corte

ideal ya que la evidencia disponible no logra desvelar este punto y es posible que cuando el CGL tiene un valor extremo de 0 o de 1 no asegure el valor predictivo (194).

Otro sistema de estadificación, el Log Odds de ganglios linfáticos positivos (LODDS), definido como el logaritmo entre la probabilidad de que un ganglio sea positivo y la probabilidad de que un ganglio sea negativo cuando se analiza un ganglio linfático, ha demostrado su utilidad al reducir el riesgo de migración por etapas en el cáncer de estómago, mama, colon y páncreas. Se calcula mediante la fórmula “ $\log \frac{(NPLN + 0.5)}{(NDLN - NPLN + 0.5)}$ ”, en la cual el número "0.5" aparece dos veces para evitar dividir entre 0 y también eludir tener muchos pacientes con un LODDS de 0 (144).

El sistema LODDS ha mostrado un impacto predictivo significativo en el cáncer de colon en la etapa III, pero sólo unos pocos investigadores han aplicado este sistema en el cáncer de recto. Posiblemente ofrezca una discriminación mayor que el CGL en relación a la supervivencia y permita una mejor estratificación de los pacientes con CCR de alto riesgo (198,199).

Este sistema tiene una buena correlación con el número de ganglios invadidos y el número de ganglios resecaos, además de demostrar una buena relación con el riesgo de desarrollar metástasis a distancia y, en comparación con otros sistemas de estadificación ganglionar parece estar menos influenciado por el número de ganglios disecados y examinados (194,200).

### 1.10 SEGUIMIENTO

Su objetivo principal, y que apoya su validez, es el realizar un tratamiento potencialmente curable ante la detección de una recurrencia

locorregional (RLR), recurrencia a distancia (RD) o de tumores metacrónicos. Un programa de seguimiento no solo es importante para la detección de una recaída temprana de la enfermedad, sino que también puede ser utilizado para la identificación y el tratamiento de la toxicidad a largo plazo y las secuelas relacionadas con el tratamiento del cáncer de recto (201).

En las guías disponibles se recomienda ampliamente el seguimiento multimodal después del tratamiento con intención curativa del cáncer colorrectal, pero el contenido, así como su periodicidad de realización son controvertidos (202) y su duración estándar se ha establecido en 5 años, con pautas de práctica de vigilancia que incluyen examen físico, CEA, TAC, colonoscopia y EER (203).

Wille-Jørgensen et al (204), en un estudio randomizado que incluye a 2509 pacientes con CCR operados, con cirugía con intención curativa, en estadios II-III, no encontraron diferencias significativas en la tasa de mortalidad general a 5 años ni en la mortalidad específica por cáncer cuando la intensidad del seguimiento postoperatorio aumentó de 2 a 5 exámenes durante los 3 años y con 5 años de seguimiento. En el grupo con mayor intensidad del seguimiento, la recurrencia específica se detectó antes, pero esto no se tradujo en una menor tasa de mortalidad. Estos resultados confirman los datos de los metaanálisis conducidos por Jeffery et al (205), Tjandra et al (206) y Mokhles et al (207) que concluyen que tras un seguimiento intensivo el beneficio de la supervivencia no se ha podido relacionar con una detección y un tratamiento más temprano de la enfermedad recurrente. Rehehan et al (208), en una revisión sistemática y metaanálisis que incluye a 1342 pacientes, concluye que el seguimiento intensivo se asocia a una reducción de la mortalidad, se asocia con una detección significativamente más temprana de todas las recurrencias y a una mayor tasa de detección de recurrencias locales aisladas.

Si bien es cierto que los estudios se basan en protocolos de seguimiento heterogéneos e incluso, en algunos se incluyen pacientes con enfermedad en estadio I junto a estadios II y II y por ello los resultados pueden ser cuestionados, existe la suficiente evidencia para recomendar una estrategia de seguimiento postoperatorio intensivo para pacientes con enfermedad en estadio II y III. La vigilancia de seguimiento en la enfermedad en estadio I es controvertida, las principales recomendaciones que se pueden establecer para estos pacientes que presenten factores de riesgo de recurrencia como invasión linfovascular, márgenes positivos, tumores poco diferenciados, y T2, es el seguimiento con las mismas estrategias que se utilizan en pacientes en estadio II y estadio III (209,210).

La duración y el diseño de los protocolos de seguimiento postoperatorios para las recurrencias del CCR deben adaptarse al sitio y al estadio del tumor primario, ya que los cánceres de recto exigen tiempos de vigilancia más prolongados que el cáncer de colon. En opinión de algunos autores (211,212) si la vigilancia se limita a 5 años, la detección de recurrencias tardías sobrepasa el 10%, y por ello recomiendan el seguimiento más allá de los 5 años postcirugía.

### **1.11 RECURRENCIA LOCORREGIONAL**

Entendemos por RLR la presencia de enfermedad recurrente en la pelvis tras realizarse resección rectal con intención curativa. Incluye la que se produce en la anastomosis, en el campo operatorio peritumoral, territorio linfático mesentérico, trayectos de drenajes o herida quirúrgica. Puede afectar a todas las estructuras pélvicas: márgenes aponeuróticos y óseos, órganos genitourinarios, compresión y/o invasión neurovascular y periné, sobre todo tras amputación abdominoperineal (213).

Han surgido una serie de clasificaciones con la finalidad de orientarnos hacia una posible resección R0. En la Clínica Mayo establecen una graduación de la RLR según la sintomatología del paciente y el número de puntos de fijación tumoral, siendo peor el pronóstico en los pacientes con dolor pélvico y con más de un punto de fijación (214). La clasificación del Memorial Sloan Kettering se basa en la localización de la RLR en relación a la cirugía previa y han podido comprobar que hay una disminución significativa de las posibilidades de resección R0 en los tumores con componente lateral (215). Yamada et al (216) las dividen en localizada (adyacente a órganos pelvianos o tejido conectivo de soporte), sacral (invasión de S3 a S5 y/o coxis) y lateral (compromiso del nervio ciático, sacro alto y pared pélvica lateral). Las tasas de supervivencia a 5 años fueron del 38%, 10% y 0% para el tipo localizado, invasivo sacro e invasivo lateral, respectivamente, lo cual parece demostrar que el patrón de invasión pélvica es un factor pronóstico independiente en la supervivencia tras resección del cáncer recurrente.

Mirnezami et al (217) se basan en la localización anatómica: central (confinada los órganos pélvicos), lateral (estructuras linfovasculares y ligamentosas), presacra (compromiso del hueso sacro) y compuesta (sacro y paredes laterales). Zhao et al (218), de 41 pacientes con recidiva considerados resecables, se logró una resección R0 en 36 (87,8%): en el 85% de la RLR axial versus 33%, 25% y 4,3% en las RLR anteriores, posteriores y laterales, respectivamente.

Se han comunicado índices de RLR, a 5 años tras cirugía, superiores al 25% con un incremento exponencial a medida que el tiempo de seguimiento era mayor (219,220). Tras la implantación de la ETM, y el empleo de neoadyuvancia en casos seleccionados, se ha conseguido una drástica disminución de estos porcentajes por debajo del 9% como se refleja en los proyectos nacionales realizados en Noruega, Países Bajos, Dinamarca o España (221,222,223,224).

Hasta el 70% de las recurrencias ocurren en los 2 primeros años tras la cirugía del tumor primario y el 85% en los 3 primeros años. Los síntomas incluyen más frecuentemente rectorragia, alteraciones del hábito intestinal, oclusión intestinal, dolor o alteración cicatricial en caso de amputación abdominoperineal. Un porcentaje significativo de pacientes son asintomáticos y la recurrencia es un hallazgo durante el seguimiento. Hahnloser et al (214) comunican un 23% de pacientes asintomáticos, 23% sintomáticos sin dolor y un 54% pacientes con dolor, síntoma que suele asociarse a un peor pronóstico. Más de la mitad de los pacientes con RLR presentarán metástasis sincrónicas (225), aunque en series que sólo analizan los resultados tras tratamiento neoadyuvante, el índice de estas metástasis alcanza el 70% (226).

Se han descrito una serie de factores predictivos de RLR relacionados con la cirugía del tumor primario, con los hallazgos histopatológicos, con el tratamiento neoadyuvante o adyuvante y con la biología del tumor. El factor cirujano y una correcta cirugía junto a los hallazgos histopatológicos del espécimen quirúrgico son fundamentales desde el punto de vista práctico (213).

Tratamientos no quirúrgicos como quimioterapia o radioterapia ofrecen poco alivio sintomático o beneficio en la supervivencia, y a menudo se asocian a efectos secundarios importantes. La cirugía se ofrece como la mejor esperanza para mejorar las tasas de supervivencia o como la mejor forma de paliación (227). La indicación de cirugía debe ser estrictamente limitada y las tasas de resección R0 mejoran evaluando el sitio de fijación de la recidiva a la pared pélvica. Los factores predictivos más significativos de lograr una resección R0 son la resección anterior y la ausencia de dolor pélvico en el momento del diagnóstico y la QRT preoperatoria se asocia a una mejoría estadísticamente significativa de la supervivencia en los pacientes con resección R0 (228).





## 2. JUSTIFICACIÓN

---



## 2. JUSTIFICACIÓN

El tratamiento del cáncer de recto va ligado a su abordaje multidisciplinario con la participación de varias especialidades entre las cuáles el cirujano, además de orientar la realización de unos cuidados pre y postoperatorios óptimos, le corresponde analizar cuidadosamente la indicación y la ejecución técnica según los estándares y criterios oncológicos establecidos.

En nuestro Servicio existe desde el año 2001 una Unidad de Coloproctología integrada por especialistas que han adquirido la capacitación académica y técnica necesaria que les permite realizar y cumplir con los estándares de calidad establecidos por la Asociación Española de Coloproctología y que ha culminado en el año 2012 con el reconocimiento de Unidad de Coloproctología Avanzada.

Los resultados quirúrgicos de nuestros pacientes son valorados periódicamente en nuestro Comité de Tumores y esto nos permite identificar las variables que hayan podido contribuir a unos resultados desfavorables.

Esta Tesis, que incluye a pacientes con cáncer de recto (estadios I, II, III) intervenidos en nuestra Unidad con intención curativa y durante un periodo de 10 años, tiene una única finalidad: mejorar los resultados del tratamiento del cáncer de recto y por ende la vida de nuestros pacientes.

Nuestro trabajo se ha planificado con dos intenciones. Primero, conocer los resultados obtenidos en nuestra Unidad tras el análisis de las características demográficas y preoperatorias del paciente, el tipo cirugía y las características inherentes al tumor analizadas por el patólogo en las piezas de resección quirúrgica. Segundo, conocer la influencia de estos resultados en RLR, RD y supervivencia de nuestros pacientes.

## 3. HIPÓTESIS. OBJETIVOS.

---



## 3. HIPÓTESIS. OBJETIVOS.

### 3.1 HIPÓTESIS

La estrategia del tratamiento del cáncer de recto ha cambiado sustancialmente en las tres últimas décadas.

Los avances en la estadificación preoperatoria, el empleo de neoadyuvancia, la exéresis mesorrectal ajustada la localización tumoral y los avances tecnológicos han contribuido de manera radical a la mejoría de los resultados oncológicos. No obstante existen una serie de factores que continúan condicionando el pronóstico de los resultados de la cirugía de esta enfermedad.

La presencia de ganglios linfáticos positivos en el estudio histopatológico de la pieza de resección quirúrgica es uno de los principales factores determinantes del pronóstico. No siempre es posible el análisis de al menos 12 ganglios, como se aconseja en las guías clínicas, principalmente por la administración de tratamiento neoadyuvante o el muestreo por parte del patólogo. Para intentar superar esta dependencia del número de ganglios extirpados y analizados se han propuesto otros sistemas de estadificación ganglionar como el ratio o CGL y el sistema LODDS. Es posible que estos sistemas de estadificación, utilizados por algunos investigadores puedan mejorar la predicción pronóstica.

### 3.2 OBJETIVOS

El estudio que realizamos pretende alcanzar dos objetivos:

Principal. - Determinar en pacientes con cáncer de recto (estadios I, II, III), intervenidos con intención curativa, los factores pronósticos que puedan estar relacionados con la evolución oncológica: RLR, RD, SG y SLE.

Secundario. - Analizar los sistemas de estadificación N del TNM, CGL y LODDS como factores pronósticos en la SG y SLE.



## 4. MATERIAL. MÉTODO

---



## 4. MATERIAL. MÉTODO

### 4.1 PACIENTES

El tamaño muestral de este estudio incluye a todos los pacientes con cáncer de recto sin metástasis, intervenidos quirúrgicamente con intención curativa por la Unidad de Coloproctología del Servicio de Cirugía General y Digestiva del Complejo Hospitalario de Vigo, en el periodo comprendido desde enero 2008 - enero 2017. En este período se han intervenido con planificación electiva a 653 pacientes de los cuáles 445 constituyen el objeto de esta investigación.

La muestra que se estimó necesaria para obtener datos estadísticamente significativos, con un margen de error del 1% y un IC 95%, fue de 203 pacientes.

Los criterios de inclusión y exclusión han sido:

#### Criterios de inclusión

- Edad > 18 años
- Adenocarcinoma de recto
- Cirugía programada
- Localización del tumor entre 1 y 15 cm del margen anal
- Estadio TNM I a III (M0)
- Resección R0-R1

*Criterios de exclusión*

- Gestación
- Cáncer anal (epidermoide)
- Cáncer colorrectal hereditario
- Tumor maligno sincrónico
- Resección local
- Resección R2
- Pérdida de seguimiento
- Pacientes fallecidos durante el ingreso.

Analizamos periódicamente los elementos registrados en la base de datos del Proyecto Vikingo a los que hemos añadido otros por propia iniciativa, con el objetivo de identificar aquellos que nos permitan mejorar nuestra autoevaluación y calidad asistencial.

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo con seguimiento prospectivo de una cohorte de enfermos diagnosticados de cáncer de recto e intervenidos quirúrgicamente con intención curativa.

El diagnóstico se realizó mediante anamnesis, exploración clínica y física, que incluye tacto rectal, y rectoscopia rígida.

La confirmación histopatológica del tumor se hizo por biopsia endoscópica y se excluyeron tumores sincrónicos con colonoscopia total o colono-TC.

La localización tumoral en el recto se hizo mediante tacto rectal, rectoscopia rígida y RM.

La estadificación local se realizó con RM, con o sin EER. La presencia de metástasis a distancia se hizo con TC tóraco-abdomino-pélvico.

Cada enfermo se discutió de forma individualizada en el comité multidisciplinar, en el que se decidió la modalidad y cronología del tratamiento.

Se realizó la estadificación de acuerdo con la clasificación cTNM de la AJCC:

- \* *cTis* : *Carcinoma in situ (carcinoma intraepitelial o intramucoso).*
- \* *cT1*: *Tumor invade la submucosa.*
- \* *cT2*: *Tumor invade la muscular propia.*
- \* *cT3*: *Tumor atraviesa la muscular propia.*
- \* *cT4*: *Tumor penetra la superficie visceral del peritoneo visceral o invade órganos vecinos.*
- \* *cN0*: *No metástasis regionales.*
- \* *cN1*: *Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales.*
- \* *cN2*: *Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales.*

Siguiendo el protocolo de los servicios de Oncología Médica y Radioterapia se ha indicado neoadyuvancia a los pacientes con estadificación preoperatoria cT3-4 localizados en los tercios inferior y medio, N1-2 y a los pacientes con tumores cT4 del recto superior con N1-2 o afectación del margen radial (distancia del tumor a la fascia mesorrectal en RM < 2 mm).

La radioterapia de ciclo largo consistió en un total de 45-50,4Gy en fracciones de 1,8 Gy, cinco días a la semana y durante 5 semanas e intervención quirúrgica entre las 8-10 semanas. La radioterapia de ciclo corto consistió en 25 Gy fraccionados en 5 sesiones, durante 5 días, e intervención quirúrgica a la semana siguiente.

Quimioterapia: Hasta el año 2014 se administró 5-Fluoruracilo vía endovenosa conjuntamente a la radioterapia y, a partir de 2014 Capacitabina oral

Los pacientes fueron intervenidos por 6 cirujanos pertenecientes a la Unidad de Coloproctología, con experiencia en cirugía colorrectal y formados bajo las directrices del Proyecto Vikingo. La elección de la intervención quirúrgica se estableció de acuerdo a la localización tumoral y al grado de continencia del paciente. En todos los pacientes se realizó cirugía radical con exéresis total o parcial del mesorrecto y con intención curativa. Además de las opciones quirúrgicas establecidas se realizó la resección de otros órganos cuando se consideró que había afectación de los mismos por el tumor.

Se propusieron para tratamiento adyuvante a pacientes que, recibieran o no neoadyuvancia, tuviesen tumores resecaos con MRC  $\leq 1$  mm, con perforación inadvertida de recto, con pN2 y calidad insatisfactoria de resección mesorrectal, invasión vascular o perineural y a pacientes con tumores circunferenciales estenosantes.

El seguimiento de los pacientes se realizó siguiendo el esquema siguiente:

	CEA	TAC tóracoabdominopélvico	Colonoscopia
Año 1º y 2º	3 meses	Anual	Anual
Año 3-5º	6 meses	Anual	Al 3º año
			Cada 5 años

A partir del quinto año: revisión anual en pacientes Estadio III.

## 4.2 VARIABLES DEL ESTUDIO:

### 4.2.1 Demográficos y preoperatorias

- Sexo: Varón o mujer
- Edad (en años). Los pacientes se estratificaron en 2 grupos: < 70 años y  $\geq$  70 años
- Clasificación riesgo anestésico ASA
- CEA: Se obtuvo una muestra previa a la neoadyuvancia o preoperatotia en los pacientes sin neoadyuvancia. Se consideraron normales cifras de CEA < 5 ng/ml.
- Localización tumoral: Considerado como la distancia en cm desde margen anal al borde tumoral inferior medido por colonoscopia y confirmado por rectoscopia rígida y/o RMN.
  - Recto distal 1-5 cm
  - Medio 6-10 cm
  - Proximal: 11-15 cm
- Estadificación clínica según la clasificación de la AJCC (138). Los estadios T y N se realizaron mediante EER y/o RMN.
- Invasión de órganos vecinos: Se realizó mediante EER, RMN y/o TAC

### 4.2.2 Quirúrgicas

- Vía de abordaje

- Abierto
- Laparoscópico
- Conversión
- Resección de otros órganos
- Extensión de exéresis mesorrectal
  - Total
  - Parcial
- Extensión de la resección
  - RA alta: en la resección de los tumores del tercio proximal del recto con exéresis parcial del mesorrecto (EPM)
  - RA baja: excisión mesorrectal total y anastomosis colorrectal distal a la reflexión peritoneal y proximal a la unión anorrectal
  - RA ultrabaja: anastomosis coloanal a nivel de la unión anorrectal
  - AAP
  - IH
- Técnica de anastomosis
  - Mecánica
  - Manual
- Tipo de anastomosis
  - Directa



- Reservoirio en J
- Coloplastia
- Anastomosis latero-terminal
  
- Tiempo operatorio: Tiempo transcurrido entre el inicio de la incisión y la sutura cutánea
  
- Transfusión sanguínea: Empleo de hemoderivados en el periodo peroperatorio o postoperatorio inmediato.
  
- Cirujano: Cada uno de los 6 responsables de la cirugía rectal, hayan actuado como cirujano o ayudante.
  
- Mortalidad postoperatoria (durante los 30 días tras el tratamiento quirúrgico o durante su estancia en el hospital si ésta es superior a los 30 días)
  
- Morbilidad: Hace referencia a la existencia o no de complicaciones durante los 30 días tras el tratamiento quirúrgico o hasta el alta hospitalaria si la estancia hospitalaria es superior a los 30 días.
  - Médica
  - Quirúrgica
  
- Dehiscencia anastomótica (DA): Hace referencia a la presencia de un defecto de la integridad de la pared intestinal a nivel de la anastomosis colorrectal o coloanal que conlleva a la comunicación entre los compartimentos intra y extraluminal. No existe una definición universalmente aceptada de DA. En nuestra Unidad se han considerado tres tipos de D.A.:

a) radiológica, b) clínica menor y c) clínica mayor (requiere reintervención).

- Iatrogenia: Hace referencia a un daño causado, advertido o inadvertido, durante el acto quirúrgico.

- Íleo paralítico: Hace referencia a la paralización de la motilidad intestinal, sin causa mecánica, por un tiempo superior a los 5 días desde la cirugía.

- Íleo mecánico: Hace referencia a la oclusión intestinal que precisa cirugía para su tratamiento

- Infección del área quirúrgica:

- Incisional superficial
- Incisional profunda
- De espacio orgánico

- Reintervención quirúrgica

### 4.2.3 Anatomopatológicas

- Tipo histológico
- Factores histológicos de riesgo
  - Invasión venosa
  - Invasión linfática
  - Invasión perineural
- Grado de diferenciación

- Bien diferenciado
- Moderadamente diferenciado
- Pobremente diferenciado
- Tamaño tumoral (diámetro tumoral, longitud diámetro máximo en cm)
- Perforación rectal intraoperatoria (advertida por cirujano o patólogo)
- Número de ganglios examinados (NGE) (bajo:  $< 12$  vs alto:  $\geq 12$ )
- Número de ganglios afectados
  - N0
  - N1 (1-3)
  - N2 ( $\geq 4$ )
- CGL: Hace referencia al resultado obtenido de dividir el número de ganglios linfáticos patológicos por el número de ganglios linfáticos analizados. Para calcular el punto de corte de este grupo se utilizó la media de todos los pacientes con  $CGL > 0$ . De esta manera los pacientes fueron clasificados en 3 subgrupos:
  - CGL0: Pacientes con CGL igual a 0
  - CGL1: Pacientes con  $CGL > 0$  y  $\leq 0.238$
  - CGL2: Pacientes con  $CGL > 0.238$
- LODDS: Hace referencia a la probabilidad de que un ganglio sea positivo cuando es analizado. Se define como el

log del ratio entre el número de ganglios positivos y el número de ganglios negativos. Fue calculado en cada paciente y se dividieron en tertiles:

- LODDS 0: Pacientes con  $\text{LODDS} \leq -1.362$
- LODDS 1: Pacientes con  $\text{LODDS} > -1.362$  y  $\leq 0.854$
- LODDS 2: Pacientes con  $\text{LODDS} > 0.854$

- Tumor residual:

- R0
- R1

- CMR:

-Plano del mesorrecto (satisfactorio): Mesorrecto completo, aunque haya pequeñas irregularidades de la superficie lisa del mismo. Puede tener algún defecto pero nunca que tengan una profundidad superior a 5 mm. No hay efecto de cono en el margen distal. El margen circular es liso en los cortes del mesorrecto.

Plano intra-mesorrectal (parcialmente satisfactorio): Tiene una cantidad moderada de mesorrecto, pero con una superficie irregular, un efecto de cono moderado. En ningún sitio se ve la muscular propia

- Plano de la muscular propia (insatisfactorio): Este plano tiene poca cantidad de mesorrecto con defectos en el mismo que llegan hasta la muscular propia, o un margen de resección circunferencial irregular pero que alcanza la muscular propia.

- MRC invadido o afecto: Distancia del borde microscópico tumoral o de los ganglios invadidos a la fascia mesorrectal. Se considera comprometido cuando la distancia es  $\leq 1$  mm
- Margen distal (MRD): Hace referencia a la evaluación histopatológica de la distancia entre el margen distal al tumor en la pieza de resección quirúrgica.
- Grado de regresión tumoral según la clasificación de Dworak et al (139): Hace referencia a la modificación del tumor por el tratamiento neoadyuvante.
- Estadificación ypTNM (AJCC/IUAC) (138)
  - \* Estadio I: T1-T2, N0, M0.
  - \* Estadio II: T3-T4, N0, M0.
  - \* Estadio III: T1-T4, N1-N2, M0.

#### 4.2.4 De seguimiento

- Seguimiento: Hace referencia al proceso evolutivo de la enfermedad tras el alta hospitalaria según protocolo establecido.
- Recurrencia: Hace referencia a la aparición de una lesión con células tumorales originarias del tumor primitivo. Su diagnóstico precisa de confirmación histopatológica, aunque también se considera aquella lesión sospechosa con crecimiento en la imagen radiológica respecto a pruebas previas.

- RLR: La que ocurre en la región de la cirugía previa. Incluye: anastomosis (incluye muñón rectal), zona de drenaje linfático, pelvis, estructuras adyacentes, trayecto de los drenajes y herida quirúrgica.
- RD: Hace referencia a la recurrencia extralocorregional, ocurrida en 1 o más estructuras.
- Tiempo de seguimiento: Hace referencia al tiempo, en meses, transcurridos desde la intervención quirúrgica hasta la última revisión en la consulta o hasta la fecha de alta definitiva.
- SG: Hace referencia al tiempo, en meses, transcurrido desde la intervención quirúrgica hasta la muerte o hasta la fecha de la última revisión en la consulta.
- SLE: Hace referencia al tiempo, en meses, transcurrido desde la intervención quirúrgica hasta el diagnóstico de recurrencia (locorregional o a distancia).
- Muerte: Por cáncer u otras causas no relacionadas.

### **4.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

#### **4.3.1 Análisis de las variables estudiadas**

Se realizó un análisis descriptivo de los datos. Las variables cualitativas se describieron como frecuencias y porcentajes y las variables cuantitativas como media y desviación.

Inicialmente se hizo un análisis univariante para estudiar qué variables podrían presentar efecto independiente sobre la recidiva locorregional o a distancia. Para ello se utilizó el test-chi-cuadrado cuando se tratase de una variable cualitativa y el test T-Student para muestras independientes o la prueba de Mann-Whitney para las variables cuantitativas.

Posteriormente, incluyendo como variables independientes aquellas que muestren en el análisis univariante una  $p < 0,05$ , se realizó regresión logística multivariante seleccionando a las variables por pasos hacia atrás. Los resultados de dicha regresión se muestran con los Odds Ratio (OR), sus correspondientes intervalos de confianza el 95% (IC 95%) y el p-valor.

También se estudiaron las variables que podrían estar relacionadas con la supervivencia y con la supervivencia libre de progresión a los 5 años. El análisis univariante se llevó a cabo mediante regresión de Cox. Las variables con  $p < 0,05$  se incluyeron como variables independientes en la regresión de Cox multivariante. La selección de variables se realizó siguiendo un modelo de pasos hacia atrás y los resultados se expresaron como Hazard Ratio (HR), su correspondiente IC 95% y el p-valor.

El nivel de significación estadística se ha fijó en  $p < 0.05$ . Los cálculos se realizaron con el programa SPSS versión 19.

#### **4.3.2 Análisis de los sistemas de estadificación N, CGL y LODDS**

Para el análisis estadístico descriptivo de la muestra se emplearon los métodos descriptivos básicos, de modo que, para las variables cualitativas, se obtuvo el número de casos presentes en cada categoría

y el porcentaje correspondiente y para las variables cuantitativas los valores mínimo, máximo, media y desviación típica.

A nivel univariante, se realizó el análisis de Kaplan-Meier para el estudio de la SG y la SLE realizando las comparaciones mediante el Log Rank entre los grupos. Desde un punto de vista multivariante, la regresión de Cox se empleó para determinar el efecto de los sistemas de estadificación ganglionar en la SG y la SLE a los 5 años.

Con el objetivo de identificar la clasificación N mejor relacionada con el pronóstico se efectuó un modelo para cada uno de los sistemas de estadificación ajustando los modelos con las variables que resultaron estadísticamente significativas a nivel univariante. En el modelo 1 del análisis multivariado se incluyeron todos los factores significativos en el análisis univariante así como la clasificación N, excluyendo CGL y LODDS. En el modelo 2, también se incluyó la clasificación CGL, pero no LODDS. En el modelo 3 del análisis multivariado se incluyeron las 3 clasificaciones N.

La capacidad predictiva de la SG y SLE, los 5 años, de los sistemas de estadificación ganglionar se evaluó mediante el valor del área bajo la curva (ABC).

Se hizo una estratificación dentro de los sistemas de estadificación ganglionar N, CGL y LODDS, junto a su relación con el NGE (alto  $\geq 12$  o bajo  $< 12$ ), con la finalidad de identificar subgrupos pronósticos de la SG y SLE.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 25.0 para Windows. Las diferencias consideradas estadísticamente significativas son aquellas cuya  $p < 0,05$ .



#### 4.4 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Los pacientes fueron intervenidos según las técnicas quirúrgicas convencionales que han sido demostradas como aptas y seguras, de manera universal, para el tratamiento de la patología que presentan. Fueron incluidos un total de 445 pacientes y para ello se ha utilizado como herramienta una base de datos informatizada tipo Excel<sup>®</sup> cuya información incluía el registro de las variables analizadas en el Proyecto Docente y Auditado del Cáncer de Recto en España de la Asociación Española de Cirujanos (Proyecto Vikingo) y del que nuestra Unidad de Coloproctología forma parte.

Todos los pacientes de este estudio firmaron el Consentimiento Informado para la cirugía en el cual también se hacen constar los fines docentes.

El Proyecto Vikingo fue presentado y aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta el 26 de noviembre de 2004 y aprobada su continuidad, por el mismo Comité con fecha 13 de marzo de 2008.

 <p><b>Hospital Universitari de Girona</b> <b>Doctor Josep Trueta</b></p> <p>Avinguda de França s/n 17007 Girona Telèfon 972 940 200 www.gencat.net/ics/trueta</p>	<p>INSTITUT CATALÀ DE LA SALUT HOSPITAL UNIVERSITARI DE GIRONA DOCTOR JOSEP TRUETA <u>Assessorat Quirúrgic</u> Faitg constar que aquesta còpia reproduïx fidelment l'original.</p> <p><b>21 SET, 2016</b></p>
<b>INFORME DEL COMITÈ ÈTIC DE INVESTIGACION CLINICA</b>	
<b>D<sup>a</sup> CRISTALINA FERNÁNDEZ FIDALGO, como Secretaria del Comité Etico de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Girona Doctor Josep Trueta, en Av. de França s/n, 17007 Girona</b>	
<b>CERTIFICA:</b>	
Que este Comité <b>acepta la solicitud de continuación</b> del estudio clínico titulado <b>"Implantación de la exéresis total del mesorecto para el tratamiento quirúrgico del cáncer de recto en España. Un estudio nacional con proceso docente y resultados auditados"</b> , aprobado inicialmente el 22-11-04 y considera que:	
Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio clínico y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.	
La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.	
Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado y el modo de reclutamiento previsto, así como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación.	
El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.	
Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado en el <b>Hospital Universitario Dr. Josep Trueta</b> por el <b>Dr. Antonio Codina Cazador</b> como investigador principal.	
Lo que firmo en Girona a 13 de Marzo de 2008	
	 <p>Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta Comité Ètic d'Investigació Clínica <b>Institut Català de la Salut</b></p>
 Generalitat de Catalunya Departament de Salut	 Institut Català de la Salut



Hospital Universitari de Girona  
Doctor Josep Trueta

Av. de França, s/n  
17007 Girona  
Tel. 972 94 02 00  
Fax 972 94 02 70

#### INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACION CLINICA

D. JOAN Ma. MAURI NICOLAS, como Presidente del Comité Etico de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Girona Doctor Josep Trueta, en Av. de França s/n, 17007 Girona

#### CERTIFICA:

Que el día 22-11-04 este Comité ha evaluado la propuesta del Servicio de Cirugía para que se realice el ensayo clínico titulado **Implantación de la exéresis total del mesorecto para el tratamiento quirúrgico del cáncer de recto en España. Un estudio nacional con proceso docente y resultados auditados** y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado y el modo de reclutamiento previsto, así como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho ensayo clínico sea realizado en el **Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta** por el **Dr. Antoni Codina Cazador** como investigador principal.

Lo que firmo en Girona a 26 de noviembre de 2004



## 5. RESULTADOS

---



## 5. RESULTADOS

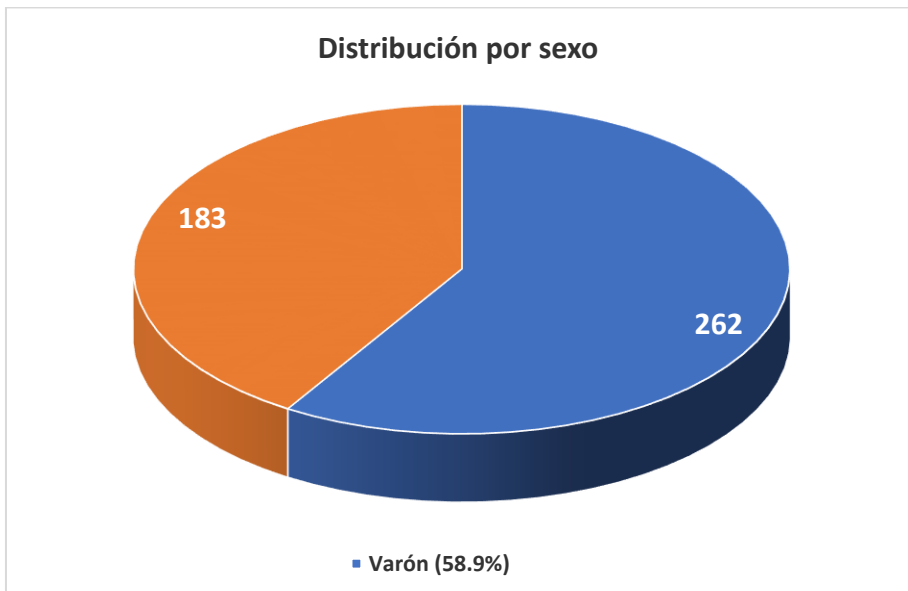
### 5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

#### 5.1.2 Datos demográficos y preoperatorios.

##### *SEXO. EDAD.*

Se han intervenido quirúrgicamente a 183 mujeres (41.1%) y 262 hombres (58.9%), con edades comprendidas entre 25 y 90 años, una mediana de 68,4 años y una desviación estándar de 10.8 (Figura 1).

Figura 1. Distribución de los pacientes por sexo.



Los pacientes fueron estratificados en 2 grupos observándose una mayor incidencia de la enfermedad en el grupo < de 70 años (53.0%) y en la 7ª década de la vida (31.7%) (Tabla 12).

Tabla 12. Distribución por grupos de edad.

Edad en años	n	%
< 70	236	53.0
≤ 40	7	1.6
41-50	20	4.5
51-60	83	18.7
61-70	141	31.7
≥ 70	209	47.0
71-80	126	28.3
81-90	68	15.3

### ***LOCALIZACIÓN TUMORAL***

La localización tumoral corresponde en 128 pacientes al recto superior y en 175 y en 142 al recto medio e inferior respectivamente.

La localización tumoral en el recto inferior y medio fue más frecuente en los varones, 64.1% y 56.0% respectivamente, mientras que la localización en el recto superior fue más frecuente en las mujeres que en los varones, 30.1% vs 27.9%, respectivamente ( $p=0.306$ ) (Tabla 13).

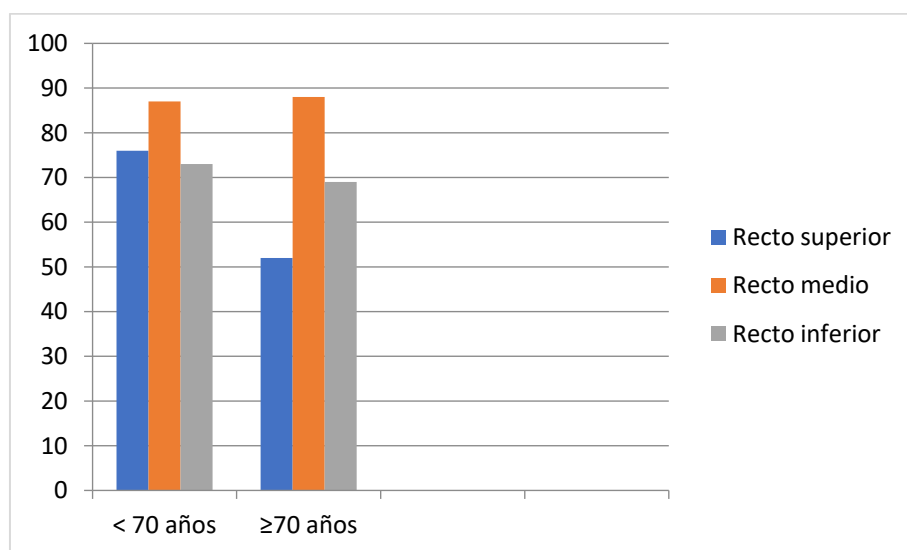
Tabla 13. Distribución según localización y sexo.

	Varones		Mujeres		Total	
	n	%	n	%	n	%
Recto						
Inferior	91	64.1	51	35.9	142	31.9
Medio	98	56.0	77	42.1	175	39.3
Superior	73	27.9	55	30.1	128	28.8
Total	262	58.9	183	41.1	445	100



En 236 pacientes con edad < 70 años, el tumor se localizaba en el recto superior en 76 (32.2%) y en 87 (36.9%) y 73 (30.9%) en el recto medio e inferior, respectivamente ( $p=0.224$ ) (Figura 2).

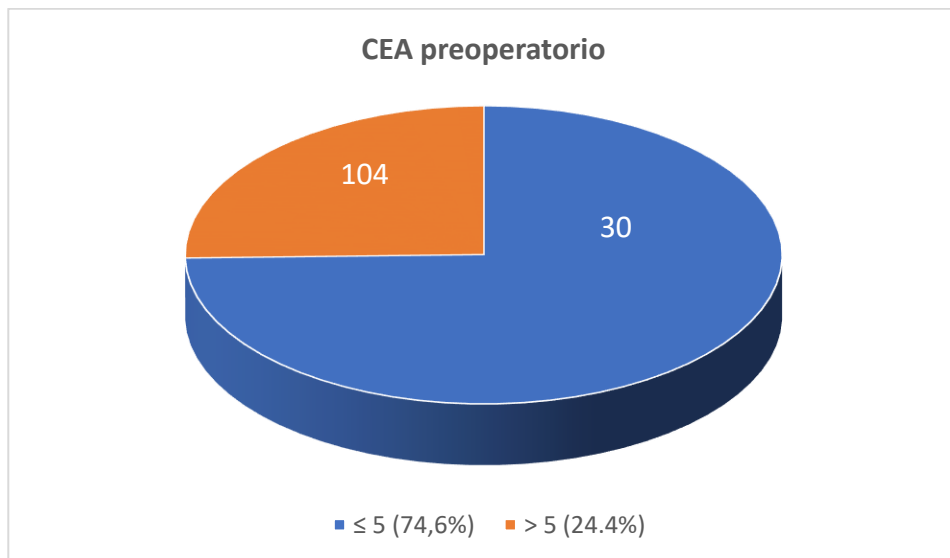
Figura 2. Distribución de pacientes por localización y edad < 70 y  $\geq$  70 años



### **CEA**

Se comprobó preoperatoriamente en 410 pacientes, en 306 estaba dentro de la normalidad ( $\leq 5$  ng/ml) (Figura 3).

Figura 3. Distribución de pacientes según valores de CEA preoperatorio



### ASA

La clasificación de riesgo anestésico según la American Society of Anesthesiology (ASA) se muestra a continuación (Tabla 14).

Tabla 14. Distribución por riesgo anestésico ASA

Grado ASA	n	%
I	11	2.5
II	243	54.6
III	178	40.0
IV	13	2.9

Los pacientes con edad  $\geq 70$  años tenían una clasificación ASA III-IV significativamente mayor ( $p < 0.001$ ) (Tabla 15).

En la Tabla 15 se muestra el grado ASA por edad: < 70 y ≥ 70 años

	<70 años		≥70 años	
	n	%	n	%
I-II	168	66.1	86	33.9
III-IV	67	35.1	124	64.9

### ***PRUEBAS DE IMAGEN PARA ESTADIFICACIÓN LOCORREGIONAL***

#### ***EER. TAC. RM.***

En todos los pacientes se realizó EER y/o RM. Se realizó EER en 98 pacientes, TAC en 426 y RM en 375 (Tabla 16).

Tabla 16. Pruebas de imagen preoperatorias

	Sí	%
EER	98	22.0
TAC	426	95.7
RM	375	84.3
Rx TORAX	445	100.0

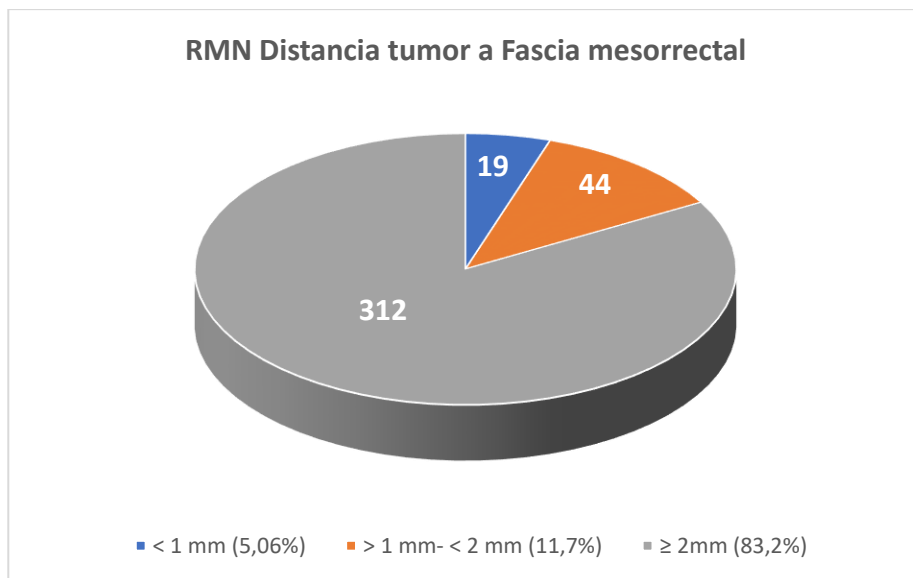
La estadificación clínica preoperatoria cTNM se estableció en base a los hallazgos obtenidos por RM en 375 pacientes y en 70 en base a la EER (Tabla 17).

Tabla 17. Estadificación locorregional cT y cN

	EER		RM	
	n	%	n	%
cTis	1	1.4	51	1.3
cT1	5	7.1	10	2.7
cT2	15	21.4	64	17.1
cT3	46	65.7	237	63.2
cT4	3	4.3	59	15.7
cN0	432	61.4	211	56.3
cN1	5	35.7	91	24.3
cN2	2	2.9	73	19.4

En 63 pacientes (16.8%), la RM reveló una distancia del tumor a la fascia mesorrectal < 2 mm (Figura 4).

Figura 4. Distancia tumoral a la fascia mesorrectal



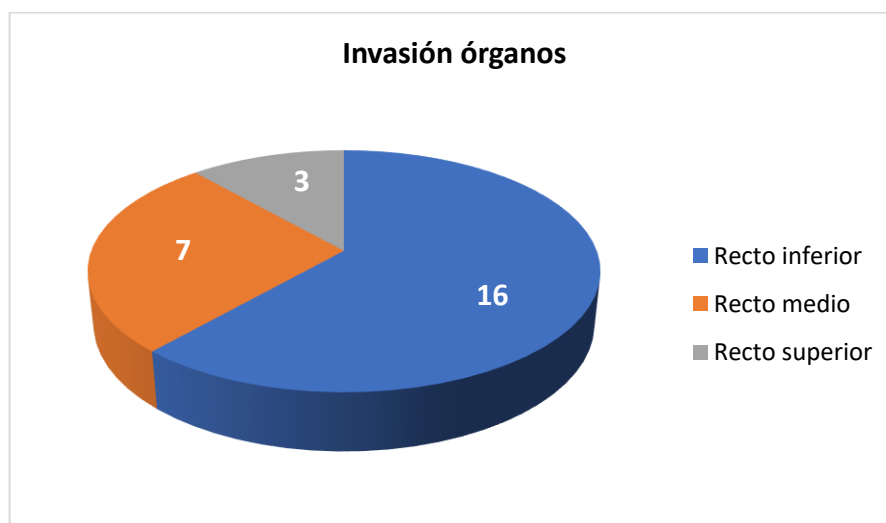
En 26 pacientes se diagnosticó infiltración de órganos vecinos: en 2 pacientes el tumor infiltraba útero y vagina, en 8 vagina, en 7 útero, en 6 próstata y en 3 vejiga urinaria (Tabla 18).

Tabla 18. Infiltración tumoral radiológica en órganos vecinos

Órgano afectado	%
Útero y vagina	7.7
Vagina	30.8
Útero	26.9
Próstata	23.1
Vejiga urinaria	11.5
Total	5.8

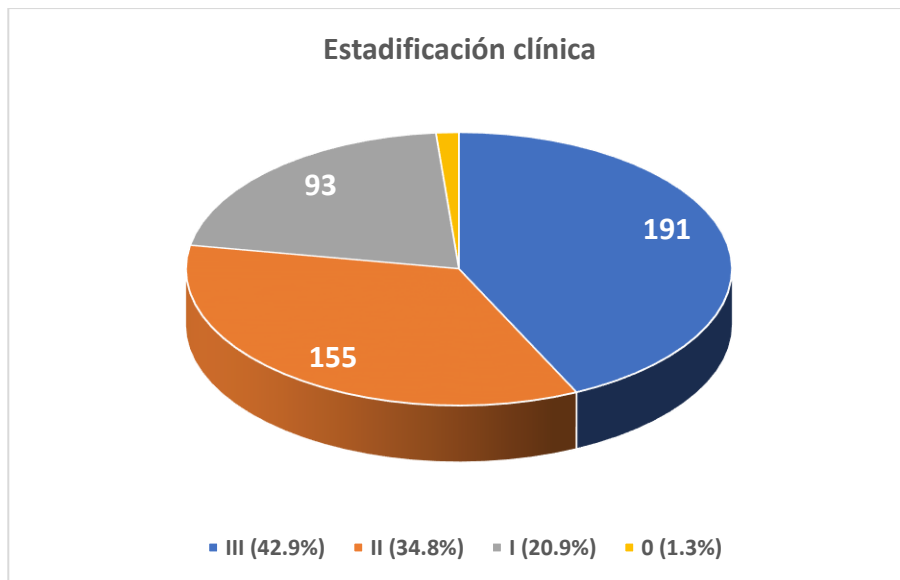
En 16 pacientes (11.3%) con el tumor localizado en el recto inferior había invasión de órganos vecinos en comparación a 7 (4.0%) y 3 (2.3%) con localización en el recto medio y superior, respectivamente ( $p=0,003$ ) (Figura 5).

Figura 5. Infiltración de órganos vecinos según localización tumoral.



Según la clasificación TNM, en la estadificación clínica se observó que 191 pacientes (42.9%) se encontraban en estadio III, 155 (34.8%) en estadio II, 93 (20.9%) en estadio I y 6 (1.3%) en estadio 0 (Figura 6).

Figura 6. Distribución de pacientes según el estadio clínico.



### ***NEOADYUVANCIA***

Se consideró tratamiento neoadyuvante en 191 pacientes. En 63 de estos pacientes (32.9%) existía riesgo de afectación o invasión de la fascia mesorrectal por el tumor, en 26 pacientes (13.6%) el tumor infiltraba órganos vecinos y en el 100% existía afectación metastásica ganglionar en las pruebas de imagen (estadio III).

En 24 pacientes (12.6%) no fue posible la administración de neoadyuvancia previa a la cirugía debido a contraindicación por edad avanzada en 14 pacientes (58.3%), múltiples comorbilidades asociadas en 8 (33.3%) y rechazo al tratamiento en 2 pacientes (8.3%).

Recibieron neoadyuvancia 167 pacientes (37.5%) (Figura 7) y en el 97% de los mismos se aplicó radioterapia de ciclo largo (Tabla 17).

Figura 7. Distribución según tratamiento neoadyuvante

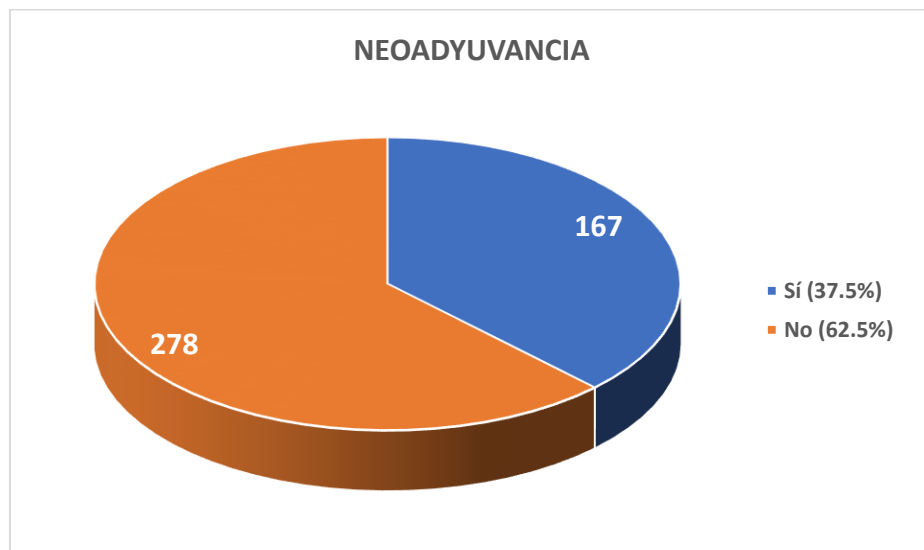
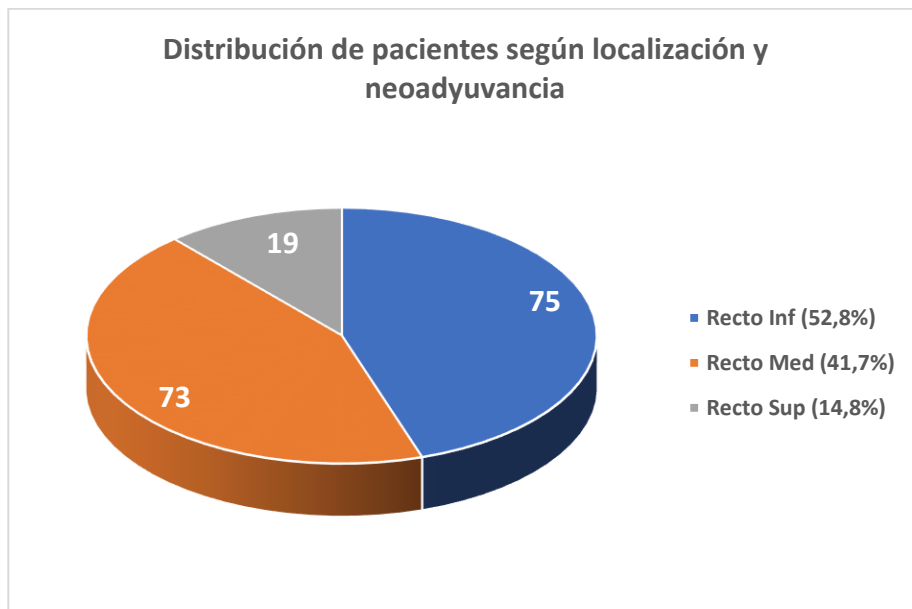


Tabla 17. Distribución y tipo de neoadyuvancia

Tipo neoadyuvancia	n	%
RT ciclo largo sin QT	6	3.6
RT ciclo largo con QT	157	94.0
RT ciclo corto	4	2.4

Recibieron neoadyuvancia 75 (52.8%), 73 (41.7%) y 19 (14.8%) pacientes con localización tumoral en el recto inferior, medio y superior respectivamente ( $p < 0.001$ ) (Figura 8).

Figura 8. Distribución de pacientes según localización y neoadyuvancia



En la Tabla 18 se resumen las características demográficas y preoperatorias analizadas

Tabla 18. Características demográficas y preoperatorias de la serie

	Número de casos	%
<b>Sexo</b>		
Varón	262	58.9
Mujer	183	41.1
<b>Edad (años)</b>		
<70	236	53.0
≥70	209	47.0
Edad (mediana)	68.4	
Rango	25-90	
<b>Localización</b>		
Recto inferior	142	31.9
Recto medio	175	39.3
Recto superior	128	28.8



## 5. Resultados

	Número de casos	%
<b>CEA</b>		
≤ 5 ng/ml	306	74.6
> 5 ng/ml	104	25.4
<b>Pérdidas</b>	41	
<b>ASA</b>		
I	11	2.5
II	243	54.6
III	178	40.0
IV	13	2.9
<b>Estadio cT en EER</b>		
cTis	1	1.4
cT1	5	7.1
cT2	15	21.4
cT3	46	65.7
cT4	3	3.4
<b>Estadio cN en EER</b>		
cN0	43	61.4
cN1	25	35.7
cN2	2	2.9
<b>Estadio cT en RMN</b>		
cTis	5	1.3
cT1	10	2.7
cT2	64	17.1
cT3	273	63.2
cT4	59	15.7
<b>Estadio cN en RMN</b>		
cN0	211	56.3
cN1	91	24.3
cN2	73	19.4
<b>Neoadyuvancia</b>		
Sí	167	37.5
No	278	62.5

### 5.1.3 DATOS QUIRÚRGICOS.

#### *VÍA DE ACCESO*

La vía de abordaje laparoscópica se inició en el mes de septiembre de 2009 y en su inicio se excluyeron los pacientes con un índice de masa corporal  $> 35$  y los pacientes con cáncer de recto localizados en el tercio inferior. Los demás pacientes se fueron incluyendo a medida que se incrementaba la experiencia de los cirujanos.

Se utilizó inicialmente laparotomía media en 300 pacientes (67.4%).

En 145 pacientes (32.6%) se inició la cirugía por vía laparoscópica, pero fue necesaria su conversión en 43 (29,7%).

En la Tabla 19, se muestra la vía de acceso utilizada y la evolución del porcentaje de conversión a cirugía abierta.

Tabla 19. Vía de acceso quirúrgica

Año	n	Abierta	Laparoscópica	Conversión (%)
2008	26	26	---	
2009	34	31	3	66.6
2010	65	58	7	57.1
2011	46	36	10	60.0
2012	53	43	10	70.0
2013	58	40	18	38.9
2014	46	25	21	28.6
2015	61	28	33	18.2
2016	56	13	43	9.3
Total	445	300	145	29.7

## TÉCNICA QUIRÚRGICA

### *Cirujano*

Un total de 6 cirujanos con experiencia en cirugía rectal intervinieron quirúrgicamente al total de pacientes analizados en este estudio. El porcentaje de pacientes intervenidos por cirujano y la localización tumoral se muestran en la Tabla 20

Tabla 20. Localización tumoral de pacientes operados por cirujano

Cirujano	R. Inferior		R. Medio		R. Superior		Total
	n	%	n	%	n	%	
1	10	14.7	31	45.6	27	39.7	68
2	39	43,8	28	31.5	22	24,7	89
3	201	31.2	28	43.8	16	25.0	64
4	16	25.4	22	34.9	25	39.7	63
5	21	31.4	24	35.8	22	32.8	67
6	22	23.4	42	44.7	30	31.9	94
Total	128		175		142		445

El índice RA/AAP fue de 3.0, oscilando entre los cirujanos de 1,8 a 5,2 (Tabla 21).

Tabla 21. Tipo de técnica quirúrgica por cirujano.

Cirujano	AAP		RA alta		RA baja		Hartmann		AAP/RA	Total
	n	%	n	%	n	%	n	%		
1	16	23.5	10	14.7	38	55.9	4	5.9	3.0	68
2	13	14.6	28	31.4	39	43.8	9	10.1	5.2	89
3	10	15.6	14	21.9	32	50.0	8	12.5	4.6	64
4	21	33.3	15	23.8	22	34.9	5	7.9	1.8	63
5	18	26.9	16	23.9	27	40.3	6	8.9	2.4	67
6	25	26.6	19	20.2	47	50.0	3	3.2	2.7	94
Total	103	23.2	102	22.9	205	46.1	35	7.9	3.0	445

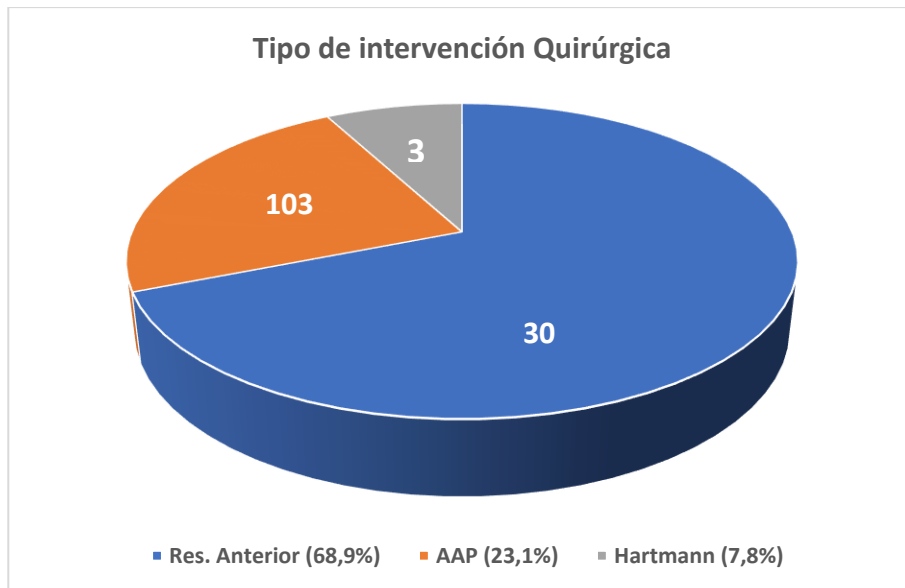
### ***Tipo de intervención quirúrgica***

Se realizaron 307 resecciones anteriores (69.9%), 102 resecciones altas y 205 resecciones bajas.

En 103 pacientes (23.1%) se realizó amputación abdominoperineal: 89 de tipo convencional y 14 cilíndrico en prono.

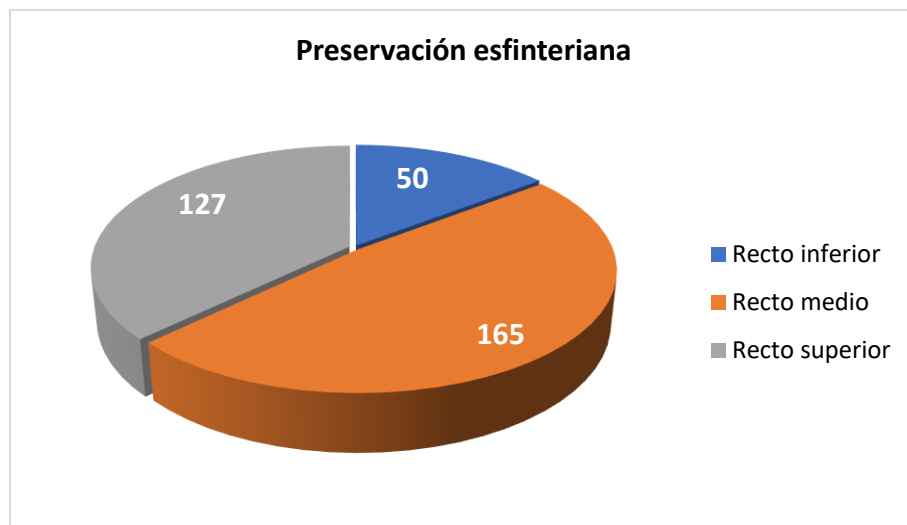
En 35 pacientes (7.9%) se realizó el procedimiento de Hartmann (Figura 9).

Figura 9. Distribución de los pacientes según tipo de resección quirúrgica



Se realizó cirugía con preservación esfinteriana en 50 pacientes (35.2%) con localización tumoral en el recto inferior y en 165 (94.3%) y 127 (99.2%) pacientes con tumores localizados en el recto medio y superior, respectivamente ( $p < 0,001$ ) (Figura 10).

Figura 10. Preservación esfínteriana según localización tumoral



De los 42 paciente en los que se pudo comprobar, durante la cirugía, el compromiso de otros órganos por infiltración macroscópica, 16 no habían sido diagnosticados preoperatoriamente mediante las pruebas de imagen.

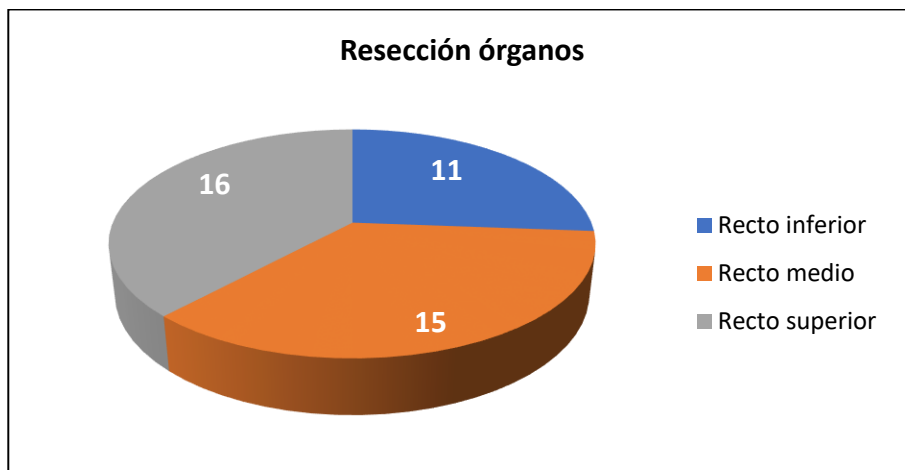
En 6 pacientes el tumor infiltraba útero y vagina, en 11 vagina, en 6 útero, en 8 próstata, en 3 vejiga urinaria, en 2 útero e intestino delgado y en 6 intestino delgado (Tabla 22).

Tabla 22. Porcentaje de pacientes según compromiso de órganos vecinos en la cirugía.

Órgano afectado	%
Útero y vagina	14.3
Vagina	26.2
Útero	14.3
Próstata	19.1
Vejiga urinaria	7.1
Útero e intestino delgado	4.8
Intestino delgado	14.3
Total	9.4

Este procedimiento resectivo de órganos vecinos fue necesario en 11 (7.7%), 15 (8.6%) y 16 pacientes (12.5%) con localización tumoral en el recto inferior, medio y superior, respectivamente ( $p=0,362$ ) (Figura 11).

Figura 11. Resección de órganos según localización tumoral



***Exéresis mesorrectal. Anastomosis. Reservorio.***

En 354 pacientes se realizó de ETM y en 91 EMP. En 307 pacientes se realizó anastomosis directa y en 90 de los mismos se utilizó en la reconstrucción del tránsito un reservorio de colon (Tabla 23).

Tabla 23. Tipo de exéresis mesorrectal, anastomosis y reservorio.

Técnica	n	%
Exéresis mesorrecto (ME)	445	100.0
<i>TME</i>	354	79.6
<i>EMP</i>	91	20.4
Anastomosis	307	69.0
<i>Manual</i>	20	6.5
<i>Mecánica</i>	287	93.5
<i>Reservorio</i>	90	29.3
En J	11	12.2
Latero-Terminal	67	74.5
Coloplastia	12	13.3

***TIEMPO OPERATORIO***

En 45 pacientes el tiempo operatorio fue < 120 minutos, en 170 fue de > 180 minutos y en 229 se situó entre 120 y 180 minutos (Tabla 24).

Tabla 24. Distribución y porcentaje de pacientes según tiempo operatorio

Tiempo en minutos	n	%
< 120	45	10.1
120-180	229	51.5
>180	170	38.2
Pérdidas	1	0.2

El 53.2%, 37.7% y 22.7% de los pacientes con tumores localizados en recto inferior, medio y superior, respectivamente precisaron de un tiempo quirúrgico superior a 180 minutos ( $p < 0.001$ ) (Tabla 25).

Tabla 25. Tiempo operatorio, en minutos, según localización tumoral

	< 120		120-180		> 180		Total n
	n	%	n	%	n	%	
Recto							
Inferior	5	3.5	61	43.3	75	53.2	141
<i>Pérdidas</i>							1
Medio	19	10.9	90	51.4	66	37.7	175
Superior	21	16.4	78	60.9	29	22.7	128
Total	45	10.1	229	51.6	170	28.3	444

### ***TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA***

En 72 pacientes (16.2%) fue necesario realizar transfusión de 2 o más unidades de concentrado de hematíes durante el per o postoperatorio inmediato.

### ***MORBILIDAD***

En los 30 días de postoperatorio o durante su ingreso hospitalario, 158 pacientes tuvieron complicaciones. Si tenemos en cuenta que algunos pacientes han sufrido 1 o más complicaciones, se han contabilizado un total de 156 de origen quirúrgico y 43 médicas.

Se produjo lesión intraoperatoria en 14 pacientes. En 142 pacientes hubo complicaciones postquirúrgicas, siendo las más frecuentes la infección del sitio quirúrgico en 57 pacientes y el íleo paralítico en 36.

Se han realizado un total de 307 anastomosis con un resultado de 21 dehiscencias de sutura. Todas las FA de esta serie correspondían al



grupo c, según la clasificación utilizada en nuestra Unidad, y por ello en todas fue necesario una reintervención quirúrgica.

Sufrieron complicaciones médicas 43 pacientes, siendo las más frecuentes la infección urinaria en 14 e infección respiratoria en 10 pacientes (Tabla 26).

Tabla 26. Distribución y porcentaje de pacientes según complicaciones

	n	%
Morbilidad	158	35.5
Quirúrgica	156	35.1
<u>Intraoperatorias</u>	14	
Lesión visceral	3	0.7
Lesión vascular	1	0.2
Lesión uréter	10	2.5
<u>Postoperatorias</u>	142	
<u>Dehiscencia anastomosis</u>		
<i>Si</i>	21	6.8
<u>Hemorragia abdominal Íleo</u>	11	2.5
* <i>Paralítico</i>	36	8.1
* <i>Mecánico</i>	9	2.0
<u>Complicación estoma</u>	5	3.6
<i>Sí</i>	3	0.7
<u>Evisceración</u>	57	
<u>Infección sitio quirúrgico</u>		
* <i>Incisional superficial y profundada</i>	39	12.8
* <i>De órgano-espacio u órgano cavitaria</i>	18	
Médica	43	9.7
Infección urinaria	14	3.1
Infección respiratoria	10	2.2
Insuficiencia renal	7	1.6
TEP	4	0.9
Complicación neurológica	2	0.4
Complicación cardiaca	6	1.3
Reintervención	40	9.0

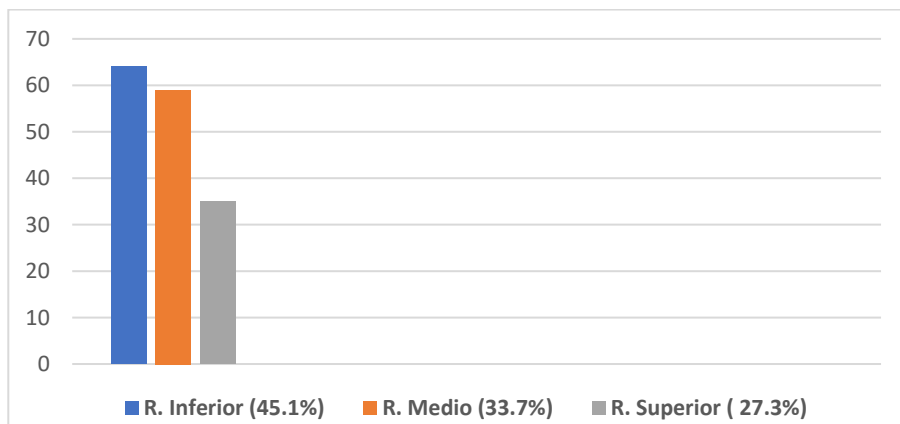
En 40 pacientes fue necesaria una reintervención quirúrgica (Tabla 27).

Tabla 27. Reintervenciones por complicaciones quirúrgicas

Complicación	n	Reintervención. Procedimiento
Íleo mecánico adherencial	6	Adhesiolisis
Íleo mecánico (ojal mesentérico)	3	Cierre ojal mesentérico
Dehiscencia anastomosis	4	Hartmann
Dehiscencia anastomosis	12	Lavado e ileostomía
Dehiscencia anastomosis	5	Re-anastomosis, lavado, ileostomía
Hemorragia pélvica	1	Hemostasia sangrado próstata
Hemorragia pélvica	1	Hemostasia plexo presacro
Hemoperitoneo	3	Lavado peritoneal
Evisceración	3	Reconstrucción pared
Isquemia colostomía	1	Reconstrucción estoma
Lesión intestino delgado	1	Sutura

En 64 pacientes con localización del tumor en el recto inferior hubo morbilidad postoperatoria, en comparación a 59 y 35 pacientes con localización en el recto medio y superior, respectivamente ( $p=0.008$ ) (Figura 12).

Figura 12. Morbilidad en relación a la localización tumoral



### 5.1.4 Datos anatomopatológicos

En 259 pacientes el tumor era moderadamente diferenciado.

El diámetro tumoral máximo osciló entre 0,6 y 10,5 cm, media de 2,04 cm. En 304 pacientes el tamaño tumoral era superior a los 2 cm de diámetro mayor.

En 82, 99 y 65 pacientes, existía invasión vascular, linfática y perineural, respectivamente.

Hubo perforación del recto, tumoral o yuxtatumoral en 23 pacientes.

Los MRD y MRC estaban afectados en 5 y 43 pacientes, respectivamente.

La CMR del mesorrecto fue satisfactoria en 334 de las piezas quirúrgicas reseçadas.

En 167 pacientes se administró neoadyuvancia. En 21 pacientes de ellos hubo remisión completa del tumor.

En la Tabla 28 reflejamos el número y porcentaje de pacientes según las variables anatomopatológicas.

Tabla 28. Distribución de los pacientes según las variables anatomopatológicas

Variables	n	%
<b>Grado histológico</b>		
G1. Bien diferenciado	77	17.3
G2. Moderadamente diferenciado	259	58.2
G3. Pobremente diferenciado	68	15.3
Pérdidas	41	9.2
<b>Tamaño</b>		
≤ 2 cm	107	24.1
> 2 cm	304	68.3
Pérdidas	34	7.6
<b>Invasión vascular</b>		
Sí	82	18.4
No	363	81.6
<b>Invasión linfática</b>		
Sí	99	22.2
No	346	77.8
<b>Invasión perineural</b>		
Sí	65	14.6
No	380	85.4
<b>Perforación</b>		
Sí	23	5.2
No	422	94.8
<b>MRD+</b>		
Sí	5	1.1
No	439	98.7
Pérdidas	1	0.2
<b>MRC+</b>		
Sí	43	9.7
no	402	90.3
<b>CMR</b>		
Satisfactoria	334	75.1
Parcialmente íntegro	90	20.2
Insatisfactoria	21	4.7
<b>Remisión completa tras neoadyuvancia</b>		
Sí	21	12.6
No	146	87.4

En la Tabla 29 se muestran las características anatomopatológicas según la localización tumoral.

Tabla 29. Variables anatomopatológicas y localización tumoral

Variables	R. Inferior		R. Medio		R. Superior		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Grado histológico								
G1	21	14.8	31	17.7	25	19.5	77	17.3
G2	80	56.3	101	57.8	78	60.9	259	58.2
G3	26	18.3	26	14.9	16	12.5	68	15.3
Pérdidas	15	10.6	17	9.7	9	7.1	41	9.2
Tamaño								
≤2 cm	40	28.2	48	27.4	19	14.8	107	24.1
> 2 cm	91	64.1	114	65.1	99	77.3	304	68.3
Pérdidas	11	7.7	13	7.4	10	7.8	34	7.6
Invasión vascular								
Sí	23	16.2	31	17.7	28	21.9	82	18.4
Invasión linfática								
Sí	29	20.4	33	18.9	37	28.9	99	22.2
Invasión perineural								
Sí	24	16.9	23	13.1	18	14.1	65	14.6
Perforación								
Sí	12	8.5	9	5.1	2	1.6	23	5.2
MRD+								
Sí	2	1.4	2	1.1	1	0.8	5	1.1
MRC +								
Sí	23	16.2	10	5.7	10	7.8	43	9.7
CMR								
Satisfactoria	93	65.5	137	78.3	104	81.2	334	75.1
P. satisfactorio	38	26.8	34	19.4	18	14.1	90	20.2
Insatisfactoria	11	7.7	4	2.3	6	4.7	21	4.7
Remisión completa tras neoaduvancia								
Sí	10	13.3	8	10.9	3	15.8	21	12.6

***Número de ganglios linfáticos examinados (NGE)***

En 205 pacientes se identificaron < 12 ganglios linfáticos (46.1%) y en 240 pacientes  $\geq$  12 ganglios (53,9%).

La media del NGE fue de 13.1. Esta media fue significativamente superior en los pacientes que no recibieron neoadyuvancia (14.5 vs 10.6,  $p=0.001$ ).

De los 167 pacientes que recibieron neoadyuvancia, en 103 se examinaron < 12 ganglios linfáticos (61.7%) y en 64  $\geq$  12 (38,3%) ( $p<0.001$ ).

De los 278 pacientes que no recibieron neoadyuvancia, en 102 (36.7%) se examinaron < de 12 ganglios linfáticos y 176 (63.3%)  $\geq$  12 (63,3%), ( $p<0,001$ ) (Tabla 30).

Tabla 30. Distribución de pacientes según el número de ganglios analizados con y sin neoadyuvancia.

Nº Ganglios	Sí		No		Total	
	n	%	n	%	n	%
<12 Número Porcentaje	103	61.7	102	36.7	205	46.1
$\geq$ 12 Número Porcentaje	64	38.3	176	63.3	240	53.9

El número de ganglios linfáticos examinados varió según la localización tumoral, siendo las diferencias significativas tanto en el recto inferior ( $p=0,036$ ), como el recto medio ( $p=0.001$ ) o superior ( $p=0.038$ ) (Tablas 31 a,b,c).

Tablas 31 (a, b, c). Número de ganglios recopilados según localización tumoral con y sin neoadyuvancia

a) RECTO INFERIOR.

Nº Ganglios	Si	No	Total
<12	50	33	83
≥12	25	34	59
Total	75	67	142

b) RECTO MEDIO.

Nº Ganglios	Si	No	Total
<12	42	33	75
≥12	31	69	100
Total	73	102	175

c) RECTO SUPERIOR.

Nº Ganglios	Si	No	Total
<12	11	37	48
≥12	8	72	80
Total	19	119	128

***Estadificación p/ypN***

En 154 piezas quirúrgicas resecaadas había afectación ganglionar.

El porcentaje de pacientes con estadificación p/ypN1-2 fue muy similar independientemente de la localización tumoral ( $p=0.068$ ) (Tabla 32).

Tabla 32. Estadio p/ypN según localización tumoral

	p/ypN0		p/ypN1-2		Total
	n	%	n	%	
Recto					
Inferior	96	67.6	46	32.4	142
Medio	117	66.8	58	33.1	175
Superior	78	61.0	50	39.1	128
Total	291	65.4	154	34.6	445

A medida que el NGE era mayor, se incrementaba el porcentaje de ganglios afectados (Tabla 33). Este incremento se realizaba preferentemente a expensas del NGE de pacientes que no habían recibido QRT preoperatoria (Tabla 34).

Tabla 33. Relación NGE y N+

NGE	n	p/ypN1-2	%
0-4	40	10	25.0
5-7	58	17	29.3
8-11	107	27	25.2
12-15	100	35	35.0
16-20	77	34	44.2
>20	63	31	49.2
Total	445	154	34.6

Tabla 34. Relación de NGE en pacientes con y sin neoadyuvancia

	QRT			No QRT		
	n	N+	%	n	N+	%
0-4	19	7	36.8	21	3	14.3
5-7	28	11	39.3	30	6	20.0
8-11	56	12	21.4	51	15	29.4
12-15	35	6	17.1	65	29	44.6
16-20	17	4	23.5	60	30	50.0
> 20	12	5	41.7	51	26	51.0
Total	167	45	26.9	278	109	39.2



En 167 pacientes que recibieron neoadyuvancia, 122 tenían estadio ypN0, 27 estadio p/ypN1 y 18 estadio ypN2 ( $p < 0.001$ ).

En los 278 pacientes que no recibieron neoadyuvancia, 169 tenían estadio pN0, 61 estadio pN1 y 48 estadio pN2 ( $p = 0.028$ ) (Tabla 35).

Tabla 35. Distribución de pacientes según el estadio p/ypN, con y sin neoadyuvancia

Estad. p/ypN	QRT		No QRT		Total	
	n	%	n	%	n	%
N0	122	73.1	169	60.8	291	65.4
N1	27	16.2	61	21.9	88	19.8
N2	18	10.7	48	17.3	66	14.8

El porcentaje de ganglios linfáticos afectados en los pacientes que no recibieron neoadyuvancia fue significativamente superior cuando se analizaron  $\geq 12$  ganglios 48.3% vs 23.5%), ( $p < 0.001$ ) (Tabla 36).

Tabla 36. Distribución de pacientes sin Neoadyuvancia: NGE y estadificación p/ypN

NGL	p/ypN0		p/ypN1-2		Total	
	n	%	n	%	n	%
<12	78	76.5	24	23.5	102	36.7
$\geq 12$	91	51.7	85	48.3	176	63.3
Total	169	60.8	109	39.2	278	100.0

El porcentaje de ganglios linfáticos afectados en los pacientes que recibieron neoadyuvancia fue menor cuando se examinaron  $\geq 12$  ganglios (23.4% vs 29.1%,  $p = 0.304$ ) (Tabla 37).

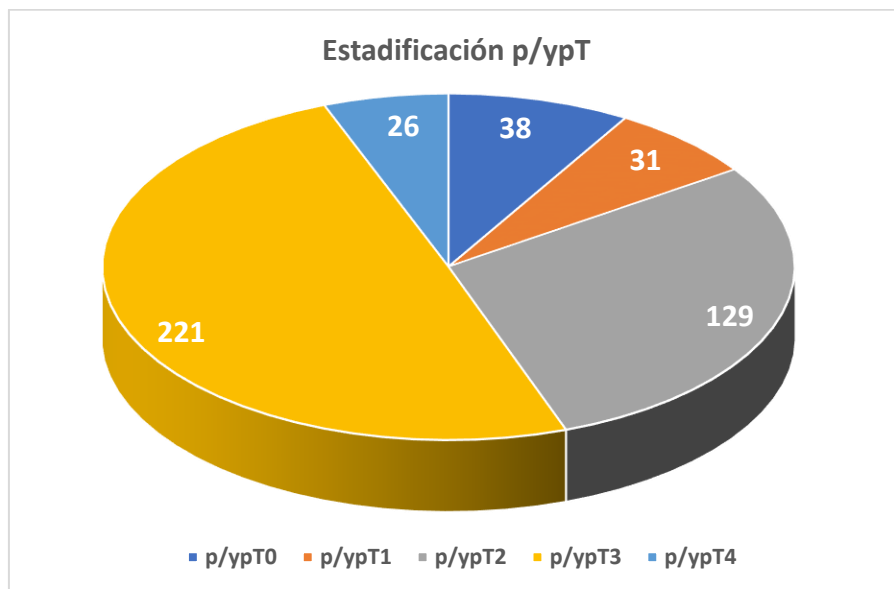
Tabla 37. Distribución de pacientes tras neoadyuvancia: NGE y estadificación p/ypN

NGL	p/ypN0		p/ypN1-2		Total	
	n	%	n	%	n	%
<12	73	70.9	30	29.1	103	61.7
≥12	49	76.6	15	23.4	64	38.3
Total	122	73.1	45	26.9	167	100.0

### Estadificación p/ypT

Según el estadio p/ypT, 38 pacientes eran p/ypT0 (8.5%), 31 estadio p/ypT1 (7.0%), 129 estadio p/ypT2 (29.0%), 221 estadio p/ypT3 (49.7%) y 26 estadio p/ypT4 (5.8%) (Figura 13).

Figura 13. Distribución de pacientes por estadio p/ypT



En los pacientes con localización tumoral en el recto inferior fueron más frecuentes las estadificaciones p/ypT0, p/ypT2 y p/ypT4 mientras que la estadificación p/ypT1 lo fue en pacientes con localización en el tercio medio y la estadificación p/ypT3 en pacientes con localización en el recto superior (Tabla 38).

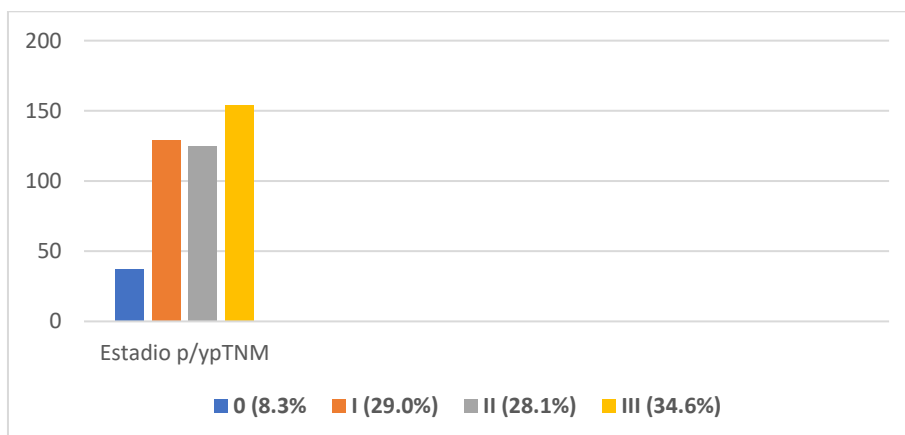
Tabla 38. Estadio p/ypT según localización tumoral

	p/ypT0		p/ypT1		p/ypT2		p/ypT3		p/ypT4		Total
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Recto Inferior	15	10.6	8	5.6	48	33.8	58	40.8	11	7.7	142
Recto Medio	14	8.0	18	10.3	52	29.7	85	48.6	6	3.4	175
Recto Superior	9	7.0	5	3.9	29	22.7	76	59.3	9	7.0	128
Total	38	8.5	31	7.0	129	29.0	221	49.7	26	5.8	445

### *Estadio TNM*

Según los estadios p/ypTNM, 37 pacientes eran estadio 0, 129 estadio I, 125 estadio II y 154 estadio III (Figura 14).

Figura 14. Distribución de pacientes según estadio p/ypTNM



Los estadios II y III fueron más frecuentes en pacientes con tumores localizados en el recto superior y los 0 y I tuvieron mayor incidencia en pacientes con tumores del tercio inferior y medio respectivamente ( $p=0.131$ ) (Tabla 37).

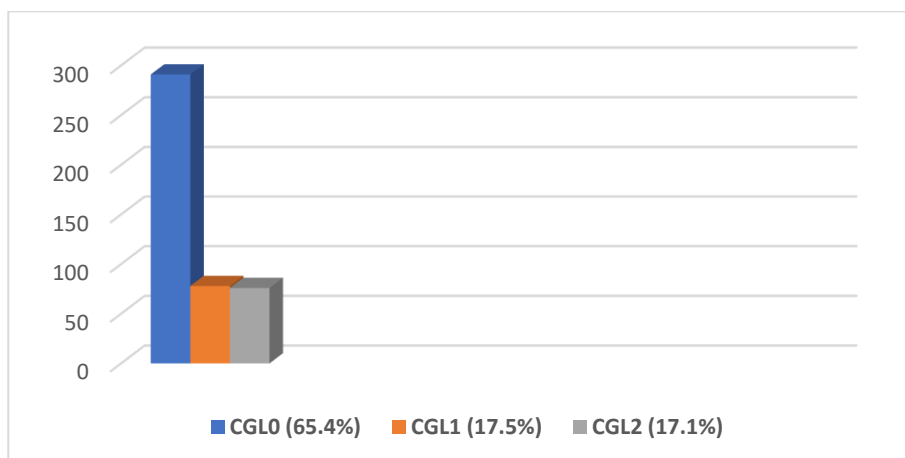
Tabla 37. Estadio según localización tumoral

	Estadio 0		Estadio I		Estadio II		Estadio III		Total
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Recto Inferior	15	10.6	46	32.4	35	24.6	46	32.4	142
Recto Medio	14	8.0	57	32.6	46	26.3	58	33.1	175
Recto Superior	8	6.3	26	20.3	44	34.4	50	39.1	128
Total	37	8.3	129	29.0	125	28.1	154	34.6	445

### *COCIENTE DE GANGLIOS LINFÁTICOS (CGL)*

Según el CGL, 291 pacientes (65.4%) tenían un CGL igual a 0 (CGL0), 78 (17.5%) entre  $> 0$  y  $\leq 0.238$  (CGL1) y 76 (17.1%) mayor a 0.238 (CGL2) (Figura 15).

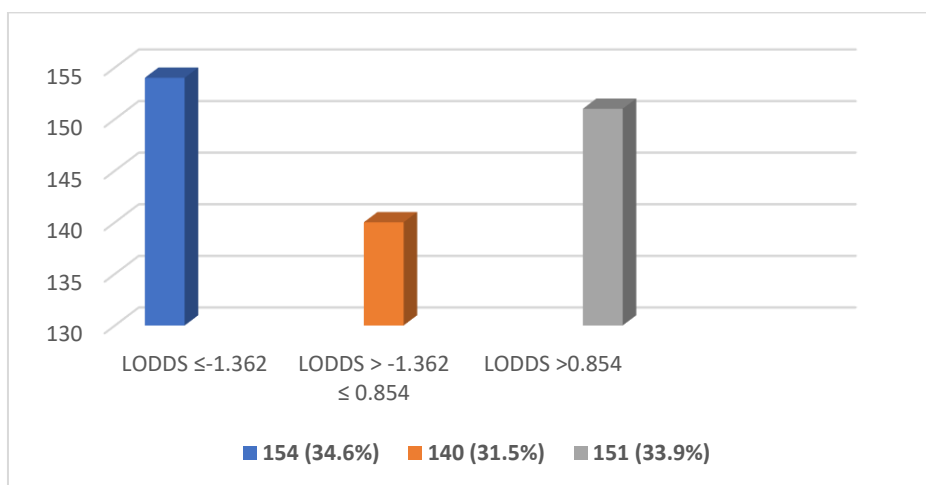
Figura 15. Distribución de pacientes según CGL



### ***LOGARITMO DE PROBABILIDADES DE GANGLIOS POSITIVOS (LODDS)***

Según el LODDS, 154 pacientes (34.6%) a tenían un LODDS  $\leq -1.362$  (LODDS 0), 140 (31.5%) entre  $> -1.362$  y  $\leq 0.854$  (LODDS 1) y 151 (33.9%) mayor a 0.854 (LODDS 2) (Figura 16)

Figura 16. Distribución de pacientes según LODDS



En la Tabla 38 se muestra el número y porcentaje de pacientes según el punto de corte de 12 ganglios linfáticos del NGE y los sistemas de estadificación ganglionar p/ypN, p/ypT, estadios TNM, CGL y LODDS.

Tabla 38. Distribución de pacientes según NGE y sistemas de estadificación.

	n	%
NGE		
<12	205	46.1
≥12	240	53.9
p/ypN		
N0	291	65.4
N1	88	19.8
N2	66	14.8.
p/ypT		
T0	38	8.5
T1	31	7.0
T2	129	29.0
T3	221	49.7
T4	26	5.8
Estadio TNM		
0	37	8.3
I	129	29.0
II	125	28.1
III	154	34.6
CGL		
0	289	64.9
1	79	17.8
2	77	17.3
LODDS		
0	154	34.6
1	140	31.5
2	151	33.9

### 5.1.5 Datos de seguimiento

#### **MORTALIDAD**

La tasa de mortalidad global de la serie, a 5 años, fue 26.1%. En 102 pacientes la causa fue atribuible al propio tumor y en 14 la muerte fue motivada por otras causas, de origen no tumoral en 10 pacientes y por otro tumor primario en 4 (próstata, pulmón, endometrio, laringe) (Tabla 39).

Tabla 39. Distribución de pacientes según mortalidad

	n	%
Total	445	100
Mortalidad global		
Sí	116	26.1
Mortalidad por cáncer		
Sí	102	23.9
Mortalidad por otras causas		
Sí	14	3.1
* <i>No tumoral</i>	10	2.2
* <i>Otro tumor primario</i>	4	0.9%

#### **RECURRENCIA**

##### **Recurrencia locorregional y a distancia**

Tras un seguimiento medio de 93.7 meses, (6.1-159.2), el 35.7% de los pacientes presentaron recurrencia.

En 53 pacientes la recurrencia fue locorregional y en 106 a distancia (Tabla 40).

Tabla 40. Distribución de pacientes según recurrencia

	n	%
	445	100
Recurrencia global Sí	159	35.7
Recurrencia locorregional Sí	53	11.9
Recurrencia a distancia Sí	106	23.8

La localización más frecuente de la RLR fue la anastomosis (30.2%) y la región presacra con afectación del hueso sacro (30.2%) (Tabla 41).

Tabla 41. Recurrencia locorregional. Localización.

	n	%
	445	100
<b>RLR</b> Sí	53	11.9
<b>Localización</b>		
<i>Anastomosis</i>	16	30.2
<i>Muñon rectal</i>	3	5.7
<i>Presacra</i>	16	30.2
<i>Órganos pélvicos</i>	15	28.3
<i>Fosa isquiorrectal</i>	1	1.9
<i>Incisión(trócar)</i>	1	1.9
<i>Labio mayor</i>	1	1.9

El pulmón fue la localización más frecuente de la RD (44.3%). En 27pacientes (25.5%) la RD afectaba a más de un órgano (Tabla 42).



Tabla 42. Recurrencia a distancia. Localización.

RD	2ª localización	3ª localización	4ª localización	n	%
<b>Sí</b>					
Pulmón	hígado	cerebro	suprarrenal	106	23.8
Pulmón	hueso	cerebro	páncreas	47	44.3
Pulmón	cerebro	cerebro	retroperitoneo	13	12.4
Pulmón	carcinomatosis	endometrio		2	1.8
Pulmón	hígado			2	1.8
Pulmón	hígado			1	0.9
Pulmón	hígado			1	0.9
Pulmón	hígado			1	0.9
Pulmón	peritoneo			1	0.9
Hígado	cerebro			2	1.8
Hígado	mesenterio			27	25.5
Hígado				1	0.9
Cerebro				1	0.9
Carcinomatosis				4	3.8
Paraortica				1	0.9
Hueso				1	0.9
<b>No recurrencia a distancia</b>				2	1.8
				339	76.2

## **SUPERVIVENCIA**

### ***Supervivencia global.***

La SG a los 5 años fue del 73.7%. La mediana de tiempo de SG fue de 115.38 meses, IC 95%: 102.39 -128.37 (Figuras 17, 18).

Figura 17. SG al final del seguimiento (Kaplan-Meier), IC 95%.

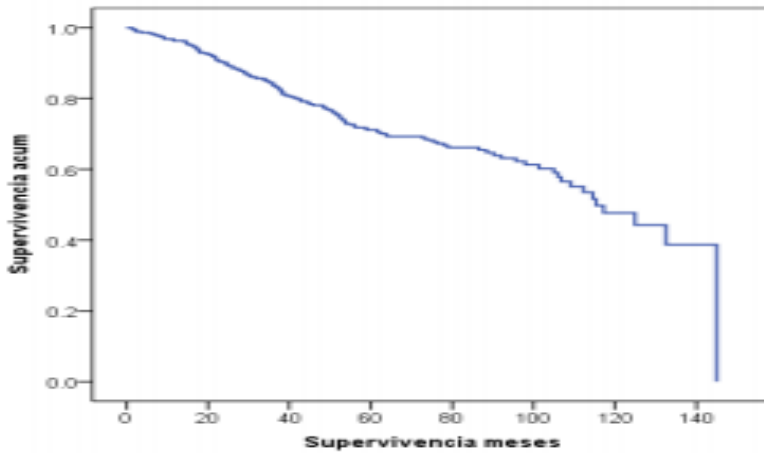
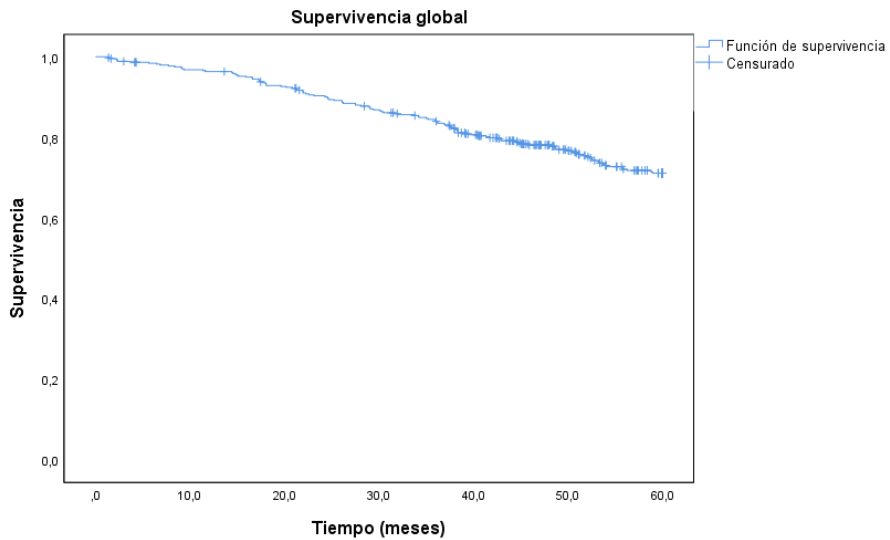


Figura 18. SG a los 5 años.



En la tabla 43 se refleja la SG según el tiempo de seguimiento en meses.

Tabla 43. Porcentajes de SG según tiempo de seguimiento

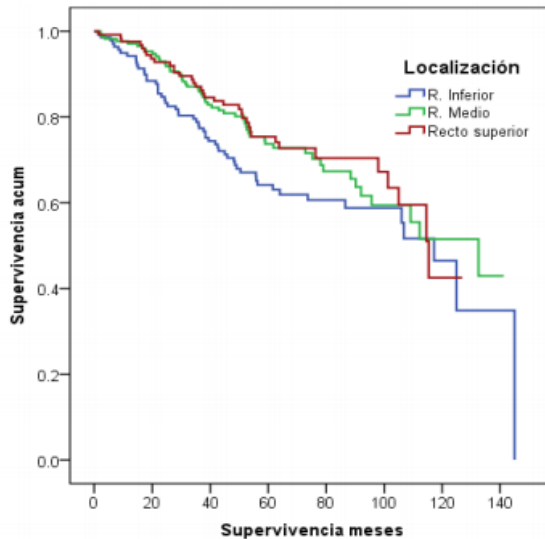
Meses	%
6 meses	98.4
12 meses	96.3
24 meses	90.3
36 meses	84.0
48 meses	78.1
60 meses	73.7

No se encontraron diferencias con significación estadística entre los porcentajes de SG de los pacientes según la localización tumoral ( $p=0,134$ ) (Tabla 44), (Figura 19)

Tabla 44. Porcentajes de SG según localización tumoral

Meses	Recto inferior (%)	Recto medio (%)	Recto superior (%)
6	97.9	98.3	99.2
12	94.2	97.1	97.6
24	84.8	93.0	92.8
36	78.1	86.5	87.1
48	69.6	80.1	81.8
60	64.2	73.7	75.4

Figura 19. SG (Kaplan-Meier) IC 95%, según localización tumoral



### *Supervivencia libre de enfermedad*

La SLE, a los 5 años, fue de 62.5%. La mediana de tiempo de SLE fue de 106.02 meses, IC95%: 92,74-119.30 (Figuras 20, 21)

Figura 20. SLE al final del seguimiento (Kaplan-Meier) IC 95%.

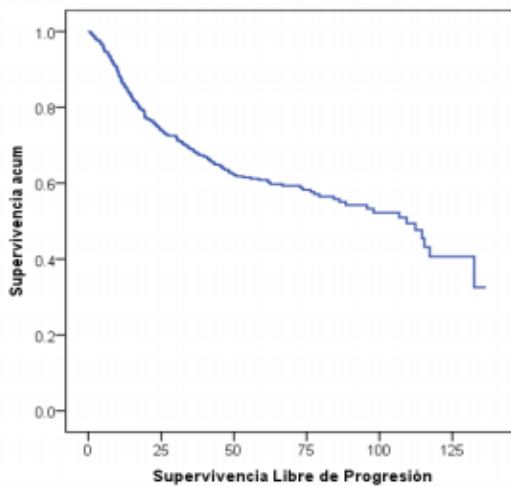
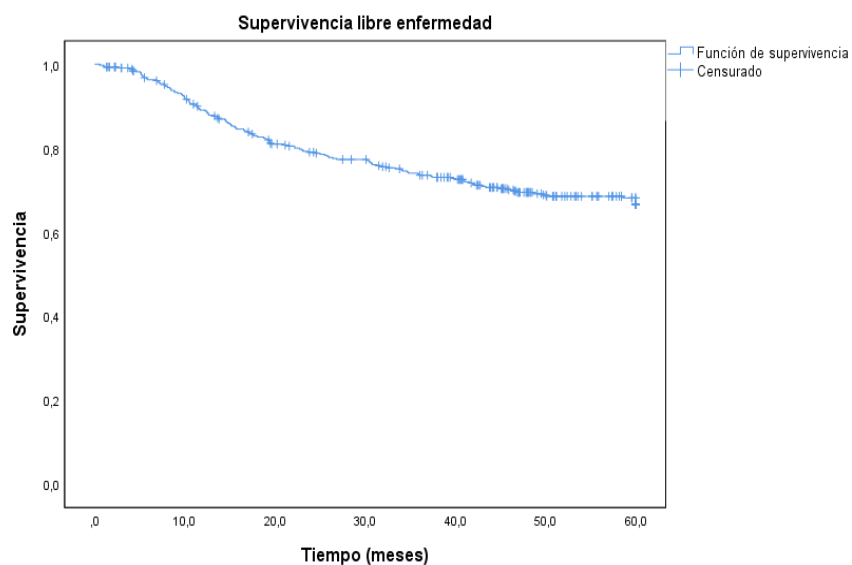


Figura 21. SLE a los 5 años.



En la Tabla 45 se refleja la SLG según el tiempo de seguimiento en meses.

Tabla 45. Porcentajes de SLE según tiempo de seguimiento

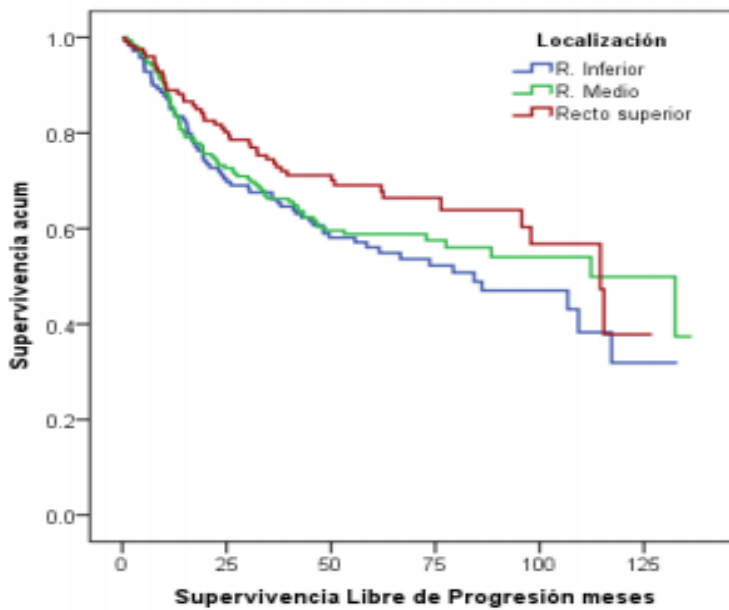
Supervivencia en meses	Porcentaje
6 meses	94.6
12 meses	86.3
24 meses	74.9
36 meses	68.8
48 meses	63.6
60 meses	62.5

No se encontraron diferencias con significación estadística entre los porcentajes de SG de los pacientes según la localización tumoral (Tabla 46), (Figura 22).

Tabla 46. Porcentajes de SLE según tiempo de seguimiento y localización tumoral

Meses	Recto inferior (%)	Recto medio (%)	Recto superior (%)
6	92.9	94.8	96.1
12	85.0	85.5	89.0
24	70.5	73.3	81.0
36	66.1	66.2	73.7
48	59.8	59.6	70.1
60	56.1	58.5	69.9

Figura 22 - SLE (Kaplan-Meier), IC 95%, según localización tumoral.



## 5.2 ANÁLISIS UNIVARIANTE

### 5.2.1 Factores de riesgo para la recurrencia local y recurrencia a distancia.

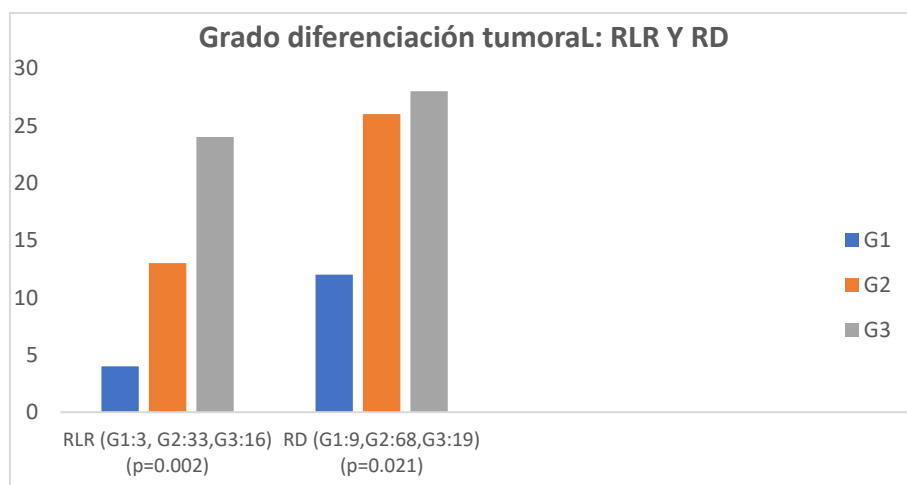
Las variables demográficas, quirúrgicas e histopatológicas fueron sometidas a un análisis univariante con la finalidad de conocer la relación pronóstica de las mismas con la aparición de RLR y RD.

Hemos comprobado la existencia de 3 variables comunes que se relacionaban con la RLR y la RD: Grado de diferenciación, perforación rectal y MRC afectado.

#### Factores comunes relacionados con RLR y RD

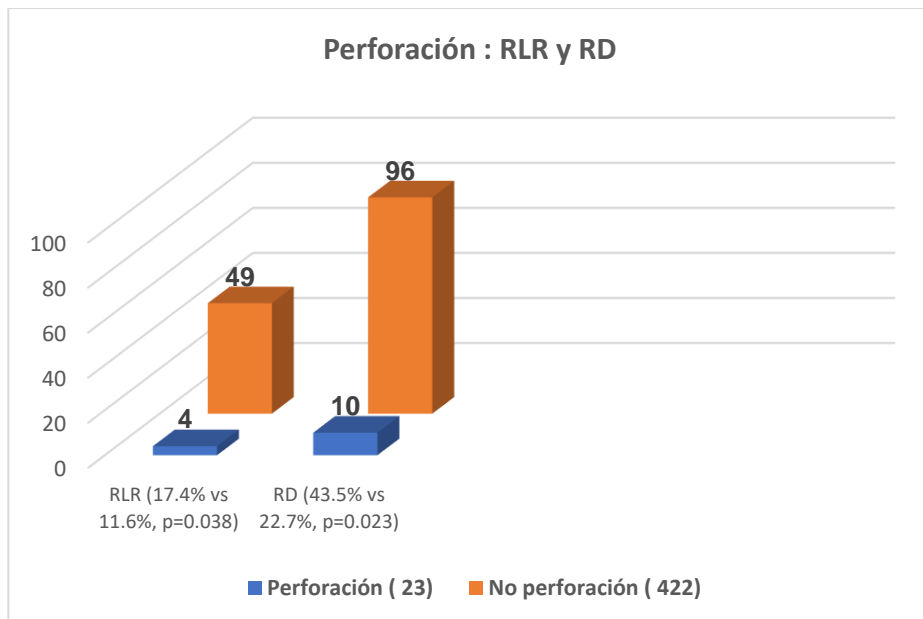
Los pacientes con tumores pobremente diferenciados tuvieron una incidencia significativamente más alta de RLR y RD que los bien o moderadamente diferenciados, 23.5%, 3.9%, 12.7%, respectivamente ( $p=0.002$ ) y 27.9%, 11.7%, 26.3%, respectivamente ( $p=0.021$ ) (Figura 23)

Figura 23. Incidencia de RLR y RD según Grado Diferenciación Tumoral



Los pacientes con perforación rectal intraoperatoria tuvieron un porcentaje de RLR y RD significativamente superior a la de los pacientes sin perforación, 17.4% vs 11.6% ( $p=0.038$ ) y 43.5% vs 22.7% ( $p=0.023$ ), respectivamente (Figura 24).

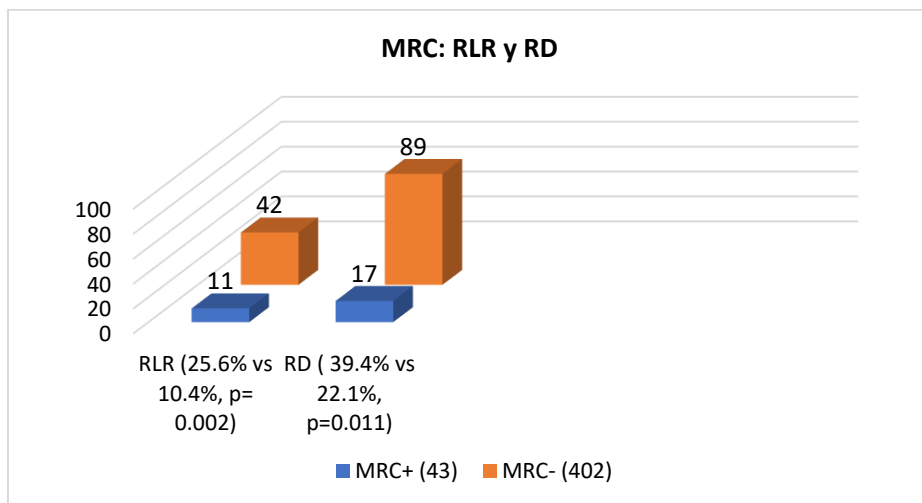
Figura 24. Incidencia de RLR y RD según perforación rectal



La incidencia de RLR y RD fue significativamente superior en los pacientes con MRC afectado por el tumor: 25.6% vs 10.4% ( $p=0.002$ ) y 39.5% vs 22.1% ( $p=0.011$ ), respectivamente (Figura 25).



Figura 25. Incidencia de RLR y RD según MRC



### Factores relacionados con la RLR

Se han identificado otras 3 variables que se relacionaban, con significación estadística, en la incidencia de RLR: localización tumoral, ETM y necesidad de transfusión peroperatoria.

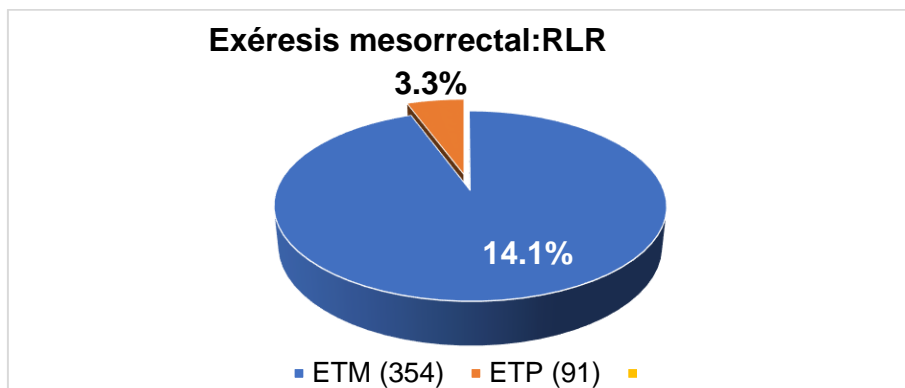
El índice de RLR fue superior en los pacientes con tumores del recto inferior (16.2%) que en los localizados en el recto medio (13.1%) o en el recto superior (5.5%) ( $p= 0,020$ ) (Tabla 47).

Tabla 47. Distribución de pacientes con RLR según localización tumoral

Recto	n	%
Inferior	23	16.2
Medio	23	13.1
Superior	7	5.5
Total	53	11.9

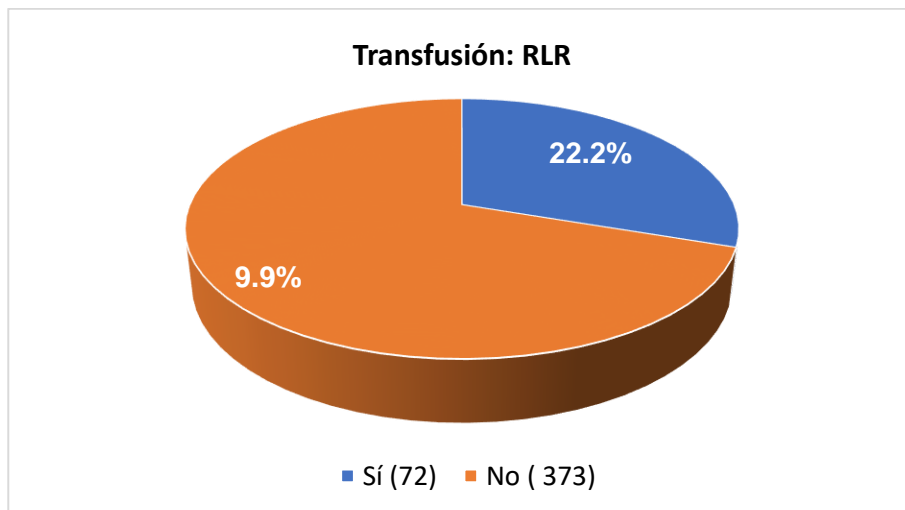
El porcentaje de RLR en los pacientes con ETM fue significativamente superior que cuando se realizó EMP, 50 (14.1%) vs 3 (3.3%),  $p=0.004$  (Figura 26).

Figura 26. Incidencia de RLR según exéresis mesorrectal



La incidencia de RLR en los pacientes que precisaron transfusión per o postoperatoria fue de 22.2%, significativamente superior a la que tuvieron los pacientes que no la precisaron (9.9%) ( $p=0.003$ ), (Figura 27).

Figura 27. Incidencia de RLR según necesidad de transfusión

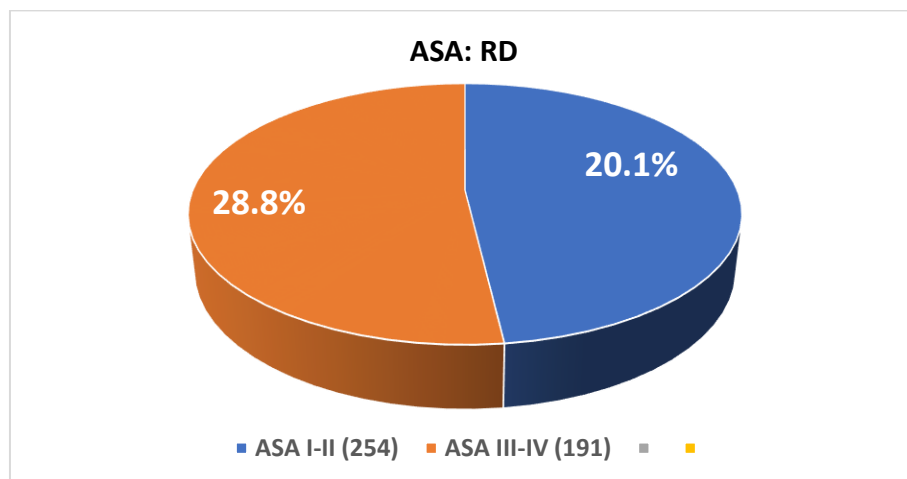


### Factores relacionados con la RD

Se han identificado 8 variables que se relacionaban, con significación estadística, en la incidencia de RD: ASA, invasión vascular, invasión linfática, invasión neural, ganglios linfáticos afectados, estadificación N, estadificación T y estadio tumoral.

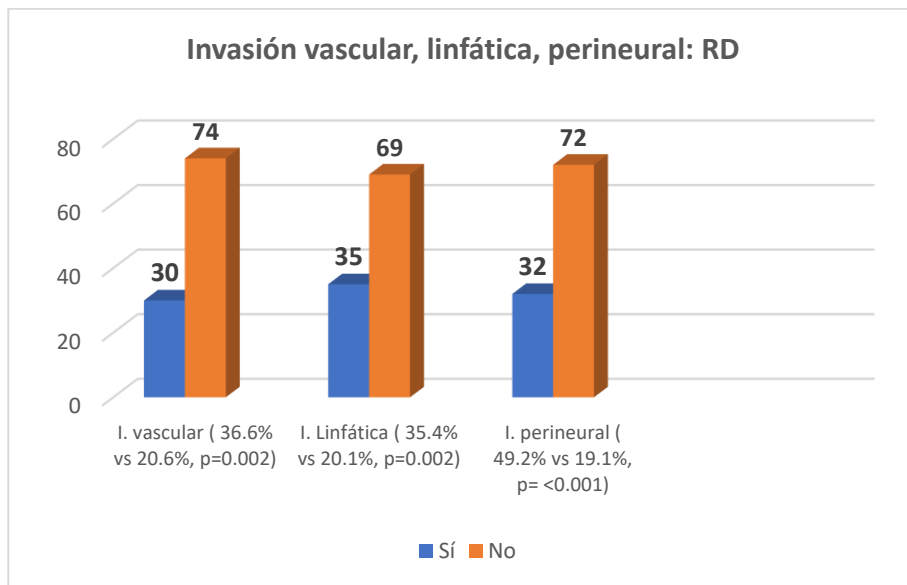
El porcentaje de RD fue significativamente superior en los pacientes clasificados ASA III-IV 55 (28.8%) vs 51 (20.1%),  $p=0.033$  (Figura 28).

Figura 28. RD según clasificación ASA



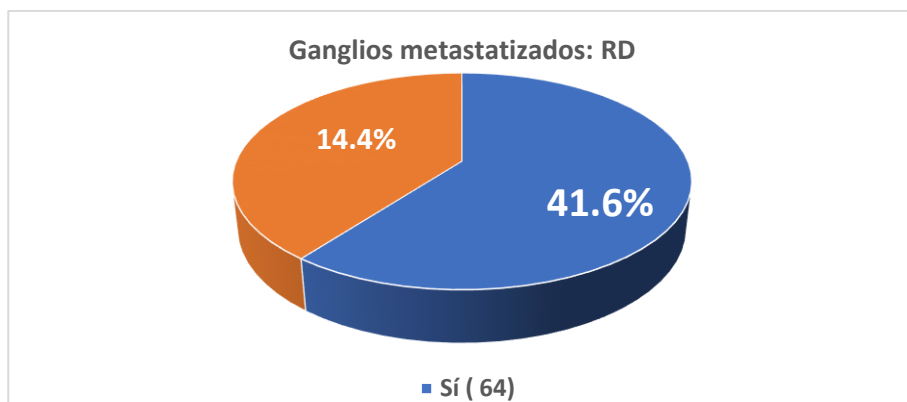
Los pacientes con infiltración vascular, linfática o neural presentaron RD en el 36.6%, 35.4% y 49.2% de los casos en comparación al 20.6%, 20.1% y 19.1% de los que no tenían infiltración ( $p=0.002$ ,  $p=0.002$ ,  $p<0.001$ , respectivamente) (Figura 29).

Figura 29. RD según invasión vascular, linfática y neural



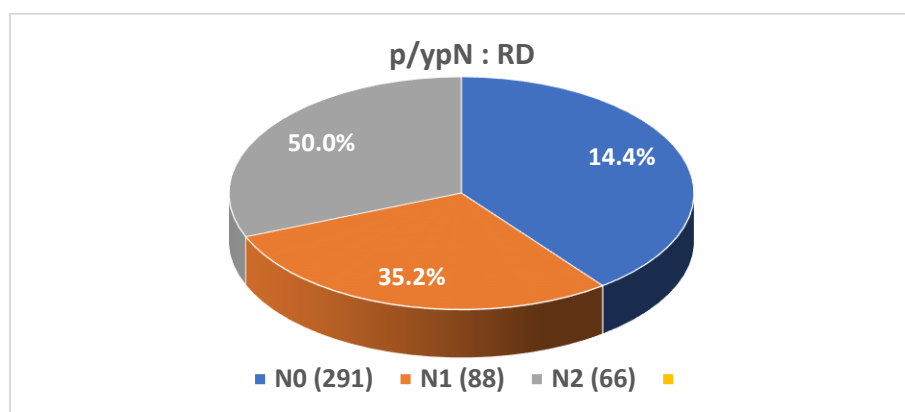
Se diagnosticó RD en 64 (41.6%) de los 154 pacientes con afectación ganglionar metastásica y en 42 (14.4%) de los 291 sin afectación (p<0.001) (Figura 30).

Figura 30. RD según metástasis ganglionar



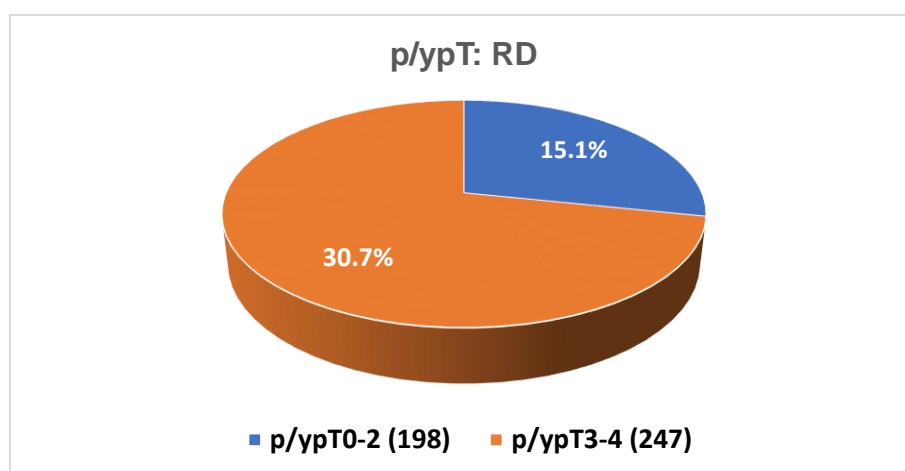
Según la estadificación p/ypN, 42 (14.4%), 31 (35.2%) y 33 (50.0%) de 291, 88 y 66 pacientes clasificados como p/ypN0, p/ypN1 y p/ypN2 respectivamente, presentaron RD ( $p < 0.001$ ) (Figura 31).

Figura 31. RD según estadificación p/ypN.



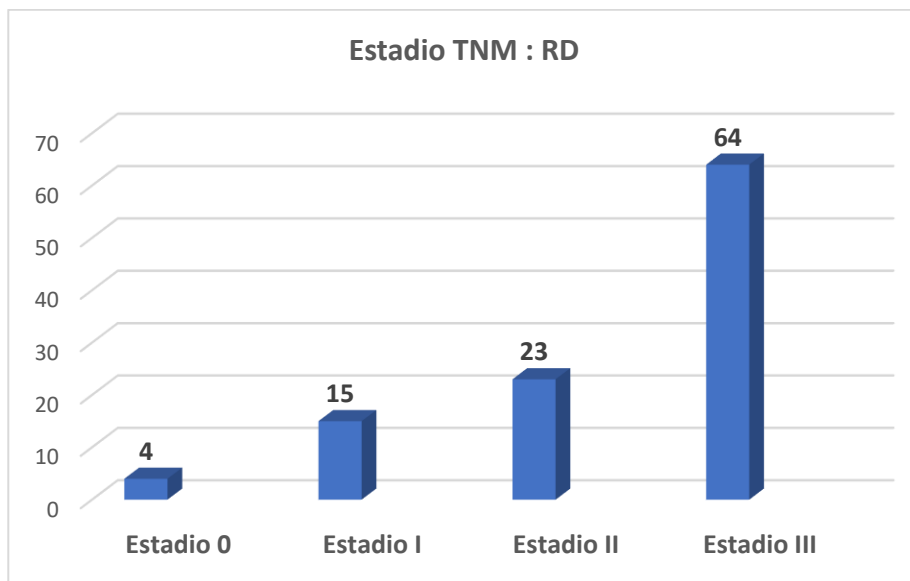
De los 198 pacientes en estadio p/ypT0, p/ypT1 y p/ypT2, 30 (15.1%) presentaron RD y de los 247 en estadio p/ypT3 y p/ypT4, 76 (30.7%) ( $p < 0.001$ ) (Figura 32).

Figura 32. Incidencia de RD según estadificación p/ypT



De los 37 pacientes en estadio 0, 129 estadio I, 125 estadio II y 154 estadio III, 4 (10.8%), 15 (11.6%), 23 (18.4%) y 64 (41.6%) presentaron RD, respectivamente ( $p < 0.001$ ) (Figura 33).

Figura 33. RD según estadio TNM



En las Tablas 41 a,b,c se muestran el análisis univariado de las distintas variables analizadas y su relación pronóstica con la RLR y la RD.

Tabla 41 a). Análisis univariado de factores pronósticos de RLR y RD. Variables demográficas y preoperatorias.

Variables	N	RLR		RD	
		n (%)	Valor p	n (%)	Valor p
<b>Sexo</b>					
Hombre	262	31 (11.8)	0.952	59 (22.5)	0.441
Mujer	183	22 (12.0)		47 (25.7)	
<b>Edad</b>					
≤ 70 años	235	23 (9.8)	0.144	57 (24.3)	0.820
> 70 años	210	30 (14.3)		49 (23.3)	
<b>Localización Inferior</b>					
Medio	142	23 (16.2)	0.020	35 (24.6)	0.593
Superior	175	23 (13.1)		44 (25.1)	
	128	7 (5.5)		27 (21.1)	
<b>ASA</b>					
I-II	254	24 (9.4)	0.065	51 (20.1)	0.033
III-IV	191	29 (15.2)		55 (28.8)	
<b>CEA</b>					
≤5	306	39 (12.7)	0.559	67 (21.9)	0.213
>5	104	11 (10.9)		29 (27.9)	
<b>Neoadyuvancia</b>					
Sí	167	21 (12.6)	0.839	37 (22.2)	0.718
No	278	32 (11.5)		69 (24.8)	

Tabla 41 b). Análisis univariado de factores relacionados con la RLR y RD.  
Variables quirúrgicas

Variables	N	RLR		RD	
		n (%)	Valor p	n (%)	Valor p
<b>Vía acceso</b>					
Laparoscopia	102	8 (7.8)	0.347	18 (17.6)	0.188
Conversión	43	6 (14.0)		13 (30.2)	
Abierta	300	39 (13.0)		75 (25.0)	
<b>Cirujano</b>					
1	68	8 (11.8)	1	19(27,9%)	0.551
2	89	11 (12.4)		25(28,1%)	
3	64	8 (12.5)		17(26,6%)	
4	63	7 (1.1)		12(19,1%)	
5	67	8 (11.9)		12(17,9%)	
6	94	11 (11.7)		21(22,3%)	
<b>Técnica</b>					
RA	307	30 (9.8)	0.090	71 (23.1)	0.545
AAP	103	16 (15.5)		24 (23.3)	
Hartmann	35	7 (20.0)		11 (31.4)	
<b>Preservación esfínter</b>					
Sí	342	37 (10.8)	0.195	82 (24.0)	0.888
No	103	16 (15.5)		24 (23.3)	
<b>Resección órganos</b>					
Sí	42	6 (14.3)	0.617	7 (16.7)	0.253
No	403	47 (11.7)		99 (24.6)	
<b>E. mesorrecto</b>					
Total	354	50 (14.1)	0.004	86 (24.3)	0.644
Parcial	91	3 (3.3)		20 (22.0)	
<b>Anastomosis</b>					
Sí	307	30 (9.7)	0.092	71 (23.1)	0.828
No	138	23 (16.7)		35 (25.4)	
<b>Reservorio</b>					
Sí	90	6 (6.7)	0.086	21 (23.3)	0.903
No	355	47 (13.2)		85 (23.9)	



## 5. Resultados

		RLR		RD	
<b>Tiempo operatorio</b>					
> 120 minutos	45	5 (11.1)	0.717	9 (20.0)	0.803
120-180	229	25 (10.9)		54 (23.6)	
>180	170	23 (13.5)		42 (24.7)	
<b>Transfusión</b>					
Sí	72	16 (22.2)	0.003	20 (27.8)	0.389
No	373	37 (9.9)		86 (23.1)	
<b>Morbilidad</b>					
Sí	158	17 (10.8)	0.578	41 (25.9)	0.434
No	287	36 (12.5)		65 (22.6)	
<b>Dehiscencia</b>					
Sí	21	3 (14.3)	0.068	4 (19.0)	0.599
No	286	27 (9.4)		67 (23.4)	
<b>Absceso abdominal</b>					
Sí	18	2 (11.1)	0.746	5 (27.8)	0.444
No	427	51 (11.9)		101 (23.7)	
<b>Reintervención</b>					
Sí	40	3 (7.5)	0.454	7 (17.5)	0.325
No	405	50 (12.3)		99 (24.4)	

Tabla 41 c). Análisis univariado de factores relacionados con la RLR y RD. Variables anatomopatológicas.

Variables	N	RLR		RD	
		n (%)	Valor p	n (%)	Valor p
<b>Grado diferenciación</b>	77	3 (3.9)	0.002	9 (11.7)	0.021
G1	259	33 (12.7)		68 (26.3)	
G2	68	16 (23.5)		19 (27.9)	
G3					
<b>Tamaño</b>					
≤2 cm	107	13 (12.1)	0.925	22 (20.6)	0.354
>2 cm	304	38 (12.5)		76 (25.0)	
<b>Invasión vascular</b>					
Sí	82	9 (11.0)	0.754	30 (36.6)	0.002
No	360	44(12.2)		74 (20.6)	
<b>Invasión linfática</b>					
Sí	99	9 (9.1)	0.313	35 (35.4)	0.002
No	343	44 (12.8)		69 (20.1)	
<b>Invasión neural</b>					
Sí	65	7 (10.8)	0.743	32 (49.2)	<0.001
No	377	46 (12.2)		72 (19.1)	
<b>Perforación</b>					
Sí	23	4 (17.4)	0.038	10 (43.5)	0.023
No	422	49 (11.6)		96 (22.7)	
<b>NGE</b>					
< 12	205	32 (15.6)	0.072	53 (25.8)	0.467
≥ 12	240	21 (8.8)		53 (22.1)	
<b>MRC+</b>					
Sí	43	11 (25.6)	0.002	17 (39.5)	0.011
No	402	42 (10.4)		89 (22.1)	
<b>MRD +</b>					
Sí	5	0 (0.0)	1.000	0 (0.0)	0.596
No	439	53 (12.1)		106 (23.9)	

## 5. Resultados

	RLR			RD	
<b>CMR</b>					
Satisfactoria	334	37 (11.1)	0.643	75 (22.5)	0.286
Parcial	90	13 (14.4)		27 (30.0)	
Insatisfactoria	21	3 (14.3)		4 (19.0)	
<b>Remisión completa</b>					
Sí	21	1 (4.8)	0.693	3 (14.3)	0.241
No	146	13 (8.9)		34 (23.3)	
<b>Ganglios metastatizados</b>					
Sí	154	21 (13.6)	0.392	64 (41.6)	<0.001
No	291	32 (11.0)		42 (14.4)	
<b>p/yp T</b>					
T0-2	198	19 (9.6)	0.071	30 (15.2)	<0.001
T3-4	247	34 (13.7)		76 (30.8)	
<b>p/yp N</b>					
N0	291	32 (11.0)	0.631	42 (14.4)	<0.001
N1	88	11 (12.5)		31 (35.2)	
N2	66	10 (15.2)		33 (50.0)	
<b>Estadio TNM</b>					
0	37	2 (5.4)	0.320	4 (10.8)	<0.001
I	129	12 (9.3)		15 (11.6)	
II	125	18 (14.4)		23 (18.4)	
III	154	21 (13.6)		64 (41.6)	

### **5.2.2 Factores de riesgo para la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.**

#### Análisis de la SG

Se realizó un análisis univariado de las variables estudiadas con la finalidad de establecer una posible relación pronóstica entre ellas y la SG y SLE.

La localización tumoral en el recto medio y superior se asociaban significativamente a un incremento de la SG.

Una serie de parámetros se asociaban estadísticamente con una peor SG: edad  $\geq 70$  años; ASA II-III; vía de acceso laparotómica; intervención de Hartmann; existencia de anastomosis; la necesidad de transfusión sanguínea; morbilidad; Grados de diferenciación 2 y 3; un tamaño tumoral  $> 2$  cm; la existencia de invasión vascular, linfática o neural; perforación rectal; la existencia de ganglios metastatizados; estadificación p/ypN 1 y N2; un MRC +; la CMR insatisfactoria o parcialmente satisfactoria, estadificación p/ypT3-4 , estadio III, CGL 1-2 y LODDS 1-2.

En las Tabla 42 (1, 2, 3a, 3b) se muestran las variables analizadas y su relación con la SG.

Tabla 42.1). Datos demográficos y preoperatorios y SG

Variables	SG		HR (IC 95%)	Valor p
	n	%		
Sexo				
Mujer	183	77.6	Referencia	0.147
Hombre	262	70.9	1.33 (0.91-1.94)	
Edad				
<70 años	235	82.9	Referencia	<0,001
≥70 años	210	63.3	2.59 (1.76-3.79)	
Localización				
R. inferior	142	66.9	Referencia	0.046
R. medio	175	76.6	0.65 (0.43-0.99)	
R. superior	128	77.3	0,60 (0.38-0.96)	
ASA				
I - II	254	83,8	Referencia	<0.001
III - IV	191	60.2	3.00 (2.05-4.39)	
CEA				
≤5	306	75.8	Referencia	0.112
>5	104	68.3	1.40 (0.93-2,10)	
Neoadyuvancia				
No	278	73.9	Referencia	0.194
Sí	167	81.4	1.46 (0.83-2.57)	

Tabla 42. 2). Datos quirúrgicos y SG

Variables	SG 5 años		HR (IC 95%)	Valor p
	N	%		
Vía				
Laparoscopia	102	86.3	Referencia	0.005
Laparotomía	343	69.9	2.23 (1.27-3.91)	
Cirujano				
1	68	49(72,1%)	Referencia	0.372
2	89	58(65,2%)	1.29(0.73-2.29)	0.737
3	64	47(73,4%)	0.89 (0.46-1.72)	0.292
4	63	51(80,9%)	0.67 (0.32-1.39)	0.852
5	67	49(73,1%)	0.93 (0.48-1.81)	0.233
6	94	74(78,7%)	0.68 (0.36-1.27)	
Técnica				
R A	307	79.2	Referencia	0.036
AAP	103	70.9	1.59 (1.03-2.46)	<0.001
Hartmann	35	34.3	4.66 (2.88-7.54)	
Anastomosis				
No	138	61.5	Referencia	<0.001
Sí	307	78.9	2.22 (1.53-3,22)	
Reservorio				
Sí	90	78.9	0.73 (0.44-1.19)	0.206
No	355	72.4	Referencia	
Tiempo operatorio				
<120 minutos	45	64.4	Referencia	0.198
120-180	229	73.8	0.70 (0.40-1.21)	0.191
>180	170	75.9	0.86 (0.38-1.21)	
Transfusión				
Sí	72	58.3	2.20 (1.45-3.34)	<0.001
No	373	76.7	Referencia	
Morbilidad				
Sí	158	66.4	1.75 (1.21-2.52)	0.003
No	287	77.7	Referencia	
Dehiscencia				
Sí	21	80.9	0.73 (0.27-1.97)	0.532
No	286	79.0	Referencia	
Absceso abdominal				
Sí	18	69.6	1.30 (0.60-2.79)	0.503
No	427	73.9	Referencia	
Reintervención				
Sí	40	80.0	0.79 (0.38-1.62)	0.519
No	405	73.1	Referencia	

Tabla 42. 3a). Datos anatomopatológicos y SG

Variables		SG		
		%	HR (IC 95%)	p
Grado				
G1	77	85.7	Referencia	0.023
G2	259	71.0	2.08 (1.11-3.92)	0.005
G3	68	64.7	2.78 (1.36-5.67)	
Tamaño				
≤2 cm	107	86.9	Referencia	0.001
> 2cm	304	67.8	2.67 (1.52-4.67)	
Invasión vascular				
Sí	82	59.8	1.97 (1.31-2.94)	0.001
No	360	76.9	Referencia	
Invasión linfática				
Sí	99	61.6	1.96 (1.33-2.89)	0.001
No	343	77.2	Referencia	
Invasión neural				
Sí	65	53.8	2.31 (1,53-3,51)	<0.001
No	377	77.2	Referencia	
Perforación				
Sí	23	47.8	2.71 (1.49-4.93)	0.001
No	422	75.1	Referencia	
NGE				
<12	205	71.7	Referencia	0.705
≥12	240	75.4	0.93 (0.65-1.34)	
Ganglios metastatizados				
Sí	153	60,1	2.39 (1.66-3.44)	<0.001
No	292	80.8	Referencia	

Tabla 42. 3b). Datos anatomopatológicos y SG

Variables	SG		HR (IC 95%)	p
		%		
MRC+				
Sí	43	46.5	3.06 (1.94-4.83)	<0.001
No	403	76.6	Referencia	
MRD+				
Sí	5	80.0	0.70 (0.10-5.01)	0.722
No	439	73.8	Referencia	
CMR				
Satisfactoria	334	76.6	Referencia	0.040
Parcial	90	71.4	1.60 (1.12-3.67)	0.027
Insatisfactoria	21	63.3	1.92 (1.21-2.74)	
Remisión completa				
Sí	21	90.5	0.62 (0.14-2.64)	0.516
No	130	83.8	Referencia	
p/ypT				
pT0-2	198	83.3	Referencia	0,001
pT3-4	247	65.9	2.32 (1,71-3,61)	
p/ypN				
0	291	78,8	Referencia	0.002
1	88	60,7	2,04 (1.31-3.17)	<0.001
2	66	52,5	2.84 (1.82-4,44)	
Estadio				
0	37	91.9	Referencia	0.277
I	129	82.2	1.35 (0.78-2.34)	0.223
II	125	76.0	0.47 (0.14-1.58)	<0.001
III	154	60.4	2.57 (1.59-4.15)	
CGL				
CGL0	291	78.9	Referencia	0.004
CGL1	78	60.7	1.99 (1,25-3,16)	<0.001
CGL2	76	53.2	2.85 (1,86-4,38)	
LODDS				
LODDS 0	154	84.7	Referencia	0.009
LODDS 1	140	71.9	2.06 (1.20-3.54)	<0.001
LODDS 2	151	57.0	3.44 (2.09-5.66)	



### Análisis de la SLE

En el análisis univariado, dos variables se asociaron con significación estadística con el incremento de la SLE: la localización del tumor en el recto superior y la existencia de anastomosis.

Otras variables se relacionaron significativamente con una disminución de la SLE: edad  $\geq 70$  años; ASA III-IV; vía de acceso laparotómica; intervención de Hartmann; necesidad de transfusión sanguínea; morbilidad; grados de diferenciación 2 y 3; invasión vascular, linfática o neural; perforación rectal; existencia de ganglios metastatizados; MC+; CMR insatisfactoria; estadificación p/ypT3-4; p/ypN1 y p/ypN2, estadio III; CGL 1-2 y LODDS 1-2

En las Tablas 43. (1, 2, 3a, 3b) se muestran las variables con significación estadística en relación a la SLE.

Tabla 43.1. Datos demográficos y preoperatorios y SLE

Variables		SLE		
		%	HR (IC 95%)	Valor p
Sexo				
Mujer	183	65.6	Referencia 1.14 (0.83-1.56)	0.412
Hombre	262	60.3		
Edad				
<70 años	235	69.4	Referencia 1.62 (1.19-2.20)	0.002
$\geq 70$ años	210	54.7		
Localización				
Inferior	142	58.5	Referencia 0.94 (0.67-1.33) 0.64 (0.42-0.96)	0.746 0.033
Medio	175	60.0		
Superior	128	70.3		
ASA				
I - II	254	73.2	Referencia 2.37 (1.74-3.23)	<0.001
III - IV	191	48.1		
CEA				
$\leq 5$	306	64.7	Referencia 1.30 (0.92-1.85)	0.138
>5	104	57.7		
	35			
Neoadyuvancia				
No	278	59.7	Referencia 0.87 (0.43-1.68)	0.613
Sí	167	67.9		

Tabla 43. 2. Datos quirúrgicos y SLE

Variables	SLE		HR (IC 95%)	Valor p
	n	%		
Vía				
Laparoscopia	102	73.5	Referencia	0.029
Laparotomía	343	59.2	1.59 (1.05-2.41)	
Cirujano				
1	68	41(60,3%)	Referencia	0.673
2	89	50(56,2%)	1.11(0.88-1.81)	0.733
3	64	40(62,5%)	0.91 (0.52-1.57)	0.230
4	63	45(71,4%)	0.69 (0.38-1.26)	0.637
5	67	43(64,2%)	0.87 (0.50-1.52)	0.590
6	94	59(62,8%)	0.87(0.52-1.44)	
Técnica				
RA	307	66.8	Referencia	0.190
AAP	103	61.2	1.28 (0,89-1,84)	<0,001
Hartmann	35	28.6	2.93 (1,88-4,54)	
Anastomosis				
No	138	52.9	Referencia	0.004
Sí	307	66.8	1.58 (1.14-2.17)	
Reservorio				
Sí	90	63,3	0.96 (0.66-1.41)	0.840
No	355	62.3	Referencia	
Tiempo operatorio				
<120 minutos	45	55.6	Referencia	0.237
120-180	229	64.6	0.74 (0.46-1.21)	0.534
>180	170	61.8	0.85 (0.52-1.41)	
Transfusión				
Sí	72	47.2	1.85 (1.29-2.66)	<0.001
No	373	65.4	Referencia	
Morbilidad				
Sí	158	55.1	1.50 (1.10-2.04)	0.010
No	287	66.6	Referencia	
Dehiscencia				
Sí	21	66.7	0.85 (0.40-1.82)	0.685
No	286	68.8	Referencia	
Absceso abdominal				
Sí	18	52.2	1.54 (0.83-2.83)	0.168
No	427	63.1	Referencia	
Reintervención				
Sí	40	65.0	0.95 (0.55-1.65)	0.862
No	405	62,2	Referencia	

Tabla 43.3a. Datos anatomopatológicos y SLE

Variables	SLE		HR (IC 95%)	Valor p
	n	%		
Grado				
G1	77	77.9	Referencia	0.009
G2	259	60.6	1.98 (1.18-3.31)	<0.001
G3	68	48.5	2.83 (1.59-5.06)	
Tamaño				
≤2 cm	107	72.9	Referencia	0.007
> 2cm	304	57.9	1.75 (1.17-2.61)	
Invasión vascular				
Sí	82	54.4	1.54 (1.08-2.21)	0.018
No	360	67.9	Referencia	
Invasión linfática				
Sí	99	53.5	1.50 (1.07-2.11)	0.019
No	343	65.0	Referencia	
Invasión neural				
Sí	65	41.9	2.16 (1.50-3.10)	<0.001
No	377	66.1	Referencia	
Perforación				
Sí	23	30.4	2.79 (1.66-4.68)	<0.001
No	422	64.2	Referencia	
NGE				
<12	205	59.5	Referencia	0.496
≥12	240	65.0	0.90 (0.66-1.22)	
Ganglios metastatizados				
Sí	153	46.4	2.27 (1,67-3,08)	<0.001
No	292	70.9	Referencia	

Tabla 43.3b. Datos anatomopatológicos y SLE

Variables		SLE		
		%	HR (IC 95%)	p
MRC+				
Sí	43	34.9	2.72 (1.81-4.08)	<0.001
No	402	65.4	Referencia	
MRD+				
Sí	5	80.0	0.45 (0.06-3.19)	0.421
No	439	62.4	Referencia	
CMR				
Satisfactoria	334	64.7	Referencia	0.696
Parcial	90	52.2	0.85 (0.37-1.93)	0.017
Insatisfactoria	21	71.4	1.53 (1.08-2.17)	
Remisión completa				
Sí	21	76.2	0.62 (0.25-1.57)	0.316
No	130	75.4	Referencia	
p/ypT				
T0-2	198	72.2	Referencia	0.001
T3-4	247	54.6	2.88 (1.18-7.04)	
p/ypN				
0	291	76.8	Referencia	<0.001
1	88	53.0	1.97 (1.36-2.84)	<0.001
2	66	41.6	2.64 (1.81-3.87)	
Estadio				
0	37	81.1	Referencia	0.441
I	129	73.6	1.38(0.61-3.10)	0.108
II	125	64.8	1.92 (0.87-4.28)	0.002
III	154	46.8	3.48 (1.61-7.54)	
CGL				
CGL0	291	76.5	Referencia	0.004
CGL1	78	57.9	1.99 (1.25-3.16)	<0.001
CGL2	76	38.1	2.85 (1.86-4.38)	
LODDS				
LODDS 0	154	82.3	Referencia	0.009
LODDS 1	140	70.9	2.06 (1.20-3.54)	<0.001
LODDS 2	151	47.9	3.44 (2.09-5.66)	

### 5.3 ANÁLISIS MULTIVARIADO

Todas las variables que alcanzaron significación estadística en el análisis univariado han sido sometidas al análisis multivariado.

#### 5.3.1 Factores de riesgo para la recurrencia locorregional y recurrencia a distancia.

##### *Recurrencia locorregional*

Para la RLR fueron significativas: Los tumores pobremente diferenciados o G3 tenían una probabilidad 5,8 veces mayor de presentar una RLR. La localización en el recto inferior, la perforación del recto y un MRC+ fueron otros factores de riesgo independiente ( $p=0.045$ ;  $p=0.047$  y  $p=0.039$ , respectivamente) (Tabla 44).

Tabla 44. Análisis multivariado de los factores pronósticos de la RLR

Variable	OR	IC 95%	Valor <i>p</i>
Localización			
Recto inferior	1	0.350-1.942	0.045
Recto medio	0.824	0.179-2.217	0.759
Recto superior	0.631		0.462
Técnica			
RA	1	0.210-1.472	0.231
AAP	0.556	0.544-4.486	0.237
Hartmann	1.562		0.408
Exéresis mesorrecto			
Total	0.,245	0.055-1.078	0.063
Parcial			
Transfusión			
No	1.894	0.879-4.081	0.103
Sí			
Grado diferenciación			
Grado 1	1	0.921-10.898	0.528
Grado 2	3.168	1.540-21.867	0.670
Grado 3	5.803		0.009
Perforación			
No	1.246	1.017-2.307	0.047
Sí			
MRC+			
No	2.265	1.943-5.439	0.039
Sí			

***Recurrencia a distancia***

Para la RD fueron significativas: Los tumores pobremente diferenciados o G3 tenían una probabilidad 2,48 veces mayor de presentar una RLR; invasión neural ( $p=0.002$ ); perforación rectal ( $p=0.035$ ), estadificación p/ypN ( $p=0.001$ ), estadificación p/ypT3-4 ( $p=0.004$ ) y estadio III ( $p<0.001$ ) (Tabla 45).

Tabla 45. Análisis multivariado de los factores pronósticos de la RD

Variable	OR	IC 95%	Valor <i>p</i>
ASA 1-2 3-4	1.230	0.735-2.057	0.431
Grado diferenciación Grado 1 Grado 2 Grado 3	1 2.576 2.480	0.975-6.808 1.096-5.614	0.083 0.056 0.029
Invasión vascular No Sí	1.115	0.483-2.571	0.799
Invasión linfática No Sí	0.736	0.326-1,661	0.460
Invasión neural No Sí	2.792	1.473-5.315	0.002
Perforación No Sí	3.138	1.081-9.109	0.035
p/ypN + No Sí	3.374	1.876-6,068	0.001
MRC+ No Sí	1.311	0.570-3.014	0.524
p/ypT pT0-2 pT3-4	1 2.173	1.281-9,399	0.004
Estadios p/ypTNM (agrupados) 0-II III	1 3.985	1.372-10.427	<0.001

### 5.3.2 Factores de riesgo para la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

#### *Supervivencia global.*

La localización tumoral en el recto inferior, ASA III-IV, laparotomía como vía de acceso operatoria, intervención de Hartmann, necesidad de transfusión perioperatoria, ganglios metastizados, MRC+, estadificación p/ypT y estadio III, se relacionaron significativamente con la SG (Tabla 46 a, b)

Tabla 46 a. Análisis multivariado. SG. Variables demográficas y quirúrgicas

Variable	HR	IC 95%	Valor p
Edad < 70 años ≥70 años	1.574	0.962-2.577	0.071
Localización Recto inferior Recto medio Recto superior	1 0.457 0.491	0.257-0.813 0.256-0.945	0.024 0.008 0.033
ASA 1-2 3-4	1.626	1.034-2.557	0.035
Vía acceso Laparoscopia Laparotomía	2.531	1.335-4.784	0.009
Técnica quirúrgica Hartmann R.A. R.A.P.	1 0.481 0.251	0.262-0.884 0.116-0.541	0.002 0.018 < 0.001
Anastomosis No Sí	1.389	0.464-4.154	0.557
Transfusión No Sí	1.650	1.132-2.296	0.007
Morbilidad No Sí	1.321	0.863-2.016	0.199

Tabla 46 b. Análisis multivariado SG. Variables anatomopatológicas.

Variable	HR	IC 95%	Valor <i>p</i>
Grado diferenciación			
Grado 3	1	0.240-1.146	0.255
Grado 1	0.524	0.531-1.454	0.106
Grado 2	0.878		0.614
Tamaño			
≤ 2 cm	1.161	0.616-2.190	0.644
> 2 cm			
Invasión vascular			
No	1.689	0.876-3.246	0.117
Sí			
Invasión linfática			
No	0.723	0.383-1.362	0.316
Sí			
Invasión neural			
No	1.567	0.927-2.645	0.094
Sí			
Perforación			
No	1.091	0.511-2.336	0.820
Sí			
p/ypN +			
No	2.325	1.397-3.870	0.001
Sí			
MC afectado			
No	1.792	1.002-3.205	0.049
Sí			
CMR			
Satisfactoria	1	0.624-4.086	0.138
Parcial	1.597	0.411-2.450	0.329
Insatisfactoria	1.004		0.993
Estadaje p/ypT (agrupados)			
pT0-2	1	1.202-4.332	0.007
pT3-4	2.320		
Estadios p/ypTNM (agrupados)			
0-II	1	1.143-4.796	0.004
III	2.031		



***Supervivencia libre de enfermedad***

Estaban relacionadas significativamente con la SLE: ASA III-IV, vía de acceso operatoria (laparotomía), necesidad de transfusión perioperatoria, Grado de diferenciación 3, Invasión perineural, ganglios metastazados, MRC+, CMR insatisfactoria, estadificación p/ypT y estadificación p/ypTNM (Tabla 47 a,b)

Tabla 47 a. Análisis multivariable. SLE. Variables demográficas y quirúrgicas

Variable	HR	IC 95%	Valor p
Edad < 70 años ≥70 años	0.936	0.632-1.385	0.740
Localización Recto inferior Recto medio Recto superior	1 1.000 0.633	0.623-1.606 0.361-1.111	0.120 0.999 0.111
ASA I-II III-IV	1.577	1.083-2.293	0.017
Vía acceso Laparoscópica Laparotomía	1.431	1.070-2.177	0.044
Técnica Hartmann RA AAP	1 0.775 0.598	0.452-1.329 0.317-1.128 -	0.283 0.354 0.112
Anastomosis No Sí	0.676	0.234-1,950	0.469
Transfusión No Sí	1.743	1.103-2.442	0.004
Morbilidad No Sí	1.305	0.919-1.855	0.136

Tabla 47 b. Multivariante. SLE. Variables anatomopatológicas.

Variables	HR	IC 95%	Valor <i>p</i>
Grado diferenciación			
Grado 3	1	0.225-0.775	0.018
Grado 1	0.418	0.449-1.010	0.006
Grado 2	0.674		0.056
Tamaño			
≤ 2 cm	1.025	0.640-1.641	0.919
> 2 cm			
Invasión vascular			
No	1.234	0.695-2.197	0.473
Sí			
Invasión linfática			
No	0.638	0.361-1.128	0.123
Sí			
Invasión neural			
No	1.558	1.011-2.403	0.045
Sí			
Perforación			
No	1.605	0.846-3.048	0.148
Sí			
p/ypN+			
No	2.298	1.522-3.460	0.001
Sí			
MRC +			
No	1.698	1.046-2.762	0.032
Sí			
CMR			
Satisfactoria	1	0.202-1.233	0.051
Parcial	0.499	1.106-7.194	0.132
Insatisfactoria	2.824		0,030
p/ypT (agrupados)			
T0-2	1	1.149-2.798	0.006
T3-4	1.792		
Estadios p/yp TNM (agrupados)			
0-II	1	1.207-4.975	0.001
III	2.983		

### 5.3.3. Sistemas de estadificación ganglionar como factores de riesgo para la SG y SLE.

Se efectuó un modelo para cada uno de los sistemas de estadificación ajustando los modelos con las variables que resultaron estadísticamente significativas a nivel univariante. Los resultados evidenciaron que los sistemas tienen un efecto significativo en el pronóstico de la supervivencia.

En la Tabla 48 se muestran los resultados de las regresiones de Cox multivariante para estudiar los efectos de los sistemas de estadificación ganglionar en el pronóstico de la SG a los 5 años.

Así, la categoría N se mostró como un factor pronóstico independiente con un riesgo relativo o HR para un menor porcentaje de la SG; HR para N1: 1,83 (1,09-3,08) y un HR para N2: 1,82 (1,04-3,19). La SG a 5 años fue 78,8%, 60,7% y 52,5% para pN0, pN1 y pN2, respectivamente.

El Cociente o ratio ganglionar fue también un factor de riesgo independiente para la SG, con un HR para CGL1: 1,63 (0,95-2,76) y HR para CGL2: 2,16 (1,25-3,76). La SG a 5 años fue de 78,9% para CGL0, 60,7% para CGL1 y 53,2% para CGL2.

El sistema LODDS fue un factor de riesgo independiente para la SG con un HR para LODDS1: 1,91 (1,07-3,41) y un HR para LODDS2: 2,62 (1,48-4,65). La SG a 5 años fue, para LODDS0, LODDS1 y LODDS2 de 84,7%, 71,9% y 57%, respectivamente.

En la Tabla 49 se muestran los resultados de las regresiones de Cox multivariante para estudiar los efectos de los sistemas de estadificación ganglionar en el pronóstico de la SLE a los 5 años.

La categoría pN se mostró como un factor pronóstico independiente para la SLE con un HR para N1: 2,83 (1,77-4,53) y un HR para N2: 2,89 (1,71-4,87). La SLE a 5 años fue de 76,8%, 53% y 41,6% para pN0, pN1 y pN2, respectivamente.

El Cociente o ratio ganglionar fue también un factor de riesgo independiente para la SLE, con un HR para CGL1: 2,46 (1,49-4,06) y HR para CGL2: 3,48 (2,09-5,81). La SLE a 5 años fue de 76,5% para CGL0, 57,9% para CGL1 y 38,1% para CGL2.

El sistema LODDS fue un factor de riesgo independiente para la SLE con un HR para LODDS1: 2,57 (1,43-4,62) y un HR para LODDS2: 4,51 (2,53-8,03). La SLE a 5 años fue, para LODDS 0, LODDS1 y LODDS2 de 82,3%, 70,9% y 47,9% respectivamente

Tabla 48. Análisis multivariante de SG a 5 años de los sistemas de estadificación ganglionar

	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3	
	HR (IC 95%)	p-valor	HR (IC 95%)	p-valor	HR (IC 95%)	p-valor
Edad ( $\geq 70$ años)	1.84 (1.14 - 2.96)	0.012	1.82 (1.13 - 2.94)	0.014	1.77 (1.10 - 2.84)	0.018
Localización						
R. medio	0.49 (0.27 - 0.87)	0.015	0.48 (0.27 - 0.87)	0.015	0.48 (0.27 - 0.86)	0.014
R. superior	0.53 (0.27 - 1.05)	0.067	0.54 (0.27 - 1.06)	0.072	0.54 (0.28 - 1.06)	0.071
Asa (III - IV)	1.71 (1.10 - 2.66)	0.018	1.71 (1.09 - 2.68)	0.02	1.71 (1.09 - 2.66)	0.019
Vía Operación						
Laparotomía (Sí)	2.20 (1.16 - 4.15)	0.015	2.21 (1.17 - 4.16)	0.015	2.15 (1.14 - 4.03)	0.018
Técnica						
AAP	0.52 (0.27 - 1.00)	0.049	0.52 (0.27 - 1.00)	0.049	0.47 (0.24 - 0.91)	0.024
Hartman	2.35 (1.31 - 4.24)	0.004	2.41 (1.35 - 4.32)	0.003	2.42 (1.35 - 4.34)	0.003
Transfusiones (Sí)	1.33 (0.81 - 2.18)	0.259	1.34 (0.82 - 2.20)	0.238	1.47 (0.90 - 2.41)	0.125
Morbilidad (Sí)	0.82 (0.54 - 1.25)	0.359	0.78 (0.51 - 1.20)	0.261	0.87 (0.57 - 1.32)	0.507
Grado diferenciación						
G 2	1.63 (0.83 - 3.22)	0.158	1.63 (0.82 - 3.23)	0.162	1.54 (0.78 - 3.05)	0.212
G 3	1.85 (0.86 - 3.99)	0.118	1.89 (0.88 - 4.08)	0.105	1.57 (0.72 - 3.39)	0.257
Inv. vascular (Sí)	1.69 (0.85 - 3.36)	0.139	1.52 (0.77 - 3.01)	0.228	1.68 (0.88 - 3.21)	0.118
Inv. linfática (Sí)	0.78 (0.41 - 1.48)	0.449	0.81 (0.42 - 1.53)	0.509	0.78 (0.41 - 1.46)	0.429
Inv. neural (Sí)	1.63 (0.99 - 2.67)	0.054	1.62 (0.99 - 2.65)	0.057	1.71 (1.05 - 2.80)	0.033

	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3	
	HR (IC 95%)	p-valor	HR (IC 95%)	p-valor	HR (IC 95%)	p-valor
Perforacion (Sí)	1.08 (0.51 - 2.31)	0.843	1.12 (0.52 - 2.39)	0.776	1.10 (0.51 - 2.36)	0.804
MRC+	2.03 (1.15 - 3.56)	0.014	1.89 (1.07 - 3.34)	0.029	1.93 (1.11 - 3.35)	0.02
CMR						
Parcial	1.68 (1.05 - 2.67)	0.029	1.70 (1.06 - 2.71)	0.027	1.57 (0.98 - 2.51)	0.061
Insatisfactoria	1.14 (0.47 - 2.77)	0.776	1.14 (0.47 - 2.80)	0.769	1.01 (0.41 - 2.53)	0.977
Tamaño (> 2 cm)	1.34 (0.72 - 2.50)	0.354	1.32 (0.71 - 2.46)	0.388	1.43 (0.77 - 2.68)	0.261
p/ypN						
N0						
N1	1.83 (1.09 - 3.08)	0.023				
N2	1.82 (1.04 - 3.19)	0.036				
CGL						
CGL0						
CGL1			1.63 (0.95 - 2.78)	0.075		
CGL2			2.16 (1.25 - 3.76)	0.006		
LODDS						
LODDS0						
LODDS1					1.91 (1.07 - 3.41)	0.029
LODDS2					2.62 (1.48 - 4.65)	0.001

HR: Hazard ratio. IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Tabla 49. Análisis multivariante de SLE a 5 años de los sistemas de estadificación ganglionar

	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3	
	HR (IC 95%)	p-valor	HR (IC 95%)	p-valor	HR (IC 95%)	p-valor
Edad ( $\geq 70$ años)	1.03 (0.68 - 1.56)	0.878	1.05 (0.70 - 1.59)	0.817	0.96 (0.64 - 1.44)	0.832
Localización						
R. medio	0.89 (0.53 - 1.47)	0.641	0.89 (0.54 - 1.48)	0.658	0.94 (0.57 - 1.56)	0.805
R. superior	0.48 (0.26 - 0.89)	0.02	0.51 (0.27 - 0.95)	0.034	0.52 (0.28 - 0.97)	0.04
Asa (III - IV)	1.43 (0.96 - 2.14)	0.079	1.39 (0.93 - 2.08)	0.113	1.47 (0.98 - 2.20)	0.062
Vía Operación						
Laparotomía (Sí)	2.13 (1.04 - 4.35)	0.039	2.23 (1.09 - 4.58)	0.029	2.23 (1.10 - 4.51)	0.026
Técnica						
AAP	0.77 (0.44 - 1.34)	0.35	0.80 (0.46 - 1.39)	0.421	0.71 (0.40 - 1.24)	0.228
Hartmann	1.37 (0.73 - 2.57)	0.321	1.37 (0.74 - 2.56)	0.321	1.40 (0.74 - 2.65)	0.307
Transfusiones (Sí)	1.57 (1.00 - 2.46)	0.052	1.60 (1.02 - 2.52)	0.041	1.65 (1.05 - 2.59)	0.031
Morbilidad (Sí)	0.96 (0.64 - 1.43)	0.826	0.93 (0.62 - 1.38)	0.717	1.01 (0.68 - 1.51)	0.957
Grado diferenciación						
G 2	2.03 (1.06 - 3.89)	0.033	1.99 (1.04 - 3.82)	0.038	2.00 (1.05 - 3.84)	0.036
G 3	2.88 (1.38 - 6.00)	0.005	2.89 (1.39 - 6.03)	0.005	2.45 (1.17 - 5.12)	0.017
Inv. vascular (Sí)	1.46 (0.77 - 2.77)	0.253	1.31 (0.68 - 2.50)	0.42	1.49 (0.80 - 2.79)	0.213
Inv. linfática (Sí)	0.53 (0.29 - 0.99)	0.046	0.54 (0.29 - 1.02)	0.056	0.54 (0.29 - 1.01)	0.055
Inv. neural (Sí)	2.03 (1.29 - 3.18)	0.002	2.00 (1.28 - 3.14)	0.002	2.14 (1.37 - 3.35)	0.001
Perforacion (Sí)	1.45 (0.71 - 2.97)	0.311	1.51 (0.73 - 3.09)	0.264	1.41 (0.68 - 2.90)	0.354
MRC+	2.12 (1.29 - 3.47)	0.003	1.89 (1.13 - 3.16)	0.016	1.95 (1.19 - 3.20)	0.008

	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3	
	HR (IC 95%)	p-valor	HR (IC 95%)	p-valor	HR (IC 95%)	p-valor
<b>CMR</b>						
Parcial	1.46 (0.95 - 2.24)	0.087	1.54 (0.99 - 2.39)	0.055	1.32 (0.86 - 2.04)	0.21
Insatisfactoria	0.78 (0.31 - 1.96)	0.597	0.77 (0.31 - 1.94)	0.585	0.72 (0.29 - 1.80)	0.48
Tamaño (> 2 cm)	1.03 (0.65 - 1.65)	0.898	1.04 (0.65 - 1.66)	0.87	1.15 (0.72 - 1.85)	0.56
<b>p/ypN</b>						
<b>N0</b>						
N1	2.83 (1.77 - 4.53)	< 0.001				
N2	2.89 (1.71 - 4.87)	< 0.001				
<b>CGL</b>						
<b>CGL0</b>						
CGL1			2.46 (1.49 - 4.06)	< 0.001		
CGL2			3.48 (2.09 - 5.81)	< 0.001		
<b>LODDS</b>						
<b>LODDS0</b>						
LODDS1					2.57 (1.43 - 4.62)	0.002
LODDS2					4.51 (2.53 - 8.03)	< 0.001

HR: hazard ratio. IC 95%: intervalo de confianza al 95%



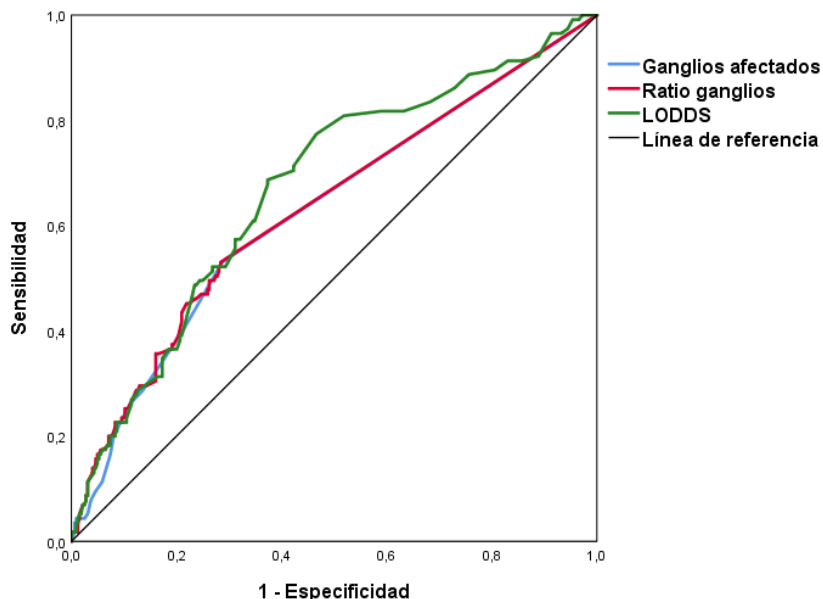
En la Tabla 50 se muestran los resultados de las áreas bajo la curva (ABC) y la comparación entre los sistemas de estadificación en la predicción de la SG. Los resultados reflejaron que los 3 sistemas son regularmente buenos predictores de la SG con  $ABC > 0.62$ . Comparativamente, el sistema LODDS es el que tiene significativamente mayor capacidad predictiva ( $ABC: 0.67$ ), con un valor de  $p=0.022$  y  $p=0.034$  en relación a los sistemas N y CGL, respectivamente.

Tabla 50. SG. Áreas bajo la curva.

	ABC (IC 95%)	Comparación ABC; <i>p</i> -valor		
		p/ypN	CGL	LODDS
p/ypN	0.627 (0.566 - 0.689)	-		
CGL	0.632 (0.571 - 0.694)	0.328	-	
LODDS	0.67 (0.612 - 0.728)	0.022	0.034	-

En la figura 34 se muestran las curvas ROC de los 3 sistemas de estadificación

Figura 34. Curvas ROC de los sistemas de estadificación en la SG.



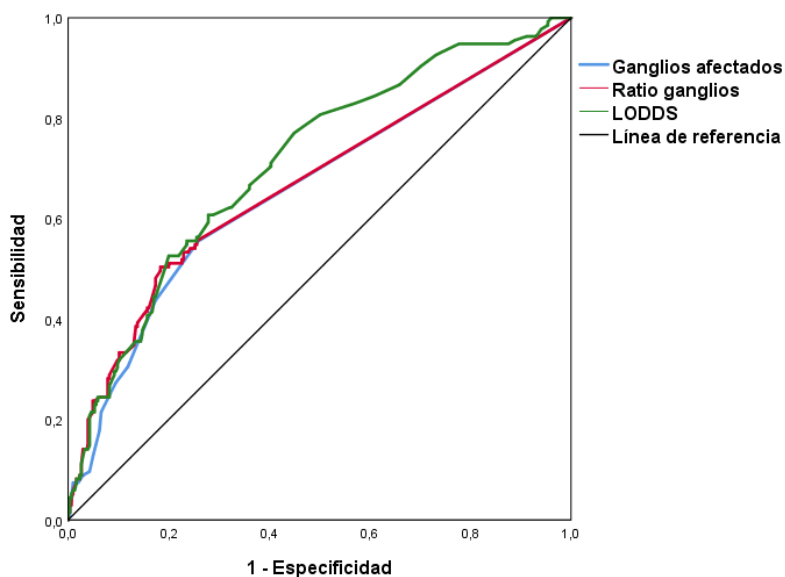
En la Tabla 51 se muestran los resultados de las áreas bajo la curva (ABC) y la comparación entre los sistemas de estadificación en la predicción de la supervivencia libre de enfermedad. Los resultados reflejaron que los sistemas son regularmente buenos predictores de la SLE con un ABC >0.65. Comparativamente, el sistema LODDS es el que tiene significativamente mayor capacidad predictiva (ABC: 0.711), con un valor de  $p=0.022$  y  $p=0.007$  en relación a los sistemas N y CGL, respectivamente

Tabla 51. SLE. Áreas bajo la curva.

	ABC (IC 95%)	Comparación ABC; p-valor		
		p/ypN	CGL	LODDS
p/ypN	0.66 (0.602 - 0.717)	-		
CGL	0.668 (0.611 - 0.726)	0.075	-	
LODDS	0.711 (0.659 - 0.763)	0.002	0.007	-

En la figura 35 se muestran las curvas ROC de los 3 sistemas de estadificación.

Figura 35. Curvas ROC de los sistemas de estadificación en la SLE.



#### 5.4 SISTEMAS DE ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA SG Y SLE.

Se calculó la SG y la SLE en virtud del NGE y de los 3 grupos de estadificación: p/ypN, CGL y LODDS.

##### 5.4.1 Número de ganglios examinados.

Se ha designado como un análisis ganglionar bajo cuando se habían estudiado menos de 12 ganglios linfáticos. En 240 pacientes (53.9%) se examinaron al menos 12 ganglios linfáticos (análisis ganglionar alto).

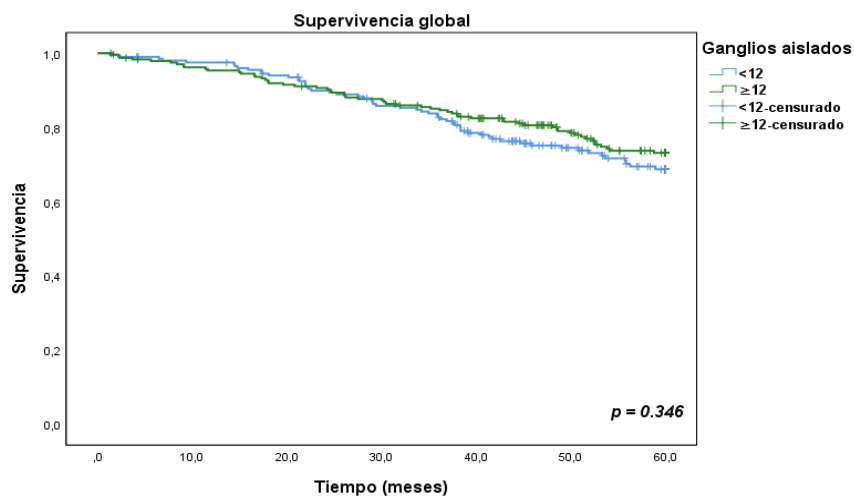
La SG a 5 años fue del 68.7% y 73.1% cuando se examinaron <12 y ≥12 ganglios linfáticos, respectivamente, sin significación estadística (p=0.346). (Tabla 52) (Fig. 36).

Tabla 52. SG según NGE

SG	n (%)	Supervivencia	Log Rank	
		%±ET	x2(1)	p-valor
<b>NGE</b>			0.89	0.346
<12	205 (46.1)	68.7±3.5		
≥12	240 (53.9)	73.1±3		

ET: Error Típico

Figura 36. SG según NGE



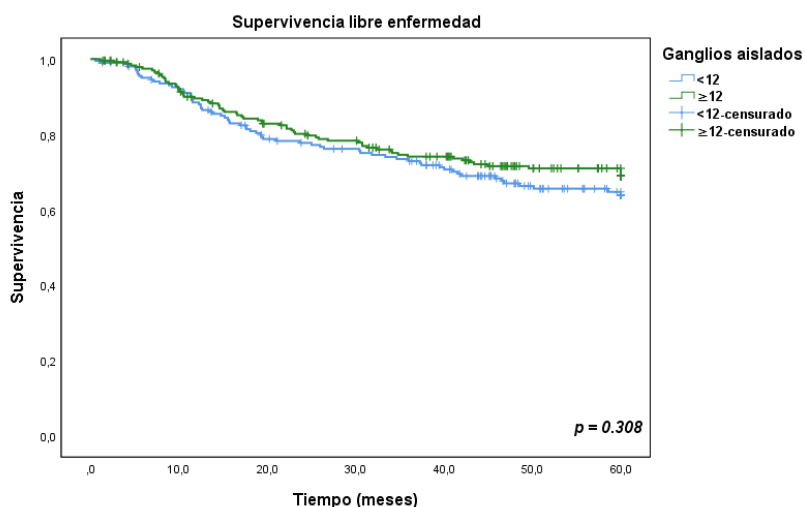
Con respecto a la SLE tampoco se observó una diferencia significativa entre el análisis bajo de NGE (63.9%) y el alto (69.1%) (p=0.308), (Tabla 53) (Figura 37).

Tabla 53. SLE según NGE

SG	n (%)	Supervivencia %±ET	Log Rank	
			x2(1)	p-valor
NGE			1.04	0.308
<12	205 (46.1)	63.9±3.6		
≥12	240 (53.9)	69.1±3.2		

ET: Error Típico

Figura 37. SLE según NGE



### 5.4.2 Estadificación p/ypN

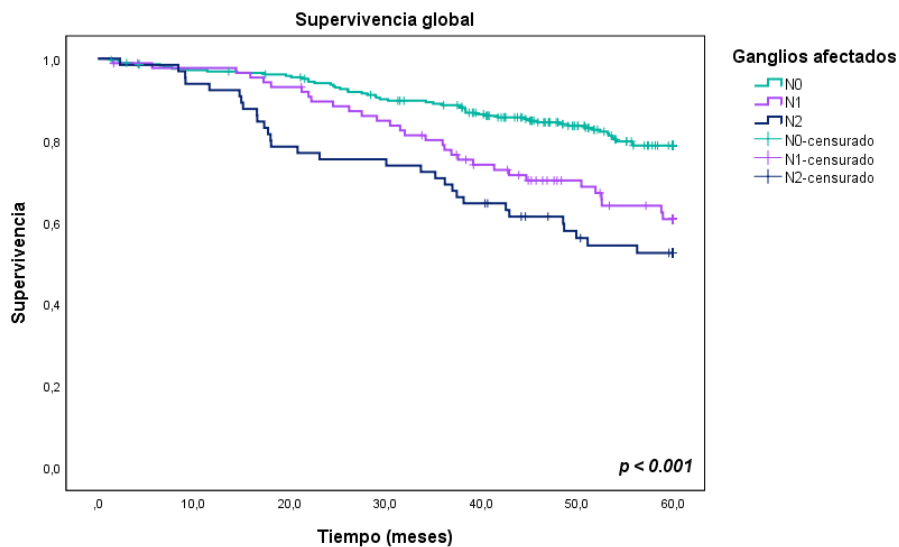
La SG de los pacientes con estadificación p/ypN0 fue de 78.8%, significativamente superior a la de los pacientes p/ypN1 (60.7%) ( $p=0.001$ ) y p/ypN2 (52.5%) ( $p<0.001$ ). No se ha observado diferencia significativa en la SG entre los pacientes con estadificación p/ypN1 y p/ypN2 ( $p=0.19$ ) (Tabla 54), (Figura 38).

Tabla 54. SG según el estadiaje p/ypN

SG	n (%)	Supervivencia	Log Rank	
		%±ET	X2(1)	p-valor
p/ypN			25.628	<0.001
N0	291 (65.4)	78.8±2.6	N0-N1	0.001
N1	88 (19.8)	60.7±5.6	N0-N2	<0.001
N2	66 (14.8)	52.5±6.4	N1-N2	0.19

ET: Error Típico

Figura 38. SG según estadiaje p/ypN



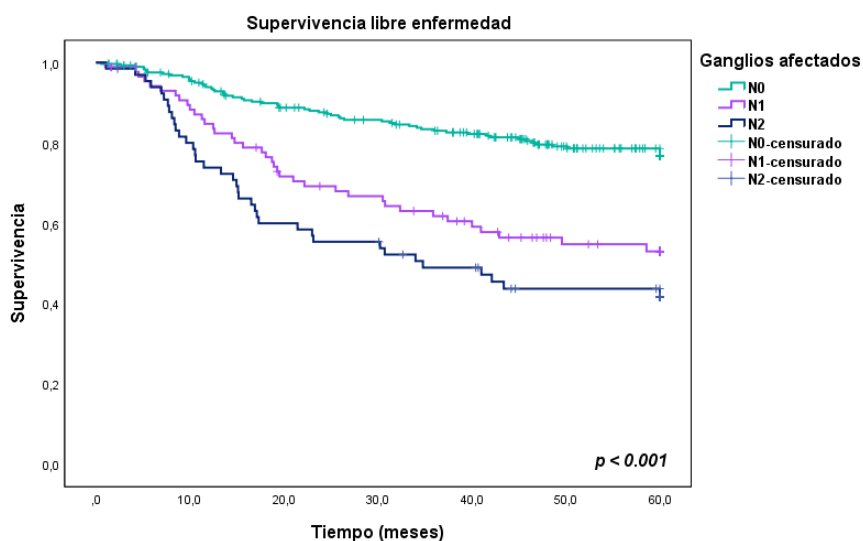
Del mismo modo, la SLE en los pacientes p/ypN0 (76.8%) fue superior a la de los pacientes p/ypN1(53%) y p/ypN2 (41%) ( $p < 0.001$ ). No hubo diferencia significativa entre los pacientes p/ypN1 y p/ypN2 ( $p = 0.11$ ), (Tabla 55), (Figura 39).

Tabla 55. SLE según estadificación p/ypN

SG	n (%)	Supervivencia	Log Rank	
		%±ET	X2(1)	p-valor
p/ypN			46.314	<0.001
N0	291 (65.4)	76.8±2.7	N0-N1	<0.001
N1	88 (19.8)	53.7±5.7	N0-N2	<0.001
N2	66 (14.8)	41.6±6.3	N1-N2	0.11

ET: Error Típico

Figura 39. SLE según estadificación p/ypN



### 5.4.3 Cociente ganglionar linfático

Este grupo está integrado por pacientes con CGL igual a 0 (65.4%) o CGL0, pacientes con CGL  $>0 - \leq 0.238$  (17.5%) o CGL1 y pacientes con CGL  $>0.238$  (17.1%) o CGL2.

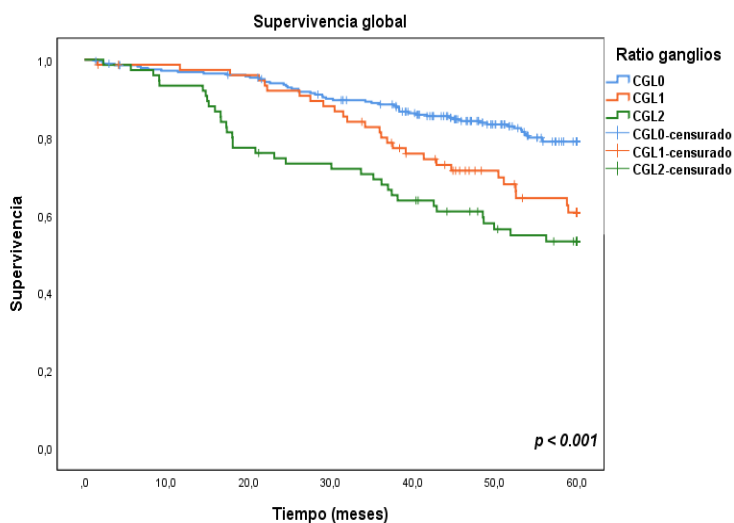
La SG de los pacientes CGL0 (78.8%) fue superior a la de los pacientes CGL1 (60.7%) ( $p=0.003$ ) y a la de los pacientes CGL2 (53.2%) ( $p<0.001$ ). Entre los pacientes CGL1 y CGL2 no se observaron diferencias significativas en la SG ( $p=0.158$ ) (Tabla 56), (Figura 40).

Tabla 56. SG según el CGL

SG	n (%)	Supervivencia	Log Rank	
		%±ET	X2(1)	p-valor
CGL			26.433	<0.001
CGL0	291 (65.4)	78.8±2.6	CGL0-CGL1	0.003
CGL1	78 (17.5)	60.7±6.0	CGL0-CGL2	<0.001
CGL2	76 (17.1)	53.2.5±5.9	CGL1-CGL2	0.158

ET: Error Típico

Figura 40. SG según CGL



La SLE fue del 76.8%, 57.9% y 38.1% en los pacientes CGL0, CGL1 y CGL2, respectivamente, siendo estadísticamente significativa entre los pacientes CGL0-CGL1 ( $p=0.001$ ) y CGL0-CGL2 ( $p<0.001$ ).



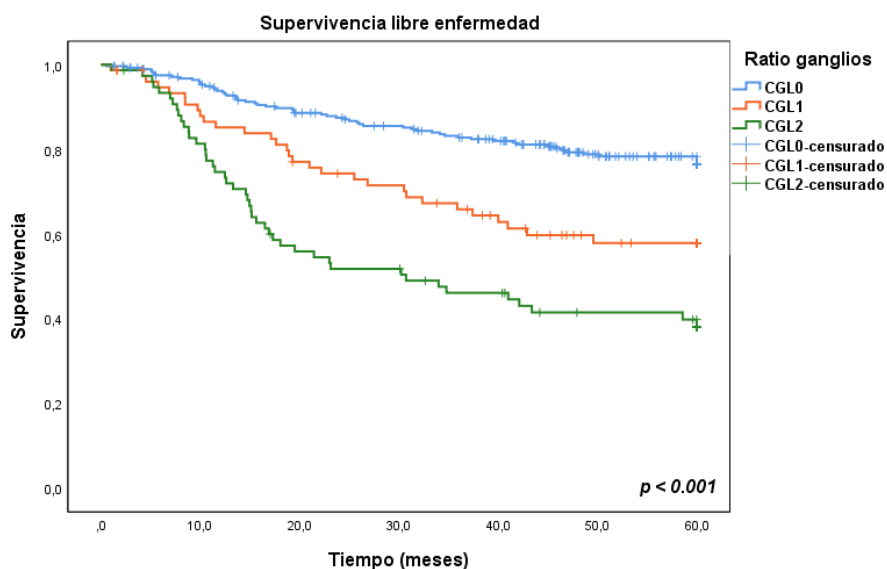
La SLE en pacientes CGL1 fue significativamente superior a la de los pacientes CGL2 ( $p=0.011$ ) (Tabla 57), (Figura 41).

Tabla 57. SLE según el CGL

SG	n (%)	Supervivencia		Log Rank	
		% $\pm$ ET		X <sup>2</sup> (1)	p-valor
CGL				53.093	<0.001
CGL0	291 (65.4)	76.8 $\pm$ 2.7		CGL0-CGL1	0.001
CGL1	78 (17.5)	57.9 $\pm$ 5.9		CGL0-CGL2	<0.001
CGL2	76 (17.1)	38.1 $\pm$ 5.8		CGL1-CGL2	0.011

ET: Error Típico

Figura 41. SLE según CGL



#### 5.4.4 Logaritmo de probabilidades de ganglios positivos

El grupo de pacientes que constituyen este análisis está integrado por pacientes con Log Odds  $\leq -1.362$  (LODDS0),  $-1.362 < \text{Log Odds} \leq -0.854$  (LODDS1) y  $\text{Log Odds} > -0.854$  (LODDS2).

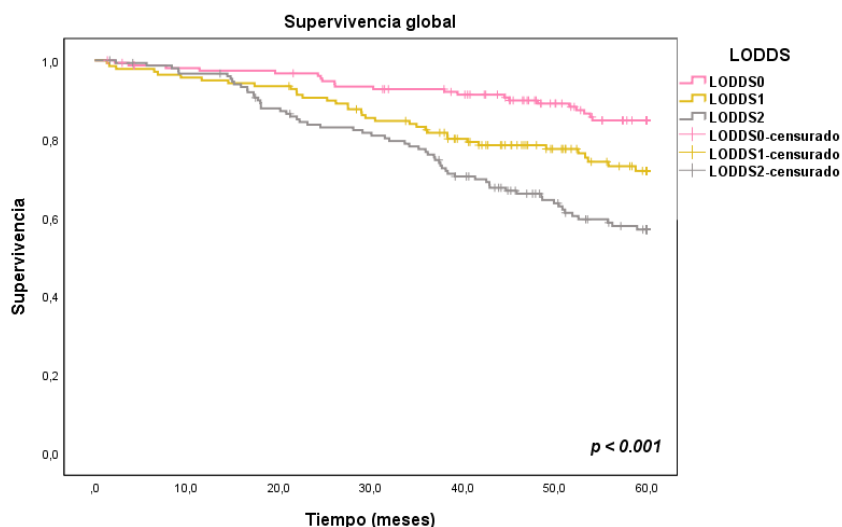
La SG de los pacientes LODDS0 (84.7%) fue significativamente superior a la de los pacientes LODDS1 (71.9%) ( $p=0.008$ ) y a la de los pacientes LODDS2 (57%) ( $p<0.001$ ). Asimismo, se observa una diferencia significativa en la SG entre los pacientes LODDS1 y LODDS2 ( $p=0.015$ ) (Tabla 58), (Figura 42).

Tabla 58. SG según LODDS

SG	n (%)	Supervivencia	Log Rank	
		% $\pm$ ET	X <sup>2</sup> (1)	p-valor
LODDS			27.081	<0.001
LODDS0	154 (34.6)	84.7 $\pm$ 3.1	LODDS0-LODDS1	0.008
LODDS1	140 (31.5)	71.9 $\pm$ 4.1	LODDS0-LODDS2	<0.001
LODDS2	151 (33.9)	57 $\pm$ 4.3	LODDS1-LODDS2	0.015

ET: Error Típico

Figura 42. SG según LODDS



La SLE de los pacientes LODDS0 (82.3%) fue significativamente superior ( $p=0.016$ ) a la de los pacientes LODDS1 (70.9%) y a la de los pacientes LODDS2 (47.9%) ( $p<0.001$ ).

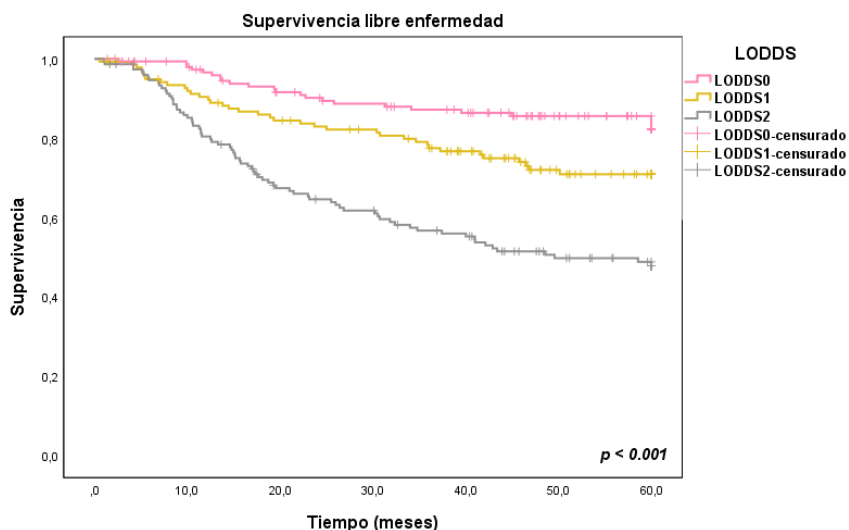
Del mismo modo, la SLE fue significativamente superior entre los pacientes LODDS1 y LODDS2 ( $p<0.001$ ) (Tabla 59), (Figura 43).

Tabla 59. SLE según LODDS

SG	n (%)	Supervivencia	Log Rank	
		% $\pm$ ET	X <sup>2</sup> (1)	p-valor
LODDS			43.967	<0.001
LODDS0	154 (34.6)	82.3 $\pm$ 3.4	LODDS0-LODDS1	0.016
LODDS1	140 (31.5)	70.9 $\pm$ 4.1	LODDS0-LODDS2	<0.001
LODDS2	151 (33.9)	47.9 $\pm$ 4.3	LODDS1-LODDS2	<0.001

ET: Error Típico

Figura 43. SLE según LODDS



## 5.4.5 Estratificación por grupos

### 1. SG: CGL-NGE

A medida que se incrementaba el valor CGL disminuía significativamente la SG en los pacientes con  $NGE < 12$  y en los pacientes con  $NGE \geq 12$ . No se observó una relación estadísticamente significativa entre el subgrupo de pacientes CGL y el NGE (CGL0:  $p=0.069$ ; CGL1:  $p=0.228$  y CGL2:  $p=0.790$ ).

En los pacientes con menos de 12 ganglios examinados se observó que la SG de los pacientes con CGL0 fue significativamente superior con respecto a los pacientes con CGL1 ( $p=0.026$ ) y a la de los pacientes con CGL2 ( $p=0.019$ ), no observándose diferencia significativa entre los pacientes de CGL1 y CGL2 ( $p=0.900$ ).

Con respecto al grupo de pacientes con al menos 12 ganglios aislados, la SG de los pacientes con CGL0 fue significativamente superior con respecto a los pacientes con CGL1 ( $p=0.015$ ) y a la de los pacientes con CGL2 ( $p<0.001$ ), no observándose diferencia significativa entre los pacientes de CGL1 y CGL2 ( $p=0.091$ ) (Tabla 60).

Tabla 60. SG, basada en el NGE en relación a la clasificación CGL.

CGL	NGE		Log Rank	
	<12	≥12	x2(1)	p-valor
	SG, % ± ET	SG, % ± ET		
CGL0	74.7 ± 3.9	65.4 ± 7.4	3.30	0.069
CGL1	63.3 ± 3.4	54.1 ± 10.3	1.45	0.228
CGL2	52.4 ± 10.3	53 ± 7.2	0.07	0.790
<b>Log Rank, x2(2);p-valor</b>	7.91; $p = 0.019$		22.636; $p < 0.001$	

SG: supervivencia global. ET: error típico

## 2.SLE: CGL-NGE

La SLE en pacientes CGL0 con un NGE<12 (71.4%), fue significativamente inferior que los que tuvieron al menos 12 ganglios examinados (82.2%) ( $p=0.028$ ). No se observaron diferencias significativas entre los pacientes con NGE<12 vs NGE≥12 en los grupos CGL1 y CGL2 (CGL1:  $p=0.221$  y CGL2:  $p=0.692$ ).

Cuando el NGE fue <12 ganglios, la SLE de los pacientes CGL0 fue significativamente superior con respecto a los pacientes con CGL1 ( $p=0.011$ ) y a la de los pacientes con CGL2 ( $p<0.001$ ), no observándose diferencia significativa entre los pacientes de CGL1 y CGL2 ( $p=0.236$ ).

Cuando el NGE fue  $\geq 12$ , la SLE de los pacientes con CGL0 fue significativamente superior con respecto a los pacientes con CGL1 ( $p=0.004$ ) y a la de los pacientes con CGL2 ( $p < 0.001$ ). Por otra parte, la SLE de los pacientes con CGL1 fue significativamente superior con respecto a los pacientes con CGL2 ( $p = 0.017$ ) (Tabla 61).

Tabla 61. SLE basada en el número de ganglios aislados en relación a la clasificación según ratio de ganglios.

CGL	NGE		Log Rank	
	<12	$\geq 12$	$\chi^2(1)$	<i>p</i> -valor
	SLE, % $\pm$ ET	SLE, % $\pm$ ET		
CGL0	71.4 $\pm$ 4	82.2 $\pm$ 3.6	4.85	0.028
CGL1	49 $\pm$ 10.1	62.9 $\pm$ 7.2	1.50	0.221
CGL2	33.7 $\pm$ 9,8	40.4 $\pm$ 7.1	0.16	0.692
<b>Log Rank, <math>\chi^2(2)</math>; <i>p</i>-valor</b>	19.53; $p < 0.001$	38.70; $p < 0.001$		

SLE: supervivencia libre enfermedad. ET: error típico

### 3. SG: CGL-p/ypN

No se observaron diferencias significativas en la SG entre los pacientes N0, N1 y N2 en ninguno de los subgrupos de CGL (CGL0:  $p=0.687$ ; CGL1:  $p=0.699$  y CGL2:  $p=0.693$ ).

En los pacientes con estadificación p/ypN1 y p/ypN2, no se observó diferencia significativa entre los subgrupos CGL1 y CGL2 ( $p=0.504$  y  $p=0.752$ , respectivamente) (Tabla 62).

Tabla 62. SG, basada en el número de ganglios afectados en relación a la clasificación CGL.

CGL	p/ypN			Log Rank	
	N0	N1	N2	x <sup>2</sup> (1)	p-valor
	SG, % ± ET	SG, % ± ET	SG, % ± ET		
CGL0	78.9 ± 2.6			0.162	0.687
CGL1		61.1 ± 6.4	57.1 ± 18.7	0.149	0.699
CGL2		59.6 ± 11.9	51.4 ± 6.8	0.156	0.693
<b>Log Rank, x<sup>2</sup>(1);p- valor</b>		0.45; p = 0.504	0.57; p = 0.752		

SG: supervivencia global. g.l.: grados de libertad. ET: error típico

#### 4. SLE: CGL-p/ypN

No se observaron diferencias significativas entre los pacientes de N0, N1 y N2 en ninguno de los grupos de CGL (CGL0:  $p=0.647$ ; CGL1:  $p=0.793$  y CGL2:  $p=0.828$ ).

En los pacientes con estadificación p/ypN1, la SLE del subgrupo CGL1 fue significativamente superior a la de los pacientes de CGL2 ( $p=0.047$ ). En los pacientes con estadificación p/ypN2 no se observó diferencia significativa entre los subgrupos CGL1 y CGL2 ( $p=0.497$ ) (Tabla 63).

Tabla 63. SLE, basada en el número de ganglios afectados en relación a la clasificación CGL.

CGL	p/ypN			Log Rank	
	N0	N1	N2	x <sup>2</sup> (1)	p-valor
	SLE, % ± ET	SLE, % ± ET	SLE, % ± ET		
CGL0	76.4 ± 2.7			0.209	0.647
CGL1		57.8 ± 6.3	57.1 ± 18.7	0.069	0.793
CGL2		36 ± 11.9	38.5 ± 6.7	0.047	0.828
<b>Log Rank, x<sup>2</sup>(1); p-valor</b>		3.93; p = 0.047	1.40; p = 0.497		

SLE: supervivencia libre enfermedad. g.l.: grados de libertad. ET: error típico

## 5. SG: LODDS-NGE

A medida que el nivel LODDS se incrementaba, disminuía significativamente la SG para los pacientes con NGE <12 (p=0.003) y NGE ≥12 (p<0.001).

En los pacientes con menos de 12 ganglios linfáticos analizados, la SG fue significativamente inferior en los pacientes con LODDS2 en relación a los pacientes LODDS1 (p=0.009) y a la de los pacientes LODDS0 (p=0.003). No se observó significación estadística de la SG entre los pacientes LODDS0 y LODDS1 (p=0.064).

Cuando se analizaron al menos 12 ganglios linfáticos, la SG de los pacientes con LODDS0 fue significativamente superior a la de los pacientes LODDS1 (p=0.025) y LODDS2 (p<0.001) (Tabla 64).



Tabla 64. SG, basada en el número de ganglios aislados en relación a la clasificación LODDS

LODDS	NGE		Log Rank	
	<12	≥12	x2(1)	p-valor
	SG, % ± ET	SG, % ± ET		
LODDS0	100	83.4 ± 3.4	2.13	0.145
LODDS1	75.3 ± 4.2	66.7 ± 9.6	1.12	0.291
LODDS2	54.9 ± 6.3	56.7 ± 6.1	0.00	0.988
<b>Log Rank, x2(2);p-valor</b>	11.97; p = 0.003	18.09; p < 0.001		

SG: supervivencia global. ET: error típico

## 6. SLE: LODDS-NGE

Cuando se analiza la SLE relacionando los subgrupos LODDS y el NGE se comprueba que en los pacientes con NGE<12 y LODDS2 era significativamente inferior (47.4%) a la de los pacientes con LODDS1 (72.7%) (p= 0.031) y con LODDS0 (83.9%) (p=0.001). No se observaron diferencias entre los pacientes LODDS0 y LODDS1 (p=0.394).

Cuando se examinaron ≥12 ganglios linfáticos, la SLE de los pacientes con LODDS0 (82.2%) fue significativamente superior a la de los pacientes LODDS1 (64.9%) (p=0.021) y a la de los pacientes con LODDS2 (47.7%) (p<0.001) pero no se observaron diferencias significativas entre los pacientes LODDS1 y LODDS2 (p=0.201) (Tabla 65).

Tabla 65. SLE, basada en el número de ganglios aislados en relación a la clasificación LODDS

LODDS	NGE		Log Rank	
	<12	≥12	x2(1)	p-valor
	SLE, % ± ET	SLE, % ± ET		
LODDS0	83.9 ± 10.4	82.2 ± 3.6	0.01	0.939
LODDS1	72.3 ± 4.5	64.9 ± 10	0.92	0.338
LODDS2	47.4 ± 6.3	47.7 ± 5.9	0.04	0.844
<b>Log Rank, x2(2);p-valor</b>	13.73; p = 0.001	30.94; p < 0.001		

SLE: supervivencia libre enfermedad. ET: error típico

## 7. SG: LODDS-p/ypN

No se observaron diferencias significativas de los porcentajes de SG entre los pacientes con estadificación p/yp N0, N1 y N2 de los subgrupos LODDS1 ( $p=0.352$ ) y LODDS2 ( $p=0.439$ ).

En los pacientes con estadificación p/yp N0 se observó que la SG de los pacientes del subgrupo LODDS0 fue significativamente superior a la de los pacientes de los subgrupos LODDS1 ( $p=0.019$ ) y a la de los pacientes del subgrupo LODDS2 ( $p=0.023$ ), no observándose diferencia significativa entre los pacientes de LODDS1 y LDDOS2 ( $p=0.464$ ).

No se observó diferencia significativa de la SG de los subgrupos LODDS1 y LDDOS2 respecto a la estadificación p/yp N1 ( $p=0.609$ ) y p/ypN2 ( $p=0.555$ ) (Tabla 66).

Tabla 66. SG, basada en el número de ganglios afectados en relación a la clasificación LODDS.

LODDS	p/ypN			Log Rank	
	N0	N1	N2	x <sup>2</sup> (2)	p-valor
	SG, % ± ET	SG, % ± ET	SG, % ± ET		
LODDS0	84.7 ± 3.1			.	.
LODDS1	74 ± 4.4	63.8 ± 11.5	50 ± 35.4	2.09	0.352
LODDS2	61.7 ± 11.6	59.5 ± 6.5	52.8 ± 6.4	1.65	0.,439
<b>Log Rank, x<sup>2</sup>(g.l.); p-valor</b>	7.,57 (2); p = 0.023	0.26 (1); p = 0.609	0.35 (1); p = 0.555		

SG: supervivencia global. g.l.: grados de libertad. ET: error típico

## 8. SLE: LODDS-p/ypN

La SLE de los pacientes con estadificación p/ypN0 y LODDS0 (82.3%) fue significativamente superior a la de los pacientes N0-LODDS1 (72.1%) (p=0.038) y a la de los pacientes N0-LODDS2 (65.5%) (p=0.049).

No se observó diferencia estadísticamente significativa en la SLE entre los pacientes con estadificación p/ypN1-2 de los subgrupos LODDS1 (p=0.181) y LODDS2 (p=0.955) (Tabla 67)

Tabla 67. SLE, basada en el número de ganglios afectados en relación a la clasificación LODDS.

LODDS	p/ypN			Log Rank	
	N0	N1	N2	x2(2)	p-valor
	SLE, % ± ET	SLE, % ± ET	SLE, % ± ET		
LODDS0	82.3 ± 3.4			.	.
LODDS1	72.1 ± 4.5	67.9 ± 10	50 ± 35.4	1.39	0.5
LODDS2	65.5 ± 10.7	48.3 ± 6.6	41.4 ± 6.4	4.1	0.129
<b>Log Rank, x2(g.l.); p-valor</b>	6.02 (2); p = 0.049	1.79 (1); p = 0.181	0.,01 (1); p = 0.955		

SLE: supervivencia libre enfermedad. g.l.: grados de libertad. ET: error típico

## 9. SG: LODDS/CGL

No se observaron diferencias significativas de la SG entre los pacientes con CGL0 y CGL1 en el subgrupo de LODDS1 ( $p=0.324$ ), al igual que entre los pacientes con CGL0, CGL1 y CGL2 en el subgrupo de LODDS2 ( $p=0.391$ ).

La SG de los pacientes LODDS0-CGL0 (84.7%) fue significativamente superior a la de los pacientes LODDS1-CGL0 (74.1%) y a la de los pacientes con LODDS2-CGL0 (57.9%) ( $p=0.025$  y  $p=0.018$ , respectivamente) (Tabla 68).

Tabla 68. SG, basada en cociente ganglionar en relación a la clasificación LODDS.

LODDS	Cociente ganglionar			Log Rank	
	CGL0	CGL1	CGL2	x <sup>2</sup> (2)	p-valor
	SG,% ± ET	SG,% ± ET	SG,% ± ET		
LODDS0	84.7 ± 3.1			.	.
LODDS1	74.1 ± 4.4	61.2 ± 11.4		0.97	0.324
LODDS2	57.9 ± 13.7	60.5 ± 7.2	53.2 ± 5.9	1.88	0.391
<b>Log Rank, x<sup>2</sup>(g.l.); p-valor</b>	8.09 (2); p = 0.018	0.001 (1); p = 0.994			

SG: supervivencia global. g.l.: grados de libertad. ET: error típico

## 10. SLE: LODDS/CGL

El análisis de la SLE mostró que no existían diferencias significativas entre los pacientes con CGL0 y CGL1 del subgrupo LODDS1 ( $p=0.338$ ), ni entre los pacientes con CGL0, CGL1 y CGL2 del subgrupo LODDS2 ( $p=0.066$ ).

En los pacientes con CGL0 se observó que la SLE en el subgrupo LODDS0 (82.3%) fue significativamente superior a los pacientes del subgrupo LODDS1 (72.3%) ( $p=0.041$ ) y a la de los pacientes del subgrupo LODDS2 (56.3%) ( $p = 0.015$ ). No se han observado diferencias significativas entre los pacientes de LODDS1 y LODDS2 ( $p=0.206$ ).

En los pacientes con CGL1, no se observó diferencia significativa entre los subgrupos LODDS1 y LODDS2 ( $p=0.570$ ) (Tabla 69).

Tabla 69. SLE, basada en el cociente ganglionar en relación a la clasificación LODDS.

LODDS	Cociente ganglionar			Log Rank	
	CGL0	CGL1	CGL2	x <sup>2</sup> (2)	p-valor
	SLE, % ± ET	SLE, % ± ET	SLE, % ± ET		
LODDS0	82.3 ± 3.4			.	.
LODDS1	72.3 ± 4.5	64.9 ± 10		0.92	0.338
LODDS2	56.3 ± 12.5	55.2 ± 7.2	38.1 ± 5.8	5.44	0.066
<b>Log Rank, x<sup>2</sup>(g.l.); p-valor</b>	8.41 (2); p = 0.015	0.32 (1); p = 0.570			

SLE: supervivencia libre enfermedad. g.l.: grados de libertad. ET: error típico

## 6. DISCUSIÓN

---





## 6. DISCUSIÓN

La existencia e importancia de la influencia de factores de riesgo en los resultados oncológicos tras la cirugía con intención curativa en pacientes con cáncer de recto, es un hecho constatado en la Comunidad Científica.

Los resultados oncológicos analizados en nuestros pacientes están dentro del rango de los presentados en otros estudios, no obstante, los factores de riesgo inherentes al propio paciente, a la cirugía y a la histopatología del tumor, que han podido influir en la RLR y RD, así como en la SG y en la SLE, no siempre han sido concordantes con los comunicados por otros autores.

Es reconocido que el sistema de estadificación ganglionar TNM, aunque es un buen indicador pronóstico tiene sus limitaciones. Este estudio nos ha permitido valorar la posible influencia de 3 sistemas de estadificación ganglionar (p/ypN, CGL y LODDS) en la SG y en la SLE de nuestros pacientes.

### 6.1 INFLUENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y PREOPERATORIAS

#### *Edad. Sexo.*

Estratificando a los pacientes por edades  $\leq 50$  años vs  $>50$  años (229) y  $<60$  años vs  $\geq 60$  años (230), no se ha podido comprobar que la

edad fuese un factor de riesgo significativo para un peor resultado en la SG o en la SLE. Para Shahir et al (231) la edad mayor de 70 años (HR=2.2;  $p<0.0001$ ), la comorbilidad (HR=1.7;  $p=0.03$ ) y tener dos o más complicaciones (HR=2.2;  $p=0.0002$ ) tuvieron un efecto negativo sobre la supervivencia.

La cirugía curativa del cáncer de recto en pacientes ancianos seleccionados se puede realizar con indicaciones, morbilidad y mortalidad perioperatorias similares, así como una supervivencia libre de enfermedad y cáncer específica a los cinco años que en pacientes más jóvenes (232).

Algunos autores sugieren que la edad superior a 70 años es un factor pronóstico determinante de la supervivencia, probablemente por el manejo subóptimo en la atención al paciente anciano (233).

Es difícil determinar la influencia de la edad, por si misma, en los resultados oncológicos de los pacientes intervenidos por cáncer de recto con intención curativa ya que existe una gran heterogeneidad en el manejo del paciente anciano, no sólo en su valoración y preparación preoperatoria, también en el empleo de tratamiento neoadyuvante y o adyuvante e incluso en la elección del procedimiento quirúrgico.

Mourad et al, (234) estratifican a los pacientes en 3 grupos según los tramos de edad  $\leq 65$ , 66-79 y  $\geq 80$  años. No encontraron diferencias significativas en relación a la recurrencia global. La SG fue significativamente más baja en los pacientes de 80 años en comparación con los grupos de edad más jóvenes, y esta diferencia se mantuvo cuando se excluyeron las muertes en el primer año después del diagnóstico. La SLE CSS fue más baja en los pacientes  $\geq 80$ , pero cuando se excluyeron las muertes específicas por cáncer en el primer año posterior al diagnóstico, no hubo una diferencia significativa en la SLE entre los pacientes con  $\leq 65$ , 66-79 y  $\geq 80$  años de edad.

Aunque en la actualidad se acepta que el límite cronológico podría ser 75 años, en nuestros pacientes hemos utilizado el punto de corte de 70 años que estaba establecido cuando se inició este estudio (235).

El 47,2% de los pacientes de esta serie, tenía una edad  $\geq 70$  años. La incidencia de RLR y RD fué muy similar comparativamente al grupo de pacientes con edad  $<70$  años. En el análisis univariado, la SG y la SLE fueron significativamente más bajas en el grupo de más edad, HR= 2.59, IC95% 1.76-3.79,  $p<0.001$  y HR= 1.62, IC 95% 1.19-2.20,  $p=0.002$ , respectivamente. Cuando se ajustó por otras variables se comprobó que esta diferencia no era estadísticamente significativa ( $p=0.071$  y  $p=0.740$ , respectivamente) y por ello opinamos que no es un factor pronóstico independiente de los resultados oncológicos en nuestros pacientes y, al igual que otros autores (236), consideramos que la edad por sí sola no debería ser una contraindicación para la cirugía electiva en pacientes de edad avanzada siempre y cuando sea posible una buena evaluación global del riesgo operatorio mediante un equipo multidisciplinario.

Para Arslini et al (237) analizando la influencia del género, ASA, ubicación tumoral y estadio tumoral en la tasa de supervivencia en pacientes con cáncer de recto, encuentran que la mediana de tasa de supervivencia en el hombre fue de 1.283 día y de 1.211 en las mujeres ( $p>0,05$ ). Concluyen que el género de los pacientes no difiere significativamente en los resultados oncológicos.

En el estudio de Berger et al (238), el 41,4% de pacientes con cáncer de recto eran mujeres. Para este sexo y en estadios I-III, la SG y la SLE eran significativamente mayores que en el hombre ( $p<0.001$ ) mientras que en estadio IV la ventaja era modesta para la SG, pero no para la SLE.

Un estudio retrospectivo que incluye a 140 pacientes, 50% varones, con cáncer rectal bajo y tratados con AAP, revela que el sexo masculino se asoció de forma independiente con una peor SG (HR= 2.755, IC del 95 %: 1.507-5.038, p=0,001) y peor SSE (HR=2.440, IC del 95%: 1.254-4.746, p=0.009). Los pacientes varones con cáncer rectal bajo después de la AAP curativa tenían peor pronóstico, especialmente para la enfermedad en estadio III (239).

Lydrup y Höglund (240) tras su análisis en 2792 pacientes con cáncer de recto y después de la corrección de la supervivencia más larga subyacente en las mujeres y algunos factores de confusión conocidos, encuentran que la supervivencia después del tratamiento quirúrgico para el cáncer de recto parece ser neutral en cuanto al género.

En nuestra serie, 58,9% varones, no hemos observado diferencias entre ambos sexos en relación a la RLR y RD. La SG y la SLE fueron mayores en las mujeres (77.6% vs 71% y 65.6% vs 60.3%, respectivamente) pero sin alcanzar significación estadística.

### ***Localización tumoral***

Yang et al (241) en un estudio retrospectivo que compara los resultados de la cirugía de resección vía laparoscópica entre pacientes con cáncer del recto inferior y recto medio-superior, no encuentran diferencias en el porcentaje de MC + entre los 2 grupos. No hallaron diferencias significativas en relación al índice de RLR (9.1% vs 4.0%, p=0.082) aunque consideran que, debido al pequeño número de RLR de la serie, este hallazgo debería ser tomado con precaución. En el análisis univariado, la RD (21.2% vs 12.1%), la SG a 5 años (77.0% vs 86.4%) y la SLE (71.2% vs 86.2%) eran factores de riesgo de peores resultados en la localización de tumores en el recto inferior. En el análisis multivariado, la localización tumoral era un factor predictivo

de peor SLE (HR=2.305, 95%CI 2.03-4.41, p=0.012) pero no para la SG.

Frambach et al. (242), en su estudio sobre 378 pacientes con cáncer rectal avanzado tratados con QRT y cirugía con intención curativa, comunican que la distancia tumoral  $\leq 5$  cm del margen anal es un factor de riesgo independiente para las recurrencias y es el único factor asociado al incremento de riesgo de metástasis localizadas en el pulmón.

El estudio de Chiang et al (243), analiza los resultados de los tumores localizados en el recto inferior (52.1%), medio (45.6%) y superior (44.0%) y comunican una SG a 5 años del 47.2%, 63.4% y 73.9%, así como una SLE de 44.1%, 60.2% y 71.9%, respectivamente. Los pacientes con tumores en el recto medio e inferior tienen un riesgo incrementado (1.315 y 2.284 veces) de peor SG y de peor SLE a los 5 años (1.570 y 2.780 veces, respectivamente). Del mismo modo, las localizaciones en el recto inferior y medio presentaron un alto incremento de metástasis pulmonares (3.8 y 1.76 veces, respectivamente) y de metástasis óseas (5.04 y 2.78 veces) en comparación a los pacientes con tumores en el recto superior.

Estos resultados no han podido ser refrendados en nuestro estudio. La SG de nuestros pacientes, a 5 años, fue del 66.9%, 76.6% y 77.3% y la SLE del 58%, 46%, 60% y 70,3% para los pacientes con tumores en el recto inferior, medio y superior, respectivamente. En el análisis multivariado la localización no fue un factor independiente de peor pronóstico para la SLE, pero sí lo fue para la SG. Las localizaciones en el tercio superior y medio presentaban una disminución de riesgo de una peor SG (49% y 45%, respectivamente) en relación a la localización inferior.

Los porcentajes de RD fueron muy similares en las 3 localizaciones, y de los 35, 44 y 27 pacientes del recto inferior, medio y superior que presentaron RD, el 24,6%, 25,1% y 21,1% respectivamente, presentaron exclusivamente metástasis pulmonares, tasas que no coinciden con las presentadas por otros autores ni se explican sólo por el drenaje venoso del recto inferior (243).

Los pacientes con tumores distales presentaron unas tasas de MRC+ y perforación rectal incidental superiores, en relación al tercio medio y superior (16.2%, 5.7%, 7.8% y 8.5%, 5.1% y 1.6%, respectivamente). La RLR fue significativamente inferior en la localización superior y la localización distal del tumor se confirmó como un factor de riesgo independiente de incremento de RLR. Los pacientes con tumores localizados en el tercio medio y superior, tenían un 24% y 54% menos de probabilidades de tener RLR.

### *Sistema de clasificación ASA*

El sistema de clasificación del estado físico de la American Society of Anesthesiologists (ASA), es el método de evaluación que más utiliza el anestesiólogo previo al procedimiento anestésico (244).

Khan et al (245) demostró en su estudio que, entre los pacientes con  $<70$  años vs  $\geq 70$  años intervenidos por CCR, las diferencias encontradas en el índice de complicaciones sistémicas por edad en el análisis univariado desaparecen en el análisis multivariado después de ajustar por otros factores siendo la puntuación ASA  $\geq 3$  uno de los factores que predijeron significativamente mayores complicaciones sistémicas (OR:2,86, IC 95% 1,30-6,25).

Hemos intentado comprobar si el análisis de nuestros resultados coincidían con los estudios que informan sobre la existencia de una

correlación negativa entre la puntuación ASA y la supervivencia tras la cirugía por cáncer de recto (246,247).

Un total de 191 pacientes de este estudio (42,92 %) tenía una puntuación ASA III-IV y de ellos, 124 (64,92%) tenían una edad  $\geq 70$  años. En estos pacientes se comprobó unos resultados significativamente desfavorables en relación a los pacientes con ASA I-II, tanto para la SG (HR= 1,626, IC 95% 1,034-2,557, p=0,035) como para la SLE (HR= 1,577, IC95% 1,083-2,293, p=0,017). Obviamente los pacientes con mayor edad tienen un mayor porcentaje de comorbilidades y una puntuación ASA mayor.

Hemos comprobado en nuestro estudio que la edad por sí misma no se asociaba de forma independiente con la supervivencia tras la cirugía rectal y por ello, al igual que otros autores (245) sugerimos que la selección de pacientes debe centrarse en el estado clínico y la clase ASA del paciente en lugar de la edad.

### *Antígeno carcinoembrionario*

El CEA es un biomarcador de uso común en el cáncer colorrectal. Su importancia como factor pronóstico independiente de los resultados oncológicos exclusivamente por su cuantificación previa a la cirugía en pacientes con cáncer de recto es controvertido, y la heterogeneidad y sesgos en los estudios analizados hacen difícil adoptar una conclusión definitiva.

Existe un debate persistente sobre el impacto de un CEA preoperatorio aumentado como marcador tumoral predictivo independiente en pacientes con cáncer de recto. Los patrones de recurrencia y supervivencia difieren en el cáncer de colon recto. En el estudio del Grupo de Estudios de Tumores Gastrointestinales se sugiere que los cambios en los niveles de CEA, después de la resección

curativa, pueden diferir y los valores preoperatorios de CEA no tuvieron importancia pronóstica entre los pacientes con adenocarcinoma rectal sin embargo, las elevaciones postoperatorias de CEA fueron más fuertemente predictivas de recurrencia cuando formaban parte de una tendencia en constante aumento (248).

El estudio realizado en el Kantonsspital St Gallen (Suiza) es una de las primeras investigaciones basadas en una cohorte de pacientes con cáncer de recto exclusivamente. Los pacientes fueron agrupados según valores de CEA  $<5$  vs  $\geq 5$  ng/ml, determinando uniformemente los niveles el día antes de la cirugía en todos los pacientes. EL nivel de CEA preoperatorio (HR=1,98, IC 95%, 1,36–2,90,  $P < 0,001$ ), fue considerado como un factor predictor de supervivencia general deficiente (249). No obstante, los pacientes con CEA  $\geq 5$  ng/ml, eran significativamente mayores, la clasificación ASA y el estadio tumoral eran más altos, tenían con más frecuencia una enfermedad cardiovascular preexistente, se sometieron con menos frecuencia a tratamiento neoadyuvante, fueron operados con menor frecuencia con resección anterior con anastomosis primaria y más frecuentemente fueron trasladados a la UCI en el postoperatorio.

Algunos autores han comprobado que la concentración sérica de CEA, tanto pre como postoperatoria, afectaron al resultado pronóstico de sus pacientes, pero cuando los datos se analizaron mediante el análisis de regresión de Cox, se mantuvo la importancia pronóstica del CEA postoperatorio, pero se perdió la importancia del CEA preoperatorio como factor pronóstico independiente en los pacientes con CCR (250).

Park et al (251), estratifican a los pacientes en 3 grupos según la concentración sérica de CEA, 7 días antes y 7 después de la cirugía. Los pacientes que habían tenido el CEA aumentado en los 2 períodos mostraron unas tasas significativamente peores de RD y supervivencia



que los que lo tenían normal en los 2 períodos o en los que se había normalizado el CEA en el postoperatorio. Concluyen que es el CEA perioperatorio un indicador pronóstico muy útil para predecir peores resultados oncológicos en pacientes con cáncer de recto estadio III.

Otros autores (252) también analizan sus resultados en relación al ratio CEA pre- post QRT y sugieren que el índice de reducción de la concentración de CEA antes y después de la QRT puede ser un factor pronóstico independiente para la supervivencia libre de enfermedad.

La relación CEA post-preoperatoria fue utilizada por Hotta et al (253) como predictor de resultados oncológicos tras cirugía en pacientes con cáncer de recto en etapa III. La SG y la SLE fueron mayores en pacientes con un ratio post-preoperatorio  $\leq 1$  y las metástasis hepáticas se observaron con mayor frecuencia en pacientes con una proporción de CEA sérico post-opeoperatorio  $> 1$ .

En el estudio de Konoshi et al (254) en 1027 pacientes con cáncer de colon, se demostró que la SLE de pacientes con CEA posoperatorio normalizado es similar a la de pacientes con CEA preoperatorio normal, lo que sugiere que el cambio perioperatorio en el CEA, en lugar del nivel preoperatorio de CEA, es importante en predecir el pronóstico en el cáncer de colon.

Para Nakamura et al (255), los pacientes con CEA preoperatorio elevado y posoperatorio normalizado después de la resección del cáncer rectal tuvieron peores pronósticos en comparación con aquellos con CEA preoperatorio normal. Los autores, en un estudio reciente, tras excluir a los pacientes que recibieron QRT preoperatoria, incluyen para el análisis a 1490 pacientes. Tras estratificarlos en 3 grupos: A (normal) CEA preoperatorio normal (1208 pacientes), B (normalizado) CEA preoperatorio normal y postoperatorio elevado (235 pacientes) y C (elevado) CEA pre y postoperatorio elevado (47 pacientes). La SG fue

de 90,7%, 80,5%, 61,1% y la SLE 78%, 65,1% , 49,6% para los grupos A, B y C respectivamente. El grupo normalizado tuvo una peor SG que el grupo normal ( $p=0.0001$ ) pero mejor que el grupo elevado ( $p=0.0016$ ). El grupo normalizado tuvo una SLE peor que el grupo normal ( $p<0.0001$ ) pero no fue significativa entre el grupo normal y el elevado ( $p=0.0721$ ).

Otros autores (256) valoran el impacto pronóstico de la relación CEA/tamaño tumoral. Calculando el punto de corte en 2.429 ng/ml x cm. Realizan un estudio comparativo entre alto CEA/tamaño vs bajo CEA/tamaño. El primer grupo estaba correlacionado con pacientes de mayor edad, estadio tumoral más alto, CEA alto y mayor porcentaje de IPN. Consideran que el tamaño preoperatorio del CEA/tumor es un factor pronóstico independiente para los pacientes con cáncer de recto en estadio I-III y un mayor tamaño de CEA/tumor se asocia con peor SG y SLE.

Nicholson et al (257) en una revisión de la Cochrane, sobre 52 estudios, concluye que la determinación del CEA no es suficientemente sensible para usarse solo y tratar de mejorar la sensibilidad mediante la adopción de un umbral bajo es una mala estrategia debido a la gran cantidad de falsas alarmas generadas. Sería conveniente monitorear la recurrencia del cáncer colorrectal con más de una modalidad de diagnóstico, pero aplicando el límite de CEA más alto evaluado (10  $\mu\text{g/L}$ ).

La metodología en nuestro estudio ha sido diferente a la de los estudios mencionados, la determinación sanguínea de CEA se ha realizado conjuntamente a la analítica preoperatoria, al menos 30 días antes de la cirugía, y nuestro objetivo ha sido conocer el impacto exclusivamente de esos valores en los resultados oncológicos de nuestros pacientes. En el 25,4% de los 410 pacientes analizados el CEA era  $>5\text{ng/ml}$  y estas tasas eran mayores en los pacientes con tumores del

recto inferior (39,4%). En nuestra experiencia, y en concordancia con otros autores (257, 258, 259) no hemos podido establecer una relación entre la medición del CEA preoperatorio y resultados adversos en RLR, RD, SG y SLE.

## 6.2 INFLUENCIA DE CARACTERÍSTICAS QUIRÚRGICAS.

### *Técnica quirúrgica*

#### *Acceso quirúrgico*

El primer estudio aleatorizado comparando la cirugía vía laparoscópica con la cirugía abierta en el CCR fue presentado en el año 2005 por Guillou et al (260) dentro del " MRC CLASIC trial group". Los resultados tras RA no avalaban el uso de la laparoscopia como procedimiento rutinario en el cáncer de recto.

El primer estudio aleatorizado multicéntrico que comparó los resultados de la cirugía laparoscópica y abierta (CLASICC) determinó una tasa de RLR y RD a los 3 años muy similar en ambos procedimientos (9,7% vs 10,1% y 16,4 vs 18,6%) (261). Una revisión de la Cochrane, en 2014, ponía de manifiesto, aunque con una moderada calidad de evidencia, que la TME por vía laparoscópica o abierta tenían efectos similares, a los 5 años, en la SG, SLE y en la RLR (262). En el estudio COREAN (263), que recoge 170 pacientes en cada grupo, tras 10 años de seguimiento no encuentran diferencias significativas en la SG (74,1% vs 76,8%) ni en la SLE (59,3% vs 64,3%).

En el estudio aleatorizado ALaCarT 2015, el MRC del grupo laparoscópico estaba afectado en el 6,7% de los pacientes en comparación al 3% del grupo con acceso laparotómico. Con una

conversión a cirugía abierta del 9% los autores concluyen que, aunque la calidad de la cirugía fue alta, no se pudo establecer la no inferioridad del acceso laparoscópico y recomiendan no hacer de manera rutinaria esa vía de acceso (264).

El ensayo controlado aleatorizado Z6051 del American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) publicado en 2015, la conversión a cirugía abierta fue del 11% y el MRC era negativo en el 87,9% de los pacientes con resección laparoscópica en comparación al 92,3% con resección abierta. El abordaje laparoscópico no cumplió con los criterios de no inferioridad para los resultados patológicos. A la espera de los resultados clínicos oncológicos, los hallazgos no respaldaban el uso de la resección laparoscópica en estos pacientes (265). Estos resultados comunicados en el año 2019 no encuentran diferencias entre los 2 procedimientos en relación a la RLR, RD y SLE siendo el MRC+ un factor de riesgo significativo en la SLE (HR=2,31, 95% IC 1,40-3,79)

De 145 pacientes programados para acceso laparoscópico fue necesario convertir a 43 a cirugía abierta, alcanzando el porcentaje de conversión en nuestra serie el 29.7%, índice muy superior al referido en otros estudios (264, 265). En el último año del presente estudio el índice de conversión fue de 9.3%, efectuándose la vía laparoscópica en el 70% de los pacientes. Nuestros inicios en la cirugía laparoscópica del CCR estuvo marcada por las restricciones económicas del momento y consideramos que el porcentaje global de pacientes de esta serie, intervenidos por acceso laparoscópico es bajo, con un índice de conversión alto y los resultados que comparan los eventos oncológicos adversos según la vía de acceso pueden verse comprometidos debido a la selección de pacientes.

No hubo diferencias significativas en relación al porcentaje de RLR ni en RD entre ambos procedimientos. En los pacientes con acceso

abierto la SG y la SLE fueron significativamente más bajas (69,7% vs 86,4% y 59,2% vs 72,8%, respectivamente) y es posible que en estos porcentajes haya influido el mayor porcentaje de MRC afectado encontrado en los pacientes con cirugía abierta (11,4% vs 3,9%), tasas muy diferentes a las comunicadas en el metaanálisis de Creavín et al (267) (MRC+ en el 18,6% y 26,8% de pacientes en acceso abierto vs laparoscópico) o al 7,7% para el acceso abierto y 12,1 para el acceso laparoscópico referidos por algunos autores (265).

En nuestro estudio, la cirugía por vía abierta resultó ser un factor de riesgo independiente para índices peores de SG y SLE. Estos resultados los atribuimos al mayor índice de pacientes con MRC+ intervenidos por vía abierta, contrariamente a lo comunicado por otros autores (265, 267). Cuando estructuramos a los pacientes según el estado del MRC, encontramos que cuando éste no está afectado no había diferencia significativa entre la vía laparoscópica y la abierta en relación a la SG y la SLE (87,8% vs 73,0% y 74,5% vs 62,5%) pero sí era significativa cuando el MRC era positivo (75% vs 43,6% y 50% vs 33,3%). Sí a este hecho añadimos el mayor número de pacientes con localización tumoral en el tercio rectal inferior y con mayor tamaño tumoral intervenidos por vía abierta, podemos concluir que hubo una selección estricta en la elección de la vía de acceso y en los criterios de reconversión a cirugía abierta en los primeros 100 pacientes intervenidos por vía laparoscópica.

#### *Procedimiento resectivo*

Chuwa et al (268), comunican una incidencia de RLR acumulada a los 5 años del 5,4% para la AAP en comparación al 3,6% tras RA ( $p=0,73$ ). Consideran que ambos procedimientos pueden ser realizados en Unidades especializadas y de alto volumen sin comprometer los resultados oncológicos.

Reshef et al (269) comunican un incremento significativo de la RLR y un descenso de la SG tras AAP en comparación a la RA (7% vs 3%,  $p=0,02$  y 54% vs 70 %,  $p<0,001$ ). En el análisis multivariado, la AAP junto a un estadio más alto y una diferenciación tumoral deficiente, se asociaron a una mayor RLR pero no a una peor SG. Los autores sugieren que es poco probable que los factores técnicos por sí solos sean responsables de peores resultados después de la AAP en comparación con la RA y probablemente una combinación de factores relacionados con el paciente y el tumor también contribuyan a los peores resultados.

Para algunos autores (270) la AAP por sí misma no constituye un factor de riesgo para un incremento de la RLR o una reducción de la supervivencia y una mayor asociación de un MRC afectado en los pacientes con AAP puede asociarse significativamente con la RLR.

El estudio del Norwegian Colorectal Cancer Project (271) demostró que la AAP no incrementaba la RLR aunque empeoraba la SG. El estudio del Stockholm Colorectal Cancer Study Group (272) reveló que la AAP no era un factor pronóstico independiente de ninguna de las variables de resultado oncológico.

Los resultados del análisis de regresión de Cox, en el trabajo observacional realizado dentro del marco del Proyecto del Cáncer de Recto de la Asociación Española de Cirujanos (273), mostraron que la AAP por sí misma no influyó en la aparición de recurrencias, locales o a distancia, pero la SG fue menor con la RAP que con la RA (HR=1,37, IC95% 1,00-1,86,  $p=0,048$ ).

En el estudio de Chen et al (230), el MRC estaba afectado en el 13,4% de pacientes tras AAP en comparación al 6,3% tras RA ( $p=0,032$ ). La SG y la SLE se relacionan con un MRC+, pT3-4 y pTNM III-IV. A pesar del alto índice de MRC+ después de AAP, el tipo de

cirugía no fue identificado como factor de riesgo independiente de la supervivencia.

Nuestro estudio encuentra una mayor proporción de pacientes con MRC+ tras AAP que tras RA. Hemos realizado el procedimiento de Hartmann en 35 pacientes (7,9%), siendo la edad avanzada, problemas de continencia fecal y múltiples comorbilidades sus principales indicaciones. El MRC estaba afectado en el 7,84% y 6,34 % de los pacientes con RA alta y RA baja, respectivamente, mientras que alcanzaba el 19,4% en la AAP y el 5,7% en los pacientes con procedimiento de Hartmann. Hubo un mayor porcentaje de RLR tras RA baja en comparación a la RA alta (12,2% vs 4,9%,  $p=0,043$ ) pero sin significación estadística en el análisis multivariado.

Analizando los 3 procedimientos no hemos encontrado diferencias significativas en relación a los porcentajes de RLR ni RD. La SG en el análisis univariado fue de 79,15%, 70,87% y 34,29 % para los pacientes con RA, AAP y Hartmann, respectivamente. El análisis multivariado reveló que este último procedimiento era un factor de riesgo independiente de peor SG ( $p=0,002$ ). El riesgo de una peor SG se mostró reducido significativamente tras AAP ( $p<0,001$ ) o RA ( $p=0,018$ ) en relación al procedimiento de Hartmann.

La SLE fue del 66,78%, 61,17% y 28,57% para los pacientes con RA, AAP y Hartmann, respectivamente. El riesgo incrementado de casi 3 veces de peor SLE de este procedimiento en relación a los 2 primeros, no se mostró significativo en el análisis multivariado. En definitiva, si excluimos el procedimiento de Hartman, cuyas indicaciones son muy diferentes a las de los otros procedimientos resectivos, no hemos encontrado diferencias significativas en relación a la RLR, RD, SG y SLE entre la RA y la AAP.

### ***Factor cirujano***

Archampong et al. (186), en una revisión de la Cochrane que incluye 51 estudios, comunican que existe una relación volumen-resultado en la cirugía del CCR en función de la casuística del hospital, del cirujano y de la especialización.

El metaanálisis, dirigido por Huo et al (189) y que agrupa 47 artículos, refleja que los pacientes intervenidos por cirujanos de alto volumen se asocian a una mayor supervivencia, a una menor tasa de recurrencia y a una mayor recuperación de ganglios linfáticos. Los pacientes operados en hospitales con un volumen bajo de pacientes con CCR pueden tener sus tumores subestadificados, aunque probablemente exista una asociación más fuerte entre la especialización quirúrgica en Coloproctología y mejores resultados que con un gran volumen de casos (187).

En este estudio no podemos hacer una valoración entre pacientes intervenidos por cirujanos con o sin experiencia, con especialización o no en coloproctología o con mayor o menor volumen ya que todos los pacientes de este estudio fueron intervenidos por cirujanos de nuestra Unidad de Coloproctología, con un volumen similar de pacientes intervenidos, con experiencia quirúrgica y con formación específica en cirugía rectal, siguiendo las pautas de decisión del Comité Multidisciplinar y los mismos criterios de resección oncológica.

No hemos observado una variabilidad estadísticamente significativa entre los cirujanos de nuestra Unidad en relación a los índices de RLR, RD, SG y SLE. De acuerdo a nuestros resultados y compartiendo la opinión de otros autores (268,273) podemos concluir que, con la finalidad de minimizar unos resultados oncológicos comprometidos, los pacientes con cáncer de recto deberían ser operados



en Unidades de Coloproctología por cirujanos con experiencia e interés especial en cirugía colorrectal.

### *Dehiscencia anastomosis*

La influencia de la dehiscencia de anastomosis (DA) en la RLR y en la supervivencia en el cáncer rectal sigue siendo controvertida.

En su revisión y metaanálisis, que incluye 1 estudio randomizado, 13 no randomizados y 7 retrospectivos, Mirnezami et al (274) refieren que, en los cánceres de recto, el OR de desarrollar RLR en pacientes con DA era de 2,05 (95% IC:0,51-2,8,  $p=0,0001$ ). Analizando conjuntamente las anastomosis de colon y recto, describen una asociación significativa entre la reducción de la SG y la DA aunque no entre ésta y la RD. Otro metaanálisis (275) también concluye que la DA, en el cáncer de recto, está asociada con un incremento significativo de la RLR( $p>0,001$ ) y descenso de la SG( $p=0,001$ ) y SLE( $p=0,001$ ).

Otros autores, comparando pacientes con CCR con y sin fuga anastomótica, no encuentran diferencias significativas en los índices de SG, SLE y tasa de RLR (276). Artus et al (277) comunican un 19,5% de DA sobre 200 pacientes intervenidos por cáncer de recto con intención curativa. Establecen 3 grupos: a) pacientes con DA sintomática (10 pacientes), b) pacientes con DA asintomática (29 pacientes) y c) pacientes sin DA. No encuentran diferencias estadísticamente significativa entre los grupos en relación a SG y SLE a los 3 y 5 años ( $p= 0.527$ ;  $p=0.480$ , respectivamente). Concluyen que la DA no influye en los resultados oncológicos a largo plazo.

En el estudio de Smith et al (278), la incidencia de DA, tras RA baja, fue del 3,5%. El 2,2% de 677 pacientes con estoma de protección desarrollaron DA en comparación al 6,3% de los 450 sin estoma

derivativo( $p=0,005$ ). Al estratificar a los pacientes por estoma no encuentran relación entre la DA y la incidencia de RLR, SG y SLE.

En nuestro estudio, 21 pacientes (6,8%), tras 307 RA, presentaron DA. Todos ellos presentaban manifestaciones clínicas, analíticas y radiológicas y precisaron de intervención quirúrgica. El mayor índice de esta complicación tuvo lugar tras resección y anastomosis de tumores del recto inferior en relación al recto medio y superior (13,95%,8,90%,1,69%). La RLR, aunque superior en los 21 pacientes con DA (14,28% vs 9,44%) no alcanzó significación estadística y la RD fue superior en los pacientes sin DA (23,4% vs 19%,  $p=0,599$ ). La recurrencia global, RLR y RD, fue similar para ambos grupos (33,33% vs 32,86%). No hemos comprobado una relación significativa entre los pacientes con o sin DA y la SG o SLE (80,95 vs 79,02 y 66,66 vs 68,78,  $p=0,532$  y  $p=0,685$ ). Por ello, no hemos podido ratificar los resultados de algunos estudios y nuestros resultados nos indican que, de manera similar a otros autores (277,279,280,281), la DA no se asoció con peores resultados oncológicos en los pacientes tras RA por cáncer de recto.

### ***Transfusión perioperatoria***

A pesar de que existen evidencias que vinculan a la transfusión de sangre o sus derivados con inmunosupresión y subsecuentemente a pobres resultados en la recurrencia y sobrevida de los pacientes con cáncer (282), la influencia de la pérdida de sangre intraoperatoria que requiere transfusión y su relación con los resultados oncológicos es controvertida.

Sene et al (283), en su estudio sobre 379 pacientes con cirugía curativa por CCR, estratificando en 3 grupos por localización tumoral, colon derecho, colon izquierdo y recto, no encuentran diferencias significativas en la supervivencia, recurrencia local o a distancia entre

pacientes transfundidos y no transfundidos. Concluyen que uno no debe ser reacio a usar transfusiones de sangre por miedo a empeorar el pronóstico en el CCR y, probablemente, los factores que conducen a la necesidad de transfusión durante la operación tienen una mayor influencia en el pronóstico que la transfusión por sí misma.

Donahue et al (284) evalúan el uso de transfusiones en pacientes con CCR estadios II/III con cirugía con intención curativa y comunican su asociación significativa a efectos adversos como la SG pero no con un incremento de enfermedad recurrente. Este impacto adverso de las transfusiones a la supervivencia de los pacientes lo atribuyen a probables variables tumorales no evaluadas o a una enfermedad subyacente más que a la inmunosupresión inducida por la transfusión.

En el estudio de Warschkow et al (285), el 54,1% de los pacientes con resección curativa por cáncer de recto estadios I/III, recibieron transfusión sanguínea. No encuentran relación entre este procedimiento y efectos adversos en la supervivencia de sus pacientes. Sugieren que los peores resultados oncológicos después de la resección curativa del cáncer de recto en pacientes que reciben transfusiones de sangre perioperatorias son causados por las circunstancias clínicas que requieren transfusiones, no debido a las transfusiones de sangre en sí mismas.

Un estudio multicéntrico, de cohorte retrospectivo, utilizando un puntaje de propensión por análisis de concordancia, demuestra que los pacientes con cáncer de recto y cirugía curativa no tuvieron una peor SLE a los 5 años comparativamente a los pacientes que no recibieron transfusiones perioperatorias pero sin embargo el porcentaje de SG era significativamente menor. Entre las limitaciones del estudio, los autores reconocen que el emparejamiento de propensión puede limitar el poder para detectar una diferencia en la SLE (286)

Los resultados de un estudio multicéntrico reciente, que incluye a pacientes con CCR estadio II/III con resección con intención curativa, estratificándolos por pérdida de sangre intraoperatoria  $\geq 200$ ml y que requirieron transfusión y pérdida  $< 200$ ml, revelan que los primeros tuvieron un riesgo significativo incrementado de peor SG y SLE (HR=1,713, 95%CI: 1,348-2,178,  $p<0,001$  y HR= 2,730; 95%IC: 1,647-4,524,  $p<0,001$ , respectivamente). Del mismo modo, los porcentajes de RLR fueron de 8,4% vs 2,6% ( $p<0,001$ ) y no hubo diferencias significativas en la RD. (287).

En 72 (16,25%) de nuestros pacientes fue necesario transfundir al menos 2 concentrados de hematíes, más frecuentemente en aquellos con tumores localizados en el recto inferior. En el análisis univariado hemos comprobado que la transfusión perioperatoria no estaba relacionada con un incremento de la RD pero sí con un incremento significativo de la RLR (22,2% vs 9,9%,  $p=0,003$ ). La SG y la SLE fué más alta en los pacientes no transfundidos (76,66 vs 58,33,  $p<0,001$  y 65,22 vs 47,22,  $p<0,001$  respectivamente). En base a nuestros resultados opinamos que la transfusión perioperatoria es un factor de riesgo que empeora en algo más de 1,5 veces los porcentajes de SG y SLE.

### 6.3 INFLUENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS

#### *Grado de diferenciación tumoral*

Es conocida la asociación entre el grado de diferenciación tumoral, la recurrencia y la supervivencia en los pacientes con CCR. En el año 1984 Mc Dermot et al (288) informaban de una RLR superior en pacientes tumores pobremente diferenciados (31%) en relación a los pacientes con tumores bien (14%) o moderadamente diferenciados (17%), tras cirugía curativa por cáncer de recto. Asimismo, la

supervivencia fue del 75%, 71% y 51% en los tumores bien, moderadamente o pobremente diferenciados, respectivamente.

Una diferenciación histológica pobre se considera actualmente entre los factores histopatológicos adversos asociados con el curso clínico desfavorable del CCR (289). Ueno et al (290), en pacientes con cáncer de colon, comunican una disminución significativa ( $p < 0,001$ ) en el porcentaje de SLE en los pacientes con G3 (74,7%) en relación a los pacientes con G2 (82,9%) y con G1(91,1%). El G3 se asociaba significativamente con la RL y con la incidencia de recurrencia en hígado, pulmón y peritoneo.

En el estudio de Song et al. (291), el grado de diferenciación tumoral se ha mostrado como un factor clínico pronóstico pretratamiento para la recurrencia y la supervivencia en pacientes que reciben QRT preoperatoria y cirugía curativa por cáncer de recto. En los tumores de alto grado, la SG y la SLE a los 5 años, eran significativamente menores que en los pacientes con tumores de bajo grado. El grado tumoral resultó ser un factor significativo pronóstico de RD (HR=1,83;95%CI:1,29-2,58;  $p < 0,001$ ) pero no para la RLR (HR=1,49; 95%IC:0,68-3,26;  $p = 0,320$ ).

Nuestros resultados sugieren que el grado de diferenciación es un factor pronóstico de peores resultados en pacientes intervenidos por cáncer de recto con intención curativa. En nuestra experiencia, el grado G3 fue un factor pronóstico significativo asociado a un incremento de la recurrencia y a un descenso de la SLE. Los pacientes con G3 presentaron una RLR del 23,5% en comparación al 12,7% y 3,9% de los pacientes con G2 y G1, respectivamente ( $p = 0,002$ ) y presentaban un riesgo 5,8 veces mayor de RLR que los pacientes con G1. El 27,9% de los pacientes con G3 presentaron RD en comparación a los 11,7% de los pacientes con G1 ( $p = 0,021$ ) y presentaron un riesgo de RD 2,5 veces superior que los pacientes con G1. Hemos comprobado una relación

significativa con una peor SLE en los pacientes con G3 en relación a los pacientes con G1, tanto en el análisis univariado ( $p < 0,001$ ) como en el multivariado ( $p = 0,018$ ). No hemos podido demostrar una relación significativa entre el grado de diferenciación y la SG.

### ***Tamaño tumoral***

El tamaño del tumor es un parámetro pronóstico independiente para los pacientes con CCR, aunque este valor pronóstico parece ser más fuerte en los tumores de colon que en los rectales. Algunos autores (292) han sugerido que un tamaño  $> 34$  mm está altamente relacionado con un estadio pT avanzado y por ello la medición preoperatoria del tamaño del cáncer rectal puede determinar la mejor opción de tratamiento. Ogawa et al (293), utilizando como punto de corte 41 mm, comunica que los pacientes con cáncer de colon con un tamaño superior tienen un riesgo de peor supervivencia (HR=1,16; 95%IC 1,01-1,33;  $p = 0,0347$ ). Sin embargo Arslan et al (294), utilizando un punto de corte similar no encuentran una diferencia significativa ( $p = 0,309$ ) entre los pacientes con tumores de colon de diámetro  $\leq 4$  cm vs  $> 4$  cm. Huang et al (295) comunican que usando un punto de corte de 5 cm, en los pacientes con cáncer de colon y gran invasión de la pared intestinal, sin metástasis ganglionares, el tamaño pequeño del tumor se correlacionaba con comportamientos tumorales más agresivos y por lo tanto con una supervivencia menor. Este mismo autor, en otro estudio, afirma que el tamaño del tumor se asocia con peor supervivencia en pacientes con cáncer de colon T4b. (296)

Cuando analizamos el cáncer de recto comprobamos que el impacto del tamaño tumoral en el pronóstico es controvertido. Los puntos de corte del tamaño tumoral son muy heterogéneos y su valoración aisladamente se realiza en pocos estudios. Para Xu et al (297) los parámetros clínicos y patológicos relacionados con un peor pronóstico son diferentes en pacientes con cáncer de colon o de recto y

comunican que un tamaño tumoral  $>6$  cm, tras cirugía curativa por cáncer de recto, fue significativo en el análisis univariado pero no se pudo demostrar como factor pronóstico independiente en el análisis multivariado.

El estudio de Hosseini et al (298) que incluye 376 pacientes con cáncer de recto muestra un incremento de la recurrencia a medida que el tamaño tumoral es mayor, 1.1%, 7.4% y 16.22% para tumores entre 0-1, 1-3 y  $>3$  cm respectivamente, pero sin significación estadística ( $p=0,273$ ). Analizando los diámetros máximos del tumor entre  $\leq 3$  cm, 3-6 cm y  $>6$  cm, den Dulk et al (299) no encuentran relación entre ellos y la RLR y SG.

En nuestro estudio no hemos podido demostrar que el tamaño tumoral fuese un factor independiente de peor pronóstico. El 68.3% de nuestros pacientes tenían un diámetro tumoral  $> 2$  cm y en ellos la RLR y RD fue de 12.5% y 25% respectivamente, porcentajes que no implicaron una significación estadística en relación a los pacientes con un diámetro tumoral  $\leq 2$  cm (12.1 y 20.6%,  $p=0,925$  y  $p=0,354$ , respectivamente). El análisis univariado mostró una disminución significativa en los pacientes con tumores de diámetro  $> 2$  cm en la SG ( $p=0,001$ ) y en la SLE ( $p=0,007$ ), sin embargo no pudo ser corroborada en el análisis multivariado ( $p=0,644$  y  $p=0,919$ , respectivamente).

### ***Invasión linfática, vascular y perineural***

La invasión linfovascular (ILV) y perineural (IPN) se asocia con un mal pronóstico en pacientes con cáncer de colon pero su significación clínica es todavía controvertida en pacientes con cáncer de recto avanzado que han recibido quimiorradioterapia preoperatoria (300).

En nuestro estudio, la incidencia de invasión vascular (IV), linfática (IL) y IPN fue de 18,4%, 22,2% y 14,6%, respectivamente, con porcentajes muy similares independientemente de la localización tumoral en el recto.

Comparando la IV con la IPN, Song et (301) al encuentran que esta última es un factor con mayor significación pronóstica en los estadios II-III de pacientes con cáncer de recto tratados con QRT preoperatoria y TME y concluyen que el IPN, mejor que la ILV, podría ser un indicador para identificar a pacientes que podrían beneficiarse de una quimioterapia sistémica adyuvante.

La influencia de estos parámetros en la SG y la SLE es controvertida. Chablani et al (302), con un porcentaje de IPN del 16% comunica que este parámetro es un predictor independiente de la RD y la SLE. Para Kim et al (303), con unos índices de IPN del 28.8% e ILV del 16.7%, afirma que la IPN es un factor independiente para la SG y SLE.

En el metaanálisis llevado a cabo por Yang et al (304), la IPN se asociaba significativamente con un peor pronóstico, tanto en la SG (HR= 2,07,95%IC 1,87-2,29,  $p<0,01$ ) como en la SLE (HR=2,23,95%IC 1,79-2,78,  $p<0,01$ ). En el estudio de Sun et al (1), la IPN es un factor independiente para la SG y la SLE y la ILV lo es para la SLE, pero no para la SG. Lee et al (305), concluyen que la IPN tiene un pronóstico adverso significativo sobre la SLE ( $p=0,046$ ) pero no para la SG ( $p=0,08$ ) y los pacientes con ILV (+) ven incrementado la RD, pero no la RLR y además tienen una peor SG ( $p=0,020$ ) y peor SLE ( $p=0,012$ ) que los pacientes con ILV (-). Para otros autores (306) la SG de los pacientes con IPN (+) es más corta ( $p<0,01$ ) y además era también más corta en los pacientes con estadio II e IPN (+) en relación a los pacientes con cáncer rectal estadio III.



La RLR en nuestros pacientes fue del 11%, 9,16% y 10,8% en los pacientes con IV (+), IL(+), e IPN (+), respectivamente, y al igual que otros autores no hemos podido confirmar una relación entre estos parámetros y la RLR (302). La RD fue del 36,6% vs 20,6%, 35,4 vs 20,1% y 49,2% vs 19,1% para los pacientes con invasión (+) en relación con los pacientes con invasión (-). En el análisis univariado los 3 parámetros se mostraron como factores de riesgo de incremento de la RD y solamente la IPN se confirmó como factor pronóstico independiente de mayor RD (HR=2,792, IC95% 1,473-5,315, p=0,002).

Los parámetros IV, IL e IPN se mostraron como factores de peor pronóstico, en el análisis univariado, tanto para la SG como para la SLE. La IPN, en el análisis multivariado, fue el único parámetro que demostró ser un factor pronóstico independiente de peor SLE (HR= 1,558 (1,011-2,403, p=0,045)

### ***Perforación rectal***

La perforación incidental en la cirugía del cáncer de recto por cáncer se considera un factor pronóstico relevante de resultados oncológicos adversos. Se han comunicado índices del 24% con una repercusión en la incidencia de RLR del 54% (307), cifras posiblemente motivadas por un estadiaje, un tratamiento adyuvante y a una técnica subóptimas antes de la aplicación de la cirugía ETM.

Su incidencia, 3,4%-10%, va ligada a una RLR que varía, según las series consultadas entre 7,2%-28,8% (308,309,310,311). Jörgren et al (308) han comunicado un incremento significativo de la RLR en los pacientes con perforación incidental (7.2% vs 3.2%, p=0,001) y encuentra que es un factor de riesgo independiente para la RLR (HR=:2,10, 95%IC 1,19-3,72, p=0,01) pero no para la RD ni para la SG y SLE. Bülow et al,(311) en su análisis de pacientes tratados con AAP,

tras una incidencia de perforación inadvertida del 10% y una recurrencia acumulada a 5 años del 11%, concluyen que es un factor independiente de alto riesgo para RLR, RD y SG y SLE. Estos resultados no pudieron ser confirmados por Zhang et al (309) en su serie de 925 pacientes con AAP, ya que si bien en el análisis univariado la perforación afectaba a la recurrencia y a la supervivencia, el análisis multivariado revelaba que era un factor pronóstico independiente para la recurrencia (RR= 3.087,  $P < 0.001$ ), pero no para la supervivencia (RR= 1.331,  $P = 0.051$ ).

La incidencia de esta complicación en nuestros pacientes ha sido del 5.2% con una variabilidad significativa según la localización del tumor: 1,6%, 5,1% y 8,5% para la localización en el recto superior, medio e inferior respectivamente. La incidencia de la RLR en nuestra serie fue del 11,9%, mayor en los pacientes con perforación incidental del recto, (17.4% vs 11,6%,  $p=0,038$ ). La incidencia de RD fue significativamente superior en los pacientes con perforación (43,5% vs 22,7%,  $p= 0,023$ ). Hemos podido confirmar que la perforación incidental del recto ha sido un factor pronóstico independiente para peores índices de RLR ( OR= 1,246, 95%IC: 1,017-2,307,  $p=0,047$ ) y RD ( OR= 3,138, 95%IC: 1,081-9,109,  $p=0,035$ ) pero no hemos podido confirmar esta relación, en el análisis multivariado, con la SG ni con la SLE.

### ***Márgenes: Circunferencial y Distal***

El estado del MRC es un predictor importante de los resultados después de la operación de cáncer de recto, tras cirugía sola, radioterapia y QRT preoperatoria, y está influenciado no solo por la técnica operatoria, sino también por la incorporación de una estrategia de tratamiento multidisciplinar. Su medición ha sido poco documentada en la literatura y rara vez como una medida prospectiva de resultado y, en opinión de algunos autores, debe medirse y documentarse en todos

los casos, utilizando la definición de  $\leq 1$  mm para indicar un MRC involucrado (312,313).

Se han relacionado una serie de factores predictores de MRC+. En el estudio conducido por Klein et al (314) en los hospitales públicos de Dinamarca y en el que se incluyeron 2721 pacientes con resección rectal electiva por cáncer, el MRC estaba afectado en el 5,15% de los pacientes y no encuentran un mayor riesgo de MRC+ comparando el abordaje laparoscópico con el abierto (4.7% vs 6.3%,  $p=0,77$ ). Se pone de manifiesto en este estudio que el riesgo de MRC+ se incrementaba significativamente en pacientes con tumores localizados en el recto bajo, con QRT preoperatoria, con T y N avanzados, con tumores fijos en pelvis, y en pacientes con disección en el plano muscular.

En un estudio de cohortes, retrospectivo, utilizando la base nacional de datos, dentro de un programa nacional en USA, Simon et al (315) concluyen que un margen proximal y o distal afectado, en la pieza de resección, la IPN, la AAP, el abordaje robótico, la QRT preoperatoria, el tamaño y el grado de diferenciación tumoral eran factores de riesgo de un incremento de MRC+.

El porcentaje de MRC + en nuestra serie fue del 9.7%, superior al 5.3% comunicado en el estudio AlaCaRT (264), inferior al 18.4% descrito por Simon (315) y similar al 10% de los estudios aleatorizados ACOSOG conducidos por Fleshman et al (265,266).

Aunque no es el objetivo de nuestro estudio analizar las variables que tuvieron una relación significativa con un MRC+, hemos comprobado que la AAP, los tumores con un diámetro máximo superior a 2 cm, los tumores pobremente diferenciados, la IPN+, la estadificación pN1 y pN2, pT3 y pT4 eran factores de riesgo para la presentación de un MRC+.

Los pacientes con AAP tuvieron un índice de MRC+ (19,42%) muy superior a los pacientes con RA (6,84%) e intervención de Hartmann (5,71%). Los tumores con un tamaño  $>2\text{cm}$  tuvieron un porcentaje de MRC+ del 18,8%, significativamente mayor al 5,6% de los tumores con tamaño  $\leq 2\text{cm}$ . El 11,8% y el 11,9% de los pacientes tumores G3 y G2 presentaron un MRC+, en comparación al 3,9% de los pacientes con tumores G1 ( $p<0,001$ ). Los pacientes con IPN tuvieron un porcentaje de MRC+ significativamente mayor (20% vs 7,96%,  $p<0,001$ ). A medida que la estadificación N era mayor, se incrementaba el porcentaje de pacientes con MRC+: 6,2%, 12,5%, 21,2, 21% para la estadificación pN0, pN1 y pN2, respectivamente.

El grado de penetración del tumor en la pared rectal (pT) fue un factor de riesgo alto para la afectación del MRC, los pacientes con estadiaje pT4 tuvieron un MRC+ en el 57,7% de los casos, en comparación con el 11,8% y 1,6% de los pacientes con pT3 y pT2, respectivamente. De 167 que recibieron QRT preoperatoria, en 10 (5,9%) la pieza de resección quirúrgica se informó con MRC+, mientras que en los 278 pacientes sin QRT previa a la cirugía, fue del 11,9%.

Patel et al (312) identificaron un 15,9% de pacientes con  $\text{MRC} \leq 1\text{ mm}$ . La SG estaba disminuida significativamente según se usara el criterio de 0 mm, entre 0,1-1 mm y  $> 1\text{ mm}$  (49%, 63% y 74,1%, respectivamente,  $p<0,001$ ). Según Beaufrere (316), el pronóstico es similar en pacientes con  $\text{MRC} > 0,4\text{ mm}$  o  $\leq 1\text{ mm}$  en pacientes con resección R0 por lo que identifican un  $\text{MRC} \leq 4\text{ mm}$  como un factor de riesgo independiente tanto para la SG como para la SLE.

Después de neoadyuvancia, el valor predictivo de MRC para RLR, RD y para la supervivencia es significativamente más alto que en los pacientes que no reciben neoadyuvancia (91). Sung et al (317), tras neoadyuvancia y cirugía, estratificando a los pacientes en 3 grupos:  $\leq 1\text{mm}$ , 1.15 mm y  $> 5\text{ mm}$ ., comunican una SG de 42,2%, 68,6% y

77.5% ( $p<0,001$ ), respectivamente, y en los pacientes con  $MRC\leq 1$ mm una incidencia acumulativa alta de RLR ( $p<0,001$ ) y RD ( $p<0,001$ ) comparado con los demás grupos.

De los 43 pacientes de nuestro estudio con  $MRC+$ , 23 (16.2%), 10 (5.7%) y 10(7,8%) correspondían al recto inferior, medio y superior, respectivamente. En nuestros pacientes el  $MRC+$  fue un factor de riesgo significativo para la RLR (25.6% vs 10.5%,  $p=0,002$ ), la RD (39.5%,22,1%,  $p=0,011$ ), SG ( $p<0,001$ ) y SLE ( $p<0,001$ ). Tras el análisis multivariado el  $MRC+$  resultó ser un factor independiente de peor pronóstico para la RLR (OR= 2,265, IC 95% 1,943-5,439,  $p=0,039$ ), para la SG (HR= 1,792, IC 95%: 1,002-3,205,  $p=0,049$ ) y para la SLE (HR= 1,698, IC 95%: 1,046-2,762,  $p=0,032$ ).

A finales del siglo pasado, basándose en investigaciones histopatológicas, se propuso una distancia óptima de 2 cm para el margen de resección distal (MRD). En la década de 2000 se comprobó que la progresión del lado anal de más de 2 cm en la pared rectal y en el mesorrecto era rara y por tanto, se recomendó utilizar un margen de resección distal de este tamaño. Además, se ha informado de un margen de resección del lado anal óptimo de 1 cm en casos de cáncer de recto que recibieron quimiorradioterapia preoperatoria (318). Algunos autores (319) han informado de excelentes resultados en pacientes con resección R0 en cánceres de recto de los tercios medio e inferior, con QRT preoperatoria y un  $MRD<1$  cm. ya que no encontraron diferencias significativas en la RLR, SG y SLE en relación a los pacientes con  $MD\geq 1$ .

Al igual que otros autores (315) hemos comprobado una fuerte relación entre un  $MRD$  afecto con un  $MRC+$  ya que los 5 pacientes que tenían un  $MRD+$  también tenían un  $MRC$  afectado. En nuestra experiencia, el  $MRD+$  no se ha relacionado con la RLR, RD, SG ni con

SLE, aunque debido al escaso número de pacientes con este problema no podemos sacar conclusión alguna

### *Calidad del mesorrecto*

Siguiendo los criterios de Nagtegaal et al (320), la integridad de la fascia visceral del mesorrecto se ha clasificado en 3 niveles: íntegro o satisfactorio, parcialmente íntegro e insatisfactorio. En el estudio mencionado, el 56% de los especímenes analizados tenían un mesorrecto íntegro y el 19,4% casi completo. No habiendo observado diferencias entre estos grupos en el pronóstico, los autores los unifican para el análisis y los comparan con el 23,9% de pacientes con mesorrecto insatisfactorio. La recurrencia global de este último grupo era, a los 2 años de seguimiento, del 35,6%, significativamente superior( $p=0,01$ ) al 21,5% de los otros 2 grupos. Lo atribuyen principalmente al porcentaje de RLR (15% vs 8,7%), aunque esta diferencia no ha sido significativa. Tampoco encuentran diferencias significativas en los porcentajes de supervivencia.

Tras la valoración histopatológica de nuestros pacientes, el mesorrecto fue definido como satisfactorio en 334(75,1%), parcialmente satisfactorio en 90(20,2%) e insatisfactorio en el 21% (4,7%). Unificando los 2 primeros grupos, hemos comprobado un incremento de la RLR cuando el mesorrecto era insatisfactorio (11,8% vs 14,3%) pero nuestros resultados no confirman la relación entre la calidad del mesorrecto con la RLR cuando analizamos separadamente cada uno de ellos (11,1% vs 14,4% vs 14,3%,  $p=0,643$ ) ni con la RD (22,3% vs 30,0% vs 19,0%,  $p=0,286$ ).

Al igual que otros autores (320,321), hemos confirmado que los pacientes con MRC+ tiene un porcentaje de mesorrecto insatisfactorio significativamente superior a los pacientes con MRC- (9,3% vs 4,2%). Un MRC- se ha relacionado con un descenso significativo de la

recurrencia global, 14,9% vs 28,6%, para los pacientes con resección satisfactoria y parcial vs insatisfactoria, lo que indicaría que en pacientes con MRC - la calidad de resección mesorrectal juega un papel relevante (320). No hemos podido confirmar esta aseveración a la vista de nuestros resultados ya que en nuestros pacientes un MRC- junto al tipo de resección, mesorrectal completa, intramesorrectal o intramuscular, no se ha relacionado significativamente con la RLR, 9,7%, 12,9% y 11,8% respetivamente.

Las peores tasas de recurrencia de RLR y RD referidas por varios autores (322,323) cuando la disección no es completa, puede explicarse por la participación del MRC. En nuestro estudio, el 19% de los pacientes con resección mesorrectal insatisfactoria tenía un MRC+, en comparación al 7,8% y 14,4% de los pacientes con mesorrecto satisfactorio o parcialmente satisfactorio.

En el estudio de Madbouly et al (324) sobre 131 pacientes que recibieron QRT preoperatoria, el 7.5% tenía un MRC+, el grado mesorrectal no tuvo valor como factor pronóstico de las recurrencias a 5 años, al menos que el MRC estuviese afectado.

Quirke et al (93) comunican una tasa de RLR, a los 3 años, del 6% y del 17% para los pacientes con MRC- y MRC+, respetivamente. Las tasas de RLR fueron del 4%,7% y 13% para los pacientes con disección en el plano mesorrectal, intra mesorrectal y muscularis propia, respetivamente. Un MRC+ influyó significativamente en la SLE (79% vs 50%,  $p < 0.0001$ ).

Según los grados de CMR analizados, cuando se asociaban a un MC+, la recurrencia global, RLR y RD, se incrementaba significativamente. Los pacientes con un mesorrecto satisfactorio, parcialmente satisfactorio e insatisfactorio, con un MC-, presentaron un índice de recurrencia global de 30,8%,42,86% y 17,65%,

respectivamente, comparativamente al 65,4%, 53,8% y 100% cuando el MRC estaba afectado. Estos resultados nos sugieren que un MRC involucrado, juega un papel importante en la recurrencia y tiene un valor pronóstico añadido en lo que se refiere a la RLR y RD.

Algunos autores, a la vista de sus resultados, han sugerido cambiar la clasificación del grado de disección mesorrectal: No se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia entre pacientes con disección satisfactoria y parcialmente satisfactoria, por lo que unifican estos 2 grados como " disección adecuada". Comparando la supervivencia de esta disección adecuada, de supervivencia del 80,8% a los 5 años, con una disección incompleta o inadecuada, supervivencia del 39,3% , la relación es estadísticamente significativa(  $p=0,034$ ) (325).

Se ha comunicado una asociación entre la calidad del plano mesorrectal y la SG en el análisis univariado, pero esta asociación no se vió reflejada en el análisis multivariado (320,322,323.326). En nuestro estudio, los pacientes con mesorrecto satisfactorio, parcialmente satisfactorio e insatisfactorio, la SG fue de 76,95% vs 63,33% vs 57.14%, y la SLE fue de 64,67%,52,22% y 19,05%, respectivamente. La calidad del mesorrecto insatisfactoria mostró ser un factor relacionado con una menor SG y la SLE, pero sólo se mostró como un factor de riesgo independiente de menor SLE en el análisis multivariado (HR=2,824, IC95%: 1,106-7,194;  $p=0,030$ ).

### ***Estadificación T***

Se ha informado de la importancia de la clasificación patológica T y N en la predicción de la SLE y SG en pacientes tratados con quimiorradiación preoperatoria seguida de cirugía y se recomienda su uso para predecir el pronóstico en pacientes con cáncer de recto tratados



con terapia preoperatoria ya que son más confiables que la estadificación clínica previa al tratamiento (327).

En este estudio comprobamos que la estadificación p/ypT estaba relacionado con el MRC y con la estadificación p/ypN. En los pacientes con estadificación p/ypT4 el porcentaje de N+ fue de 42,31 %, y del 50,2%,20,9%,12,9% y 2,6% en los p/ypT3, T2, T1 y T0, respectivamente. De los 129 pacientes con estadificación p/yp T2, en 2 (1,6%) el MRC estaba afectado, en comparación a 26 (11,8%) y 15 (57,7%) de los pacientes con estadificación p/ypT3 y p/yp T4, respectivamente.

Se ha documentado una relación significativa entre la estadificación p/ypT3-4 con el incremento en la RLR y RD así como peores resultados en la SG (229,328) y SLE (329).

En nuestro estudio hemos agrupado a los pacientes en: p/ypT0-2 y p/ypT3-4. El porcentaje de RLR fue superior en el grupo pT3-4 (13,8% vs 9,6%,  $p=0,071$ ) pero sin alcanzar significación estadística. Tampoco fue posible establecer una relación cuando analizamos separadamente los 2 grupos estratificados por N+, la RLR fue del 16.13% vs 13.11% ( $p=0,278$ ) para los subgrupos p/ypT N+ 0-2 y p/ypT N+2-3, respectivamente.

En el análisis univariado, el grupo de pacientes p/ypT3-4 mostró un índice muy superior de RD (30,77% vs 15,15%,  $p=0,001$ ) y cuando se estratificó por N+, el porcentaje de RD también fue superior en este grupo en relación a los pacientes p/ypT0-2 ( 43,44% vs 32,26%,  $p=0,037$ ) . Comprobamos en este estudio que el estadiaje p/ypT3-4 fue un factor de riesgo independiente en la incidencia de RD (HR: 2,34, IC 95%,  $p= 0,004$ ).

La SG, en nuestros pacientes con estadificación p/ypT0-2 fue del 83,8% y para los pacientes p/yp T3-4 de 65,9% ( $p=0,001$ ), porcentajes más altos que los referidos por Chen et al (230) (74,0% vs 52,4%,  $p<0,001$ ) y similares (88,6% vs 66,2%,  $p=0,001$ ) a los comunicados por Wen et al (330). Este autor comunica la existencia de una diferencia significativa en los porcentajes de SG entre los pacientes p/ypT0-2 (87,9%) y p/ypT3-4N0 (75,5%) vs p/ypT0-4 N+ (56,7%). Siguiendo su modelo hemos podido comprobar que esta diferencia también existía en nuestros pacientes con unos índices del 84,93%, 76,0% y 60,39% respectivamente ( $p=0,001$ ).

La SLE fue en esta serie de 72,22% vs 54,65% para los pacientes con estadificación p/ypT0-2 y p/ypT3-4, respectivamente, similar a la comunicada por Chen et al (230) y algo inferior a las referidas por Wen et al (75% vs 65%) (332). Cuando estratificamos por N+, la SLE disminuyó significativamente en el subgrupo p/ypT0-4 N+ (46,75%) comparativamente al subgrupo p/ypT3-4 N0 (64,8%) y al subgrupo p/yp/T0-2N0 (75,30%) ( $p<0,001$ ).

Tras los resultados obtenidos podemos afirmar que el grado de penetración del tumor en la pared rectal se relaciona con el porcentaje de ganglios linfáticos metastatizados y la estadificación p/ypT y p/ypN son factores que influyen negativamente en el pronóstico de los pacientes con cáncer de recto tanto en la RD como en la SG y SLE.

## 6.4 SISTEMAS DE ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR

### 6.4.1 Número de ganglios examinados

El NGE es uno de los puntos controvertidos en la estadificación TNM del CCR por su influencia en el pronóstico tanto de pacientes N0 como de pacientes N+.

Aunque la precisión pronóstica de la estadificación N puede estar supeditada al NGE y la recomendación de la AJCC sugiere analizar al menos 12 ganglios linfáticos para obtener una estadificación correcta, no existe una evidencia científica que justifique tal medida (331) y algunos autores sugieren que no existe un valor de corte del número de ganglios a examinar para realizar una estadificación ganglionar adecuada. (332)

El tratamiento neoadyuvante en el cáncer de recto avanzado provoca una menor cantidad de ganglios recuperados y el umbral de 12 ganglios es frecuentemente inalcanzable (163, 164, 167, 170). Es probable que esta disminución puede dar lugar a una infraestimación del estadiaje ganglionar y a una estadificación falsa negativa de la enfermedad, aunque posiblemente también pueda indicar una buena respuesta más que una recopilación inadecuada de ganglios (167, 171, 172).

Hemos podido comprobar que la neoadyuvancia en nuestros pacientes se asociaba a una disminución del 25% (37.5% vs 62.5%) en la recopilación de ganglios linfáticos, dentro del rango entre 7%-53% comunicado por Miller et al. (333).

En esta serie, el número de pacientes con al menos 12 ganglios examinados fue superior al de pacientes con < 12 ganglios (53.9% vs 46.1%) pero significativamente menor cuando se administró

neoadyuvancia (38.3% vs 61,7%,  $p < 0.001$ ). Independientemente de la localización tumoral se obtuvo una menor recopilación de ganglios en las resecciones de cánceres en el recto inferior ( $p = 0.009$ ), posiblemente debido a un mayor número de pacientes con esa localización tumoral tratados con neoadyuvancia.

El número de ganglios presentes tras quimiorradiación neoadyuvante y ETM es muy variable y algunos autores (334,335), no encuentran correlación entre el NGE y el número de ganglios positivos. En nuestro estudio comprobamos, al igual que otros autores (167,168, 333,336), que había una disminución significativa en el número de ganglios positivos en pacientes con neoadyuvancia en relación a pacientes con cirugía sola ( $p = 0,028$ ). Esta disminución podría tener repercusiones sobre el pronóstico y posiblemente un mayor número de ganglios analizados determinaría un tratamiento adyuvante que podría favorecer el curso evolutivo de la enfermedad.

El número de ganglios examinados y su efecto en la supervivencia es controvertido. Hall et al (337), con un corte de 8 ganglios, comunican una relación estrecha entre el número de ganglios y la supervivencia global. Para Onitilo et al (338) la supervivencia tras cirugía solamente no es superior a la de los pacientes con neoadyuvancia, sugiriendo que este tratamiento preoperatorio puede eliminar los potenciales ganglios positivos y provocar una disminución del número de ganglios recuperados y jugar un gran papel en el control de la RLR.

En la serie de Mei et al. (339) el número de recurrencias locales y de muertes fue más alta en los pacientes con  $< 12$  ganglios, aunque sin diferencias significativas, sin embargo, un mayor número de pacientes tuvieron metástasis a distancia (37% vs 19.8%,  $p = 0,009$ ). No demostraron diferencias significativas en la SG pero sí en la SLE (68.9% vs 40%,  $p < 0,001$ ). Para Kim et al (340), la ausencia de ganglios no representa un resultado oncológico inferior y no consideran que el

número de ganglios afecte a la supervivencia y a la recurrencia en pacientes p/yp N (-).

No hemos podido demostrar una relación significativa entre el NGE,  $<12$  vs  $\geq 12$ , en nuestros pacientes con la RLR ( $p=0.072$ ), RD ( $p=0,467$ ), SG ( $p=0.705$ ) y SLE ( $p=0,496$ ). Por todo ello, opinamos que el punto de corte de 12 ganglios no debería ser considerado como un factor predictivo pronóstico o como criterio de calidad quirúrgica y, posiblemente los criterios UICC/AJCC sobre la recopilación de este número de ganglios, como punto de corte, debería ser revisada (336).

Para Park IJ et al (341) la SLE se asoció con el número de ganglios recuperados de pacientes con cáncer rectal que recibieron neoadyuvancia, especialmente entre los pacientes con tumores en estadio yp T3-T4 N0.

Xi et al (342) no encontraron diferencias significativas en la supervivencia en el cáncer rectal estadio IV entre los pacientes con  $<12$  vs  $\geq 12$  ganglios linfáticos examinados, pero comprobaron que sí existía esa diferencia cuando se analizaban al menos 15 ganglios, sugiriendo con ello que el estándar actual podría no ser el adecuado y recomiendan examinar más ganglios.

No se ha encontrado una asociación entre la reducción de ganglios linfáticos analizados y la supervivencia en pacientes N0 tratados con RQT preoperatoria, sugiriendo con ello que el punto de corte establecido por la AJCC no proporciona información útil para la toma de decisiones en este grupo de pacientes (343).

Varios autores (168,199,258,336) no encontraron diferencias significativas en la SG y la SLE a 5 años cuando los pacientes tratados preoperatoriamente con quimiorradioterapia se estratificaron según el número de ganglios recopilados,  $<12$  y  $\geq 12$ . Si bien la radioterapia de

ciclo largo reduce la recopilación de ganglios en las piezas de resección de pacientes con cáncer de recto, no se puede establecer una relación causal entre esta recopilación ganglionar y la supervivencia de los pacientes y aunque un mayor número de ganglios pudiese estar asociado a una mayor positividad ganglionar, no es un factor de riesgo significativo para la supervivencia (344,345).

### 6.4.2 Estadificación N

La SLE, tras neoadyuvancia y cirugía está influenciada significativamente, además de por un margen circunferencial afecto y estadificación p/ypT3-T4, por la existencia de ganglios positivos (HR=3.62;95%IC,1.89-6.91) (329)

Para Scarinci et al (198), la SG a 3 años fue del 87%, 72,2% y 61,7% para los pacientes con estadificación N0, N1 y N2, ( $p<0.001$ ), respectivamente. El número de ganglios positivos se asocia con la severidad de la enfermedad y es uno de los factores determinantes del pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal influyendo significativamente en la supervivencia a los 5 años, de tal modo, que algunos autores, comunican tasas de supervivencia del 88%, 63% y 39% para los pacientes con ganglios negativos, entre 1-3 ganglios y > 3 ganglios positivos, respectivamente ( $p<0.0001$ ) (330).

Mechera et al (167), en un metaanálisis que incluye 34 estudios, comunican una reducción media de 3,9 ganglios linfáticos (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 3,7-4,1) y una reducción media de ganglios linfáticos positivos recolectados de 0,7 (IC del 95 %: 0,2-1,2) en comparación con pacientes que no recibieron terapia neoadyuvante.

Hemos comprobado que a medida que se incrementaba el NGE también se incrementaba el número de ganglios positivos encontrados. Esto ocurría invariablemente en los pacientes que no habían recibido neoadyuvancia pero en los que habían recibido QRT previa a la cirugía el porcentaje era muy variable e independiente del NGE. Analizando el número de ganglios positivos, bajo el umbral de corte del número 12, el número de ganglios afectados tras QRT no se incrementó tras el examen de al menos 12 ganglios.

Para Linz et al (346) la disección de  $\geq 12$  ganglios, no mejora la SG o la SLE y el umbral de 12 ganglios recomendado puede no ser apropiado en pacientes con QRT preoperatoria y sugiere analizar al menos 7 ganglios. Nuestros hallazgos sugieren que, si bien creemos apropiado una disección cuanto mayor mejor de ganglios linfáticos para ser examinados, el punto de corte debería ser revaluado, especialmente en los pacientes que reciben neoadyuvancia.

En el presente estudio y según el punto de corte de la AJCC, hubo una recopilación ganglionar subóptima de la estadificación N en el 46% de los pacientes, elevándose al 61,7% en los pacientes que recibieron quimiorradioterapia preoperatoria. El número de pacientes con ganglios positivos tras tratamiento quimiorradioterápico fue significativamente inferior al número de los pacientes con cirugía sola (45 vs 109,  $p=0.028$ ) y la metastatización ganglionar se acompañó de un incremento significativo de la RD, en relación a los pacientes con ganglios negativos en las piezas de resección quirúrgica ( $p<0,001$ ) (OR 3.374, IC95% 1.87-6.08).

La SG para los pacientes con estadificación p/ypN0, N1 y N2 fue del 78.8%, 60.7% y 52.5% y la SLE de 76.8%, 53.7% y 41.6%, respectivamente. Las diferencias porcentuales de SG y SLE entre los pacientes N1 y N2 no alcanzaron significación estadística ( $p=0.19$  y  $p=0.11$  respectivamente) y el análisis multivariado reveló que los

pacientes p/ypN0 tenían algo más de un 50% de probabilidades de mejor SG y SLE a los 5 años que los pacientes p/ypN1-2.

Hemos comprobado que, si bien el sistema de estadificación N discrimina significativamente la supervivencia entre pacientes p/ypN0 y p/ypN+, tiene una capacidad limitada de discriminación entre los pacientes con ganglios afectados, p/ypN1-2, y las curvas de supervivencia de estos subgrupos se acercan entre ellas, tanto para la SG como para la SLE a los 5 años.

### 6.4.3 CGL como sistema de estadificación

Para intentar solventar las limitaciones de la estadificación N del sistema TNM se han implantado otros sistemas como el CGL y, más recientemente, el LODDS.

El CGL se basa tanto en el número de ganglios positivos como negativos y es un factor pronóstico independiente de la supervivencia en pacientes con cáncer de recto cuando se compara con la estadificación N ya que puede clasificar pacientes con el mismo N en diferentes grupos de pronóstico. En los 16 estudios analizados en la revisión de Ceelen W et al (347) el CGL fue identificado como un factor pronóstico independiente en pacientes con cáncer colorrectal estadio III, con un HR = 2.36, (CI95%,2.14-2.61) para la SG y HR=3.71(CI 95% 2.56-5.38) para la SLE.

Se ha comunicado que un CGL alto se asocia significativamente a una peor SG y SLE en pacientes con cáncer de recto, independientemente del estado ganglionar y la utilización de este sistema se ha mostrado muy eficaz incluso después del tratamiento neoadyuvante (348, 349). Sin embargo, vemos que existen una serie de controversias: No existe un valor de corte definido y la variabilidad del



mismo referida en cada estudio es muy diferente y esto puede contribuir a la heterogenicidad (196). Además, su valor predictivo independientemente del número del NGE es contradictorio, mientras que para unos autores (193) pierde valor predictivo cuando se examinan menos de 10 ganglios linfáticos, para otros (196) es independiente del NGE e informan que para el subgrupo de pacientes con <12 ganglios el HR fue de 1,97 , IC95% 1,71-2,26, con valor de  $p < 0.001$  y para el subgrupo de pacientes con al menos 12 ganglios examinados una HR de 1,74, IC95% de 1,40-2,17 y  $p < 0.001$ .

Otra de sus limitaciones a tener en cuenta es que su capacidad de discriminación disminuye cuando el cociente de dividir el número de ganglios afectados por el número de ganglios examinados es igual a 0 o a 1, ya que en estos casos obtendrían el mismo cociente ganglionar los pacientes 0/0, 0/1/, 0/15, 0/30 etc. y los pacientes 1/1, 2/2, 15/15, 30/30 etc. Cuando el valor del CGL es de 0, independientemente del NGE en pacientes N0, y cuando su valor es 1, es decir cuando el NGE fuese igual al número de ganglios metastatizados, potencialmente estaríamos introduciendo un valor pronóstico falso y ambos valores del CGL conducen a un riesgo inevitable de migración del estadiaje.

En nuestro estudio, de manera similar a Lee CW (199), calculamos el CGL en cada paciente y, tras hallar la mediana de todos los pacientes con  $CGL > 0$ , los dividimos en 3 grupos. De los 291 pacientes sin metástasis ganglionar (N0), en 151 se examinaron menos de 12 ganglios y en 140 al menos 12 ganglios, es decir que en los pacientes N0 el CGL fue similar en todos ellos, independientemente del NGE. Por ello consideramos que no hay un beneficio en relación a los pacientes N0 ya que el valor pronóstico para la SG y la SLE de la estadificación N en de los pacientes N0 sería similar al de los pacientes con CGL cuyo valor fuese 0. Así lo hemos podido confirmar en nuestro estudio: La SG en N0 y  $CGL0$  fue del 78.9% y la SLE del 76.8%,

similar en ambos grupos de pacientes. Del mismo modo, también se ha cuestionado su valor pronóstico cuando su valor es de 1, es decir cuando el NGE están todos metastatizados ya que los resultados de supervivencia resultan inconsistentes en pacientes con CGL similares.

Hemos comprobado que a medida que el CGL aumenta disminuye significativamente la SG y la SLE. Mientras la discriminación entre los subgrupos CGL0-CGL1 y CGL0-CGL2 del sistema alcanza significación estadística para la SG y la SLE, la discriminación entre CGL1-CGL2 alcanza significación estadística para la SLE entre los subgrupos CGL1-CGL2, pero no así para la SG entre estos subgrupos ( $p=0.158$ ).

Nuestros resultados indican que los pacientes con CGL2 presentan un peor pronóstico para la SG y la SLE, independientemente de estar clasificados en el grupo alto o bajo de NGE. Los pacientes con un CGL alto (CGL2) y N1 tienen peor SLE comparativamente a los pacientes con CGL bajo (CGL1) y N1 ( $p=0.047$ ) mientras esta diferencia no existe entre pacientes con CGL alto (CGL2) y N2 y pacientes con CGL bajo (CGL1) y N2, sugiriendo con ello que el CGL tiene un poder de estratificación superior para la SLE que la estadificación N.

#### **6.4.5 LODDS como sistema de estadificación**

Es un sistema pronóstico relativamente reciente y ha sido identificado en varios cánceres como un factor pronóstico con más impacto en la supervivencia que el CGL y la estadificación N (350, 351, 352). Aunque se ha sugerido su inclusión en la estadificación de pacientes con cáncer de colon con ganglios negativos (294), ha sido poco investigado en pacientes con cáncer de recto.

Hemos podido comprobar que el valor predictivo del sistema LODDS era independiente del número de ganglios examinados y su poder pronóstico se preserva incluso cuando se examinan <12 ganglios, es decir la supervivencia puede estimarse independientemente al NGE. Los pacientes con LODDS 2 presentaron peor SG y peor SLE, al margen de ser clasificados en el grupo alto o bajo de NGE y esto puede indicarnos que la asignación de esos subgrupos, por sí mismo, es insuficiente para proporcionar una buena información pronóstica y es el sistema LODDS el que nos proporciona esa información entre los pacientes de los grupos NGE.

Algunos autores (198) han comunicado que LODDS podría explicar las diferencias de supervivencia encontradas en los grupos CGL dentro de los pacientes con CCR intervenidos con intención curativa. Una de sus ventajas sobre el CGL es que puede diferenciar subgrupos de riesgo dentro de la categoría N0, así como también diferenciar grupos de riesgo dentro de las categorías N1 y N2 (353)

Nuestros resultados son concordantes con los de Persiani et al. (200) y Li et al (354) en cuanto que, en los pacientes con ganglios negativos, solo el estadiaje LODDS tiene un rendimiento predictivo. El LODDS es un sistema de clasificación útil en los pacientes sin metástasis ganglionares debido a que es capaz de discriminar entre subgrupos con diferentes índices de supervivencia entre pacientes N0. En nuestra serie hemos comprobado que el sistema LODDS permite una mejor estratificación que los sistemas N y CGL en los pacientes que con esos métodos se habían clasificado como de bajo riesgo. De esa manera el sistema LODDS fue capaz de delimitar diferentes supervivencias en grupos individuales no sólo de CGL1-2 y N1-2 sino entre los pacientes, considerados de bajo riesgo, del grupo CGL0 y N0, lo cual sugiere que puede captar sutilezas pasadas por alto cuando se utilizan otros indicadores y por ello lo hace más útil que los demás. El

LODDS discrimina entre los pacientes con ganglios negativos, pero con un número diferente de ganglios examinados y con ello minimiza el sesgo que podría producirse en otros sistemas con el número de ganglios examinados. En nuestra opinión, este sistema de estadificación ganglionar evita las singularidades en el caso de que ninguno o todos los ganglios examinados estén involucrados (199).

Para investigar si un sistema era superior a otro hemos utilizado el mismo modelo de análisis multivariado que FANG et al. (355) y confirmamos sus hallazgos. Cuando las 3 clasificaciones eran incluidas en el modelo 3, el sistema LODDS mostró su importancia indicando que era superior a la estadificación N y CGL.

La SG y la SLE se redujeron significativamente a medida que se incrementaban los valores de LODDS. Se comprobó que los pacientes LODDS 2 presentaron un riesgo de 2,62 y de 4,41 veces de peor SG y SLE, respectivamente, en relación a los pacientes con LODDS 0. LODDS se mostró como un sistema de predicción significativamente mejor para la SG y la SLE que los sistemas N ( $p=0.022$  y  $p=0.002$ , respectivamente) y CGL ( $p=0.034$  y  $p=0.007$ ).

La propuesta realizada por Arslan et al (294) en el cáncer de colon, la reafirmamos nosotros para el cáncer de recto. Nuestros resultados parecen demostrar que la estadificación TNM convencional para los ganglios (N) y el sistema de estadificación CGL no pueden clasificar de manera fidedigna a pacientes con ganglios negativos en grupos homogéneos. El sistema LODDS proporciona información más valiosa que el sistema CGL independientemente de NGE y debería incluirse en los pacientes con cáncer de recto con ganglios negativos.

## 7. CONCLUSIONES

---



## 7. CONCLUSIONES

A) De acuerdo a los resultados obtenidos en nuestro estudio, los factores pronósticos independientes que han determinado una evolución oncológica desfavorable, en los pacientes con cáncer de recto intervenidos con intención curativa, han sido:

1. *Recidiva locorregional*: Localización tumoral en el recto inferior; Tumor pobremente diferenciado; Perforación de recto y MRC+
2. *Recidiva a distancia*: Perforación de recto e Invasión perineural
3. *Supervivencia global*: Localización tumoral en el recto inferior; Clasificación ASA III-IV; Transfusión perioperatoria y MRC+
4. *Supervivencia libre de enfermedad*: Clasificación ASA III-IV; Transfusión perioperatoria; Tumor pobremente diferenciado; Invasión perineural; MRC+ y CMR insatisfactoria.

B) Los resultados de nuestro estudio en relación a la valoración pronóstica de los sistemas de estadificación N/ CGL/ LODDS en la SG y SLE, sugieren que:

1. El valor predictivo de los sistemas CGL y LODDS es independiente del NGE ( $<12$  vs  $\geq 12$ ) y su significado es superior al del sistema N, especialmente cuando el NGE es  $<12$

2. El sistema de estadificación LODDS es superior a los sistemas de estadificación N y CGL, tanto en los grupos de pacientes de bajo o alto riesgo, como predictor de la SG y SLE.
3. El sistema LODDS es capaz de definir a los pacientes con mayor riesgo dentro de los grupos de bajo N y bajo CGL. Proporciona un rendimiento predictivo más preciso en los pacientes N0 que los sistemas N y CGL.
4. El sistema LODDS podría aplicarse para identificar a pacientes de alto riesgo que podrían beneficiarse de un seguimiento oncológico más estrecho o de un tratamiento adyuvante.
5. Aunque consideramos que el cálculo del LODDS no es práctico para su utilización rutinaria, opinamos que debería ser utilizado cuando sospechemos una subestadificación con el sistema actual de estadificación N y debería incluirse en las futuras revisiones de la AJCC



## 8. FORTALEZAS. APORTACIONES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

---



## 8. FORTALEZAS. APORTACIONES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

### Fortalezas

Se hace un análisis de un número considerable de variables demográficas, preoperatorias, quirúrgicas y anatomopatológicas, presentes en los pacientes tratados por cáncer de recto en nuestro medio.

El tratamiento de todos los pacientes fue consensuado dentro de un equipo multidisciplinar y, el equipo quirúrgico estaba compuesto por profesionales formados específicamente en la exéresis mesorrectal y con amplia experiencia en la cirugía del cáncer rectal.

El seguimiento postquirúrgico es amplio en el tiempo y exhaustivo en las formas siguiendo un protocolo establecido.

En nuestra humilde opinión, las posibles ventajas que presenta este estudio es que comprende una muestra de un buen tamaño, la cirugía se ha realizado por un equipo experto integrado en una Unidad de Coloproctología de más de 20 años de funcionamiento y siguiendo los criterios oncológicos establecidos. Tanto la estadificación clínica como el estudio anatomopatológico fueron realizados por un equipo radiológico y anatomopatológico formados siguiendo los criterios del Proyecto del Cáncer de Recto de la AEC.

### **Aportaciones**

Este trabajo viene a reafirmar la existencia de una serie de factores pronósticos independientes relacionados con la RLR, RD, SG y SLE en pacientes con cáncer de recto intervenidos con intención curativa. El conocimiento de estos factores puede ayudarnos a minimizar los riesgos de unos peores resultados oncológicos.

Nuestros resultados parecen justificar que la estadificación N, basada en el examen de al menos 12 ganglios linfáticos, debería ser reconsiderada, especialmente en los pacientes que reciben neoadyuvancia.

El estudio pone de manifiesto que en los pacientes intervenidos por cáncer de recto con intención curativa y con ganglios no metastatizados, los sistemas de estadificación N y CGL no son los más adecuados para valorar el pronóstico en estos pacientes (N0) y el sistema LODDS puede proporcionar una información más precisa sobre la supervivencia.

Los resultados de nuestro estudio podrían justificar la inclusión del sistema de estadificación ganglionar LODDS en las próximas revisiones de la AJCC.

### **Limitaciones**

Hay limitaciones en nuestro estudio y por ello la interpretación de los resultados debe tomarse con cautela.

Es un estudio retrospectivo observacional basado en una recogida prospectiva de datos clínicos, quirúrgicos y anatomopatológicos en un período de 9 años.

## 8. Fortalezas. Aportaciones y limitaciones del estudio

En este período los protocolos del Comité Multidisciplinario y los propios de la Unidad de Colopctología no han variado sustancialmente pero sí lo han hecho los cuidados perioperatorios de los pacientes y el equipo quirúrgico ha incrementado su experiencia en el tratamiento mediante el acceso laparoscópico.



## 9. BIBLIOGRAFÍA

---





## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2020. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), 2021
2. Pitchumoni CS, Broder A. Epidemiology of colorectal cáncer. Chapter 3. Colorectal Neoplasia and the Colorectal Microbioma. Editor: Floch MH. Elviesier 2020. Pgs. 5-33. doi.org/10.1016/B978-0-12-819672-4.00002-7.
- 3.. Global Cancer Observatory (<http://geo.iarc.fr/>). International Agency for Research on Cancer 2021
4. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2021. Atlanta: American Cancer Society; 2021. Pgs: 1-67
5. United European Gastroenterology. European Cancer Information System. European Commission 2018.
6. Carioli G, Malvezzi M, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C et al. European cancer mortality predictions for the year 2021 with focus on pancreatic and female lung cancer. *Ann Oncol.* 2021 ;32:478-87. doi: 10.1016/j.annonc.2021.01.006.
7. Las Cifras del cancer en España 2021. SEOM, Sociedad Españolas de Oncología Médica, [www.seom.org](http://www.seom.org). ISBN:978-84-09-27704-9
8. WHO Regional Office for Europe. Alcohol and cancer in the WHO European Region: an appeal for better prevention. Copenhagen:

WHO Regional Office for Europe; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [<https://www.euro.who.int/de/media-centre/sections/fact-sheets/2020/alcohol-and-cancer-in-the-who-european-region-an-appeal-for-better-prevention-2020>].

9. Instituto Nacional de Estadística (INI). Diciembre 2019
10. Nikolouzakis TK, Mariolis-Sapsakos T, Triantopoulou C, De Bree E, Xynos E, Chrysos E et al. Detailed and applied anatomy for improved rectal cancer treatment. *Ann Gastroenterol* 2019;32:431-40. doi: 10.20524/aog.2019.0407
11. McMullen TP, Easson AM, Cohen Z, Swallow CJ. The investigation of primary rectal cancer by surgeons: current pattern of practice. *Can J Surg.* 2005; 48:19–26
12. D'Souza N, Lord A, Shaw A, Patel A, Balyasnikova S, Tudyka V et al. The sigmoid take-off: An anatomical imaging definition of the rectum validated on specimen analysis. *Eur J Surg Oncol.* ;46:1668-1672. doi: 10.1016/j.ejso.2020.01.008.
13. Battersby NJ, How P, Moran B, Stelzner S, West NP, Branagan G et al. Prospective Validation of a Low Rectal Cancer Magnetic Resonance Imaging Staging System and Development of a Local Recurrence Risk Stratification Model: the MERCURY II study. *Ann Surg.* 2016; 263:751–60. doi: 10.1097/SLA.0000000000001193.
14. Najarian MM, Belzer GE, Cogbill TH, Mathiason MA. Determination of the peritoneal reflection using intraoperative proctoscopy. *Dis Colon Rectum* 2004;47: 2080-5. doi: 10.1007/s10350-004-0740-7.

15. Gollub MJ, Maas M, Weiser M, Beets GL, Goodman K, Berkers L et al. Recognition of the anterior peritoneal reflection at rectal MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2013 ;200:97-101. doi: 10.2214/AJR.11.7602.
16. Jones OM, Smeulders N, Wiseman O, Miller R. Lateral ligaments of the rectum: an anatomical study. *Br J Surg.* 1999 ;86:487-9. doi: 10.1046/j.1365-2168.1999.01080.x
17. Pak-art R, Tansatit T, Mingmalairaks C, Pattana-arun J, Tansatit M, VajrabukkaT. The location and contents of the lateral ligaments of the rectum: a study in human soft cadavers. *Dis Colon Rectum.* 2005; 48:1941-4. doi: 10.1007/s10350-005-0156-z
18. Lin M, Chen W, Huang L, Ni J, Yin L The anatomy of lateral ligament of the rectum and its role in total mesorectal excision. *.World J Surg.* 2010 ; 34: 594-8. doi: 10.1007/s00268-009-0371-1
19. Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Meng WJ. Anatomy of the lateral ligaments of the rectum: a controversial point of view. *World J Gastroenterol.* 2010; 16:5411-5. doi: 10.3748/wjg.v16.i43.5411.
20. Takahashi T, Ueno M, Azekura K, Ohta H. Lateral ligament: its anatomy and clinical importance. *Semin Surg Oncol.* 2000;19: 386-95. doi: 10.1002/ssu.9
21. Kraima AC, West NP, Treanor D, Magee DR, Bleys RL, Rutten HJ et al. Understanding the surgical pitfalls in total mesorectal excision: Investigating the histology of the perirectal fascia and the pelvic autonomic nerves. *Eur J Surg Oncol.* 2015; 41:1621-9. doi: 10.1016/j.ejso.2015.08.166

22. Casal JE, Vigorita V, Ruano A, Gay AM, Toscano MA, Cáceres N et al. Presacral venous bleeding during mobilization in rectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2017; 23: 1712-9. doi: 10.3748/wjg.v23.i9.1712
23. Sato K, Sato T. The vascular and neuronal composition of the lateral ligament of the rectum and the rectosacral fascia. *Surg Radiol Anat* 1991; 13: 17-22. doi: 10.1007/BF01623135
24. García-Armengol J, García-Botello S, Martínez-Soriano F, Roig JV, Lledó S. Review of the anatomic concepts in relation to the retrorectal space and endopelvic fascia: Waldeyer's fascia and rectosacral fascia. *Colorectal Dis*, 2008; 10: 298-302. doi: 10.1111/j.1463-1318.2007.01472.x.
25. Brown G, Kirkham A, Williams GT, Bourne M, Radcliffe AG, Sayman J et al. High-resolution MRI of the anatomy important in total mesorectal excision of the rectum. *Am J Roentgenol*, 2004; 182 :431-9. doi: 10.2214/ajr.182.2.1820431.
26. Kraima AC, West NP, Treanor D, Magee DR, Rutten HJ, Quirke P, et al. Whole mount microscopic sections reveal that Denonvilliers' fascia is one entity and adherent to the mesorectal fascia; implications for the anterior plane in total mesorectal excision? *Eur J Surg Oncol.* 2015; 41:738-45. doi: 10.1016/j.ejso.2015.03.224
27. Lindsey I, Guy RJ, Warren BF, Mortensen NJ. Anatomy of Denonvilliers' fascia and pelvic nerves, impotence, and implications for the colorectal surgeon. *Br J Surg.* 2000 ;87: 1288-99. doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01542.x.

28. Zhu XM, Yu GY, Zheng NX, Liu HM, Gong HF, Lou Z et al. Review of Denonvilliers' fascia: the controversies and consensuses. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2020;8:343-348. doi: 10.1093/gastro/goaa053. eCollection 2020 .
29. Heald RJ, Moran BJ, Brown G, Daniels IR. Optimal total mesorectal excision for rectal cancer is by dissection in front of Denonvilliers' fascia. *Br J Surg*. 2004; 91:121–3. doi: 10.1002/bjs.4386.
30. Xu Z, Chapuis PH, Bokey L, Zhang M. Denonvilliers' fascia in men: a sheet plastination and confocal microscopy study of the prerectal space and the presence of an optimal anterior plane when mobilizing the rectum for cáncer. *Colorectal Dis*. 2017, Oct 4. doi: 10.1111/codi.13906.
31. Gu J, Ma Z, Xia J, Yu Y, Zhu X, Du R. [Anatomical basis of autonomic nerve-preserving radical resection for rectal cancer]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2000; 38:128-30. PMID: 11832009
32. Ripperda CM, Jackson L, An Phelan JN, Carrick KS, Corton MM. Anatomic relationships of the pelvic autonomic nervous system in female cadavers: clinical applications to pelvic surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2017 ; 216:388.e1-388.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2016.12.002.
33. Moszkowicz D, Alsaid B, Bessedé T, Penna C, Nordlinger B, Benoît G, et al. Where does pelvic nerve injury occur during rectal surgery for cancer? *Colorectal Dis* 2011; 13:1326-34. doi: 10.1111/j.1463-1318.2010.02384.x.
34. Sakorafas GH, Zouros E, Peros G. Applied vascular anatomy of the colon and rectum: clinical implications for the surgical oncologist. *Surg Oncol* 2006; 15:243-55. doi: 10.1016/j.suronc.2007.03.002.

35. DiDio LJ, Diaz-Franco C, Schemainda R, Bezerra AJ. Morphology of the middle rectal arteries. A study of 30 cadaveric dissections. *Surg Radiol Anat* 1986;8: 229-36. doi: 10.1007/BF02425072.
36. Bilhim T, Pereir JA, Rio Tinto H, Fernandes L, Duarte M, O'Neil JE et al. Middle rectal artery: myth or reality? Retrospective study with CT angiography and digital subtraction angiography *Surg Radiol Anat*. 2013; 35:517-22. doi: 10.1007/s00276-012-1068-y.
37. Michels NA, Siddharth P, Kornblith PL, Parke WW. The variant blood supply to the descending colon, rectosigmoid and rectum based on 400 dissections. Its importance in regional resection: a review of medical literature. *Dis Colon Rectum* 1965;8: 251-78. doi: 10.1007/BF02617894.
38. Kostov S, Slavchev S, Dzhenkov D, Stoyanov G, Dimitrov N, Yordanov A. Median sacral artery anterior to the left common iliac vein: From anatomy to clinical applications. A report of two cases. *Translational Research in Anatomy* 2021, Vol.22,100101, <https://doi.org/10.1016/j.tria.2020.100101>
39. Vogel P, Klosterhalfen B. The surgical anatomy of the rectal and anal blood vessels. *Langenbecks Arch Chir* 1988; 373:264-9. doi: 10.1007/BF01276542.
40. Perez RO, Seid VE, Bresciani EH, Bresciani C, Proscurshim I, Pereira DD et al. Distribution of lymph nodes in the mesorectum: how deep is TME necessary? *Tech Coloproctol*. 2008; 12:39-43. doi: 10.1007/s10151-008-0396-8.
41. Topor B, Acland R, Kolodko V, Galndiuk S. Mesorectal lymph nodes: their location and distribution within the mesorectum. *Dis*

- Colon Rectum. 2003; 46:779-85. doi: 10.1007/s10350-004-6656-4. 60
42. Galandiuk S, Chaturvedi K, Topor B. Rectal cancer: a compartmental disease. the mesorectum and mesorectal lymph nodes. *Recent Results Cancer Res.* 2005;165:21-9. doi: 10.1007/3-540-27449-9\_4.
  43. Davila RE, Rajan E, Adler D, Hirota WK, Jacobson BC, Leighton JA et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the diagnosis, staging, and management of colorectal cancer. *Gastrointest Endosc.* 2005 ;61:1-7. doi: 10.1016/s0016-5107(04)02391-0.
  44. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD et al., Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology.* 1997;112: 594-642. doi: 10.1053/gast.1997v112.agast970594.
  45. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr, Weiss NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med.* 1992; 326:653-7. doi: 10.1056/NEJM199203053261001.
  46. Neerincx M, Terhaar sive Droste JS, Mulder CJ, Räkers M, Bartelsman JF, Loffeld RJ et al. Colonic work-up after incomplete colonoscopy: significant new findings during follow-up. *Endoscopy.* 2010 ;42:730-5. doi: 10.1055/s-0030-1255523.
  47. Halligan S, Altman DG, Taylor SA, Mallett S, Deeks JJ, Bartram CI et al.. CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting. *Radiology.* 2005 Dec;237:893-904. doi: 10.1148/radiol.2373050176.

48. Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med.* 2005 Apr 19;142:635-50. doi: 10.7326/0003-4819-142-8-200504190-00013.
49. Chen JS, Hsieh PS, Hung SY, Tang R, Tsai WS, Changchien CR et al. Clinical significance of signet ring cell rectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis.* 2004 Mar;19:102-7. doi: 10.1007/s00384-003-0515-y.
50. Bernick PE, Klimstra DS, Shia J, Minsky B, Saltz L, Shi W et al. Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum.* 2004 Feb;47:163-9. doi: 10.1007/s10350-003-0038-1.
51. Hatch KF, Blanchard DK, Hatch GF 3rd, Wertheimer-Hatch L, Davis GB, Foster RS Jr et al. Tumors of the rectum and anal canal. *World J Surg.* 2000 ;24:437-43. doi: 10.1007/s002689910069.
52. Siddiqui AA, Fayiga Y, Huerta S. The role of endoscopic ultrasound in the evaluation of rectal cancer. *Int Semin Surg Oncol.* 2006;3:36. doi: 10.1186/1477-7800-3-36. PMID: 17049086
53. Kim JC, Kim HC, Yu CS, Han KR, Kim JR, Lee KH, Jang SJ, Lee SS, Ha HK. Efficacy of 3-dimensional endorectal ultrasonography compared with conventional ultrasonography and computed tomography in preoperative rectal cancer staging. *Am J Surg.* 2006 ;192:89-97. doi: 10.1016/j.amjsurg.2006.01.054.
54. Balch GC, De Meo A, Guillem JG. Modern management of rectal cancer: a 2006update. *World J Gastroenterol.* 2006;12: 3186-95. doi:10.3748/wjg.v12.i20.3186.



55. Poon FW, McDonald A, Anderson JH, Duthie F, Rodger C, McCurrach G et al. Accuracy of thin section magnetic resonance using phased-array pelvic coil in predicting the T-staging of rectal cancer. *Eur J Radiol.* 2005 Feb;53(2):256-62. doi: 10.1016/j.ejrad.2004.03.011.
56. Purkayastha S, Tekkis PP, Athanasiou T, Tilney HS, Darzi AW, Heriot AG. Diagnostic precision of magnetic resonance imaging for preoperative prediction of the circumferential margin involvement in patients with rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2007 ;9:402-11. doi: 10.1111/j.1463-1318.2006.01104.x.
57. Brown G, Daniels IR. Preoperative staging of rectal cancer: the MERCURY research project. *Recent Results. Cancer Res.* 2005;165:58-74. doi: 10.1007/3-540-27449-9\_8.
58. Beets-Tan RG, Beets GL, Borstlap AC, Oei TK, Teune TM, von Meyenfeldt MF et al. Preoperative assessment of local tumor extent in advanced rectal cancer: CT or high-resolution MRI? *Abdom Imaging.* 2000;25:533-41. doi: 10.1007/s002610000086.
59. Buijsen J, van den Bogaard J, Janssen MH, Bakers FC, Engelsman S, Öllers M et al. FDG-PET provides the best correlation with the tumor specimen compared to MRI and CT in rectal cancer. *Radiother Oncol.* 2011 ;98:270-6. doi: 10.1016/j.radonc.2010.11.018.
60. Martling A, Holm T, Johansson H, Rutqvist LE, Cedermark B; Stockholm Colorectal Cancer Study Group. The Stockholm II trial on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: long-term follow-up of a population-based study. *Cancer.* 2001 ;92:896-902. doi: 10.1002/1097-0142(20010815)92:4<896::aid-cncr1398>3.0.co;2-r.

61. Espín E, Armengol M. Radiotherapy in rectal cancer: Current status. *Cir Esp* 2004;76:347-52. doi: 10.1016/S0009-739X(04)72393-3
62. Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, Rödel C, Martus P, Hohenberger W et al. Rectal CancerGroup. Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94. *ColorectalDis.* 2003 Sep;5(5):406-15. doi: 10.1046/j.1463-1318.2003.00509.x.
63. Grann A, Feng C, Wong D, Saltz L, Paty PP, Guillem JG et al. Preoperative combined modality therapy for clinically resectable uT3 rectal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 ;49:987-95. doi:10.1016/s0360-3016(00)01529-7.
64. Luna-Pérez P, Rodríguez-Ramírez S, Rodriguez-Coria DF, Fernández A, Labastida S, Silva A et al. Preoperative chemoradiation therapy and anal sphincter preservation with locally advanced rectal adenocarcinoma. *World J Surg.* 2001 ;25:1006-11. doi: 10.1007/s00268-001-0071-y.
65. MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ.* 2006;333:779. doi:10.1136/bmj.38937.646400.55.
66. Adjuvant Therapy for Patients with Colon and Rectum Cancer. NIH Consensus Statement Online, 1990;8:1-25. PMID: 2077398.
67. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 2001 ;345:638-46. doi: 10.1056/NEJMoa010580.

68. Blair S, Ellenhorn JD. Transanal excision for low rectal cancers is curative in early-stage disease with favorable histology. *Am Surg*. 2000 ;66:817-20. PMID: 10993607.
69. NCCN (National Comprehensive Cancer Network). NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology: Rectal Cancer. V.1.2009. [www.nccn.org:REC-B1](http://www.nccn.org:REC-B1)
70. Mellgren A, Goldberg J, Rothenberger DA. Local excision: some reality testing. *Surg Oncol Clin N Am*. 2005 ;14:183-96. doi:10.1016/j.soc.2004.11.007.
71. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*. 1982 ;69:613-6. doi: 10.1002/bjs.1800691019.
72. Knight CD, Griffen FD. An improved technique for low anterior resection of the rectum using the EEA stapler. *Surgery*.1980;88:710-4. PMID: 7434211.
73. Griffen FD, Knight CD Sr, Whitaker JM, Knight CD Jr. The double stapling technique for low anterior resection. Results, modifications, and observations. *Ann Surg*. 1990 ;211:745-51. doi: 10.1097/00000658-199006000-00014.
74. Vermaas M, Ferenschild FT, Verhoef C, Nuyttens JJ, Marinelli AW, Wiggers T, Kirkels WJ, Eggermont AM, de Wilt JH. Total pelvic exenteration for primary locally advanced and locally recurrent rectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2007 ;33):452-8. doi: 10.1016/j.ejso.2006.09.021.
75. Wanebo HJ, Begossi G, Varker KA. Surgical management of pelvic malignancy: role of extended abdominoperineal

- resection/exenteration/abdominal sacral resection. *Surg Oncol Clin N Am.* 2005 ;14:197-224. doi:10.1016/j.soc.2004.12.001.
76. Law WL, Chu KW, Choi HK. Total pelvic exenteration for locally advanced rectal cancer. *J Am Coll Surg.* 2000 ;190:78-83. doi:10.1016/s1072-7515(99)00229-x.
77. Melton GB, Paty PB, Boland PJ, Healey JH, Savatta SG, Casas-Ganem JE et al. Sacral resection for recurrent rectal cancer: analysis of morbidity and treatment results. *Dis Colon Rectum.* 2006 ;49:1099-107. doi: 10.1007/s10350-006-0563-9.
78. Laurent C, Leblanc F, Wütrich P, Scheffler M, Rullier E. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: long-term oncologic results. *Ann Surg.* 2009 ;250:54-61. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181ad6511.
79. Gómez Ruiz M, Lainez Escribano M, Cagigas Fernández C, Cristobal Poch L, Santarrufina Martínez S. Robotic surgery for colorectal cancer. *Ann Gastroenterol Surg.* 2020 ;4:646-51. doi: 10.1002/ags3.12401.
80. Zuhdy M, Elmore U, Shams N, Hegazy MAF, Roshdy S, Eldamshety O et al. Transanal Versus Laparoscopic Total Mesorectal Excision: A Comparative Prospective Clinical Trial from Two Centers. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2020 ;30:769-76. doi: 10.1089/lap.2019.0828
81. Gardner IH, Kelley KA, Abdelmoaty WF, Sharata A, Hayman AV, Whiteford MH. Transanal total mesorectal excision outcomes for advanced rectal cancer in a complex surgical population. *Surg Endosc.* 2022 ;36:167-75. doi: 10.1007/s00464-020-08251-7.

82. Shimada Y, Takii Y, Maruyama S, Ohta T. Intramural and mesorectal distal spread detected by whole-mount sections in the determination of optimal distal resection margin in patients undergoing surgery for rectosigmoid or rectal cancer without preoperative therapy. *Dis Colon Rectum*. 2011 ; 54:1510-20. doi: 10.1097/DCR.0b013e318233fc4a.
83. Wang Z, Zhou ZG, Wang C, Zheng XL, Wang R, Li FY, Guo J et al. Regional micrometastasis of low rectal cancer in mesorectum: a study utilizing HE stain on whole-mount section and ISH analyses on tissue microarray. *Cancer Invest*. 2006 ;24:374-81. doi: 10.1080/07357900600705300
84. You YN, Hardiman KM, Bafford A, Poylin V, Francone TD, Davis K et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2020 ;63: 1191-1222. doi: 10.1097/DCR.0000000000001762
- 85.. Bondeven P. Cancer of the upper rectum. *Dan Med J*. 2016;63(10):B5227. PMID: 27697137.
86. Scott N, Jackson P, al-Jaberi T, Dixon MF, Quirke P, Finan PJ. Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg* 1995 ;82:1031-3. doi: 10.1002/bjs.1800820808
87. Gillem JG, Chessin DB, Shia J, Suriawinata A, Riedel E, Moore HG et al. A prospective pathologic analysis using whole-mount sections of rectal cancer following preoperative combined modality therapy: implications for sphincter preservation. *Ann Surg*. 2007;245:88-93. doi: 10.1097/01.sla.0000232540.82364.43.

88. Nishioka M, Shimada M, Kurita N, Iwata T, Morimoto S, Yoshikawa K et al. Clinicopathological analysis of distal margin for rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy. *Hepatogastroenterology*. 2012 ;59:2142-6. doi: 10.5754/hge11840
89. Bujko K, Rutkowski A, Chang GJ, Michalski W, Chmielik E. Is the 1-cm rule of distal bowel resection margin in rectal cancer based on clinical evidence? A systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:801-8. doi: 10.1245/s10434-011-2035-2
90. Kwak JY, Kim CW, Lim SB, Yu CS, Kim TW, Kim JH et al. Oncologically safe distal resection margins in rectal cancer patients treated with chemoradiotherapy. *J Gastrointest Surg*. 2012 ;16:1947-54. doi: 10.1007/s11605-012-1988-1
91. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol*. 2008; 26:303–12. doi: 10.1200/JCO.2007.12.7027
92. Rickles AS, Dietz DW, Chang GJ, Wexner SD, Bertho ME, Remzi FH et al. High Rate of Positive Circumferential Resection Margins Following Rectal Cancer Surgery: A Call to Action. *Ann Surg*. 2015; 262: 891–8. doi: 10.1097/SLA.0000000000001391
93. Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet*. 2009 ;373:821-8. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60485-2.

94. Girad E, Trilling B, Rabattu P-Y, Sage P-Y, Taton N, Robert Y et al. Level of inferior mesenteric artery ligation in low rectal cancer surgery: high tie preferred over low tie. *TechColoproctol* 2019 ;23:267-71. doi: 10.1007/s10151-019-01931-0
95. Yasuda K, Kawai K, Ishihara S, Murono K, Otani K, Nishikawa T et al. Level of arterial ligation in sigmoid colon and rectal cancer surgery. *World J Surg Oncol*. 2016 ; 14: 99. doi: 10.1186/s12957-016-0819-3
96. Mari GM, Crippa J, Coccozza E, Berselli M, Livraghi L, Carzaniga P et al. Low Ligation of Inferior Mesenteric Artery in Laparoscopic Anterior Resection for Rectal Cancer Reduces Genitourinary Dysfunction: Results From a Randomized Controlled Trial (HIGHLOW Trial). *Ann Surg*. 2019 ;269:1018-24. doi: 0.1097/SLA.0000000000002947.
97. Mari G, Maggioni D, Costanzi A, Miranda A, Rigamonti L, Crippa J et al. "High or low Inferior Mesenteric Artery ligation in Laparoscopic low Anterior Resection: study protocol for a randomized controlled trial" (HIGHLOW trial). *Trials*. 2015 27;16:21. doi: 10.1186/s13063-014-0537-5
98. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Maw A. Meta-analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials Comparing High and Low Ligation of the Inferior Mesenteric Artery in Rectal Cancer Surgery. *Dis Colon Rectum*. 2020 ;63:988-99. doi: 10.1097/DCR.0000000000001693.
99. Fujita S, Mizusawa J, Kanemitsu Y, Ito M, Kinugasa Y, Komori K et al. Mesorectal Excision With or Without Lateral Lymph Node Dissection for Clinical Stage II/III Lower Rectal Cancer

- (JCOG0212): A Multicenter, Randomized Controlled, Noninferiority Trial. *Ann Surg.* 2017 ;266:201-7. doi: 10.1097/SLA.0000000000002212
100. Kusters M, Slater A, Muirhead R, Hompes R, Guy RJ, Oliver M et al. What To Do With Lateral Nodal Disease in Low Locally Advanced Rectal Cancer? A Call for Further Reflection and Research. *Dis Colon Rectum.* 2017 ;60:577-85. doi: 10.1097/DCR.0000000000000834
101. Ogura A, Konishi T, Cunningham C, Garcia-Aguilar J, Iversen H, Toda S et al. Neoadjuvant (Chemo)radiotherapy With Total Mesorectal Excision Only Is Not Sufficient to Prevent Lateral Local Recurrence in Enlarged Nodes: Results of the Multicenter Lateral Node Study of Patients With Low cT3/4 Rectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2019 ;37:33-43. doi: 10.1200/JCO.18.00032.
102. Fahy MR, Kelly ME, Nugent T, Hannan E, Winter DC. Lateral pelvic lymphadenectomy for low rectal cancer: a META-analysis of recurrence rates. *Int J Colorectal Dis.* 2021 ;36:551-58. doi: 10.1007/s00384-020-03804-7.
103. Law BZY, Yusuf Z, Ng YE, Aly EH. Does adding lateral pelvic lymph node dissection to neoadjuvant chemotherapy improve outcomes in low rectal cancer? *Int J Colorectal Dis.* 2020 ;35:1387-95. doi: 10.1007/s00384-020-03656-1.
104. Ziv Y, Zbar A, Bar-Shavit Y, Igov I. Low anterior resection syndrome (LARS): cause and effect and reconstructive considerations. *Tech Coloproctol.* 2013 ;17:151-62. doi: 10.1007/s10151-012-0909-3.



105. Fazio VW, Massarat Z, Remzi FH, Parc Y, Ruppert R, Fürst A et al. A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers. *Ann Surg* 2007; 246:481-8. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181485617.
106. Peng J, Zhan W, Zhao X, Wang J, Alain AH, Ma J, Lin A. [Comparison of colonic J-pouch and straight coloanal anastomosis after low anterior resection for rectal carcinoma: a meta-analysis of 8 randomized trials]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2002 ;40:905-8. PMID: 12654206.
107. Siddiqui MRS, Sajid MS, Woods WGA, Cheek E, Baig MK. A meta-analysis comparing side to end with colonic J-pouch formation after anterior resection for rectal cancer. *Tech Coloproctol* 2010; 14:113-23. doi: 10.1007/s10151-010-0576-1.
108. Parc Y, Ruppert R, Fuerst A, Golcher H, Zutshi M, Hull T et al. Better Function With a Colonic J-Pouch or a Side-to-end Anastomosis?: A Randomized Controlled Trial to Compare the Complications, Functional Outcome, and Quality of Life in Patients With Low Rectal Cancer After a J-Pouch or a Side-to-end Anastomosis. *Ann Surg*. 2019 ;269:815-26. doi: 10.1097/SLA.0000000000003249.
109. Liao C, Gao F, Cao Y, Tan A, Li X, Wu D. Meta-analysis of the colon J-pouch vs transverse colectomy pouch after anterior resection for rectal cancer *Colorectal Dis* 2010 ;12:624-31. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.01964.x.
110. Biondo S, Frago R, Codina Cazador A, Farres R, Olivet F, Golda T et al. Long-term functional results from a randomized clinical study of

- transverse coloplasty compared with colon J-pouch after low anterior resection for rectal cancer. *Surgery*. 2013; 153:383-92. doi: 10.1016/j.surg.2012.08.012.
111. Ulrich A, Z'graggen, Schmitz –Winnenthal H, Weitz J, Büchler MW. The transverse coloplasty pouch Langenbecks. *Arch Surg* 2005;390:355-60. doi: 10.1007/s00423-005-0563-6.
112. Hüttner FJ, Tenckhoff S, Jensen K, Uhlmann L, Kulu Y, Büchler MW et al. Meta-analysis of reconstruction techniques after low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg*. 2015 ; 102:735-45. doi: 10.1002/bjs.9782.
- .
113. Shimizu H, Sudo M, Furuya S, Takiguchi K, Saito R, Maruyama S et al. Is Intraluminal Washout Necessary for Patients with Sigmoid Colon Cancer to Eliminate Exfoliated Cancer Cells as in Patients with Rectal Cancer? A Pilot Study at a Single Institute. *J Anus Rectum Colon*. 2020; 4: 145–50. doi: 10.23922/jarc.2020-030
114. Zhou C, Ren Y, Li J, Wang K, He J, Chen W et al. Association between irrigation fluids, washout volumes and risk of local recurrence of anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis of 427 cases and 492 controls. *PLoS One*. 2014; 9:e95699. doi: 10.1371/journal.pone.0095699.
115. Rondelli F, Trastulli S, Cirocchi R, Avenia N, Mariani E, Scianna F et al. Rectal washout and local recurrence in rectal resection for cancer: a meta-analysis. *Colorectal Dis* 2012; 14:1313-21. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02903.x.

116. Okada K, Sadahiro S, Kamei Y, Chan LF, Ogimi T, Miyakita HA et al. prospective clinical study assessing the presence of exfoliated cancer cells and rectal washout including tumors in patients who receive neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Surg Today* 2020 ; 50:352-9. doi: 10.1007/s00595-019-01883-w.
117. Okoshi K, Kono E, Tomizawa Y, Kinoshita K. Can rectal washout reduce anastomotic recurrence after anterior resection for rectal cancer? A review of the literatura. *Surg Today* 2020 ;50:644-9. doi: 10.1007/s00595-019-01825-6.
118. Munakata S, Ito S, Sugimoto K, Kojima Y, Goto M, Tomiki Y et al. Defunctioning loop ileostomy with restorative proctocolectomy for rectal cancer: Friend or foe? *J AnusRectum Colon*. 2018 ;1:136-40. doi: 10.23922/jarc.2017-023.
119. Tan WS, Tang CL, Shi L, Eu KW. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg*. 2009 ;96:462-72. doi: 10.1002/bjs.6594.
120. Chen J, Wang DR, Yu HF, Zhao ZK, Wang LH et al. Defunctioning stoma in low anterior resection for rectal cancer: a meta- analysis of five recent studies. *Hepatogastroenterology*. 2012; 59:1828-31. doi: 10.5754/hge11786
121. Gu WL, Wu SW. Meta-analysis of defunctioning stoma in low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer: evidence based on thirteen studies. *World J Surg Oncol* 2015; 13:9. doi: 10.1186/s12957-014-0417-1.
122. Garg PK, Goel A, Sharma S, Chishi N, Gaur MK. Protective Diversion Stoma in Low Anterior Resection for Rectal Cancer:

A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Visc Med.* 2019;35:156-60. doi: 10.1159/000497168.

123. Ahmad NZ, Abbas MH, Khan SU, Parvaiz A. A meta-analysis of the role of diverting ileostomy after rectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2021 ;36:445-55. doi: 10.1007/s00384-020-03771-z.
124. Chude GG, Rayate NV, Patris V, Koshariya M, Jagad R, Kawamoto J et al. Defunctioning loop ileostomy with low anterior resection for distal rectal cancer: should we make an ileostomy as a routine procedure? A prospective randomized study. *Hepatogastroenterology.* 2008 ;55:1562-7. PMID: 19102343.
125. Geng HZ, Nasier D, Liu B, Gao H, XuYK .Meta-analysis of elective surgical complications related to defunctioning loop ileostomy compared with loop colostomy after low anterior resection for rectal carcinoma. *Ann R Coll Surg Engl.* 2015 ; 97:494-501. doi: 10.1308/003588415X14181254789240.
126. Rondelli F, Reboldi P, Rulli A, Barberini F, Guerrisi A, Izzo L et al. Loop ileostomy versus loop colostomy for fecal diversion after colorectal or coloanal anastomosis: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24:479-88. doi: 10.1007/s00384-009-0662-x
127. Gavriilidis P, Azoulay, Taflampas. Loop transverse colostomy versus loop ileostomy for defunctioning of colorectal anastomosis: a systematic review, updated conventional meta-analysis, and cumulative meta-analysis. *SurgToday* 2019 ;49:108-117. doi: 10.1007/s00595-018-1708-x.

128. Jafari MD, Wesner SD, Martz JE, McLemore EC, Margolin DA, Sherwinter DA et al. Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): a multi-institutional study. *J Am Coll Surg* 2015 ; 220:82-92.e1. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.09.015.
129. Lin J, Zheng B, Lin S, Chen Z, Chen S. The efficacy of intraoperative ICG fluorescence angiography on anastomotic leak after resection for colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2021 ;36:27-39. doi: 10.1007/s00384-020-03729-1.
130. De Nardi P, Elmore U, Maggi G, Maggiori R, Boni L, Cassinotti E et al. Intraoperative angiography with indocyanine green to assess anastomosis perfusion in patients undergoing laparoscopic colorectal resection: results of a multicenter randomized controlled trial. *SurgEndosc* 2020 ; 34:53-60. doi: 10.1007/s00464-019-06730-0
131. Blanco-Colino R, EspinBasany E. Intraoperative use of ICG fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol* 2018 ; 22:15-23. doi: 10.1007/s10151-017-1731-8.
132. Allaix ME, Lena A, Degiuli M, Arezzo A, Passera R, Mistrangelo M et al. Intraoperative air leak test reduces the rate of postoperative anastomotic leak: analysis of 777 laparoscopic left-sided colon resections. *SurgEndosc* 2019 ; 33:1592-9. doi: 10.1007/s00464-018-6421-8.
133. Crafa F, Striano A, Esposito F, Rossetti ARR, Baiamonte M, Gianfreda V et al. The "Reverse Air-Leak Test" : A New

- Technique for the Assessment of Low Colorectal Anastomosis. *Ann Coloproctol.* 2020 ;38:20–7. doi: 10.3393/ac.2020.09.21.1.
134. Wu Z, van de Haar RC, Sparreboom CL, Boersema GS, Li Z, Ji J, et al. Isthe intraoperative air leak test effective in the prevention of colorectal anastomotic leakage?: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31: 1409–17. doi: 10.1007/s00384-016-2616-4
135. Dong H, Wang YL, Zhang X, Zhang WJ, Dong SH, Zhang FP et al.  
The effect of air test and methylene blue perfusion test on detecting the quality of anastomosis during laparoscopic rectal cancer excision (Dixon). *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2019 ; 99:939-42. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.
136. Shibuya N, Matsuda T, Yamashita K, Hasegawa H, Yamamoto M, Shingo K et al. Clinical Significance of Intraoperative Colonoscopy for Anastomotic Assessment in Rectal Cancer Surgery. *Anticancer Research* 2019, 39 : 5761-5; DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.13778>.
137. Rausa E, Zappa MA, Kelly ME, Turati L, Russo A, Aiolfi A et al. A standardized use of intraoperative anastomotic testing in colorectal surgery in the new millennium: is technology taking over? A systematic review and network meta-analysis. *Tech Coloproctol* 2019; 23:625-31. doi: 10.1007/s10151-019-02034-6.
138. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017. pp. 252-4

139. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of Rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis.* 1997;12:19-23. doi: 10.1007/s003840050072.
140. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer.* 2002; 94: 2511–6. doi: 10.1002/cncr.10492.
141. Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, Dent O, Gathright B, Hardcastle JD et al. Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). *J Gastroenterol Hepatol.* 1991 ;6:325-44. doi: 10.1111/j.1440-1746.1991.tb00867.x.
142. Maurel J, Launoy G, Grosclaude P, Gignoux M, Arveux P, Mathieu-Daudé H et al. Lymph node harvest reporting in patients with carcinoma of the large bowel: a French population-based study. *Cancer.* 1998 ;82:1482-6. PMID: 9554524.
143. Chen SL, Bilchick AJ. More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population based study. *Ann Surg* 2006; 244:602-10. doi: 10.1097/01.sla.0000237655.11717.50.
144. Pei JP, Zhang CD, Fan YC, Dai DQ .Comparison of Different Lymph Node Staging Systems in Patients With Resectable Colorectal Cancer. *Front Oncol.* 2019 ;8:671. doi: 10.3389/fonc.2018.00671.
145. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes

- examined. *Ann Surg Oncol*. 2003 ;10:65-71. doi: 10.1245/aso.2003.03.058.
146. Bhangu A, Kiran RP, Brown G, Goldin R, Tekkis P. Establishing the optimum lymph node yield for diagnosis of stage III rectal cancer. *Tech Coloproctol*. 2014 ;18:709-17. doi: 10.1007/s10151-013-1114-8.
147. Goldstein NS. Lymph node recoveries from 2427 pT3 colorectal resection specimens spanning 45 years: recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities. *Am J Surg Pathol*. 2002 ;26:179-89. doi: 10.1097/00000478-200202000-00004.
148. Turner J; Vollmer RT. Lymph nodes in colorectal carcinoma. The Poisson probability paradigm. *Am J Clin Pathol* .2006 ; 125: 866-72. doi: 10.1309/35AE-PKTA-AGUT-HQKQ.
149. Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Wang H, Mayer RJ, MacDonald JS et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection *Ann Surg Oncol* 2003 ;10: 213-8. doi: 10.1245/aso.2003.03.059.
150. Baxter NN, Virnig DJ y Rothemberg DA. Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 219-25. doi: 10.1093/jnci/dji020.
151. Chou JF, Row D, Gonen M, Liu YH, Schrag D, Weiser MR. Clinical and pathologic factors that predict lymph node yield from surgical specimens in colorectal cancer : a population-based study . *Cancer* 2010; 116:2560-70. doi: 10.1002/cncr.25032. PMID: 20499400.



152. Tekkis P, Smith JJ, Heriot AG, Darzi AW, Thompson MR, Stamatakis JD et al. A national study on lymph node retrieval in resectional surgery for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49:1673-83. doi: 10.1007/s10350-006-0691-2.
153. Wang H, Fu CG, Zheng JM, Gong HF, Tao LY, Yu ED et al. Impact of meticulousness of pathologist on lymph node harvest after radical resection of invasive rectal carcinoma. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2009; 12: 569-72. PMID: 19921565.
154. Betge J, Harbaum L, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Ebert MP et al. Lymph node retrieval in colorectal cancer; determining factors and prognostic significance. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32:991-8. doi: 10.1007/s00384-017-2778-8.
155. Katsoulis I, Tzelves, L, Lysikatos J, Karitianos I. Factors associated with lymph node retrieval in surgery for colorectal cancer. *J BUON* 2020; 25:1854-9. PMID: 33099924.
156. Scabini S, Rimini E, Romairone E, Scordamaglia R, Pertile D, Testino G et al. Factors that influence 12 or more harvested lymph nodes in resective R0 colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2010; 57:728-33. PMID: 21033218.
157. Shia J, Wang H, Nash GM, Klimstra DS. Lymph node staging in colorectal cancer: revisiting the benchmark of at least 12 lymph nodes in R0 resection. *J Am Coll Surg.* 2012 ; 214:348-55. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.11.010.
158. Görög D, Nagy P, Peter A, Perner F. Influence of obesity on lymph node recovery from rectal resection specimens. *Path Oncol Res* 2003; 9:180-3. doi: 10.1007/BF03033734.

159. Baastrup NN, Christensen JK, Jensen KK, Nannestad J. Visceral obesity and short-term outcomes after laparoscopic rectal cancer resection. *Surg Endosc* 2020 ;34:177-85. doi: 10.1007/s00464-019-06748-4.
160. Suwa Y, Joshi M, Poynter L, Endo J, Ashrafian H, Darzi A. Obese patients and robotic colorectal surgery: Systematic review and meta-analysis. *BJS Open* 2020; 4:1042-53. doi: 10.1002/bjs5.50335.
161. Ahn YJ, Kwon HY, Park YA, Sohn SK, Lee KY. Contributing factor son lymph node yield after surgery or mid-low rectal cáncer. *Yonsei Med J* 2013; 54:389-95. doi: 10.3349/ymj.2013.54.2.389.
162. Kelder W, Inberg B, SchapveldM, Karrenbeld A, Grond J, Wiggers T et al. Impact of the number of histologically examined lymph nodes on prognosis in colon cáncer: a population-based study in the Netherlands, *Dis Colon Rectum* 2009; 52:260-7. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181979164.
163. Taflampas P, Christodoulakis M, Gourtsoyianni S, Leventi K, Melissas J, Tsiftis D. The effects of preoperative chemoradiotherapy on lymph node harvest after total mesorectal excision for rectal cáncer. *Dis Colon Rectum* 2009; 52:1470-4. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181a0e6ac.
164. Mc Donald JR, Renehan AG, O'Dwyer ST, Haboudi NY. Lymph node harvest in colon and rectal cáncer : Current considerations. *World J Gastrointest Surg* 2012; 27; 4: 9-19. doi: 10.4240/wjgs.v4.i1.9.

165. Leibold T, Shia J, RuoL, Minsky BD, Akhurst T, Gollub MJ et al. Prognostic implications of the distribution of lymph node metastases in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 2106–11. doi: 10.1200/JCO.2007.12.7704.
166. Morcos B, Baker B, Al Masri MA, Maddad H, Hashem S. Lymph node yield in rectal cancer surgery: effect of preoperative chemoradiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 345-9. doi: 10.1016/j.ejso.2009.12.006.
167. Mechera R, Schuster T, Rosenberg R, Speich B. Lymph node yield after rectal resection in patients treated with neoadjuvant radiation for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2017 ;72: 84-94. doi: 10.1016/j.ejca.2016.10.031.
168. Rullier A, Laurent C, Capdepon M, Vendrely V, Belleannée G, Bioulac-Sage P et al. Lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma: number, status, and impact in survival. *Am J Surg Pathol* 2008; 32:45-50. doi: 10.1097/PAS.0b013e3180dc92ab.
169. Hamza A, Sakhi R, Khawar S, Alrajjal A, Edens J, Khurram MS, Khan U, Szpunar S, Mazzara P Role of "Second Look" Lymph Node Search in Harvesting Optimal Number of Lymph Nodes for Staging of Colorectal Carcinoma. *Gastroenterol Res Pract.* 2018:1985031. doi: 10.1155/2018/1985031.
170. Billakanti R, Seshadri RA, Soma S, Makineni H, Sundersingh S. Lymph Node Harvest After Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer and Its Impact on Oncological Outcomes. *Indian J Surg Oncol.* 2020;11: 692-698. doi: 10.1007/s13193-020-01162-y.

171. Gurawalia J, Dev K, Nayak SP, Kurpad V, Pandey A. Less than 12 lymph nodes in the surgical specimen after neoadjuvant chemo-radiotherapy: an indicator of tumor regression in locally advanced rectal cancer? *J Gastrointest Oncol.* 2016 ; 7: 946–57. doi: 10.21037/jgo.2016.09.03.
172. Destri GL, Maugeri A, Ramistelle A, La Greca G, Conti P, Trombatore G et al. The prognosis impact of neoadjuvant chemoradiotherapy on lymph node sampling in patients with locally advanced rectal cancer. *Updates Surg* 2020; 72:793-800. doi: 10.1007/s13304-020-00841-3.
173. Belt EJ, te Velde EA, Krijgsman O, Brosens RP, Tijssen M, van Essen HF et al. High lymph node yield is related to microsatellite instability in colon cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012 ;19:1222-30. doi: 10.1245/s10434-011-2091-7.
174. Moro-Valdezate D, Pla-Martí V, Martín-Arévalo J, Belenguer-Rodrigo J, Aragón-Chofre P, Ruiz-Carmona MD et al. Factors related to lymph node harvest: does a recovery of more than 12 improve the outcome of colorectal cancer ?. *Colorectal Dis* 2013; 15:1257-66. doi: 10.1111/codi.12424.
175. Mekenkamp LJ, van Krieken JH, Marijnen CA, van de Velde CJ, Nagtegaal ID. Lymph node retrieval in rectal cancer is dependent on many factors--the role of the tumor, the patient, the surgeon, the radiotherapist, and the pathologist. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1547-53. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181b2e01f
176. Ong MLH, Schofield JB. Assessment of lymph node involvement in colorectal cancer *World J Gastrointest Surg.* 2016; 8: 179–92. doi: 10.4240/wjgs.v8.i3.179.

177. de Burlet KJ, van den Hout MF, Putter H, Smit V, Hartgrink H. Total Number of Lymph Nodes in Oncologic Resections, Is There More to Be Found?. *J Gastrointest Surg.* 2015; 19: 943–8. doi: 10.1007/s11605-015-2764-9.
178. Liu J, Huang P, Zheng Z, Chen T, Wei H. Modified methylene blue injection improves lymph node harvest in rectal cancer. *ANZ J Surg.* 2017 ; 87: 247-251. doi: 10.1111/ans.12889.
179. Xiong B, Ma L, Huang W, Zhao Q, Cheng Y, Liu J. Robotic versus laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a meta-analysis of eight studies. *J Gastrointest Surg.* 2015 ;19:516-26. doi: 10.1111/ans.12889.
180. Vennix S, Pelzers L, Bouvy N, Beets G, Pierie J-P, Wiggers T et al. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer . *Cochrane Database Syst Rev* 2014 2014 Apr 15;(4):CD005200. doi: 10.1002/14651858.CD005200.
181. Pędziwiatr M, Małczak P, Mizera M, Witowski J, Torbicz G, Major P et al. There is no difference in outcome between laparoscopic and open surgery for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis on short- and long-term oncologic outcomes. *Tech Coloproctol.* 2017 ;21: 595-604. doi: 10.1007/s10151-017-1662-4.
182. Martínez Pérez, Carra MC, Brunetti F, de Angelis N. Pathologic Outcomes of Laparoscopic vs Open Mesorectal Excision for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg.* 2017 ; 152:e165665. doi: 10.1001/jamasurg.2016.5665.
183. Patel SV, Patel SVB, Brackstone M. Emergency surgery for colorectal cancer does not result in nodal understaging compared

- with elective surgery. *Can J Surg* 2014; 57:349-53. doi: 10.1503/cjs.019313.
184. Costa G, Lorenzon L, Massa G, Frezza B, Ferri M, Fransvea P, Mercantini P et al. Emergency surgery for colorectal cancer does not affect nodal harvest comparing elective procedures: a propensity score-matched analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2017 ;32: 1453-61. doi: 10.1007/s00384-017-2864-y.
185. Anwar S, Fraser S, Hill J. Surgical specialization and training-its relation to clinical outcome for colorectal cancer surgery. *J Eval Clin Pract* 2012; 18:5-11. doi: 10.1111/j.1365-2753.2010.01525.x.
186. Archampong D, Borowski D, Ville- Jorgensen P, Iversen LH. Workload and surgeons specialty for outcome after colorectal cancer surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 14;(3):CD005391. doi: 10.1002/14651858.
187. Miller EA, Woosley J, Martin CF, Sandler RS. Hospital-to-hospital variation in lymph node detection after colorectal resection. *Cancer* 2004; 101: 1065-71. doi: 10.1002/cncr.20478.
188. Smith JAE, King PM, Lane RHS, Thompson MR. Evidence on the effect to of specialization on the management , surgical outcome and survival from colorectal cancer in Wessex. *Br J Surg* 2003; 90: 583-92. doi: 10.1002/bjs.4085.
189. Huo YR, Phan K, Morris DL, Liauw W. Systematic review and meta-analysis of hospital and surgeon volumen/outcome relationships in colorectal cancer surgery. *J Gastrointest Oncol* 2017; 8:534-46. doi: 10.21037/jgo.2017.01.25

190. Tamura, M., Matsumoto, I., Saito, D. et al. Lymph node ratio as a prognostic factor in patients with pathological N2 non-small cell lung cancer. *World J Surg Onc* 2016; 14, 295. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-1048-5>
191. Sakin A, Aldemir MN. Lymph Node Ratio Predicts Long-Term Survival in Lymph Node-Positive Breast Cancer. *Eur J Breast Health*. 2020 ;16:270-5. doi: 10.5152/ejbh.2020.5809.
192. Kılıç MÖ, Gündoğdu SB, Özden S, Saylam B, Tez M. The prognostic value of different node staging systems in patients with  $\leq 15$  lymph nodes following surgery for gastric adenocarcinoma. *Acta Chir Belg*. 2018; 118:1-6. doi: 10.1080/00015458.2017.1346036
193. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, Hanlon A, Mayer RJ, Macdonald JS et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *Clin Oncol*. 2005 ;23:8706-12. doi: 10.1200/JCO.2005.02.8852.
194. Shen F, Cui J, Cai K, Pan H, Bu H, Yu F. Prognostic accuracy of different lymph node staging systems in rectal adenocarcinoma with or without preoperative radiation therapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2018 ;48:625-632. doi: 10.1093/jjco/hyy070
- .
195. Peng J, Xu Y, Guan Z, Zhu J, Wang M, Cai G, et al. Prognostic significance of the metastatic lymph node ratio in node-positive rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008 Nov;15(11):3118-23. doi: 10.1245/s10434-008-0123-8.
196. Zhang MR ,Xie TH, Chi JL, Li Y, Yang L, Yu YY et al. Prognostic role of the lymph node ratio in node positive colorectal cancer: a

- meta-analysis. *Oncotarget*. 2016 ;7:72898-72907. doi: 0.18632/oncotarget.12131.
197. Medani M, Kelly N, Samaha G, Duff G, Healy V, Mulcahy E et al. An appraisal of lymph node ratio in colon and rectal cancer: not one size fits all. *Int J Colorectal Dis* 2013 ;28:1377-84. doi: 10.1007/s00384-013-1707-8.
198. Scarinci A, Di Cesare T, Cavaniglia D, Neri T, Colletti M, Cosenza G, Liverani A. The impact of log odds of positive lymph nodes (LODDS) in colon and rectal cancer patient stratification: a single-center analysis of 323 patients. *Updates Surg*. 2018 ;70:23-31. doi: 10.1007/s13304-018-0519-3
199. Lee CW, Wilkinson K, Sheka AC, Levenson GE, Kennedy GD. The Log Odds of Positive Lymph Nodes Stratifies and Predicts Survival of High-Risk Individuals Among Stage III Rectal Cancer Patients. *Oncologist* 2016 ;21:425-32. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0441.
200. Persiani R, Cananzi FCM, Biondi A, Paliani G, Tufo A, Ferrara F, et al. Log odds of positive lymph nodes in colon cancer: a meaningful ratio-based lymph node classification system. *World J Surg*. 2012; 36: 667-74. doi: 10.1007/s00268-011-1415-x.
201. Quéro L, Guillerm S, Castelnau-Marchand P, Labidi M, Hennequin C. Follow-up after rectal cancer treatment. *Cancer Radiother*. 2019 ;23:572-575. doi: 10.1016/j.canrad.2019.07.123.
202. Bastiaenen VP, Jackobsen IV, Labianca R, Martling A, Morton DG, Primrose JN et al. Consensus and controversies regarding follow-up after treatment with curative intent of nonmetastatic



- colorectal cancer: a synopsis of guidelines used in countries represented in the European Society of Coloproctology. *Colorectal Dis.* 2019 ; 21:392-416. doi: 10.1111/codi.14503.
203. Steele SR, Chang GJ, Hendren S, Weiser M, Irani J, Buie WD et al. Practice Guideline for the Surveillance of Patients After Curative Treatment of Colon and Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum* 2015;58:713-25. 10.1097/DCR.0000000000000410
204. Wille-Jørgensen P, Syk I, Smedh K, Laurberg S, Nielsen DT, Petersen SH, et al. Effect of More vs Less Frequent Follow-up Testing on Overall and Colorectal Cancer-Specific Mortality in Patients With Stage II or III Colorectal Cancer: The COLOFOL Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018; 319:2095-103. doi: 10.1001/jama.2018.5623.
205. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 ;9:CD002200. doi: 10.1002/14651858.CD002200.
206. Tjandra JJ, Chan MK. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2007 ;50:1783-99. doi: 10.1007/s10350-007-9030-5.
207. Mokhles S, Macbeth F, Farewell V, Fiorentino F, Williams NR, Younes RN et al. Meta-analysis of colorectal cancer follow-up after potentially curative resection. *Br J Surg.* 2016 ;103:1259-68. doi: 10.1002/bjs.10233.
208. Rehehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of

- randomised trials. *BMJ*. 2002; 324(7341): 813.doi: 10.1136/bmj.324.7341.813.
209. Godhi S, Godhi A, Bhat R, Saluja S. Colorectal cancer: Postoperative follow-up and surveillance. *Indian J Surg* 2017; 79:234–7 DOI 10.1007/s12262-017-1610-6.
210. Vera R, Aparicio J, Carballo F, Esteva M., González-Flores E, Santianes J et al. Recommendations for follow-up of colorectal cancer survivors. *Clinical and Translational Oncology* 2019;21: 1302–11 <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02059-1>.
211. Frontali A, Benichow B, Valcea I, Maggiori L, Prstáková Denise, Panis Y. Is follow-up still mandatory more than 5 years after surgery for colorectal cancer? *Updates Surg* 2020; 72:55-60. doi: 10.1007/s13304-019-00678-5.
212. Reece MM, Chapuis PH, Keshava A, Stewart P, Suen M, Rickard MJFX. When does curatively treated colorectal cancer recur? An Australian perspective. *ANZ J Surg*. 2018; 88:1163-7. doi: 10.1111/ans.14870
213. Cerdán Miguel J. Locoregional recurrence in rectal cancer. *Cir Es* ;2003;73:63-7. DOI: 10.1016/S0009-739X(03)72093-4
214. Hahnloser D, Nelson H, Gunderson LL, Hassan I, Haddock MG, O'Connell MJ. Curative potential of multimodality therapy for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg*. 2003;237:502-8. doi: 10.1097/01.SLA.0000059972.90598.5F.
215. Moore HG, Shoup M, Riedel E, Minsky BD, Alektiar KM, Ercolani M, et al. Colorectal cancer pelvic recurrences:

- determinants of resectability. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1599-606. doi: 10.1007/s10350-004-0677-x.
216. Yamada K, Ishizawa T, Niwa K Patterns of pelvic invasion are prognostic in the treatment of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg.* 2001;88:988-93. doi: 10.1046/j.0007-1323.2001.01811.x.
217. Mirnezami AH, Sagar PM, Kavanagh D, Witherspoon D, Lee P, Winter P. Clinical algorithms for the surgical management of locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2010;53:1248-57. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181e10b0e
218. Zhao J, Du C-Z, Sun Y-S, Gu J. Patterns and prognosis of locally recurrent rectal cancer following multidisciplinary treatment. *World J Surg.* 2012;18: 7015-20. doi: 10.3748/wjg.v18.i47.7015.
219. Phillips RK, Hittinger R, Blesovsky L, Fry JS, Fielding LP. Local recurrence following 'curative' surgery for large bowel cancer: II. The rectum and rectosigmoid. *Br J Surg.* 1984; 71: 17-20. doi: 10.1002/bjs.1800710105.
220. Carlsson U, Lason A, Ekelund G. Recurrence rates after curative surgery for rectal carcinoma, with special reference to their accuracy. *Dis Colon Rectum.* 1987 ;30:431-4. doi: 10.1007/BF02556491.
221. Wibe A, Møller B, Norstein J, Carlsen E, Wiig JN, Heald RJ et al. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer-implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit. *Dis Colon Rectum.* 2002 ; 45:857-66. doi: 10.1007/s10350-004-6317-7.

222. Kapiteijn E, Putter H, van de Velde CJH. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in The Netherlands. *Br J Surg.* 2002; 89:1142-9. doi: 10.1046/j.1365-2168.2002.02196.x
223. Harling H, Bülow S, Kronborg O, Møller LN, Jørgensen T. Survival of rectal cancer patients in Denmark during 1994-99. *Colorectal Dis.* 2004 ; 6:153-7. doi: 10.1111/j.1463-1318.2004.00633.x.
224. Ortiz H, Codina A. On behalf of the Viking Project Collaborating Group. The Spanish Association of Surgeon's audited teaching programme for rectal cancer. Results after six years. *Cir Esp* 2013 ;91:496-503. doi: 0.1016/j.ciresp.2013.02.005.
225. Sagar PM, Pemberton JH. Surgical management of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg.* 1996 ;83:293-304. doi: 10.1002/bjs.1800830305.
226. Kusters M, Marijnen CA, van de Velde CJ, Rutten HJ, Lahaye MJ, Kim JH et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial. *Eur J Surg Oncol.* 2010 ;36:470-6. doi: 10.1016/j.ejso.2009.11.011.
227. Lee DJ, Sagar PM, Sadacharam G, Tan KY. Advances in surgical management for locally recurrent rectal cancer: How far have we come? *World J Gastroenterol.* 2017 ; 23: 4170–80. doi: 10.3748/wjg.v23.i23.4170
228. Harris CA, Solomon MJ, Heriot AG, Sagar PM, Tekkis PP, Dixon L et al. The Outcomes and Patterns of Treatment Failure After Surgery for Locally Recurrent Rectal Cancer .*Ann Surg* 2016 ;264:323-9. doi: 10.1097/SLA.0000000000001524.

229. Nagai Y, Hata K, Kawai K, Murono K, Yasuda K, Otani K, et al. Clinicopathological Features of Colorectal Cancer Patients Under the Age of 50: Recent Experience and Case-Control Study of Prognosis in a Japanese Cohort. *Digestion*. 2016;93:272-9. doi: 10.1159/000446344.
230. Chen ZH, Song XM, Chen SC, Li MZ, Li XX, Zhan WH, He YL. Risk factors for adverse outcome in low rectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2012 18:64-9. doi: 10.3748/wjg.v18.i1.64.
231. Shahir MA, Lemmens VE, van de Poll-Franse LV, Voogd AC, Martijn H, Janssen-Heijnen ML. Elderly patients with rectal cancer have a higher risk of treatment-related complications and a poorer prognosis than younger patients: a population-based study. *Eur J Cancer*. 2006 ;42:3015-21. doi: 10.1016/j.ejca.2005.10.032.
232. Vironen JH, Sainio P, Husa AI, Kellokumpu IH. Complications and survival after surgery for rectal cancer in patients younger than and aged 75 years or older. *Dis Colon Rectum*. 2004 ;47:1225-31. doi: 10.1007/s10350-004-0557-4.
233. Langrand-Escure J, Diao P, Garcia MA, Wang G, Guy JB et al. Outcome and prognostic factors in 593 non-metastatic rectal cancer patients: a mono-institutional survey. *Sci Rep*. 2018 Jul 16;8(1):10708. doi: 10.1038/s41598-018-29040-2.
234. Mourad AP, De Robles MS, Putnis S, Winn RDR. Current Treatment Approaches and Outcomes in the Management of Rectal Cancer Above the Age of 80. *Curr Oncol*. 2021 ;28:1388-1401. doi: 10.3390/currenocol28020132.

235. Denet C, Fuks D, Cocco F, Chopinet S, Abbas M, Costea C, Levard H et al. Effects of age after laparoscopic right colectomy for cancer: Are there any specific outcomes? *Dig Liver Dis*. 2017 ;49:562-7. doi: 10.1016/j.dld.2016.12.014.
236. Tsar'kov PV, Nikoda VV, Stamov VI, Markar'ian DR, Tulina IA. The efficacy of the multidisciplinary approach in colorectal cancer surgery in elderly patients. *Khirurgiia (Mosk)*. 2012; 2:4-13. PMID: 22678468.
237. Arslani N. Influence of gender, ASA physical status, the location of a tumor and stage of the disease on the survival rate in patients with rectal cancer after surgery. *Niger J Clin Pract*. 2020 ;23:1514-1516. doi: 10.4103/njcp.njcp\_437\_19.
238. Berger MD, Yang D, Sunakawa Y, Zhang W, Ning Y, Matsusaka S et al.. Impact of sex, age, and ethnicity/race on the survival of patients with rectal cancer in the United States from 1988 to 2012. *Oncotarget*. 2016 ;7:53668-53678. doi: 10.18632/oncotarget.10696.
239. Bao F, Shang J, Xiang C, Li G, Zhi X, Liu W, Wang D, Xian-Yu J, Deng Z. Gender aspects of survival after abdominoperineal resection for low rectal cancer: a retrospective study. *Int J Colorectal Dis*. 2020 ;35:2001-10. doi: 10.1007/s00384-020-03671-2.
240. Lydrup ML, Höglund P. Gender aspects of survival after surgical treatment for rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2015 ;17:390-6. doi: 10.1111/codi.12871.
241. Yang H, Yao Z, Cui M, Xing J, Zhang C, Zhang N et al. Influence of tumor location on short- and long-term outcomes after

- laparoscopic surgery for rectal cancer: a propensity score matched cohort study. *BMC Cancer*. 2020 ;20:761. doi: 10.1186/s12885-020-07255-9.
242. Frambach P, Pucciarelli S, Perin A, Zuin M, Toppan P, Maretto I et al. Metastatic pattern and new primary tumours after neoadjuvant therapy and surgery in rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2018 ;20:O326-O334. doi: 10.1111/codi.14427.
243. Chiang JM, Hsieh PS, Chen JS, Tang R, You JF, Yeh CY. Rectal cancer level significantly affects rates and patterns of distant metastases among rectal cancer patients post curative-intent surgery without neoadjuvant therapy. *World J Surg Oncol*. 2014 30;12:197. doi: 10.1186/1477-7819-12-197.
244. Horvath B, Kloesel B, Todd MM, Cole DJ, Prielipp RC. The Evolution, Current Value, and Future of the American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System. *Anesthesiology*. 2021 ;135:904-19. doi: 10.1097/ALN.0000000000003947.
245. Khan MR, Bari H, Zafar SN, Raza SA. Impact of age on outcome after colorectal cancer surgery in the elderly - a developing country perspective. *BMC Surg*. 2011 17;11:17. doi: 10.1186/1471-2482-11-17.
246. Zhang Z, Zhang BRZSN. Comparison of perioperative clinicopathologic outcome and postoperative survival of laparoscopic and open sphincter-sparing surgery in patients with rectal cancer: a retrospective study. *J BUON*. 2019 ;24:464-9. PMID: 31127992.

247. Macadam R, Yeomans N, Wilson J, et al. Factors affecting morbidity, mortality and survival in patients undergoing surgery for rectal cancer in a district general hospital. *Ann R Coll Surg Engl.* 2005;87:334-8. doi:10.1308/003588405X51155
248. Steele G Jr, Ellenberg S, Ramming K, O'Connell M, Moertel C, Lessner H et al. CEA monitoring among patients in multi-institutional adjuvant G.I. therapy protocols. *Ann Surg.* 1982 ;196:162-9. doi: 10.1097/00000658-198208000-00008.
249. Tarantino I, Warschkow R, Worni M, Merati-Kashani K, Köberle D, Schmied BM et al., Elevated preoperative CEA is associated with worse survival in stage I-III rectal cancer patients. *Br J Cancer.* 2012 ;107:266-74. doi: 10.1038/bjc.2012.267.
250. Lin JK, Lin CC, Yang SH, Wang HS, Jiang JK, Lan YT et al. Early postoperative CEA level is a better prognostic indicator than is preoperative CEA level in predicting prognosis of patients with curable colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2011; 26:1135-41. doi: 10.1007/s00384-011-1209-5.
251. Park YA, Lee KY, Kim NK, Baik SH, Sohn SK, Cho CW. Prognostic effect of perioperative change of serum carcinoembryonic antigen level: a useful tool for detection of systemic recurrence in rectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2006 ;13:645-50. doi: 10.1245/ASO.2006.03.090.
252. Kim CW, Yu CS, Yang SS, Kim KH, Yoon YS, Yoon SN et al. Clinical significance of pre- to post-chemoradiotherapy s-CEA reduction ratio in rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy and curative resection. *Ann Surg Oncol.* 2011;18: 3271-7. doi: 10.1245/s10434-011-1740-1.



253. Hotta T, Takifuji K, Yokoyama S, Matsuda K, Oku Y, Nasu T et al. Impact of the post/preoperative serum CEA ratio on the survival of patients with rectal cancer. *Surg Today*. 2014; 44:2106-15. doi: 10.1007/s00595-014-0852-1.
254. Konishi T, Shimada Y, Hsu M, Tufts L, Jimenez-Rodriguez R, Cercek A et al. Association of Preoperative and Postoperative Serum Carcinoembryonic Antigen and Colon Cancer Outcome. *JAMA Oncol*. 2018 ;4:309-315. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.4420.
255. Nakamura Y, Shida D, Tanabe T, Takamizawa Y, Imaizumi J, Ahiko Y et al. Prognostic impact of preoperatively elevated and postoperatively normalized carcinoembryonic antigen levels following curative resection of stage I-III rectal cancer. *Cancer Med*. 2020 ;9:653-62. doi: 10.1002/cam4.2758.
256. Cai D, Huang ZH, Yu HC, Wang XL, Bai LL, Tang GN et al. Prognostic value of preoperative carcinoembryonic antigen/tumor size in rectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2019; 25:4945-58. doi: 10.3748/wjg.v25.i33.4945.
257. Nicholson BD, Shinkins B, Pathiraja I, Roberts NW, James TJ, Mallett S et al. Blood CEA levels for detecting recurrent colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 (12):CD011134. doi: 10.1002/14651858.CD011134.
258. Zuo ZG, Zhang XF, Wang H, Liu QZ, Ye XZ, Xu C et al . Prognostic Value of Lymph Node Ratio in Locally Advanced Rectal Cancer Patients After Preoperative Chemoradiotherapy Followed by Total Mesorectal Excision. *Medicine (Baltimore)*. 2016 ;95 :e2988. doi: 10.1097/MD.0000000000002988.

259. Koo T, Song C, Kim JS, Kim K, Chie EK, Kang SB et al. Impact of Lymph Node Ratio on Oncologic Outcomes in ypStage III Rectal Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemoradiotherapy followed by Total Mesorectal Excision, and Postoperative Adjuvant Chemotherapy. *PLoS One*. 2015 ;10:e0138728. doi: 10.1371/journal.pone.0138728.
260. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, Heath RM, Brown JM; MRC CLASICC trial group. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 ; 365:1718-26. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66545-2.
261. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, Quirke P, Copeland J, Smith AM, Heath RM, Brown JM; UK MRC CLASICC Trial Group. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol*. 2007 ;25:3061-8. doi: 10.1200/JCO.2006.09.7758.
262. Vennix S, Pelzers L, Bouvy N, Beets GL, Pierie JP, Wiggers T, Breukink S. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;15::CD005200. doi: 10.1002/14651858.CD005200.
263. Park JW, Kang SB, Hao J, Lim SB, Choi HS, Kim DW, et al. Open versus laparoscopic surgery for mid or low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy (COREAN trial): 10-year follow-up of an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 ;6:569-577. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00094-7.

264. Stevenson AR, Solomon MJ, Lumley JW, Hewett P, Clouston AD, Gebiski VJ, Davies L, Wilson K, Hague W, Simes J; ALaCaRT Investigators. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection on Pathological Outcomes in Rectal Cancer: The ALaCaRT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 6;314:1356-63. doi: 10.1001/jama.2015.12009.
265. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, Boller AM, George V, Abbas M et al. Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection of Stage II or III Rectal Cancer on Pathologic Outcomes: The ACOSOG Z6051 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 ;314:1346-55. doi: 10.1001/jama.2015.10529.
266. Fleshman J, Branda ME, Sargent DJ, Boller AM, George VV, Abbas MA, Peters WR Jr,. Disease-free Survival and Local Recurrence for Laparoscopic Resection Compared With Open Resection of Stage II to III Rectal Cancer: Follow-up Results of the ACOSOG Z6051 Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2019;269:589-595. doi: 10.1097/SLA.0000000000003002.
267. Creavin B, Kelly ME, Ryan E, Winter DC. Meta-analysis of the impact of surgical approach on the grade of mesorectal excision in rectal cancer. *Br J Surg*. 2017 ;104:1609-19. doi: 10.1002/bjs.10664.
268. Chuwa EW, Seow-Choen F. Outcomes for abdominoperineal resections are not worse than those of anterior resections. *Dis Colon Rectum*. 2006 ;49:41-9. doi: 10.1007/s10350-005-0227-1.
269. Reshef A, Lavery I, Kiran RP. Factors associated with oncologic outcomes after abdominoperineal resection compared with restorative resection for low rectal cancer: patient- and tumor-

- related or technical factors only? *Dis Colon Rectum*. 2012 ;55:51-8. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182351c1f.
270. Kim JC, Yu CS, Lim SB, Kim CW, Kim JH, Kim TW. Abdominoperineal resection and low anterior resection: comparison of long-term oncologic outcome in matched patients with lower rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2013 ;28:493-501. doi: 10.1007/s00384-012-1590-8.
271. Wibe A, Syse A, Andersen E, Tretli S, Myrvold HE, Søreide O; Norwegian Rectal Cancer Group. Oncological outcomes after total mesorectal excision for cure for cancer of the lower rectum: anterior vs. abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum*. 2004 ;47:48-58. doi: 10.1007/s10350-003-0012-y.
272. Anderin C, Martling A, Hellborg H, Holm T. A population-based study on outcome in relation to the type of resection in low rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2010 ;53:753-60. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181cf7e27.
273. Ciga Lozano MÁ, Codina Cazador A, Ortiz Hurtado H; Cancer Project Recto of the Spanish Association of Surgeons. Oncological results according to type of resection for rectal cancer. *Cir Esp*. 2015; 93:229-35. doi: 10.1016/j.ciresp.2014.06.014.
274. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, Sasapu K, Sagar P, Finan P. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2011 May;253:890-9. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182128929.

275. Yang J, Chen Q, Jindou L, Cheng Y. The influence of anastomotic leakage for rectal cancer oncologic outcome: A systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2020 ;121:1283-1297. doi: 10.1002/jso.25921.
276. Zimmermann MS, Wellner U, Laubert T, Ellebrecht DB, Bruch HP, Keck T, et al. Influence of Anastomotic Leak After Elective Colorectal Cancer Resection on Survival and Local Recurrence: A Propensity Score Analysis. *Dis Colon Rectum.* 2019 ;62:286-293. doi: 10.1097/DCR.0000000000001287.
277. Artus A, Tabchouri N, Iskander O, Michot N, Muller O, Giger-Pabst U et al., Long term outcome of anastomotic leakage in patients undergoing low anterior resection for rectal cancer. *BMC Cancer.* 2020 ;20:780. doi: 10.1186/s12885-020-07109-4.
278. Smith JD, Paty PB, Guillem JG, Temple LK, Weiser MR, Nash GM. Anastomotic leak is not associated with oncologic outcome in patients undergoing low anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg.* 2012 ;256:1034-8. doi: 10.1097/SLA.0b013e318257d2c1.
279. Power C, Coffey JC. Anastomotic leak is not associated with oncologic outcome in patients undergoing low anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg.* 2015 ;261:e74. doi: 10.1097/SLA.0000000000000338.
280. Bertelsen CA, Andreasen AH, Jørgensen T, Harling H; Danish Colorectal Cancer Group. Anastomotic leakage after curative anterior resection for rectal cancer: short and long-term outcome. *Colorectal Dis.* 2010 ;12 (7 Online):e76-81. doi: 10.1111/j.1463-1318.2009.01935.x.

281. Jörgren F, Johansson R, Damber L, Lindmark G. Anastomotic leakage after surgery for rectal cancer: a risk factor for local recurrence, distant metastasis and reduced cancer-specific survival? *Colorectal Dis.* 2011 ;13:272-83. doi: 10.1111/j.146
282. Mille-Loera JE. Blood transfusion as a prognostic factor in the cancer patient. *Rev Mex Anestesiología*, 2006, 29. Supl. 1: S221-S225
283. Sene A, Jeacock J, Robinson C, Walsh S, Kingston RD. Blood transfusion does not have an adverse effect on survival after operation for colorectal cancer. *Ann R Coll Surg Engl.* 1993 ;75:261-6. PMID: 8379630.
284. Donohue JH, Williams S, Cha S, Windschitl HE, Witzig TE, Nelson H et al. Perioperative blood transfusions do not affect disease recurrence of patients undergoing curative resection of colorectal carcinoma: a Mayo/North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol.* 1995 ;13:1671-8. doi: 10.1200/JCO.1995.13.7.1671.
285. Warschkow R, Güller U, Köberle D, Müller SA, Steffen T, Thurnheer M, et al. Perioperative blood transfusions do not impact overall and disease-free survival after curative rectal cancer resection: a propensity score analysis. *Ann Surg.* 2014 ;259:131-8. doi: 10.1097/SLA.0b013e318287ab4d.
286. Hanna DN, Gamboa AC, Balch GC, Regenbogen SE, Holder-Murray J, Abdel-Misih SRZ et al. Perioperative Blood Transfusions Are Associated With Worse Overall Survival But Not Disease-Free Survival After Curative Rectal Cancer Resection: A Propensity Score-Matched Analysis. *Dis Colon*

- Rectum. 2021 Aug 1;64(8):946-954. doi: 10.1097/DCR.0000000000002006.
287. Tamagawa H, Numata M, Aoyama T, Kazama K, Atsumi Y, Iguchi K et al. Impact of Intraoperative Blood Loss on the Survival of Patients With Stage II/III Colorectal Cancer: A Multicenter Retrospective Study. *In Vivo*. 2021; 35:3483-3488. doi: 10.21873/invivo.12649.
288. Mc Dermott FT, Hughes ES, Pihl EA, Milne BJ, Price AB. Influence of tumour differentiation on survival after resection for rectal cancer in a series of 1296 patients. *Aust N Z J Surg* 1984 ; 54:53-8. doi: 10.1111/j.1445-2197.1984.tb06685.x.
289. Barresi V, Reggiani Bonetti L, Ieni A, Caruso RA, Tuccari G. Histological grading in colorectal cancer: new insights and perspectives. *Histol Histopathol*. 2015 Sep;30(9):1059-67. doi: 10.14670/HH-11-633.
290. Ueno H, Ishiguro M, Nakatani E, Ishikawa T, Uetake H, Matsui S et al. Optimal Criteria for G3 (Poorly Differentiated) Stage II Colon Cancer: Prospective Validation in a Randomized Controlled Study (SACURA Trial). *Am J Surg Pathol*. 2020 ;44:1685-98. doi: 10.1097/PAS.0000000000001570.
291. Song JH, Kim SH, Lee JH, Cho HM, Kim DY, Kim TH et al Significance of histologic tumor grade in rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy followed by curative surgery: A multi-institutional retrospective study. *Radiother Oncol*. 2016 ;118:387-92. doi: 10.1016/j.radonc.2015.11.028.
292. Kornprat P, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Schlemmer A, Rehak P, Langner C. Value of tumor size as a prognostic variable in

- colorectal cancer: a critical reappraisal. *Am J Clin Oncol.* 2011;34:43-9. doi: 10.1097/COC.0b013e3181cae8dd.
293. Ogawa S, Itabashi M, Bamba Y, Yamamoto M, Sugihara K. Superior prognosis stratification for stage III colon cancer using log odds of positive lymph nodes (LODDS) compared to TNM stage classification: the Japanese study group for postoperative follow-up of colorectal cancer. *Oncotarget.* 2020 ;11:3144-52. doi: 10.18632/oncotarget.27692.
294. Arslan NC, Sokmen S, Canda AE, Terzi C, Sarioglu S . The prognostic impact of the log odds of positive lymph nodes in colon cancer. *Colorectal Dis.* 2014 ;16:O386-92. doi: 10.1111/codi.12702.
295. Huang B, Feng Y, Zhu L, Xu T, Huang L, Cai G. Smaller tumor size is associated with poor survival in stage II colon cancer: An analysis of 7,719 patients in the SEER database. *Int J Surg.* 2016 ;33 Pt A:157-63. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.07.073.
296. Huang B, Feng Y, Mo SB, Cai SJ, Huang LY. Smaller tumor size is associated with poor survival in T4b colon cancer. *World J Gastroenterol.* 2016 ;22:6726-35. doi: 10.3748/wjg.v22.i29.6726.
297. Xu FY, Di MJ, Dong JK, Wang FJ, Jin YS, Zhu YM et al. Influence of clinical and pathomorphological parameters on prognosis in colon carcinoma and rectal carcinoma. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2006 ;35:303-10. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2006.03.013.
298. Hosseini SV, Rezaianzadeh A, Rahimikazerooni S, Ghahramani L, Banzadeh A. Prognostic Factors Affecting Short- and Long-



- Term Recurrence-Free Survival of Patients with Rectal Cancer using Cure Models: A Cohort Study. *Iran J Med Sci.* 2020 ;45:333-40. doi: 10.30476/ijms.2020.72735.0. .
299. den Dulk M, Marijnen CA, Putter H, Rutter H, Beets G, Wiggers T et al. Risk factors for adverse outcome in patients with rectal cancer treated with an abdominoperineal resection in the total mesorectal excision trial. *Ann Surg.* 2007; 246:83-90. doi:10.1097/01.sla.0000259432.29056.9d
300. Sun Q, Liu T, Liu P, Luo J, Zhang N, Lu K et al. Perineural and lymphovascular invasion predicts for poor prognosis in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery. *J Cancer.* 2019 ;10:2243-9. doi: 10.7150/jca.31473.
301. Song JH, Yu M, Kang KM, Lee JH, Kim SH, Nam TK et al. Significance of perineural and lymphovascular invasion in locally advanced rectal cancer treated by preoperative chemoradiotherapy and radical surgery: Can perineural invasion be an indication of adjuvant chemotherapy? *Radiother Oncol.* 2019 ;133:125-131. doi: 10.1016/j.radonc.2019.01.002.
302. Chablani P, Nguyen P, Pan X, Robinson A, Walston S, Wu C et al. Perineural Invasion Predicts for Distant Metastasis in Locally Advanced Rectal Cancer Treated With Neoadjuvant Chemoradiation and Surgery. *Am J Clin Oncol.* 2017 ;40:561-8. doi: 10.1097/COC.0000000000000214.
303. Kim CH, Yeom SS, Lee SY, Kim HR, Kim YJ, Lee KH et al. Prognostic Impact of Perineural Invasion in Rectal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *World J Surg.* 2019 ;43:260-72. doi: 10.1007/s00268-018-4774-8.

304. Yu P, Cheng X, Du Y, Yang L, Xu Z, Yin W et al. Solid Pseudopapillary Neoplasms of the Pancreas: a 19-Year Multicenter Experience in China. *J Gastrointest Surg.* 2015 ;19:1433-40. doi: 10.1007/s11605-015-2862-8.
305. Lee JH, Jang HS, Kim JG, Cho HM, Shim BY, Oh ST et al. Lymphovascular invasion is a significant prognosticator in rectal cancer patients who receive preoperative chemoradiotherapy followed by total mesorectal excision. *Ann Surg Oncol.* 2012 ;19:1213-21. doi: 10.1245/s10434-011-2062-z.
306. Zhang JW, Yang Z, Zhao YG, Luo YM. Clinical study of perineural invasion in patients with rectal cancer. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2011 ;14:264-6. PMID: 21538268.
307. Porter GA, O'Keefe GE, Yakimets WW. Inadvertent perforation of the rectum during abdominoperineal resection. *Am J Surg.* 1996 ;172:324-7. doi: 10.1016/S0002-9610(96)00183-3.
308. Jörgren F, Lydrup ML, Buchwald P. Impact of rectal perforation on recurrence during rectal cancer surgery in a national population registry. *Br J Surg.* 2020 ;107:1818-25. doi: 10.1002/bjs.11710.
309. Zhang XM, Dai JL, Ma SH, Liang JW, Wang Z, Bi JJ et al. Intra-operative perforation: a risk factor for prognosis of low rectal cancer after abdominoperineal resection. *Med Oncol.* 2014 ;31:964. doi: 10.1007/s12032-014-0964-x.
310. Eriksen MT, Wibe A, Syse A, Haffner J, Wiig JN; Norwegian Rectal Cancer Group; Norwegian Gastrointestinal Cancer Group. Inadvertent perforation during rectal cancer resection in Norway. *Br J Surg.* 2004 ;91:210-6. doi: 10.1002/bjs.4390.

311. Bülow S, Christensen IJ, Iversen LH, Harling H; Danish Colorectal Cancer Group. Intra-operative perforation is an important predictor of local recurrence and impaired survival after abdominoperineal resection for rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2011 ;13:1256-64. doi: 10.1111/j.1463-1318.2010.02459.x.
312. Patel SH, Hu CY, Massarweh NN, You YN, McCabe R, Dietz D et al. Circumferential Resection Margin as a Hospital Quality Assessment Tool for Rectal Cancer Surgery. *J Am Coll Surg.* 2020;230:1008-1018.e5. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.02.033.
313. Glynne-Jones R, Mawdsley S, Novell JR. The clinical significance of the circumferential resection margin following preoperative pelvic chemo-radiotherapy in rectal cancer: why we need a common language. *Colorectal Dis.* 2006 ;8:800-7. doi: 10.1111/j.1463-1318.2006.01139.x.
314. Klein MF, Vogelsang RP, Gögenur I. Circumferential Resection Margin After Laparoscopic and Open Rectal Resection: A Nationwide Propensity Score Matched Cohort Study. *Dis Colon Rectum.* 2019 ;62:1177-85. doi: 10.1097/DCR.0000000000001460.
315. Simon HL, de Paula TR, Profeta da Luz MM, Kiran RP, Keller DS. Predictors of Positive Circumferential Resection Margin in Rectal Cancer: A Current Audit of the National Cancer Database. *Dis Colon Rectum.* 2021 ;64:1096-1105. doi: 10.1097/DCR.0000000000002115.
316. Beaufrère A, Guedj N, Maggiori L, Patroni A, Bedossa P, Panis Y. Circumferential margin involvement after total mesorectal

- excision for mid or low rectal cancer: are all R1 resections equal? *Colorectal Dis.* 2017;19:O377-O385. doi: 10.1111/codi.13895.
317. Sung S, Kim SH, Lee JH, Nam TK, Jeong S, Jang HS et al. Continuous Effect of Radial Resection Margin on Recurrence and Survival in Rectal Cancer Patients Who Receive Preoperative Chemoradiation and Curative Surgery: A Multicenter Retrospective Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 ;98:647-53. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.03.008.
318. Toiyama Y, Kusunoki M. Changes in surgical therapies for rectal cancer over the past 100 years: A review. *Ann Gastroenterol Surg.* 2020;4:331-42. doi: 10.1002/ags3.12342.
319. Manegold P, Taukert J, Neeff H, Fichtner-Feigl S, Thomusch O. The minimum distal resection margin in rectal cancer surgery and its impact on local recurrence - A retrospective cohort analysis. *Int J Surg.* 2019; 69:77-83. doi: 10.1016/j.ijssu.2019.0
320. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, van der Worp E, Kapiteijn E, Quirke P, van Krieken JH; Cooperative Clinical Investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol.* 2002 ;20:1729-34. doi: 10.1200/JCO.2002.07.010.
321. Herzog, T., Belyaev, O., Chromik, A. Weyhe D, Mueller CA, Munding J et al. TME quality in rectal cancer surgery. *Eur J Med Res* 2010;15, 292 . <https://doi.org/10.1186/2047-783X-15-7-292>
322. Maslekar S, Sharma A, Macdonald A, Gunn J, Monson JR, Hartley JE. Mesorectal grades predict recurrences after curative resection

- for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2007 ;50:168-75. doi: 10.1007/s10350-006-0756-2.
323. Bosch SL, Nagtegaal ID. The Importance of the Pathologist's Role in Assessment of the Quality of the Mesorectum. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2012;8: 90-8. doi: 10.1007/s11888-012-0124-7.
324. Madbouly KM, Hussein AM, Abdelzaher E. Long-term prognostic value of mesorectal grading after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Am J Surg*. 2014; 208:332-41. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.10.023
325. Lino-Silva LS, García-Gómez MA, Aguilar-Romero JM, Domínguez-Rodríguez JA, Salcedo-Hernández RA, Loaeza-Belmont R et al. Mesorectal pathologic assessment in two grades predicts accurately recurrence, positive circumferential margin, and correlates with survival. *J Surg Oncol*. 2015 ;112:900-6. doi: 10.1002/jso.24076.
326. Kitz J, Fokas E, Beissbarth T, Ströbel P, Wittekind C, Hartmann A et al. Association of Plane of Total Mesorectal Excision With Prognosis of Rectal Cancer: Secondary Analysis of the CAO/ARO/AIO-04 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2018;153:e181607. doi:10.1001/jamasurg.2018.1607
327. Quah HM, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schrag D, Saltz LB et al. Pathologic stage is most prognostic of disease-free survival in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiation. *Cancer*. 2008;113:57-64. doi: 10.1002/cncr.23516.
328. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ, Hoff PM et al. Clinical and pathologic predictors of locoregional

- recurrence, distant metastasis, and overall survival in patients treated with chemoradiation and mesorectal excision for rectal cancer. *Am J Clin Oncol.* 2006; 29:219-24. doi: 10.1097/01.coc.0000214930.78200.4a.
329. Lefèvre JH, Mineur L, Cachanado M, Denost Q, Rouanet P, de Chaisemartin C, et al. Does A Longer Waiting Period After Neoadjuvant Radio-chemotherapy Improve the Oncological Prognosis of Rectal Cancer?: Three Years' Follow-up Results of the Greccar-6 Randomized Multicenter Trial. *Ann Surg.* 2019 ;270:747-54. doi: 10.1097/SLA.0000000000003530.
330. Wen B, Zhang L, Wang C, Huang R, Peng H, Zhang T et al. Prognostic significance of clinical and pathological stages on locally advanced rectal carcinoma after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Radiat Oncol.* 2015 ;10:124. doi: 10.1186/s13014-015-0425-5.
331. Destri GL, Di Carlo I, Scilletta R, Scilletta B, Puleo S. Colorectal cancer and lymph nodes: The obsession with the number 12. *World J Gastroenterology* 2014; 20: 1951-60. doi: 10.3748/wjg.v20.i8.1951.
332. Cserni G , Vinh-Hung, BurzykowsKi T. Is there a minimum number of lymph nodes that should be histologically assessed for a reliable nodal staging of T3N0M0 colorectal carcinomas? *J Surg Oncol* 2002 ;81:63-9. doi: 10.1002/jso.10140.
333. Miller ED, Robb BW, Cummings OW, Johnstone PAS. The effects of preoperative chemoradiotherapy on lymph node sampling in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2012 ;55:1002-7. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182536d70.

334. Marks JH, Valsdottir EB, Rather AA, Nweze IC, Newman DA, Chernick MR. Fewer than 12 lymph nodes can be expected in a surgical specimen after high-dose chemoradiation therapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2010 ;53:1023-9. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181dadeb4.
335. Kreis ME, Maurer CA, Ruppert R, Ptok H, Strassburg J, Junginger T et al. Lymph node dissection after primary surgery and neoadjuvant radiochemotherapy of rectal cancer. Interim analysis of a multicenter prospective observational study (OCUM). *Chirurg*. 2015;86:1132-7. doi: 10.1007/s00104-015-0062-4.
336. Doll D, Gertler R, Maak M, Friederichs J, Becker K, Geinitz H et al. Reduced lymph node yield in rectal carcinoma specimen after neoadjuvant radiochemotherapy has no prognostic relevance. *World J Surg* 2009;33:340-7. doi: 10.1007/s00268-008-9838-8.
337. Hall MD, Schultheiss TE, Smith DD, Fakhri MG, Kim J, Wong JYC et al. Impact of Total Lymph Node Count on Staging and Survival After Neoadjuvant Chemoradiation Therapy for Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015 ;22 Suppl 3: S580-7. doi: 10.1245/s10434-015-4585-1.
338. Onitilo AA, Stankowski RV, Engel JM, Doi SAR. Adequate lymph node recovery improves survival in colorectal cancer patients. *J Surg Oncol*. 2013 ;107:828-34. doi: 10.1002/jso.23332.
339. Mei SW, Liu Z, Wang Z, Pei W, Wei FZ, Chen JN et al. Impact factors of lymph node retrieval on survival in locally advanced rectal cancer with neoadjuvant therapy. *World J Clin Cases*. 2020; 8:6229-42. doi: 10.12998/wjcc.v8.i24.6229.

340. Kim YW, Kim NK, Min BS, Lee KY, Sohn SK, Cho CH et al. The prognostic impact of the number of lymph nodes retrieved after neoadjuvant chemoradiotherapy with mesorectal excision for rectal cancer. *J Surg Oncol.* 2009;100:1-7. doi: 10.1002/jso.21299.
341. Park, I.J., Yu, C.S., Lim, SB. Yoon YS, Kim CW, Kim TW et al. Prognostic Implications of the Number of Retrieved Lymph Nodes of Patients with Rectal Cancer Treated with Preoperative Chemoradiotherapy. *J Gastrointest Surg* 2014;18, 1845–51 . <https://doi.org/10.1007/s11605-014-2509-1>.
342. Xi K, Yu H, Xi K. A retrospective study on the impact of the number of resected lymph nodes on the survival outcome of stage IV rectal cancer patients after preoperative therapy. *J Gastrointest Oncol.* 2020 ;11:870-9. doi: 10.21037/jgo-20-175.
343. Gill A, Brunson A, Lara P Jr, Khatri V, Semrad TJ. Implications of lymph node retrieval in locoregional rectal cancer treated with chemoradiotherapy: a California Cancer Registry Study. *Eur J Surg Oncol.* 2015 ;41:647-52. doi: 10.1016/j.ejso.2015.01.037.
344. Awwad GEH, Tou SIH, Rieger NA. Prognostic significance of lymph node yield after long-course preoperative radiotherapy in patients with rectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis* 2013 ;15:394-403. doi: 10.1111/codi.12011.
345. Govindarajan A, Gönen M, Weiser MR, Shia J, Temple LK, Guillem JG et al. Challenging the feasibility and clinical significance of current guidelines on lymph node examination in rectal cancer in the era of neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 2011 ;29:4568-73. doi: 10.1200/JCO.2011.37.2235.



346. Lin Z, Li X, Song J, Zheng R, Chen C, Li A et al. The Effect of Lymph Node Harvest on Prognosis in Locally Advanced Middle-Low Rectal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Front Oncol.* 2022 Feb 15;12:816485. doi: 10.3389/fonc.2022.816485.
347. Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Prognostic value of the lymph node ratio in stage III colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol.* 2010 ;17:2847-55. doi: 10.1245/s10434-010-1158-1.
- 348- Karjol U, Jonnada P, Chandranath A, Cherukuru S. Lymph Node Ratio as a Prognostic Marker in Rectal Cancer Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2020 ;12: . doi: 10.7759/cureus.8047.
349. Kang J, Hur H, Min BS, Lee KY, Kim NK. Prognostic impact of the lymph node ratio in rectal cancer patients who underwent preoperative chemoradiation. *J Surg Oncol .* 2011 ;104:53-8. doi: 10.1002/jso.21913.
350. Calero, A., Escrig-Sos, J., Mingol, F., Arroyo A, Martínez -Ramos D, de Juan M et al. Usefulness of the Log Odds of Positive Lymph Nodes to Predict and Discriminate Prognosis in Gastric Carcinomas. *J Gastrointest Surg* 2015;19: 813–20. <https://doi.org/10.1007/s11605-014-2728-5>
351. Chen L-J, Chung K-P, Chang Y-J, Chang Y-J. Ratio and log odds of positive lymph nodes in breast cancer patients with mastectomy. *Surg Oncol.* 2015 ;24:239-47. doi: 10.1016/j.suronc.2015.05.001.
352. Vinh-Hung, V., Verschraegen, C., Promish, D.I., Cserni G, de Steene JV, Tai P. et al. Ratios of involved nodes in early breast

cancer. *Breast Cancer Res* 2004;6, R680.  
<https://doi.org/10.1186/bcr93437>

353. Fortea-Sanchis C., Martínez-Ramos D. , Escrig-Sos, J. The lymph node status as a prognostic factor in colon cancer: comparative population study of classifications using the logarithm of the ratio between metastatic and nonmetastatic nodes (LODDS) versus the pN-TNM classification and ganglion ratio systems. *BMC Cancer* 2018;18, 1208. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5048-4>
354. Li T, Yang Y, Wu W, Fu Z, Cheng F, Qiu J et al. Prognostic implications of ENE and LODDS in relation to lymph node-positive colorectal cancer location. *Transl Oncol.* 2021;14:101190. doi: 10.1016/j.tranon.2021.101190.
355. Fang HY, Yang H, He ZS, Zhao H, Fu ZM, Zhou FX et al. Log odds of positive lymph nodes is superior to the number- and ratio-based lymph node classification systems for colorectal cancer patients undergoing curative (R0) resection. *Mol Clin Oncol.* 2017;6:782-8. doi: 10.3892/mco.2017.1203.

# Anexo

---



## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

### TABLAS

Tabla 1. Porcentajes de incidencia estimada estandarizada por sexo en el mundo por 100.000. Año 2020.....	33
Tabla 2. Porcentajes de mortalidad estimada estandarizada por sexo en el mundo por 100.000. Año 2020.....	33
Tabla 3. Número de muertes y tasas de mortalidad previstas año 2021 y comparativa con el año 2015 (6). .....	35
Tabla 4. Número de casos incidentes de cáncer. España 2021.....	38
Tabla 5. Estimación del número de casos CCR en España 2021 .....	39
Tabla 6. CCR en España 2021. Estimación número de casos, tasa bruta y tasa ajustada a la población mundial y europea 2013 en ambos sexos.....	39
Tabla 7. CCR en España 2021. Estimación número de casos, tasa bruta y tasa ajustada a la población mundial y europea 2013 en el hombre y en la mujer. ....	39
Tabla 8. Categorías TNM .....	72
Tabla 9. Estadificación TNM .....	73
Tabla 10: Regresión tumoral .....	74
Tabla 11: Clasificación R .....	74
Tabla 12. Distribución por grupos de edad. ....	120
Tabla 13. Distribución según localización y sexo. ....	120
Tabla 14. Distribución por riesgo anestésico ASA.....	122

En la Tabla 15 se muestra el grado ASA por edad: < 70 y ≥ 70 años .....	123
Tabla 16. Pruebas de imagen preoperatorias .....	123
Tabla 17. Estadificación locorregional cT y cN .....	124
Tabla 18. Infiltración tumoral radiológica en órganos vecinos .....	125
Tabla 17. Distribución y tipo de neoadyuvancia.....	127
Tabla 18. Características demográficas y preoperatorias de la serie .....	128
Tabla 19. Vía de acceso quirúrgica.....	130
Tabla 20. Localización tumoral de pacientes operados por cirujano .....	131
Tabla 21. Tipo de técnica quirúrgica por cirujano. ....	131
Tabla 22. Porcentaje de pacientes según compromiso de órganos vecinos en la cirugía.....	134
Tabla 23. Tipo de exéresis mesorrectal, anastomosis y reservorio...	135
Tabla 24. Distribución y porcentaje de pacientes según tiempo operatorio .....	135
Tabla 25. Tiempo operatorio, en minutos, según localización tumoral .....	136
Tabla 26. Distribución y porcentaje de pacientes según complicaciones.....	137
Tabla 27. Reintervenciones por complicaciones quirúrgicas.....	138
Tabla 28. Distribución de los pacientes según las variables anatomopatológicas.....	140
Tabla 29. Variables anatomopatológicas y localización tumoral .....	141
Tabla 30. Distribución de pacientes según el número de ganglios analizados con y sin neoadyuvancia. ....	142
Tablas 31 (a, b, c). Número de ganglios recopilados según localización tumoral con y sin neoadyuvancia .....	143

Tabla 32. Estadio p/ypN según localización tumoral .....	144
Tabla 33. Relación NGE y N+ .....	144
Tabla 34. Relación de NGE en pacientes con y sin neoadyuvancia. ....	144
Tabla 35. Distribución de pacientes según el estadio p/ypN, con y sin neoadyuvancia .....	145
Tabla 36. Distribución de pacientes sin Neoadyuvancia: NGE y estadificación p/ypN.....	145
Tabla 37. Distribución de pacientes tras neoadyuvancia: NGE y estadificación p/ypN.....	146
Tabla 38. Estadio p/ypT según localización tumoral .....	147
Tabla 37. Estadio según localización tumoral .....	148
Tabla 38. Distribución de pacientes según NGE y sistemas de estadificación.....	150
Tabla 39. Distribución de pacientes según mortalidad.....	151
Tabla 40. Distribución de pacientes según recurrencia .....	152
Tabla 41. Recurrencia locorregional. Localización.....	152
Tabla 42. Recurrencia a distancia. Localización. ....	153
Tabla 43. Porcentajes de SG según tiempo de seguimiento .....	155
Tabla 44. Porcentajes de SG según localización tumoral.....	155
Tabla 45. Porcentajes de SLE según tiempo de seguimiento .....	157
Tabla 46. Porcentajes de SLE según tiempo de seguimiento y localización tumoral .....	158
Tabla 47. Distribución de pacientes con RLR según localización tumoral.....	161
Tabla 41 a). Análisis univariado de factores pronósticos de RLR y RD. Variables demográficas y preoperatorias.....	167
Tabla 41 b). Análisis univariado de factores relacionados con la RLR y RD. Variables quirúrgicas.....	168

Tabla 41 c). Análisis univariado de factores relacionados con la RLR y RD. Variables anatomopatológicas.....	170
Tabla 42.1). Datos demográficos y preoperatorios y SG.....	173
Tabla 42. 2). Datos quirúrgicos y SG.....	174
Tabla 42. 3a). Datos anatomopatológicos y SG.....	175
Tabla 42. 3b). Datos anatomopatológicos y SG.....	176
Tabla 43.1. Datos demográficos y preoperatorios y SLE.....	177
Tabla 43. 2. Datos quirúrgicos y SLE.....	178
Tabla 43.3a. Datos anatomopatológicos y SLE.....	179
Tabla 43.3b. Datos anatomopatológicos y SLE.....	180
Tabla 44. Análisis multivariado de los factores pronósticos de la RLR.....	181
Tabla 45. Análisis multivariado de los factores pronósticos de la RD.....	182
Tabla 46 a. Análisis multivariado. SG. Variables demográficas y quirúrgicas.....	183
Tabla 46 b. Análisis multivariado SG. Variables anatomopatológicas.....	184
Tabla 47 a. Análisis multivariable. SLE. Variables demográficas y quirúrgicas.....	185
Tabla 47 b. Multivariante. SLE. Variables anatomopatológicas. ....	186
Tabla 48. Análisis multivariante de SG a 5 años de los sistemas de estadificación ganglionar.....	189
Tabla 49. Análisis multivariante de SLE a 5 años de los sistemas de estadificación ganglionar.....	191
Tabla 50. SG. Áreas bajo la curva. ....	193
Tabla 51. SLE. Áreas bajo la curva. ....	194
Tabla 52. SG según NGE.....	196



Tabla 53. SLE según NGE .....	197
Tabla 54. SG según el estadiaje p/ypN.....	198
Tabla 55. SLE según estadificación p/ypN .....	199
Tabla 56. SG según el CGL.....	200
Tabla 57. SLE según el CGL.....	201
Tabla 58. SG según LODDS .....	202
Tabla 59. SLE según LODDS .....	203
Tabla 60. SG, basada en el NGE en relación a la clasificación CGL. ....	205
Tabla 61. SLE basada en el número de ganglios aislados en relación a la clasificación según ratio de ganglios. ....	206
Tabla 62. SG, basada en el número de ganglios afectados en relación a la clasificación CGL. ....	207
Tabla 63. SLE, basada en el número de ganglios afectados en relación a la clasificación CGL. ....	208
Tabla 64. SG, basada en el número de ganglios aislados en relación a la clasificación LODDS .....	209
Tabla 65. SLE, basada en el número de ganglios aislados en relación a la clasificación LODDS .....	210
Tabla 66. SG, basada en el número de ganglios afectados en relación a la clasificación LODDS. ....	211
Tabla 67. SLE, basada en el número de ganglios afectados en relación a la clasificación LODDS. ....	212
Tabla 68. SG, basada en cociente ganglionar en relación a la clasificación LODDS. ....	213
Tabla 69. SLE, basada en el cociente ganglionar en relación a la clasificación LODDS. ....	214

## FIGURAS

Figura 1. Distribución de los pacientes por sexo. ....	119
Figura 2. Distribución de pacientes por localización y edad < 70 y ≥ 70 años.....	121
Figura 3. Distribución de pacientes según valores de CEA preoperatorio.....	122
Figura 4. Distancia tumoral a la fascia mesorrectal .....	124
Figura 5. Infiltración de órganos vecinos según localización tumoral.....	125
Figura 6. Distribución de pacientes según el estadio clínico. ....	126
Figura 7. Distribución según tratamiento neoadyuvante .....	127
Figura 8. Distribución de pacientes según localización y neoadyuvancia .....	128
Figura 9. Distribución de los pacientes según tipo de resección quirúrgica.....	132
Figura 10. Preservación esfínteriana según localización tumoral.....	133
Figura 11. Resección de órganos según localización tumoral .....	134
Figura 12. Morbilidad en relación a la localización tumoral .....	138
Figura 13. Distribución de pacientes por estadio p/ypT .....	146
Figura 14. Distribución de pacientes según estadio p/ypTNM.....	147
Figura 15. Distribución de pacientes según CGL .....	148
Figura 16. Distribución de pacientes según LODDS .....	149
Figura 17. SG al final del seguimiento (Kaplan-Meier), IC 95%. ....	154
Figura 18. SG a los 5 años. ....	154
Figura 19. SG (Kaplan-Meier) IC 95%, según localización tumoral.....	156
Figura 20. SLE al final del seguimiento (Kaplan-Meier) IC 95%. ....	156

Figura 21. SLE a los 5 años.....	157
Figura 22 - SLE (Kaplan-Meier), IC 95%, según localización tumoral. ....	158
Figura 23. Incidencia de RLR y RD según Grado Diferenciación Tumoral.....	159
Figura 24. Incidencia de RLR y RD según perforación rectal .....	160
Figura 25. Incidencia de RLR y RD según MRC.....	161
Figura 26. Incidencia de RLR según exéresis mesorrectal.....	162
Figura 27. Incidencia de RLR según necesidad de transfusión.....	162
Figura 28. RD según clasificación ASA.....	163
Figura 29. RD según invasión vascular, linfática y neural.....	164
Figura 30. RD según metástasis ganglionar .....	164
Figura 31. RD según estadificación p/ypN.....	165
Figura 32. Incidencia de RD según estadificación p/ypT.....	165
Figura 33. RD según estadio TNM.....	166
Figura 34. Curvas ROC de los sistemas de estadificación en la SG..	194
Figura 35. Curvas ROC de los sistemas de estadificación en la SLE.....	195
Figura 36. SG según NGE .....	196
Figura 37. SLE según NGE .....	197
Figura 38. SG según estadiaje p/ypN .....	198
Figura 39. SLE según estadificación p/ypN .....	199
Figura 40. SG según CGL .....	200
Figura 41. SLE según CGL .....	201
Figura 42. SG según LODDS .....	203
Figura 43. SLE según LODDS .....	204



Este estudio analiza una serie de variables demográficas, preoperatorias, quirúrgicas y anatomopatológicas en pacientes diagnosticados de cáncer de recto intervenidos con intención curativa, con el objetivo principal de conocer su influencia en la recurrencia locorregional y a distancia y en la supervivencia global y libre de enfermedad.

Como segundo objetivo hemos planteado valorar la capacidad pronóstica de la estadificación ganglionar del sistema TNM comparandola con otros sistemas como el Cociente Ganglionar Linfático (CGL) y el Logaritmo de Ganglios Linfáticos Positivos (LODDS).

Diversas variables resultaron ser factores pronósticos independientes de una evolución oncológica desfavorable. El LODDS proporciona un valor predictivo más preciso en los pacientes con ganglios negativos que los sistemas TNM y CGL.