



VNIVERSITATIS VALÈNCIA  
Facultat de Medicina i Odontologia

**TESIS DOCTORAL**

**Programa: 040F - Cirugía y sus Especialidades**

**CIRUGÍA DEL CÁNCER DE COLON.  
ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS  
ONCOLÓGICOS EN UNA UNIDAD  
ESPECIALIZADA.**

Presentada por:

**Gloria Gema Báguena Requena**

Dirigida por:

**Dr. D. Eduardo García-Granero Ximénez**

**Dr. D. Andrés Cervantes Ruipérez**

**Dr. D. Alejandro Espí Macías**

Valencia, Junio de 2015



D. **EDUARDO GARCÍA-GRANERO XIMÉNEZ**, Doctor en Medicina, Catedrático del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, Jefe del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

D. **ANDRÉS CERVANTES RUIPÉREZ**, Doctor en Medicina, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, Jefe Clínico del Servicio de Oncología y Hematología del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

D. **ALEJANDRO ESPÍ MACÍAS**, Doctor en Medicina, Profesor Titular del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, Jefe Clínico del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

#### CERTIFICAN

Que el Licenciado en Medicina y Cirugía D. **GLORIA GEMA BÁGUENA REQUENA** ha realizado bajo nuestra dirección, en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Valencia, el trabajo titulado: “**CIRUGÍA DEL CÁNCER DE COLON. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS ONCOLÓGICOS EN UNA UNIDAD ESPECIALIZADA**” que se presenta en esta memoria para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que conste, firmamos la presente en Valencia a 15 de Junio de 2015.

E. García-Granero Ximénez

A. Cervantes Ruipérez

A. Espí Macías



**A mi Ángel.**

**A mi marido y a mi familia,  
regalos que nunca pedí.**



**AGRADECIMIENTOS.**



A mi director de tesis y maestro, el Dr. Don Eduardo García-Granero, ya que gracias a tus consejos, apoyo y estímulo he culminado este proyecto. Gracias por tu amistad y por haberme enseñado con tu ejemplo cómo debe ser un gran cirujano y, sobre todo, una gran persona.

A mis codirectores, los Drs. Don Alejandro Espí y Don Andrés Cervantes, por haber contribuido con su gran profesionalidad a mi formación como cirujano y al desarrollo de esta tesis.

A mi marido, Jose, por tu amor, tu paciencia y tu comprensión. Por ser el pilar de mi vida. Por estar en todos esos momentos en que el estudio y el trabajo han ocupado mi tiempo. Gracias por ser tal como eres.

A mi familia, por la que doy gracias a Dios. Gracias por haberme enseñado todo lo que soy como persona, mis valores, mis principios, mi perseverancia y mi empeño. Todo ello me lo habeis ofrecido incondicionalmente y con una gran dosis de amor. Gracias por los buenos momentos y, sobre todo, estar en los malos que es donde se demuestra la gran familia que sois.

A todas las personas que confiaron y apostaron por mi, sin vosotros nunca jamás hubiese sido posible llegar hasta aquí. En especial, al Dr. Don Salvador Lledó, mi primer jefe, quien junto con el Dr. Don Eduardo García-Granero, fue el primero en tenderme la mano y ayudarme a llegar a conseguir mi sueño, ser cirujano.

A los Drs. Don Blas Flor Lorente y Don Pedro Esclapez, por vuestras enseñanzas y vuestra amistad. Es un orgullo y placer poder trabajar con vosotros. Una parte de esta tesis también es vuestra.

A Dr. Don Javier Escrig, Doña. Susana Roselló y Don David Hervás por vuestra ayuda desinteresada en la elaboración de este trabajo.

A mis amigos, mis compañeros y a todas las personas que de una forma u otra han contribuido en mi formación como cirujano y en el logro de esta tesis.

**RESUMEN.**



**Objetivo:** Identificar y correlacionar los factores implicados en los resultados oncológicos en términos de recidiva local y supervivencia en las neoplasias de colon sometidas a cirugía con intención curativa.

**Método:** Análisis retrospectivo de una base de datos prospectiva del Grupo Multidisciplinar del Cáncer Colorrectal de una Unidad especializada. Fueron incluidos en el estudio los pacientes intervenidos con intención curativa, de forma electiva o urgente, de cáncer de colon primario desde enero 1993 hasta diciembre de 2010. Fueron excluidos los pacientes M1.

**Resultados:** Se incluyeron 1277 pacientes (50,9% varones) con una media de edad de 70,2 años. Las neoplasias estaban localizadas: 33,9% en colon derecho, 7,4% en colon transversal y 58,7% en colon izquierdo. La obstrucción y la perforación estaban presentes en el 18% y el 8,7%, respectivamente. La cirugía urgente se realizó en el 23,1% y la resección extendida a otros órganos en el 13,1%. El 82,2% de las intervenciones fueron realizadas por un cirujano colorrectal. Presentaron un estadio I el 19,1%, II el 46,8% y III el 34,1%. La tasa de sepsis intrabdominal postoperatoria fue del 9,9%. El 25,8% de los pacientes precisaron transfusión perioperatoria y el 34,4% recibió tratamiento oncológico adyuvante.

La mediana de seguimiento fue de 66 (41-101) meses. La tasa actuarial de RL a los 5 años fue del 7%, de SLE del 79,8% y de SEC del 85,1%. Las variables de riesgo independiente para RL, SLE y SEC fueron la neoplasia en obstrucción y los estadios T y N. El factor cirujano resultó ser un factor de riesgo independiente para SLE y SEC, obteniendo mejores resultados los

cirujanos colorrectales. La perforación tumoral fue factor de mal pronóstico de SEC. Las neoplasias T4a presentaron un mayor riesgo de RL y carcinomatosis peritoneal y empeoran la SLE y SEC.

La sepsis intrabdominal postoperatoria y la transfusión sanguínea perioperatoria no fueron factores de riesgo independiente para RL y SLE, aunque la transfusión sí resultó estadísticamente significativa para SEC. En el análisis conjunto de las dos variables (sepsis y transfusión) se observó que no se potencian como un factor de riesgo en la RL, SLE ni SEC.

La calidad de la cirugía en el tiempo demuestra que existe una menor tasa de RL, un mayor número de ganglios aislados y un mayor número de intervenciones con resección extendida a otros órganos o estructuras y la mayoría de los procedimientos quirúrgicos son realizados por cirujanos colorrectales.

**Conclusión:** La neoplasia en obstrucción y los estadios T y N han demostrado ser factores de riesgo independiente que influyen en la tasa de RL, SLE y SEC de la neoplasia de colon tras cirugía curativa. Además, el cáncer de colon perforado es un factor de mal pronóstico de SEC.

Las neoplasias de colon T4a presentan mayor riesgo de RL y carcinomatosis peritoneal y un peor pronóstico en los resultados oncológicos a largo plazo.

La sepsis intrabdominal postoperatoria y la transfusión sanguínea perioperatoria, de forma aislada o combinada, no son factores pronósticos independientes adversos sobre la RL y la SLE. No obstante, la transfusión sanguínea perioperatoria es un factor de riesgo independiente sobre la SEC.

El cirujano colorrectal es una variable de buen pronóstico sobre la SLE y la SEC. Además, la especialización en cirugía colorrectal, que se traduce en la realización de una cirugía de mayor calidad con mayor número de ganglios aislados y mejores resultados oncológicos.



**ÍNDICE.**



|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. INTRODUCCIÓN.</b> .....   | <b>15</b> |
| 1.1. EVOLUCIÓN DE LA CIRUGÍA DEL CÁNCER DE COLON. ....  | 17        |
| 1.2. RESULTADOS ONCOLÓGICOS. ....   | 22        |
| 1.2.1. Factores pronósticos de recidiva y supervivencia. ....   | 23        |
| 1.2.1.1. Características del paciente. ....   | 23        |
| 1.2.1.2. Características tumorales. ....  | 24        |
| a) Localización del tumor. ....   | 24        |
| b) Estadio tumoral. ....  | 26        |
| c) Grado de diferenciación tumoral y tipo histológico. ....   | 35        |
| d) Invasión linfática, venosa y perineural. ....  | 36        |
| 1.2.1.3. Calidad y estandarización de la técnica quirúrgica. ....   | 38        |
| 1.2.1.4. Cirugía urgente. ....  | 41        |
| 1.2.1.5. Morbilidad postoperatoria. Sepsis intrabdominal postoperatoria<br>y transfusión sanguínea perioperatoria. .... | 42        |
| 1.2.1.6. Factor cirujano. ....  | 46        |
| 1.2.1.7. Tratamiento oncológico adyuvante y multimodal. ....  | 48        |
| <b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.</b> .....  | <b>53</b> |
| <b>3. MATERIAL Y MÉTODOS.</b> .....   | <b>57</b> |
| 3.1. PACIENTES. ....  | 59        |
| 3.2. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE COLON. ....  | 61        |
| 3.3. MANEJO PREOPERATORIO DE LOS PACIENTES. ....  | 63        |
| 3.4. MANEJO INTRAOPERATORIO. ....   | 63        |
| 3.5. MANEJO POSTOPERATORIO. ....  | 67        |
| 3.6. INFORME ANATOMOPATOLÓGICO. ....  | 70        |
| 3.7. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES. ....   | 71        |
| 3.8. VARIABLES DE ESTUDIO. ....   | 73        |
| 3.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO. ....   | 75        |
| <b>4. RESULTADOS.</b> .....   | <b>79</b> |
| 4.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y DEL TUMOR. ....   | 81        |
| 4.2. DATOS QUIRÚRGICOS Y ANATOMOPATOLÓGICOS. ....   | 83        |
| 4.3. MORBIMORTALIDAD POSTOPERATORIA. ....   | 87        |

|   |            |
|---|------------|
| 4.4. RESULTADOS ONCOLÓGICOS. ....   | 90         |
| 4.4.1. Recidiva Local (RL). ....  | 91         |
| 4.4.2. Supervivencia libre de enfermedad (SLE). ....  | 97         |
| 4.4.3. Supervivencia específica de cáncer (SEC). ....   | 102        |
| 4.4.4. Impacto pronóstico de los estadios pT3, pT4a y pT4b en los<br>resultados oncológicos. ....   | 108        |
| 4.4.5. Influencia de la sepsis intrabdominal postoperatoria y la<br>transfusión perioperatoria en los resultados oncológicos. ....                  | 117        |
| 4.4.5.1. Influencia de la sepsis intrabdominal postoperatoria y la<br>transfusión perioperatoria en la recidiva local. ....                         | 117        |
| 4.4.5.2. Influencia de la sepsis intrabdominal postoperatoria y la<br>transfusión perioperatoria en la supervivencia libre de<br>enfermedad. ....   | 118        |
| 4.4.5.3. Influencia de la sepsis intrabdominal postoperatoria y la<br>transfusión perioperatoria en la supervivencia específica por<br>cáncer. .... | 120        |
| 4.5. EVOLUCIÓN DE LA CALIDAD DE LA CIRUGÍA EN EL TIEMPO .   | 122        |
| <b>5. DISCUSIÓN. ....</b>   | <b>129</b> |
| 5.1. OBSTRUCCIÓN Y PERFORACIÓN TUMORAL. ....  | 132        |
| 5.2. ESTADIO T Y N. ....  | 134        |
| 5.3. OTROS FACTORES HISTOPATOLÓGICOS. ....  | 138        |
| 5.4. FACTOR CIRUJANO. ....  | 140        |
| 5.5. LOCALIZACIÓN TUMORAL. ....   | 143        |
| 5.6. SEPSIS INTRABDOMINAL POSTOPERATORIA Y TRANSFUSIÓN<br>SANGUÍNEA PERIOPERATORIA. ....  | 145        |
| 5.7. CALIDAD DE LA CIRUGÍA Y GRUPO MULTIDISCIPLINAR. ....   | 148        |
| <b>6. CONCLUSIONES. ....</b>  | <b>151</b> |
| <b>7. ANEXO. ....</b>   | <b>155</b> |
| 7.1. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS. ....   | 157        |
| 7.2. ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS. ....   | 159        |
| <b>8. BIBLIOGRAFÍA. ....</b>  | <b>165</b> |

## **1. INTRODUCCIÓN.**



## 1.1. EVOLUCIÓN DE LA CIRUGÍA DEL CÁNCER DE COLON.

La cirugía es el pilar principal en el tratamiento del cáncer de colon. Desde la primera descripción de la cirugía del cáncer de colon por Reybard, de Lyon<sup>1,2</sup>, que en mayo de 1833 extirpó a un joven de 28 años un tumor de sigma incluyendo unos pocos centímetros de intestino, para luego anastomosarlo de forma termino-terminal con una sutura continua, hasta la actualidad ha habido importantes cambios.

En las últimas décadas se han desarrollado múltiples avances científicos en la prevención y el manejo de las neoplasias de colon y han originado guías para la práctica clínica basadas en la evidencia científica<sup>3-6</sup>.

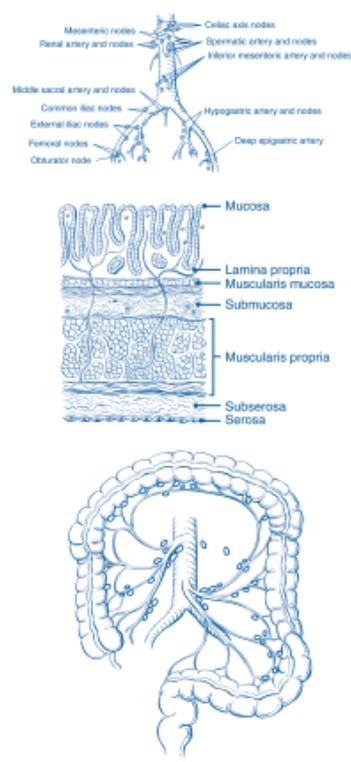
La estadificación del cáncer en el momento del diagnóstico es un factor clave utilizado para seleccionar y evaluar la eficacia del tratamiento y el pronóstico. El sistema de clasificación más usado es el TNM, desarrollado por dos comités: el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y el *International Union Against Cancer* (UICC). Esta clasificación, inicialmente descrita en 2002, se basa en la profundidad del tumor (T), la afectación de los ganglios linfáticos (N) y la existencia de metástasis a distancia (M), los cuales han sido considerados factores pronósticos del cáncer de colon. Esta clasificación del TNM se actualiza periódicamente en función de los avances y estudios en el pronóstico del cáncer. Recientemente ha sido actualizada la clasificación TNM y publicada la 7ª edición, que incluye como novedades la subdivisión de los estadios T4a/b, la modificación en la clasificación del estadio N, el código "R" que indica si existe tumor residual tras la cirugía y el tipo de metástasis a

distancia<sup>7</sup>.

American Joint Committee on Cancer

# Colon and Rectum Cancer Staging

7th EDITION



**Mesenteric nodes**  
Celiac axis nodes  
Renal artery and nodes  
Splanchnic artery and nodes  
Inferior mesenteric artery and nodes  
Middle sacral artery and nodes  
Common iliac nodes  
External iliac nodes  
Femoral nodes  
Obturator node

**Deep epigastric artery**  
**Hypogastric artery and nodes**

**Mucosa**  
**Lamina propria**  
**Muscularis mucosa**  
**Submucosa**  
**Muscularis propria**  
**Subserosa**  
**Serosa**

### Definitions

**Primary Tumor (T)**

- TX** Primary tumor cannot be assessed
- T0** No evidence of primary tumor
- Tis** Carcinoma in situ: intraepithelial or invasion of lamina propria<sup>1</sup>
- T1** Tumor invades submucosa
- T2** Tumor invades muscularis propria
- T3** Tumor invades through the muscularis propria into pericolorectal tissues
- T4a** Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum<sup>2</sup>
- T4b** Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures<sup>3</sup>

**Regional Lymph Nodes (N)<sup>4</sup>**

- NX** Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0** No regional lymph node metastasis
- N1** Metastasis in 1–3 regional lymph nodes
- N1a** Metastasis in one regional lymph node
- N1b** Metastasis in 2–3 regional lymph nodes
- N1c** Tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolic or perirectal tissues without regional nodal metastasis
- N2** Metastasis in 4 or more regional lymph nodes
- N2a** Metastasis in 4–6 regional lymph nodes
- N2b** Metastasis in 7 or more regional lymph nodes

**Distant Metastasis (M)**

- M0** No distant metastasis
- M1** Distant metastasis
- M1a** Metastasis confined to one organ or site (for example, liver, lung, ovary, nonregional node)
- M1b** Metastases in more than one organ/site or the peritoneum



| ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS |        |        |     |                    |                  |
|----------------------------------|--------|--------|-----|--------------------|------------------|
| Stage                            | T      | N      | M   | Dukes <sup>a</sup> | MAC <sup>b</sup> |
| 0                                | Tis    | N0     | M0  | —                  | —                |
| I                                | T1     | N0     | M0  | A                  | A                |
|                                  | T2     | N0     | M0  | A                  | B1               |
| IIA                              | T3     | N0     | M0  | B                  | B2               |
| IIB                              | T4a    | N0     | M0  | B                  | B2               |
| IC                               | T4b    | N0     | M0  | B                  | B3               |
| IIIA                             | T1–T2  | N1/N1c | M0  | C                  | C1               |
|                                  | T1     | N2a    | M0  | C                  | C1               |
| IIIB                             | T3–T4a | N1/N1c | M0  | C                  | C2               |
|                                  | T2–T3  | N2a    | M0  | C                  | C2/C2            |
| IIC                              | T1–T2  | N2b    | M0  | C                  | C1               |
|                                  | T4a    | N2a    | M0  | C                  | C2               |
|                                  | T3–T4a | N2b    | M0  | C                  | C2               |
|                                  | T4b    | N1–N2  | M0  | C                  | C3               |
| IIIA                             | Any T  | Any N  | M0a | —                  | —                |
| IIB                              | Any T  | Any N  | M1b | —                  | —                |

NOTE: cTNM is the clinical classification, pTNM is the pathologic classification. The y prefix is used for those cancers that are classified after neoadjuvant pre-treatment (for example, ypTNM). Patients who have a complete pathologic response are ypT0N0M0 that may be similar to Stage Group 0 or I. The r prefix is to be used for those cancers that have recurred after a disease-free interval (rTNM).  
<sup>a</sup> Dukes B is a composite of better (T3 N0 M0) and worse (T4 N0 M0) prognostic groups, as is Dukes C (any T M0 and Any T N2 M0). MAC is the modified Astler-Coller classification.

**Notes**

- <sup>1</sup> Tis includes cancer cells confined within the glandular basement membrane (intraepithelial) or mucosal lamina propria (intramucosal) with no extension through the muscularis mucosae into the submucosa.
- <sup>2</sup> Direct invasion in T4 includes invasion of other organs or other segments of the colorectum as a result of direct extension through the serosa, as confirmed on microscopic examination (for example, invasion of the sigmoid colon by a carcinoma of the cecum) or, for cancers in a retroperitoneal or subperitoneal location, direct invasion of other organs or structures by virtue of extension beyond the muscularis propria (that is, a tumor on the posterior wall of the descending colon invading the left kidney or lateral abdominal wall; or a mid or distal rectal cancer with invasion of prostate, seminal vesicles, cervix, or vagina).
- <sup>3</sup> Tumor that is adherent to other organs or structures, grossly, is classified as T4b. However, if no tumor is present in the adhesion, microscopic classification should be pT1–T4a depending on the anatomical depth of wall invasion. The V and L classifications should be used to identify the presence or absence of vascular or lymphatic invasion, whereas the PM site-specific factor should be used for peritoneal invasion.
- <sup>4</sup> A satellite peritoneal nodule in the pericolorectal adipose tissue of a primary carcinoma without histologic evidence of residual lymph node in the nodule may represent discontinuous spread, venous invasion with intravascular spread (V1/2), or a totally replaced lymph node (N1/2). Replaced nodes should be counted separately as positive nodes in the N category, whereas discontinuous spread or venous invasion should be classified and counted in the Site-Specific Factor category Tumor Deposits (TD).

Financial support for AJCC 7th Edition Staging System provided by the American Cancer Society

Figura 1. Clasificación TNM 7ª edición de AJCC/UICC<sup>7</sup>.

Por otro lado, la técnica quirúrgica ha ido variando a lo largo del tiempo. Salvo en algunos tumores T1, hoy en día, la resección local del cáncer de colon no es una técnica adecuada ni curativa, con elevado riesgo de progresión tumoral por ausencia de una correcta linfadenectomía<sup>8-10</sup>.

La técnica “no touch”, promulgada en los años 60 por la escuela de Turnbull, en la cual se realiza la ligadura del pedículo vascular antes de la manipulación del tumor, no ha demostrado un claro beneficio <sup>11,12</sup>. Sin embargo, se acepta de forma unánime que el tumor ha de manipularse lo menos posible, de forma cuidadosa para evitar el riesgo de diseminación o perforación hacia la cavidad peritoneal <sup>4</sup>.

El tratamiento adecuado de una neoplasia de colon resecable es la colectomía con resección en bloque de todo el drenaje linfático-vascular regional con preservación de la integridad del mesenterio colónico. La longitud del segmento de colon resecado viene determinada por el drenaje vascular de esa región. En ausencia de neoplasia sincrónica, la cirugía curativa del cáncer de colon debería conseguir un margen de resección libre de al menos 5 cm a cada lado de la tumoración <sup>4</sup>. En el caso de que el tumor infiltre estructuras adyacentes, el control local de esta neoplasia se consigue mediante la resección completa del tumor en bloque con las estructuras potencialmente afectas de forma contigua. En el caso de que no sea posible distinguir entre adherencias inflamatorias y malignas, se ha demostrado que las adherencias peritumorales pueden albergar células malignas en más de 40% de los casos. Por tanto, las adherencias peritumorales no deben ser divididas, y la estructura adyacente debe ser extirpada en bloque. Los métodos de imagen, sobre todo la tomografía computarizada, deben utilizarse para identificar la posible infiltración de órganos adyacentes y planificar la intervención quirúrgica con resección en bloque <sup>4</sup>.

Existen otros aspectos con evidencia clínica a tener en cuenta <sup>4</sup>. Así, el

manejo de los tumores de colon en obstrucción debería ser individualizado para cada paciente, ya que depende de la localización de la obstrucción y de la dilatación y carga fecal del colon proximal (Grado de recomendación 1B). Existen varias opciones de tratamiento: resección quirúrgica seguida o no de una anastomosis primaria, una derivación cólica tipo Hartmann o la colocación de un stent colónico como puente a la cirugía electiva <sup>13,14</sup>. En estos casos, independientemente de la técnica la realización de una resección con intención curativa debe ser la norma <sup>15</sup>. En caso de perforación del colon, el pronóstico difiere si la perforación es proximal a la obstrucción o se trata de una neoplasia perforada <sup>16,17</sup>. Así, cuando la perforación del colon es proximal a la obstrucción, debería realizarse una resección oncológica del tumor y del colon perforado y, en el caso de peritonitis aguda puede precisar un estoma derivativo. Cuando se trata de una perforación tumoral contenida por las estructuras adyacentes, la resección oncológica debería incluir en bloque dichas estructuras. Si la perforación se produce libre a la cavidad ocasionando una peritonitis, es aconsejable realizar un estoma derivativo. La opción de realizar una anastomosis primaria, con o sin estoma derivativo, se debe contemplar en determinados pacientes estables clínicamente, con una mínima contaminación y una buena calidad de los tejidos <sup>18</sup> (Grado de recomendación 1B) <sup>4</sup>.

Los estadios IV deberían ser evaluados por un equipo multidisciplinar para decidir si la enfermedad metastática es resecable cumpliendo los principios oncológicos o previamente debe recibir tratamiento quimioterápico (Grado de recomendación 1B). Por el contrario, si las metástasis son irresecables y el tumor primario asintomático no estaría recomendada la

cirugía de forma rutinaria (Grado de recomendación 1B)<sup>4</sup>.

Otro de los temas debatidos hasta el momento ha sido el papel de la laparoscopia en la cirugía del cáncer de colon. Actualmente, existe evidencia científica a cerca de mejores resultados en cuanto a morbilidad postoperatoria y equivalentes resultados oncológicos al comparar la cirugía laparoscópica con la cirugía abierta convencional<sup>4,19-23</sup>. El uso de la laparoscopia viene determinado por la experiencia del cirujano así como factores dependiente del paciente y del tumor. Múltiples estudios randomizados, tales como el *Clinical Outcome of Surgical Therapy (COST) Study Group*<sup>24</sup>, el *Colon Cancer Laparoscopic Open Resection (COLOR)*<sup>19</sup>, el *Medical Research Council Conventional vs Laparoscopic-Assisted Surgery in Colorectal Cancer (CLASSIC)*<sup>20-22</sup> y el estudio realizado por Lacy *et al.*<sup>25</sup>, en los que participaron cirujanos experimentados, han demostrado una equivalencia de resultados en la resección del cáncer de colon localizado en cuanto a las tasas de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y recidiva local al comparar la cirugía laparoscópica con el abordaje abierto, excluyendo los tumores localizados en el recto o en colon transverso. El tratamiento quirúrgico de los tumores del colon transverso no ha sido estandarizado y puede depender de varios factores, incluyendo la ubicación exacta del tumor, estadio y factores anatómicos. Existen escasos estudios sobre los resultados oncológicos de la resección laparoscópica de los tumores de colon transverso. La aparente dificultad está asociada a la disección y control laparoscópico de la arteria cólica media y la linfadenectomía adecuada, por lo que sólo cirujanos experimentados realizan habitualmente este procedimiento<sup>23</sup>. Un metanálisis publicado recientemente concluye que la cirugía

laparoscópica de los tumores de colon transverso es segura y eficaz, existe una menor pérdida de sangre intraoperatoria y se observa una recuperación más rápida, aunque aumenta el tiempo operatorio <sup>23</sup>.

## 1.2. RESULTADOS ONCOLÓGICOS.

El término recidiva incluye la aparición de células tumorales originarias de la neoplasia primaria en cualquier parte del organismo (local o a distancia) tras haber realizado una cirugía con intención curativa.

El patrón predominante de la recidiva del tumor es la recidiva a distancia, pero la recidiva local es un factor pronóstico determinante de estos pacientes. Recientes estudios publican una notable variabilidad en las tasas de recidiva local tras la cirugía curativa del cáncer de colon con cifras del 2,4% <sup>26</sup>, 3,1% <sup>27</sup>, 4% <sup>28</sup>, 6,1% <sup>29</sup>, 11,5% <sup>30</sup>, 12,8% <sup>31</sup> y del 18% <sup>32</sup>. La recidiva local en el cáncer de colon es aquella que aparece en la anastomosis, en el lecho peritumoral previo, en el territorio de drenaje linfático, en estructuras adyacentes e incluye la denominada carcinomatosis peritoneal <sup>26,28,29,31</sup>.

El mecanismo de producción de la recidiva local más probable es la presencia de enfermedad residual microscópica <sup>33</sup>, aunque no se ha podido descartar la teoría de que dicha recidiva dependa de la exfoliación celular durante el acto quirúrgico. Así, los exudados de colágeno y fibrina expuestos durante la disección y apertura de los tejidos, junto con la liberación de factores tisulares de crecimiento como respuesta al traumatismo, convierten el

campo operatorio en un medio propicio para la fijación y el desarrollo de las células neoplásicas<sup>34,35</sup>.

Ante la imposibilidad de identificar este mecanismo, con los medios actuales, es de especial importancia la identificación de aquellos pacientes con factores de riesgo para desarrollar una recidiva. La recidiva local y la supervivencia del paciente con cáncer de colon depende de múltiples factores relacionados con las características del paciente, las características propias del tumor, la calidad de la técnica quirúrgica, el “factor cirujano”, el tipo de cirugía realizada (urgente/electiva), la morbilidad postoperatoria y el tratamiento quimioterápico adyuvante.

El conocimiento de los patrones y factores predisponentes para la recidiva es necesario con el fin de predecir el resultado, estratificar a los pacientes y poner en marcha adecuados programas de seguimiento o tratamientos adyuvantes.

### **1.2.1. Factores pronósticos de recidiva y supervivencia.**

#### **1.2.1.1. Características del paciente.**

Los factores preoperatorios que predicen la morbimortalidad han sido objeto de estudio con el objetivo de mejorar la calidad de la cirugía<sup>36</sup>.

Múltiples estudios han ayudado a identificar los factores de riesgo de mortalidad en poblaciones específicas de pacientes como la edad, la

necesidad de cirugía de urgencia, y la clasificación ASA (*American Society of Anesthesiologists*)<sup>10,37-40</sup>.

En un estudio en Carolina del Norte, Klima *et al.* recogieron datos en una base de datos prospectiva de todos los pacientes sometidos a cirugía colorrectal durante un período de 12 años. Recogieron un total de 1245 pacientes en los que estudiaron los datos demográficos del paciente, comorbilidades, detalles quirúrgicos, la presentación clínica, las complicaciones postoperatorias y la mortalidad. Concluyeron que el ASA, la cirugía urgente, la edad, el abordaje abierto, la colectomía subtotal y la obstrucción fueron los predictores independientes de mortalidad<sup>41</sup>.

#### **1.2.1.2. Características tumorales.**

##### **a) Localización del tumor.**

Durante las últimas décadas ha habido un creciente interés por demostrar diferencias en el pronóstico según la localización de las neoplasias en los distintos segmentos del colon. Durante el desarrollo embrionario, el colon derecho (ciego, colon ascendente y dos tercios proximales del colon transversal) surge del intestino medio y el colon izquierdo (tercio distal del colon transversal, descendente y colon sigmoide, recto) surge del intestino posterior. Esta diferencia se refleja en la vascularización de estos segmentos. Existen diferencias en la patología macroscópica entre los cánceres del lado derecho y del lado izquierdo. Las lesiones del colon derecho son típicamente voluminosas, exofíticas y polipoides, que se proyectan a la luz causando

anemia significativa; mientras que los cánceres del colon izquierdo son lesiones infiltrantes que constriñen la luz y conducen frecuentemente a la obstrucción <sup>42</sup>. Además, algunas investigaciones han revelado patrones distintos de biología molecular entre los cánceres que se originan en el colon derecho y los del colon izquierdo, en lo referente al estado de euploidía del ADN y la tasa de mutación de K-Ras y p-53 <sup>43,44</sup>.

Varios estudios han evidenciado diferencias en las características clínicas y patológicas en función de la localización tumoral en el colon derecho o izquierdo y, además, han observado un aumento de la mortalidad para aquellos cánceres de colon derecho, publicando Meguid *et al.* un incremento de mortalidad del 4% <sup>45</sup> y Benedix *et al.* de un 12% <sup>46</sup>, respecto al colon izquierdo. Asimismo, Derwinger *et al.* <sup>47</sup> en un análisis retrospectivo de un grupo de pacientes operados de cáncer de colon objetivaron que las neoplasias localizadas en el colon sigmoide tenían un mejor pronóstico que aquellas localizadas en el colon derecho e izquierdo.

Sin embargo, persiste la controversia sobre la relación entre mortalidad y localización tumoral. En este sentido, Weiss *et al.* <sup>48</sup> analizaron la relación entre la localización del cáncer de colon (derecho o izquierdo) y la mortalidad según el estadio tumoral en un grupo de 53.801 pacientes. Los autores observaron que no existían diferencias en la mortalidad global a los 5 años entre los dos grupos. Sin embargo, al analizar por separado los diferentes estadios tumorales, hallaron que en los estadios II los cánceres localizados en el colon derecho tenían una menor mortalidad que los del colon izquierdo, mientras que en el estadio III presentaban una mayor mortalidad. En una

revisión sistemática reciente, Hansen *et al.* hallaron que las neoplasias de colon derecho comparadas con las del colon izquierdo se presentaban en pacientes de mayor edad, predominantemente en mujeres, con mayor número de comorbilidades, en un estadio más avanzado, un mayor tamaño y el tipo histológico más habitual era pobremente diferenciado. En el análisis multivariante, los factores con influencia directa sobre la supervivencia eran: la edad, el sexo, el modo de presentación (electivo/urgente), las comorbilidades asociadas y el estadio tumoral, mientras que la localización del tumor por sí misma no tenía una clara relación con el pronóstico <sup>49</sup>.

En el estudio CLASSIC, Green *et al.* observaron que la supervivencia libre de enfermedad a los 10 años de seguimiento era significativamente menor en los cánceres de colon del lado derecho comparados con los del colon izquierdo y sigmoide (HR 0,68; IC 95% 0,48 - 0,97; p=0,031). Además, en este período de estudio evidenciaron también un incremento significativo en la tasa de recidiva local en pacientes con cáncer de colon derecho respecto a los del colon izquierdo (14,7 vs. 5,2% (p=0,019)) <sup>22</sup>.

Basado en todos estos hallazgos, persiste la cuestión de si deben considerarse los cánceres de colon derecho e izquierdo como dos entidades tumorales distintas.

## **b) Estadio tumoral.**

El estadio del tumor primario es un factor predictivo de recidiva local en el cáncer de colon <sup>50</sup>, tal y como recoge el sistema TNM desarrollado por el

AJCC y UICC<sup>7</sup>.

En este sentido, Harris *et al.* observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tumores confinados a la pared del colon (estadios I y II) y aquellos que sobrepasan la misma (estadios III y IV)<sup>27</sup>.

Del mismo modo, varios autores han identificado como factores de riesgo de recidiva locorregional el incremento en los estadios T y N del tumor, observando también un impacto pronóstico en la supervivencia<sup>28,30,51</sup>.

En cuanto a la invasión de la pared, los tumores T4 son aquellos que invaden el peritoneo visceral por extensión directa a través de la pared y que pueden llegar a invadir directamente a otros órganos y estructuras vecinas. Esta categoría es la que más variaciones ha sufrido a lo largo del tiempo, ya que se subdividía en T4a (si el tumor invadía estructuras u órganos adyacentes) y en T4b (si el tumor invadía el peritoneo visceral)<sup>51</sup>. El efecto adverso de la invasión peritoneal fue demostrado en el estudio de Shepherd *et al.*. Estos autores realizaron un estudio prospectivo de 412 resecciones de cáncer de colon en las que evaluaron la relación del tumor con la superficie peritoneal, distinguiendo histológicamente cuatro subgrupos: 1) no invasión peritoneal, 2) reacción inflamatoria con el tumor próximo pero sin invadir la superficie peritoneal, 3) infiltración de la superficie peritoneal y 4) invasión peritoneal con ulceración y células tumorales libres en el peritoneo. Estos autores concluyeron que la invasión peritoneal local en el cáncer de colon era un factor pronóstico independiente de recidiva intraperitoneal<sup>52</sup>.

En este mismo sentido, Lennon *et al.* realizaron una revisión histológica

de 118 pacientes con estadio II y observaron que la invasión peritoneal con células libres en la cavidad abdominal era un potente indicador de peores resultados oncológicos, de tal manera que estos pacientes presentaban una supervivencia similar a los clasificados como estadio III. Así, concluyen que solo aquellos estadios II con células tumorales libres en la cavidad peritoneal deberían ser considerados como T4b<sup>53</sup>. En 2007, Keshava *et al.* argumentaron que los tumores con invasión de la serosa tenían peores resultados, ya que podría dar lugar a carcinomatosis peritoneal mientras los tumores que invaden estructuras vecinas podrían ser resecados en bloque<sup>54</sup>.

Sin embargo, los resultados obtenidos en el estudio SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) de una cohorte amplia de pacientes con cáncer de colon indican que la invasión del peritoneo visceral tiene entre un 10-20% mejor supervivencia a los 5 años que los pacientes con afectación de órganos vecinos independientemente de la afectación ganglionar<sup>55</sup>. Por este motivo, la categoría T4 ha cambiado en la 7ª edición de la clasificación del TNM, quedando como T4a aquellos tumores que invaden únicamente el peritoneo visceral y como T4b cuando el tumor está adherido o invade otros órganos o estructuras vecinas<sup>7,56</sup>.

En contraposición, Snaebjornsson *et al.*<sup>57</sup>, en un reciente estudio retrospectivo nacional de 889 pacientes indicaron que pT4 es tan importante como los ganglios linfáticos positivos en la determinación del pronóstico del cáncer de colon y sugieren que el impacto de la supervivencia pT4a frente pT4b depende de cómo las categorías se definen en relación con la afectación peritoneal local (LPI: *local peritoneal involvement*) utilizada por

Shepherd <sup>52</sup>. Sólo las neoplasias con LPI4 (es decir, las células tumorales se encuentran libres en la superficie serosa con "ulceración" del peritoneo visceral adyacente) y un subgrupo de LPI3 borderline/LPI4 (cuando el tumor está presente en la superficie peritoneal superficie con reacción inflamatoria, hiperplasia mesotelial y/o erosión o "ulceración") deberían clasificarse como subcategoría pT4a <sup>57</sup>.

Otro factor pronóstico importante es la afectación ganglionar (N) que determina el estadio tumoral en aquellos casos en los que no hay metástasis a distancia y su presencia es una indicación de tratamiento adyuvante <sup>58,59</sup>.

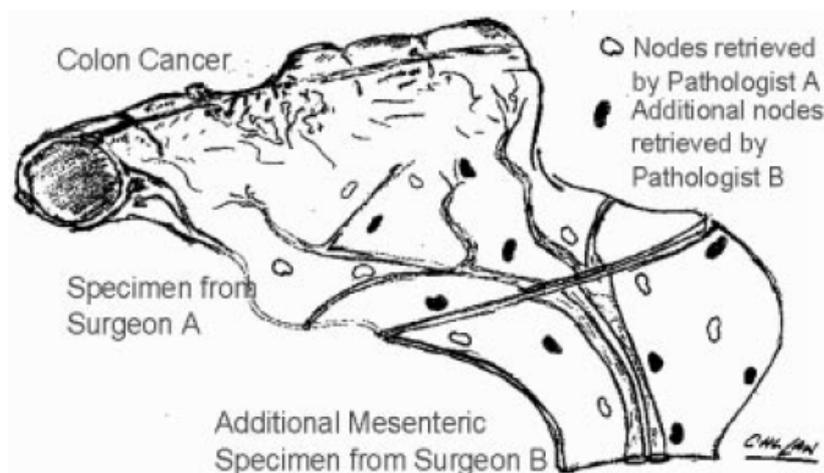
La evaluación adecuada del estadio ganglionar depende del número total de ganglios linfáticos aislados. Fielding *et al.* <sup>60</sup> recomendaron un número mínimo de 12 de ganglios aislados. Por debajo de este valor de corte hay un alto riesgo de presentación de infraestadificación <sup>61</sup>. Esta recomendación fue adoptada por el sistema TNM AJCC/UICC y ha sido incluida en diversas guías de práctica clínica <sup>58,59</sup>. Este número mínimo de ganglios evaluados es importante para establecer la adecuada estadificación, el pronóstico y el posible tratamiento adyuvante.

La variabilidad en el número de ganglios linfáticos puede deberse a diferencias en la extensión de la extirpación quirúrgica, la rigurosidad del patólogo en la disección de la muestra tumoral, y/o el número real de ganglios linfáticos presentes <sup>62-64</sup>.

Múltiples estudios han demostrado que el hallazgo de ganglios metastáticos está correlacionado con el número de ganglios resecados y esto

con la supervivencia <sup>62,63,65-68</sup>, recomendando la evaluación de al menos 12 adenopatías <sup>4,10,69</sup>.

En un estudio multivariante realizado por Wright *et al.* <sup>65</sup> sobre los estadios II del cáncer de colon identificaron que la edad del paciente, el tamaño del tumor, la longitud de la pieza quirúrgica, el uso de una plantilla de anatomía patológica y la situación académica del hospital eran factores predictores del número de ganglios linfáticos evaluados. En resumen, la resección adecuada de los ganglios linfáticos depende, no sólo de la radicalidad del cirujano, sino también del patólogo que realiza el examen de la pieza quirúrgica <sup>70</sup> (Figura 2).



**Figura 2.** La adecuada evaluación de los ganglios linfáticos depende del esfuerzo conjunto de cirujanos y patólogos <sup>70</sup>.

Morris *et al.* en un estudio retrospectivo de 7062 pacientes diagnosticados de cáncer de colon con estadio III observaron que la mediana de ganglios resecados aumentó desde 1995 a 2003, en relación al incremento de la invasión y el estadio tumoral. Los autores concluyeron que: 1) las variaciones en el rendimiento de la resección e identificación del número de

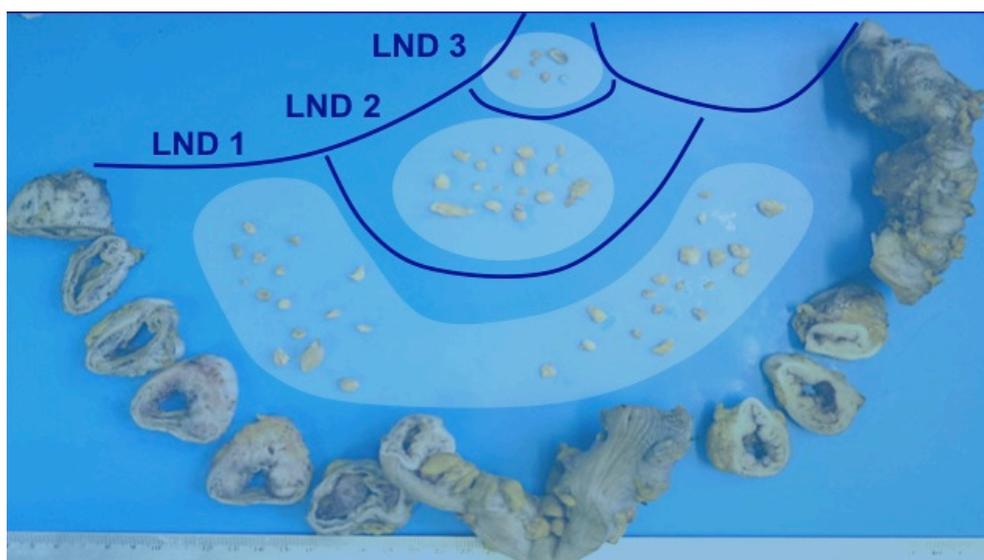
ganglios dependen del paciente y las características del tumor, además de las diferencias idiosincrásicas en la calidad de la cirugía y del examen anatomopatológico de la pieza, y 2) que una linfadenectomía adecuada es esencial para garantizar la estadificación correcta y la supervivencia óptima <sup>66</sup>.

Varios estudios han demostrado que el análisis de un mayor número de ganglios linfáticos puede mejorar la supervivencia de los pacientes con estadio II y III de la enfermedad, hecho menos evidente en el estadio I <sup>67,71-74</sup>. Un estudio realizado por Lykke *et al.* <sup>Lykke 2013</sup> demostró que en los pacientes con más de 12 ganglios aislados, había una proporción significativamente mayor de enfermedad en estadio III, lo cual indica que la migración estadio tiene lugar cuando se aísla un alto número de ganglios linfáticos.

Para superar esta dependencia del número de ganglios linfáticos aislados, se ha propuesto un sistema de estadificación ganglionar basado en la relación. La relación o ratio de ganglios linfáticos, se define como el número de ganglios linfáticos positivos dividido por el número total de adenopatías aisladas. En la literatura, un gran número de estudios han demostrado que la importancia pronóstica de la relación de los ganglios linfáticos es superior a la del número absoluto de ganglios linfáticos afectados <sup>68,74-77</sup>. Esta relación ha sido identificada como un factor predictor independiente de supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global y la supervivencia específica del cáncer en la enfermedad en estadio III. En particular, la relación de los ganglios linfáticos se mantiene como factor pronóstico independiente incluso después de la terapia neoadyuvante, a pesar de la reducción del número absoluto de adenopatías aisladas <sup>78</sup>. La relación de los ganglios linfáticos puede así

mejorar la estratificación pronóstica basada en TNM y puede ayudar a identificar a los pacientes con alto riesgo de recidiva y/o progresión de la enfermedad. Uno inconvenientes que plantea este método es que se desconoce el valor de corte ideal. Por tanto, son necesarios futuros estudios prospectivos para definir con precisión estos valores de corte <sup>77</sup>.

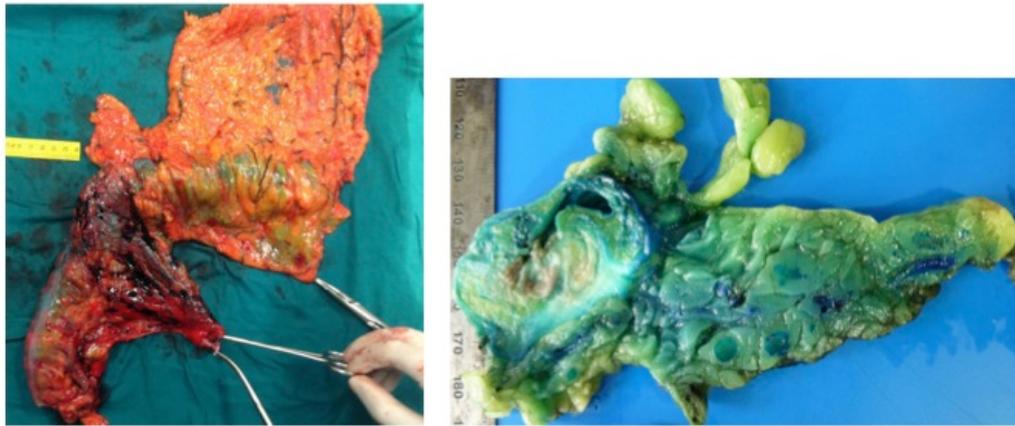
Otro aspecto importante a considerar es la distribución de los ganglios linfáticos metastáticos (LND: *distribution of lymph node metastases*). El sistema de estadificación japonés se basa en la distribución de los ganglios linfáticos, en lugar del número absoluto de los ganglios linfáticos metastáticos <sup>7,79</sup> y plantean el debate acerca de si es el número de ganglios o la distribución de los mismos lo que proporciona el pronóstico <sup>80-84</sup>. Actualmente, pocos estudios han evaluado prospectivamente el impacto de la LND en la supervivencia de pacientes con cáncer de colon sigmoide o el cáncer de recto. En esta línea de estudio, Huh *et al.* investigaron la importancia pronóstica de la LND en pacientes con cáncer de colon sigmoide o el cáncer de recto, distinguiendo 4 grupos basados en la LND: LND0 (ganglios linfáticos sin metástasis), LND1 (metástasis en los ganglios pericólicos), LND2 (metástasis en los ganglios intermedios) y LND3 (ganglios metastáticos en el origen de la arteria mesentérica inferior). Estos autores concluyeron que: 1) LND es un factor predictor independiente de la supervivencia en los pacientes con cáncer colorrectal, pero no es predictor de la recidiva local y 2) La categorización de N incluyendo LND podría mejorar el valor pronóstico de la clasificación TNM para los pacientes con ganglios positivos con cáncer de sigma o de recto <sup>85</sup>.



**Figura 3.** Estaciones ganglionares.  
*LND 1: metástasis en los ganglios pericólicos; LND 2: metástasis en los ganglios intermedios ; LND3: ganglios metastáticos en el origen de la arteria mesentérica inferior.*

En los últimos años se han introducido distintas técnicas para facilitar la identificación de los ganglios linfáticos en las piezas de resección. Uno de estos métodos, ha sido la disección de los ganglios linfáticos asistida con azul de metileno que se introdujo en 2007<sup>86</sup>. El método se basa en la inyección ex vivo intra-arterial de 15-20 ml de solución de azul de metileno del espécimen de resección fresco. Posteriormente tras la fijación en formol, se procede a la disección manual de los ganglios linfáticos. Esta técnica proporciona un aumento significativo en el recuento de los ganglios linfáticos en comparación con la disección convencional<sup>86-88</sup> (Figura 4). Sin embargo, de acuerdo con una estudio recientemente publicado<sup>89</sup>, la aplicación de esta técnica no parece estar asociada con un aumento en la detección de metástasis en los ganglios linfáticos. En este estudio, se comparó la disección asistida con azul de metileno con la disección estándar y concluyeron que ni la tasa de casos positivos nodales ni la tasa de casos pN2 difirió entre los dos grupos. La

explicación más probable de este hallazgo es el hecho de que los ganglios linfáticos en su mayoría involucrados están agrandados y por lo tanto son fáciles de encontrar<sup>90</sup>.



**Figura 4.** Imagen de pieza quirúrgica donde se muestra la técnica de inyección de azul de metileno.

Otro de los métodos utilizados para mejorar la detección de los ganglios linfáticos ha sido la biopsia del ganglio centinela. El ganglio centinela, que se define como la primera estación linfática dentro de una determinada área de drenaje linfático, se considera que es de especial importancia en la práctica oncológica. La detección del ganglio centinela puede llevarse a cabo mediante la inyección de colorante azul (por ejemplo, azul de metileno) o radiotrazadores cerca del tumor. Después, el cirujano mediante inspección visual o mediante el uso de la sonda gamma o un contador Geiger detecta el ganglio. En la práctica clínica, la biopsia de ganglio centinela ha demostrado ser muy eficaz en el melanoma y el cáncer de mama<sup>91</sup>. Sin embargo, a pesar del interés mostrado por el mapeo del ganglio centinela en el cáncer de colon, los resultados obtenidos hasta el momento son discordantes e imprecisos para la identificación de metástasis en los ganglios linfáticos<sup>70,91-94</sup>.

### c) Grado de diferenciación tumoral y tipo histológico.

Distintos autores han objetivado que el grado de diferenciación tumoral está relacionado de forma inversa con una mayor tasa de recidiva local <sup>27,50,95</sup>. La variedad del adenocarcinoma mucinoso (ACM) de colon es un subtipo histológico con una incidencia del 5-15% <sup>96</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo ha definido como un adenocarcinoma con la presencia de mucina extracelular de más del 50% en el tumor <sup>97</sup>. Se trata de un tipo de tumor que se encuentra con más frecuencia en el colon proximal a la flexura esplénica y en el sexo femenino. A pesar de los numerosos estudios, la implicación pronóstica del adenocarcinoma mucinoso de colon en la recidiva y en la supervivencia todavía es incierta, ya que algunos autores muestran una peor supervivencia en los pacientes con ACM <sup>98,99</sup>, mientras que otros no <sup>100,101</sup>. Verhulst *et al.* demostraron en una revisión sistemática y metanálisis que el hallazgo de ACM en el cáncer colorrectal disminuye la supervivencia, incrementando en un 2-8% el riesgo de muerte, de forma independiente al estadio. Los autores observaron que la incidencia de estadios IV no era superior en los ACM respecto a los no mucinosos <sup>102</sup>.

Hogan *et al.* estudiaron 435 casos con neoplasia de colon (excluyendo el cáncer de recto) clasificados según la OMS en ACM y adenocarcinoma no mucinoso. En contraposición al estudio de Verhulst <sup>102</sup>, objetivaron que el ACM se asocia a un menor riesgo de muerte tanto en el estudio uni como multivariante frente al grupo adenocarcinoma no mucinoso y que dichos hallazgos se confirmaron con las curvas de Kaplan-Meier. Observaron que los ACM no afectaron la supervivencia libre de enfermedad y que los

adenocarcinomas no mucinosos presentaron significativamente una mayor tasa de recidiva sistémica, pero no de recidiva locorregional <sup>103</sup>.

#### **d) Invasión linfática, venosa y perineural.**

Además del estadio tumoral del sistema TNM AJCC/UICC, existen otros datos histopatológicos que ayudan a la toma de decisiones clínicas en relación con el seguimiento y selección del tratamiento adyuvante. Entre estos cabe resaltar el impacto pronóstico de la invasión venosa, linfática y perineural en el cáncer colorrectal.

La invasión venosa y linfática representa un paso crucial en el proceso metastático del cáncer colorrectal. La invasión de los vasos sanguíneos ha sido asociada con la aparición de metástasis en ganglios linfáticos y a distancia <sup>3,104-106</sup>.

Betge *et al.* señalaron que la invasión venosa y linfática eran variables pronósticas independientes en pacientes con cáncer colorrectal y destacaron que la detección de la invasión vascular estaba relacionada con el número de bloques de tejido examinados y, por tanto, con la calidad de estudio anatomopatológico <sup>107</sup>.

Varios estudios avalan el hecho de que la invasión linfática es un factor pronóstico independiente en los resultados oncológicos de los pacientes con cáncer colorrectal y que debe ser considerada a la hora de tomar la decisión

de administrar el tratamiento adyuvante <sup>108,109</sup>.

La invasión perineural, en las Guías de la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), se identifica como un importante marcador histológico para determinar el uso de quimioterapia adyuvante postoperatoria en los estadio II del cáncer colorrectal (CCR) <sup>6</sup>. No obstante, Ueno H *et al.* <sup>110</sup> señalan varios aspectos pendientes de resolver. En primer lugar, refieren que existe cierta variabilidad interobservador y una falta de estandarización en la definición de invasión perineural, ya que puede ser una característica patológica no sólo del cáncer colorrectal, sino también de otros tumores malignos como los de cabeza y cuello, esófago, conducto biliar, páncreas y próstata. En segundo lugar, la invasión perineural en el intestino grueso puede observarse a nivel intra y extramural, aunque la incidencia y el valor pronóstico de la distinta afectación no ha sido clarificada. En tercer lugar, el valor pronóstico de la invasión perineural en el CCR probablemente no había sido investigado a fondo. Aunque algunos estudios mostraron la importancia pronóstica de la invasión perineural en CCR, éstos se basaron en estudios uninstitucionales y con un número relativamente pequeño de pacientes <sup>109-111</sup>. Ante todo ello, estos autores realizaron una revisión patológica multinstitucional de 962 pacientes con estadio I a III de CCR de dos instituciones (cohorte 1: desde 1999 a 2004) y 1.883 pacientes de 8 otras instituciones (cohorte 2: desde 2000 a 2004). En la cohorte 1, se observó una invasión intramural y extramural en 152 y 101 pacientes, respectivamente, los cual tuvo un impacto en la supervivencia libre de enfermedad. Distinguieron 3 niveles de sistema de clasificación (PN0, no invasión perineural; PN1a, invasión perineural intramural; PN1B, invasión perineural extramural) y

observaron una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 88%, 70% y 48%, respectivamente. En el estudio multivariante, se identificó el grado de invasión perineural como un marcador pronóstico importante, independiente de T o N. Estos resultados fueron similares en la cohorte 2. La diferencia interinstitucional del impacto pronóstico de la invasión perineural fue aceptablemente pequeña. Por tanto, los resultados dicho estudio indican que la infiltración perineural es un importante marcador pronóstico en el cáncer colorrectal <sup>112</sup>.

#### **1.2.1.3. Calidad y estandarización de la técnica quirúrgica.**

En el cáncer de recto, en las tres últimas décadas, la estandarización de la técnica quirúrgica con la escisión total del mesorrecto (TME: *total mesorectal excision*) ha permitido obtener importantes resultados, principalmente en la reducción de las recidivas locales <sup>113</sup>. Este concepto de TME está basado en la disección anatómica del plano mesorrectal con la disección de la fascia visceral de la parietal, con lo que se consigue una pieza que contiene el tumor junto con los vasos sanguíneos, linfáticos, ganglios linfáticos regionales, intentando conseguir un margen de resección circunferencial libre de afectación tumoral. El resultado quirúrgico puede evaluarse en función del análisis anatomopatológico del margen circunferencial y la evaluación de la calidad del mesorrecto de las piezas resecadas <sup>114-117</sup>.

Mientras estos avances se han desarrollado en la cirugía del cáncer de recto, la cirugía del cáncer de colon apenas a sufrido modificaciones hasta la última década.

Los planos embriológicos no solo se limitan al mesorrecto, también existen en el resto del colon. El mesocolon está delimitado por la fascia visceral y tiene sus propios sistemas de drenaje vascular y linfático. Por lo que siguiendo los criterios de la cirugía del recto podrían obtenerse importantes beneficios oncológicos. Así, en los últimos años, promovido por el esfuerzo del grupo de Philip Quirke<sup>66,115,116,118-120</sup>, ha surgido y se ha implantado el concepto de escisión completa del mesocolon (CME: *complete mesocolic excision*), contribuyendo a la estandarización de la técnica de resección cólica. En ella, se realiza la disección completa de la fascia visceral del plano retroperitoneal (fascia parietal), con el objetivo de evitar cualquier laceración de la fascia visceral que potencialmente conlleva a la diseminación tumoral hacia la cavidad abdominal. De este modo, se consigue una adecuada exéresis del tumor y de los pedículos vasculares que facilita la ligadura central de los mismos en su origen y asegura la máxima resección regional de los ganglios linfáticos. Actualmente, distintos grupos multidisciplinares muestran un gran interés en evaluación de la calidad de la cirugía del cáncer de colon a partir del análisis anatomopatológico de la pieza de resección. Este análisis incluye el plano adecuado de escisión (submucoso, intramesocólico y mesocólico), el nivel de ligadura de los pedículos vasculares y el número de adenopatías aisladas<sup>66,87,115,116,118-124</sup>. West *et al.*<sup>119</sup> han publicado varios estudios retrospectivos sobre la calidad de la cirugía del cáncer de colon, la estadificación tumoral y la supervivencia. En un análisis de 399 piezas de

resección de cáncer colon fotografiadas en su cara anterior y posterior analizaron el grado de calidad de la CME. En este estudio, evidenciaron deficiencias quirúrgicas en el plano de resección de las piezas auditadas que pone de manifiesto la variabilidad del cirujano (únicamente el 32% de las resecciones había sido practicadas en el plano correcto del mesocolon). Además, comprobaron el defecto de la CME tenía un impacto pronóstico adverso sobre la supervivencia, especialmente en los estadios III. Del mismo modo, Hohenberber *et al.*<sup>122</sup>, en Erlangen, en un estudio prospectivo de 1329 pacientes sometidos a una resección R0 del cáncer de colon, demostraron que el abordaje quirúrgico estándar de la CME junto con la ligadura central de los pedículos vasculares se traduce en menores tasas de recidiva local y una mejor supervivencia.

Recientemente en otra publicación, West y Hohenberger compararon dos series quirúrgicas institucionales y concluyeron que la realización rutinaria de la cirugía con CME y ligadura alta del pedículo vascular consigue una resección adecuada del mesocolon, en el plano mesocólico mejor que cuando se practica una cirugía estándar. Esto, junto con un mayor número de ganglios aislados, podría explicar en parte las altas tasas de supervivencia a los 5 años en la serie de Erlangen comparada con la de Leeds<sup>120</sup>.

En esta misma línea de estudio, Bertelsen *et al.* demostraron que, tras un programa de entrenamiento en la estandarización de la cirugía del colon con CME, tanto el número de ganglios resecaados como la longitud del pedículo vascular extirpado aumentan, lo cual proporciona una mayor calidad de la técnica quirúrgica sin aumentar el riesgo de complicaciones<sup>123</sup>. Además,

este autor en otro artículo señala que la cirugía con CME se asocia con una mejor supervivencia libre de enfermedad que la resección convencional para aquellos pacientes con adenocarcinoma de colon en estadio I-III. Por ello concluye que la implantación de la cirugía CME podría mejorar los resultados oncológicos de los pacientes intervenidos de cáncer de colon <sup>124</sup>.

#### 1.2.1.4. Cirugía urgente.

Aproximadamente, el 7-30% de las neoplasias colorrectales malignas debutan como una obstrucción intestinal, el 70% de ellas ocurren en el colon izquierdo, y por ello representa el primer motivo de cirugía urgente en el cáncer de colon <sup>125-127</sup>.

La perforación, con una incidencia de hasta el 10%, puede ocurrir en el propio tumor o a distancia, con el riesgo de diseminación de células tumorales y peritonitis generalizada o formación de abscesos. El colon sigmoide y el ciego son los sitios donde más frecuentemente se produce la perforación <sup>128</sup>.

La cirugía de urgencia está asociada a una alta morbilidad (30-60%) y mortalidad (10-30%) comparada con la cirugía electiva (tasa de mortalidad menor al 5%) <sup>9,126,129-133</sup>. La elevada morbimortalidad de la cirugía de urgente se debe a la falta de optimización adecuada del paciente previa a la cirugía. El paciente añoso presenta un particular riesgo debido a los desequilibrios hidroelectrolíticos, la comorbilidad médica y la malnutrición <sup>134</sup>. Otra de las razones es que en muchas ocasiones es realizada por cirujanos generales,

con mayor o menor dedicación a la cirugía colorrectal <sup>135,136</sup>. Además, localmente puede existir peritonitis, el colon distendido y abundante carga fecal, contraindicando una anastomosis. Así, los pacientes requerirían otra cirugía para la reconstrucción del tránsito intestinal, con la consecuente morbimortalidad añadida. Por ello muchos pacientes de edad avanzada no llegan a reintervenirse para el cierre del estoma <sup>137</sup>.

La cirugía urgente, tanto la obstrucción como la perforación, tiene un efecto negativo sobre la recidiva local <sup>27,30</sup>, probablemente debido a que se trata de tumores más avanzados y la cirugía es realizada por cirujanos con un menor nivel de especialización en cirugía colorrectal. Aunque existen otros estudios que no observan esta influencia en la recidiva locorregional, pero sí en la supervivencia <sup>138,139</sup>.

#### **1.2.1.5. Morbilidad postoperatoria. Sepsis intrabdominal postoperatoria y transfusión sanguínea perioperatoria.**

Las complicaciones postoperatorias pueden empeorar el resultado a corto plazo en la cirugía colorrectal <sup>140,141</sup>. Además, hay evidencia de que éstas también pueden afectar independientemente a la supervivencia a largo plazo para algunos tipos de cáncer <sup>142-145</sup>. Sin embargo, la interpretación de los resultados adversos está limitada por la falta de estandarización, clasificación y notificación de las complicaciones.

El efecto adverso de las complicaciones postoperatorias sobre la

recidiva y la supervivencia global a largo plazo ha sido descrito en un estudio retrospectivo de 1657 pacientes sometidos a cirugía curativa del cáncer colorrectal <sup>144</sup>. Sin embargo, Odermatt *et al.* observaron que las complicaciones mayores parecen tener un efecto negativo en la supervivencia pero no en la recidiva <sup>146</sup>.

La fuga anastomótica (FA) es una de las complicaciones más graves en la cirugía colorrectal, debido al incremento de la morbilidad y mortalidad postoperatoria <sup>147,148</sup>. La incidencia de FA después de la cirugía colorrectal varía ampliamente desde el 3% hasta el 12%, dependiendo de las series publicadas <sup>147,149-152</sup>. La cirugía de urgencia y un mayor grado de ASA han demostrado ser factores de riesgo independientes para FA después de la cirugía del cáncer de colon <sup>153</sup>.

Existe controversia en cuanto al impacto de la fuga anastomótica tras la resección de cáncer de colon en los resultados oncológicos a largo plazo <sup>147,154-157</sup>. Algunos de los resultados contradictorios respecto a la supervivencia de los pacientes podrían deberse a la inclusión simultánea en los análisis de los pacientes con cáncer de colon y recto <sup>155-157</sup>.

Para algunos autores la FA después de una resección cólica en pacientes con cáncer de colon está asociada con altas tasas de recidiva local y sistémica <sup>154,156,157</sup>. Además, hay evidencia de que la FA reduce tanto la supervivencia libre de enfermedad como la supervivencia global <sup>147,154,157,158</sup>. Sin embargo, Eberhardt *et al.* no encuentran ninguna asociación entre la FA tras la cirugía del cáncer colon y el aumento de la recidiva y la disminución de

la supervivencia <sup>155</sup>. Por otro lado, Krarup *et al.* solamente encuentran asociación de la FA con el aumento en las tasas de recidiva a distancia y la mortalidad a largo plazo, lo cual podría atribuirse al retraso en la administración de quimioterapia adyuvante <sup>152</sup>.

Varias hipótesis han sido propuestas para explicar el mecanismo responsable del efecto adverso de la FA sobre las tasas de recidiva y la supervivencia. La FA podría favorecer la implantación de las células tumorales depositadas extraluminalmente en la pelvis <sup>159,160</sup>. También se ha sugerido que la respuesta inflamatoria aguda, que tiene lugar en pacientes con infección intrabdominal postoperatoria y shock séptico <sup>161</sup>, interrumpe la apoptosis permitiendo la mitosis de las células cancerosas implantadas y las metástasis <sup>162,163</sup>. Estas hipótesis, sin embargo, no han sido demostradas, y se han investigado otros factores implicados en el crecimiento tumoral. Así, un componente esencial de la recidiva del tumor y la formación de metástasis es la angiogénesis <sup>164</sup>. El factor vascular endotelial de crecimiento (VEGF) es el elemento angiogénico más potente <sup>165</sup>. Así, un aumento en la angiogénesis y del factor VEGF están asociados con la disminución de la supervivencia libre de enfermedad <sup>166</sup> y la supervivencia global <sup>167</sup> en pacientes con cáncer colorrectal avanzado. Pera *et al.* demostraron que el aumento de la respuesta inflamatoria postoperatoria se asociaba con aumento de la angiogénesis y del crecimiento tumoral después de la escisión del cáncer de colon en ratones <sup>168</sup>. En otro estudio experimental, el grupo de Pera concluyó que la infección intrabdominal postoperatoria incrementaba la angiogénesis y la recidiva del tumor tras la cirugía del cáncer de colon <sup>169</sup>. Posteriormente, este grupo siguiendo la misma línea de investigación, estudió la respuesta inflamatoria y

la angiogénesis en pacientes sometidos a cirugía de cáncer colorrectal que habían presentado infección intrabdominal postoperatoria y compararon los resultados con pacientes sin complicaciones. Los resultados obtenidos fueron que la infección intrabdominal incrementa la Interleukina-6 y el VEGF después de la cirugía y que dicha amplificación de la inflamación y de la angiogénesis podrían ser el mecanismo responsable de la alta tasa de recidiva observada en los pacientes con fuga anastomótica <sup>170</sup>.

La frecuencia de complicaciones postoperatorias en los pacientes intervenidos de cáncer colorrectal es elevada e implica que con frecuencia la necesidad de transfusiones sanguíneas, sin olvidar la posible transfusión preoperatoria en pacientes con anemia severa.

La transfusión sanguínea perioperatoria puede suponer un incremento del riesgo de complicaciones infecciosas después de una cirugía intrabdominal <sup>171</sup>. Una de las razones es que la transfusión sanguínea induce el deterioro de la respuesta inmune, lo cual podría reducir la resistencia a la infección bacteriana <sup>172,173</sup>. Además, se ha sugerido que este deterioro del sistema inmune podría favorecer el crecimiento tumoral y la estimulación angiogénica <sup>173,174</sup>.

Todavía sigue siendo objeto de debate si la transfusión sanguínea perioperatoria *per se* tiene una relación causal con el desarrollo de la recidiva tumoral y si reduce la supervivencia en pacientes sometidos a cirugía curativa del cáncer colorrectal <sup>175</sup>. Esto ha sido demostrado en varios estudios retrospectivos <sup>176</sup> y prospectivos <sup>177,178</sup> y metanálisis <sup>179,180</sup>, aunque se ha visto

que estos resultados pueden estar influidos por factores de confusión como son la presencia de tumor residual o la diseminación local de células tumorales <sup>181</sup>, por lo cual no se ha llegado todavía a un consenso. Por otro lado, existen estudios que señalan que la transfusión sanguínea por sí misma no es un factor de riesgo de peor pronóstico después de una cirugía de cáncer colorrectal <sup>173,182</sup>. Sin embargo, ha sido referido que la transfusión sanguínea perioperatoria combinada con infecciones postoperatorias pueden asociarse a un peor pronóstico respecto a la recidiva y supervivencia <sup>173</sup>.

#### 1.2.1.6. Factor cirujano.

Existe una amplia variación en las tasas de recidivas locales publicadas <sup>26-32</sup>. Ello sugiere que el factor cirujano es una variable pronóstica independiente en el cáncer de colon <sup>32</sup>, además de la agresividad tumoral. La importancia pronóstica del factor cirujano es indudable especialmente en tumores localmente avanzados (T4a que invaden la serosa y T4b que se extienden a estructuras vecinas), en los que existe un riesgo elevado de diseminación o perforación tumoral, por manipulación o disección inapropiadas al no realizar una escisión en bloque del tumor con las estructuras potencialmente afectas <sup>51</sup>. Barbas *et al.*, analizaron en un estudio retrospectivo los resultados de los pacientes con cáncer de colon operados por cirujanos colorrectales con los intervenidos por cirujanos no especialistas y demostraron que la especialización del cirujano es una variable pronóstica independiente favorable de supervivencia global <sup>183</sup>.

Por otro lado, la especialización del cirujano colorrectal se ve reflejada en el tamaño de la pieza resecada, así como en el número de adenopatías aisladas, hecho que se relaciona con los resultados oncológicos como ya se ha comentado previamente <sup>63,65-67</sup>.

Por todo ello, todavía existe una gran variabilidad quirúrgica individual e interinstitucional que afecta a los resultados oncológicos de los pacientes con cáncer de colon, aún cuando se introduzcan tratamientos adyuvantes <sup>119,184-186</sup>. Ya en 1977, Luft *et al.* sugirieron que ciertos procedimientos quirúrgicos deberían ser centralizados, para mejorar el resultado de procedimientos complejos al aumentar el número de operaciones <sup>187</sup>. Los beneficios de este enfoque han sido demostrados para procedimientos quirúrgicos de alto riesgo, como la cirugía del cáncer pancreático <sup>188,189</sup> y esofágico <sup>189</sup>. Esta asociación entre el número de casos y el resultado en la cirugía del cáncer colorrectal está menos establecida, a pesar del creciente interés. Desde que Fielding *et al.*, en 1980, publicaran una importante variación entre los cirujanos en términos de tasas de fuga anastomótica y de recidiva local después de la cirugía del cáncer de colon <sup>190</sup>, varios estudios han publicado el efecto del volumen de casos por hospital y por cirujano, así como la especialización en cirugía colorrectal. El potencial beneficio en los resultados incluye la tasa de mortalidad intrahospitalaria, las complicaciones postoperatorias y la supervivencia a largo plazo <sup>191-195</sup>.

En una revisión sistemática realizada por Iversen *et al.* analizaron el efecto de las características del hospital y del cirujano en los resultados a corto y largo plazo de la cirugía del cáncer colorrectal. En este estudio se

evidencia una fuerte asociación el mayor volumen de casos por hospital, el número de casos por cirujano, la subespecialidad y experiencia del cirujano y la mejoría de los resultados a corto plazo en la cirugía del cáncer de colon en cuanto a la morbilidad postoperatoria <sup>196</sup>. Además, observaron que la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad mejoraba al incrementar el número de casos por hospital, el entrenamiento y especialidad del cirujano <sup>197</sup>. En este estudio no se objetivó una asociación entre el número de casos intervenidos por cirujano y la supervivencia, aunque esto sí había sido demostrado por otros autores <sup>198</sup>.

#### **1.2.1.7. Tratamiento oncológico adyuvante y multimodal.**

El tratamiento oncológico adyuvante es un tratamiento sistémico administrado después resección del tumor primario con el objetivo de reducir el riesgo de recidiva y aumentar la supervivencia. Las distintas opciones de tratamiento, incluyendo la mera observación, deben ser discutidas individualmente para cada paciente, según sus características (*performance status*, edad, comorbilidades y la preferencia del paciente) y características del tumor (estadio tumoral, grado de diferenciación, características biológicas como la delección 18q y la inestabilidad de microsatélites y el riesgo global de recidiva).

Aproximadamente el 15-30% de los pacientes con cáncer de colon estadio II y el 50-60% de los pacientes con estadio III desarrollarán metástasis

a distancia o recidiva locorregional, incluso cuando éstos los pacientes tienen tumores primarios resecables <sup>185,199</sup>.

Es preciso identificar aquellos pacientes con alto de riesgo de desarrollar recidiva local para la administración de quimioterapia adyuvante. Varios estudios han demostrado que la quimioterapia adyuvante puede reducir la tasa de recidiva local en los pacientes con cáncer de colon localmente avanzados sometidos a una cirugía curativa <sup>200</sup> y, de igual modo, los tumores localmente avanzados con adenopatías negativas <sup>201</sup>. Sin embargo, no todos los estudios están de acuerdo en este punto. Otros autores sugieren que los tumores de colon localmente avanzados y con ganglios negativos podrían beneficiarse de una radioterapia postoperatoria adyuvante con el objetivo de disminuir la tasa de recidiva local e incrementar la supervivencia <sup>202-203</sup>.

A pesar de haberse observado un claro beneficio de supervivencia global en el estadio III de cáncer de colon tras la quimioterapia adyuvante basada en el fluorouracilo (5-FU) <sup>204,205</sup>, el papel del tratamiento adyuvante en el estadio II del cáncer de colon sigue siendo controvertido. Según lo recomendado por la Sociedad Americana de Oncología Clínica <sup>205-207</sup> el número de ganglios analizados después de la cirugía y los factores de pobre pronóstico (por ejemplo, lesión T4, perforación, infiltración linfovascular e histología de pobremente diferenciado) deben tenerse en cuenta al determinar la indicación del tratamiento adyuvante. Harris *et al.* recomiendan que todos los pacientes que puedan presentar un alto riesgo de recidiva local (pobremente diferenciados o perforación tumoral, sin tener en cuenta el

estadio) deberían ser considerados candidatos para administrarles quimioterapia adyuvante <sup>27</sup>.

En contraposición, varios estudios que no han demostrado claramente que la quimioterapia adyuvante mejora la supervivencia en pacientes de alto riesgo <sup>208,209</sup>.

Por el contrario, Lin *et al.* concluyen en su estudio que los pacientes con estadio II de cáncer colorrectal tienen excelentes resultados tras la administración de quimioterapia adyuvante. Los pacientes con un nivel de CEA preoperatorio >5ng/ml, cirugía de urgencia por obstrucción/perforación, invasión linfovascular, o lesiones T4 presentaban mal pronóstico y eran considerados como pacientes de alto riesgo, por lo que la quimioterapia adyuvante podría estar justificada. La quimioterapia adyuvante confirió una supervivencia libre de enfermedad en los pacientes de alto riesgo similar a la de los pacientes de bajo riesgo sometidos a cirugía. Sin embargo, la quimioterapia adyuvante no confiere un beneficio de supervivencia en pacientes de bajo riesgo <sup>210</sup>.

Las guías de la práctica clínica ESMO recomiendan administrar el tratamiento adyuvante en los estadios III y en los estadios II de alto riesgo (considerados aquellos que presentan al menos una de las siguientes características: los ganglios linfáticos aislados <12, tumor mal diferenciado, invasión vascular, linfática o perineural, presentación del tumor con obstrucción o perforación y el estadio pT4 (nivel de evidencia II)) (grado de recomendación A) <sup>5</sup>.

Actualmente, el ensayo prospectivo y randomizado FOxTROT (Fluoropyrimidine, Oxaliplatin & Targeted Receptor pre-Operative Therapy for colon cáncer) concluye que, en pacientes con cáncer de colon resecable localmente avanzado, se puede administrar quimioterapia preoperatoria y posterior cirugía de forma segura con una aceptable toxicidad y morbilidad perioperatoria. Además, se ha demostrado una importante regresión del tumor primario, con menor índice de resecciones incompletas y de ganglios positivos aislados en el mesocolon, tras sólo seis semanas de quimioterapia neoadyuvante <sup>211</sup>.

Por otro lado, se ha observado que los resultados quirúrgicos y la morbilidad postoperatoria se asocian de forma independiente con el retraso u omisión de la administración de quimioterapia adyuvante en el estadio III del cáncer de colon. Estos datos sugieren que las complicaciones de la cirugía colorrectal pueden afectar a los resultados oncológicos, tanto a corto como a largo plazo. Por tanto, es importante la implementación de medidas de mejora de calidad que reduzcan eficazmente complicaciones perioperatorias para proporcionar un beneficio a largo plazo en la supervivencia del cáncer <sup>212-215</sup>.

Por tanto, es necesario enfatizar que el tratamiento del cáncer de colon es multimodal y se necesitan equipos multidisciplinares (cirujanos colorrectales, oncólogos, patólogos y radiólogos), incluyendo estudios y estadiaje preoperatorio, resección tumoral completa, análisis histológico y tratamientos adyuvantes, para conseguir unos resultados oncológicos óptimos en los que el mayor impacto lo proporciona la calidad de la cirugía <sup>30,116,216</sup>.



## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.**



Estas reflexiones conducen a la hipótesis de que la variabilidad en resultados oncológicos de la cirugía del cáncer de colon con intención curativa dependen no solo del “factor tumor”, sino también del “factor cirujano” y de la calidad de la cirugía.

La identificación y auditoría de estos factores es necesaria para mejorar los resultados oncológicos y determinar si existe correlación con el pronóstico del cáncer de colon a largo plazo, en términos de recidiva local, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia específica por cáncer.

Así, los objetivos del estudio son:

- Identificar los posibles factores relacionados con el paciente que podrían modificar los resultados oncológicos.
- Evaluar e identificar las variables pronósticas relacionadas con el “tumor”.
- Evaluar los resultados quirúrgicos y el impacto del factor “cirujano” en términos en los resultados oncológicos.
- Analizar el impacto pronóstico de la cirugía de urgencia.
- Evaluar el impacto de la sepsis intrabdominal postoperatoria y la transfusión sanguínea perioperatoria en los resultados oncológicos.
- Valorar la evolución de la calidad de la cirugía en el tiempo.



### **3. MATERIAL Y MÉTODOS.**



### 3.1. PACIENTES.

Se trata de un estudio retrospectivo observacional de una base de datos recogida de manera prospectiva del Grupo Multidisciplinar (GMD) del Cáncer Colorrectal del Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV).

El análisis se realizó sobre 1686 pacientes intervenidos por neoplasias de colon y de la unión rectosigmoidea. Se incluyeron en el estudio aquellos casos de cáncer de colon primario y de la unión recto-sigma en los que se llevó a cabo una resección intención curativa entre enero 1993 a diciembre de 2010. Estos pacientes procedían tanto de la actividad quirúrgica urgente como electiva. Se excluyeron los pacientes con otro tipo de neoplasias, los cánceres metacrónicos, las neoplasias irresecables R2, aquellos a los que se llevó a cabo un tratamiento paliativo (tanto quirúrgico como oncológico), los pacientes perdidos en el seguimiento y los que presentaron enfermedad metastática de inicio. Por lo que finalmente se incluyeron en el estudio 1277 pacientes con cáncer de colon, incluyendo la unión rectosigmoidea, sometidos a cirugía con intención curativa local. El criterio de cirugía con intención curativa local incluye las resecciones radicales en las cuales el cirujano considera que la dicha resección incluye el tumor de forma completa con adecuados márgenes y el territorio ganglionar correspondiente.

Los pacientes fueron informados y firmaron el consentimiento informado para la intervención. Todos los datos fueron recogidos en la base del grupo multidisciplinar, garantizando la confidencialidad de los datos y el anonimato de los pacientes (Figuras 5a y 5b).

**Figura 5a.** Recogida de datos de la Unidad de coloproctología.  
*NHC: número de historia clínica, CP: código postal, Tfno: teléfono, F: fecha, ASA: clasificación de riesgo anestésico de American Society of Anaesthesiologist, T: tiempo, POSSUM: Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity, ml: mililitro, P: protección, ATB: antibiótico, TNM: clasificación tumoral, HTA: hipertensión arterial, DM: Diabetes Mellitus, Hb\_preop: hemoglobina preoperatoria.*

**Figura 5b.** Recogida de datos de la Unidad de coloproctología.  
*RNM: resonancia nuclear magnética, CEA: antígeno carcinoembrionario, preop: preoperatorio, Tto: tratamiento, intraop: intraoperatorio, IO: intraoperatorio, L avanz: localmente avanzado, Nº: número, AP: anatomía patológica, POST: postoperatorio, TAC: tomografía axial computarizada.*

Dicho estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic Universitari de València y reúne las características adecuadas referentes a la información a los pacientes y cumplimiento de los criterios éticos para la investigación médica y biomédica establecido en la Declaración de Helsinki (Junio 1964, Helsinki, Finlandia) de la Asamblea Médica Mundial, y sus revisiones (Octubre 1975, Tokio, Japón), (Octubre 1983, Venecia, Italia), (Septiembre 1989, Hong Kong), (Octubre 1996, Somerset West, Sudáfrica), (Octubre 2000, Edimburgo) y (Octubre 2008, Seúl, Corea) en la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos del Hombre de la UNESCO y los acuerdos del Protocolo Adicional del Consejo de Europa para la protección de los Derechos del Hombre y de la dignidad del ser humano frente a las aplicaciones de la biología y de la medicina (París 12-1-1998, ratificado el 23-7-1999).

### **3.2. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE COLON.**

Las pruebas diagnósticas iniciaban con una historia completa del paciente, tanto personal como familiar. El diagnóstico electivo del cáncer de colon se realizaba por colonoscopia y biopsia, a menos que hubiera contraindicaciones para este procedimiento. La colonoscopia debía de ser completa para descartar la existencia de lesiones sincrónicas. En caso contrario, se realizaba una colonoscopia intraoperatoria. Desde el inicio de la cirugía laparoscópica, durante el procedimiento endoscópico se procedía al tatuaje de las tumoraciones sospechosas de malignidad para facilitar la localización intraoperatoria del tumor.

Otra de las pruebas solicitadas era la determinación de los niveles séricos de antígeno carcinoembrionario (CEA), que era de utilidad como índice de recidiva en el seguimiento.

La estadificación preoperatoria se realizaba con pruebas de imagen (ecografía hepática y radiografía de tórax) hasta el año 2000 y, posteriormente, una TC toraco-abdomino-pélvica con contraste para evaluar la localización y tamaño tumoral, la infiltración de estructuras vecinas y la existencia de metástasis y permitía planificar la resección tumoral.

El diagnóstico del paciente en urgencias se basaba en la historia clínica, radiografías simples de abdomen y se confirmaba con una TC abdominopélvica.

Los tumores se clasificaron según su localización. De este modo, las lesiones del ciego, colon ascendente y ángulo hepático fueron clasificadas como colon derecho; los cánceres de colon transversal como lesiones de colon transversal; y los tumores de ángulo esplénico, colon descendente, sigma y unión recto-sigma se clasificaron como neoplasias de colon izquierdo.

Con el término de “tumores complicados”, contemplamos la obstrucción (definida como la ausencia de expulsión de heces y gases secundaria a una neoplasia de colon) y la perforación tumoral espontánea o iatrogénica en el momento de la cirugía.

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron evaluados por el GMD formado por cirujanos colorrectales, oncólogos, patólogos y radiólogos para

decidir el manejo preoperatorio, en el caso de cirugía electiva, y si precisaba tratamiento postoperatorio.

### **3.3. MANEJO PREOPERATORIO DE LOS PACIENTES.**

En los casos de cirugía electiva, los pacientes recibían preparación anterógrada del colon con Fosfato monosódico dihidratado + Fosfato disódico dodecahidratado (Fosfosoda®) el día antes de la cirugía. Dicha preparación mecánica dejó de utilizarse en los últimos cinco años.

Se administraba profilaxis tromboembólica a todos los pacientes el día anterior a la intervención. Además, aproximadamente unos 30 minutos previos a la incisión quirúrgica se procedía a la administración de la profilaxis antibiótica.

Se les solicitó las pruebas preanestésicas según los protocolos del Servicio de Anestesia y fueron anestesiados siguiendo las prácticas habituales de este servicio. Los pacientes fueron monitorizados intraoperatoriamente, manteniéndose un balance hidroelectrolítico neutro y una temperatura nasofaríngea por encima de 36°C.

### **3.4. MANEJO INTRAOPERATORIO.**

Todos los procedimientos quirúrgicos electivos fueron realizados o supervisados por el mismo equipo de staff de cirugía colorrectal, compuesto

por 7 cirujanos especialistas, los cuales desde 1992 han visitado unidades de referencia dedicadas a cirugía colorrectal (The Department of Colorectal Surgery, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio; The Department of Colorectal Surgery, John Radcliffe Hospital, Oxford; The Division of Colon and Rectal Surgery, University of Minnesota; The Centre de Chirurgie Digestive, Hôpital Saint Antoine, Paris; The Section of Colon and Rectal Surgery, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota).

En caso de cirugía urgente, la intervención era realizada por el equipo de cirugía de guardia, compuesto por cirujanos generales y/o cirujanos colorrectales.

Desde 1993 hasta 2003, todos los casos intervenidos se realizaban mediante cirugía abierta, cuyo acceso a la cavidad abdominal era mediante una laparotomía media. A partir del año 2003, se inició la práctica de abordajes laparoscópicos, en función de las características del paciente y de la neoplasia y de las preferencias del cirujano.

La cirugía se iniciaba con una minuciosa exploración y palpación de la cavidad peritoneal y de los órganos intrabdominales para detectar lesiones sincrónicas, carcinomatosis y/o metástasis.

La resección oncológica del cáncer de colon se realizó siguiendo la técnica estandarizada, ya descrita por otros cirujanos<sup>4,217</sup>.

La extensión de la resección curativa del cáncer estaba determinada por la localización del tumor y el drenaje linfo-vascular del mismo. La escisión

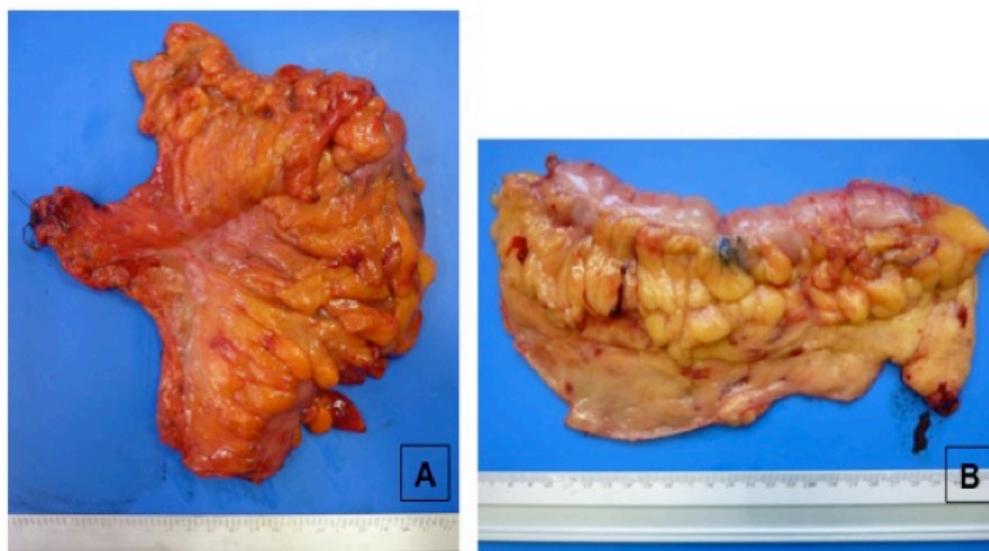
del mesenterio correspondiente al colon afecto se llevaba a cabo desde la raíz de los vasos principales preservando la integridad de éste (ligadura alta de los vasos mesentéricos). La longitud del segmento de colon resecado incluía el tumor y unos 5 cm de colon sin afectación tumoral macroscópica a ambos lados para conseguir unos márgenes de resección libre de enfermedad y una linfadenectomía regional adecuada. Esta técnica con la escisión mesocólica completa se llevaba a cabo mucho antes de que el término fuera acuñado por Hohenberger <sup>122</sup>, aunque a partir del año 2008, coincidiendo con las publicaciones de West <sup>119</sup> y Hohenberger <sup>122</sup>, se ha incidido más en la estandarización de la técnica resectiva (Figura 6).



**Figura 6.** Imagen de pieza quirúrgica que muestra la escisión completa del mesocolon.

La resección oncológica del colon variaba en relación a la localización tumoral. Así, en los cánceres de ciego y colon ascendente se practicó una hemicolectomía derecha con ligadura alta de los vasos ilecólicos y cólicos derechos y una anastomosis ileocólica. En los casos neoplasias de ángulo hepático o colon transversal proximal, esta hemicolectomía derecha se amplió

con ligadura del pedículo central de los vasos cólicos medios. En los cánceres de colon transversal o ángulo esplénico se llevó a cabo una colectomía subtotal, incluyendo la ligadura de la arteria cólica izquierda, con anastomosis ileocólica izquierda o una hemicolectomía izquierda con ligadura de la arteria mesentérica inferior en su raíz y de la rama izquierda de la arteria cólica media con anastomosis colorrectal. En las lesiones situadas en el colon descendente se realizó hemicolectomía izquierda abarcando el colon transversal izquierdo, colon descendente y sigma con ligadura alta de la arteria mesentérica inferior y anastomosis colorrectal. En neoplasias de sigma o unión rectosigmoidea se llevó a cabo una sigmoidectomía con ligadura alta de la arteria mesentérica inferior, pero preservando habitualmente la arteria cólica izquierda (Figura 7). En el caso de la neoplasia se encontrara localmente avanzada infiltrando las estructuras adyacentes, se procedía a una resección extendida en bloque del tumor junto con las estructuras afectadas.



**Figura 7.** Imágenes de piezas quirúrgicas: A) Ligadura alta de los vasos sanguíneos; B) Ligadura baja de los vasos.

La decisión del método de la anastomosis (manual o mecánica) y/o la colocación de drenaje en la cavidad abdominal se realizó en función de las condiciones clínicas del paciente, de los hallazgos intraoperatorios y las preferencias del cirujano. En todos los casos de en los que se realizó cirugía laparoscópica, la anastomosis se realizó fuera de la cavidad abdominal.

En los casos de obstrucción y perforación del colon el objetivo de la técnica quirúrgica fue resolver la complicación y tratar el cáncer de la misma forma que en la cirugía programada, siguiendo los mismos principios oncológicos. La realización de un estoma de protección o la resección oncológica finalizada con una ileostomía terminal o colostomía terminal tipo Hartmann asociado o no a fístula mucosa varió en función de la situación clínica del paciente (inestabilidad hemodinámica, shock séptico, fallo multiorgánico, múltiple comorbilidad, peritonitis fecaloidea) y de la decisión del cirujano responsable.

Se consideró cirugía con intención curativa local cuando se tuvo evidencia macroscópica y microscópica de resección completa del tumor. Por otro lado, la cirugía se consideró paliativa si se dejó enfermedad macroscópica o si se detectó la invasión de un margen de resección en el análisis histopatológico final de la pieza operatoria.

### **3.5. MANEJO POSTOPERATORIO.**

El manejo postoperatorio de los pacientes ha ido cambiando a lo largo del tiempo, con tendencia a la implantación del rehabilitación multimodal o

Fast-track<sup>218,219</sup> en la unidad colorrectal<sup>220</sup>, que consistía en el conjunto de modalidades peroperatorias encaminadas a acelerar la recuperación de los pacientes sometidos a cirugía convencional o laparoscópica, sin incrementar la morbilidad de los cuidados peroperatorios tradicionales. Los métodos utilizados incluyeron: la no necesidad de ayuno preoperatorio clásico, la no preparación mecánica de colon, técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas laparoscópicas, la utilización de anestesia epidural torácica alta como tratamiento del dolor postoperatorio, la oxigenoterapia a concentraciones elevadas (80%) intra y postoperatoriamente durante dos horas, la restricción en la fluidoterapia, la mejora del control del dolor y de las náuseas postoperatorias, la nutrición enteral y la movilización tempranas. Su fin es el de disminuir el estrés peroperatorio, la afectación orgánica producida por el traumatismo quirúrgico, acelerar la recuperación general del paciente y un alta hospitalaria precoz.

Durante el período postoperatorio, se realizaba la recogida de todas las complicaciones que presentaba el paciente, tanto médicas como quirúrgicas.

Para la clasificación de la morbilidad postoperatoria utilizamos la descrita por Dindo *et al.*<sup>221</sup>, los cuales proponen una división de éstas en función del tratamiento que precisan:

- Clavien-Dindo 1: postoperatorio sin incidencias y no precisa tratamiento salvo analgesia, antieméticos, diuréticos, fluidos y fisioterapia. Sólo infección de herida que requiere drenaje.
- Clavien-Dindo 2: pacientes que requieren tratamiento farmacológico no permitido en el grupo 1, transfusión o nutrición parenteral total.

- Clavien-Dindo 3: requieren revisión quirúrgica o tratamiento endoscópico o por radiología intervencionista. Se subdividen a su vez en: 3a) procedimientos que no precisan anestesia general y 3b) procedimientos que precisan anestesia general.
- Clavien-Dindo 4: las complicaciones de este grupo amenazan la vida del paciente y requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos. Se subdividen, a su vez en: 4a) si existe fallo de un órgano y 4b) si existe fallo multiorgánico.
- Clavien-Dindo 5: Supone la muerte del paciente.

En los pacientes en los que se sospechaba una fuga anastomótica en el postoperatorio, definida como la salida de contenido intraluminal desde la unión quirúrgica de dos vísceras huecas <sup>222</sup>, se solicitó una TC abdominopélvica con contraste endovenoso y endorrectal o enema de gastrografín.

Para los criterios de fuga anastomótica nos basamos en los publicados por Bruce y cols. <sup>223</sup> y recientemente utilizados en un estudio prospectivo de este grupo <sup>224</sup>. Estos criterios son:

- Fuga clínica “menor”: si es detectada radiológicamente, pero no precisa gestos agresivos (reintervención y/o drenaje percutáneo).
- Fuga clínica “mayor”: cuando precisa reintervención o drenaje percutáneo.

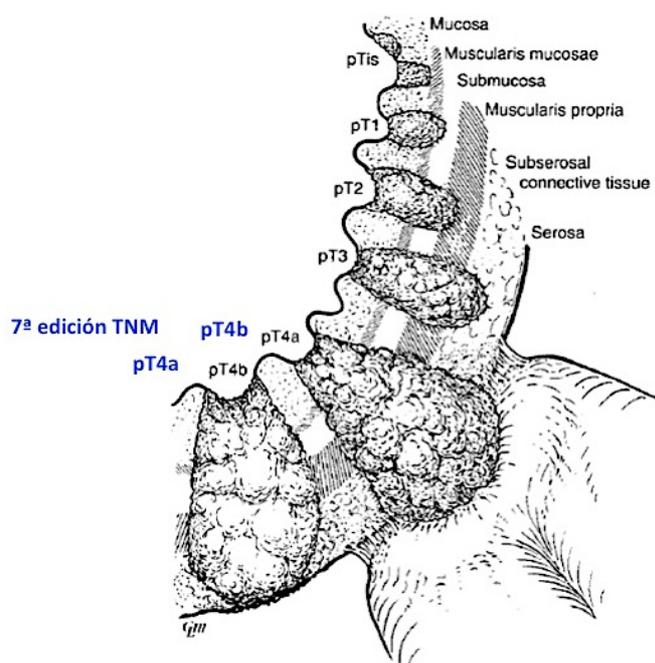
Hablamos de sepsis intrabdominal cuando durante el postoperatorio el paciente presenta fuga anastomótica y/o un absceso/colección intrabdominal.

### 3.6. INFORME ANATOMOPATOLÓGICO.

Las piezas quirúrgicas eran evaluadas de manera protocolizada por un patólogo, siguiendo la clasificación TNM 5ª edición de “The American Joint Committee on Cancer” (AJCC) e “International Union Against Cancer” (UICC) <sup>225,226</sup> (Figura 8). Los tumores clasificados como estadio T4N0 fueron revisados y reclasificados de acuerdo con la 7ª edición de la AJCC <sup>7</sup> (T4a: tumor que invade la superficie del peritoneo visceral; T4b: tumor que invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras adyacentes), según la descripción macro/microscópica del tumor y de la pieza quirúrgica, y en base a los registros de los procedimientos quirúrgicos (Figura 9).

| <p><b>Primary Tumor (T)</b></p> <p>TX Primary tumor cannot be assessed<br/> T0 No evidence of primary tumor<br/> Tis Carcinoma <i>in situ</i>: intraepithelial or invasion of lamina propria*<br/> T1 Tumor invades submucosa<br/> T2 Tumor invades muscularis propria<br/> T3 Tumor invades through the muscularis propria into the subserosa, or into non-peritonealized pericolic or perirectal tissues<br/> T4 Tumor directly invades other organs or structures, and/or perforates visceral peritoneum**</p> <p><i>*Note:</i> Tis includes cancer cells confined within the glandular basement membrane (intraepithelial) or lamina propria (intramucosal) with no extension through the muscularis mucosae into the submucosa.<br/> <i>**Note:</i> Direct invasion in T4 includes invasion of other segments of the colorectum by way of the serosa; for example, invasion of the sigmoid colon by a carcinoma of the cecum.</p> | <p><b>Distant Metastasis (M)</b></p> <p>MX Distant metastasis cannot be assessed<br/> M0 No distant metastasis<br/> M1 Distant metastasis</p>   |           |    |  |  |         |     |    |    |         |    |    |    |    |    |    |          |    |    |    |    |    |    |           |       |    |    |       |    |    |          |       |       |    |
|--|---|-----------|----|--|--|---------|-----|----|----|---------|----|----|----|----|----|----|----------|----|----|----|----|----|----|-----------|-------|----|----|-------|----|----|----------|-------|-------|----|
| <p><b>Regional Lymph Nodes (N)</b></p> <p>NX Regional lymph nodes cannot be assessed<br/> N0 No regional lymph node metastasis<br/> N1 Metastasis in 1 to 3 regional lymph nodes<br/> N2 Metastasis in 4 or more regional lymph nodes</p>  | <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">AJCC/UICC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Stage 0</td> <td>Tis</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Stage I</td> <td>T1</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Stage II</td> <td>T3</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>T4</td> <td>N0</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Stage III</td> <td>Any T</td> <td>N1</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>Any T</td> <td>N2</td> <td>M0</td> </tr> <tr> <td>Stage IV</td> <td>Any T</td> <td>Any N</td> <td>M1</td> </tr> </tbody> </table> | AJCC/UICC |    |  |  | Stage 0 | Tis | N0 | M0 | Stage I | T1 | N0 | M0 | T2 | N0 | M0 | Stage II | T3 | N0 | M0 | T4 | N0 | M0 | Stage III | Any T | N1 | M0 | Any T | N2 | M0 | Stage IV | Any T | Any N | M1 |
| AJCC/UICC  |   |           |    |  |  |         |     |    |    |         |    |    |    |    |    |    |          |    |    |    |    |    |    |           |       |    |    |       |    |    |          |       |       |    |
| Stage 0  | Tis   | N0        | M0 |  |  |         |     |    |    |         |    |    |    |    |    |    |          |    |    |    |    |    |    |           |       |    |    |       |    |    |          |       |       |    |
| Stage I  | T1  | N0        | M0 |  |  |         |     |    |    |         |    |    |    |    |    |    |          |    |    |    |    |    |    |           |       |    |    |       |    |    |          |       |       |    |
|  | T2  | N0        | M0 |  |  |         |     |    |    |         |    |    |    |    |    |    |          |    |    |    |    |    |    |           |       |    |    |       |    |    |          |       |       |    |
| Stage II   | T3  | N0        | M0 |  |  |         |     |    |    |         |    |    |    |    |    |    |          |    |    |    |    |    |    |           |       |    |    |       |    |    |          |       |       |    |
|  | T4  | N0        | M0 |  |  |         |     |    |    |         |    |    |    |    |    |    |          |    |    |    |    |    |    |           |       |    |    |       |    |    |          |       |       |    |
| Stage III  | Any T   | N1        | M0 |  |  |         |     |    |    |         |    |    |    |    |    |    |          |    |    |    |    |    |    |           |       |    |    |       |    |    |          |       |       |    |
|  | Any T   | N2        | M0 |  |  |         |     |    |    |         |    |    |    |    |    |    |          |    |    |    |    |    |    |           |       |    |    |       |    |    |          |       |       |    |
| Stage IV   | Any T   | Any N     | M1 |  |  |         |     |    |    |         |    |    |    |    |    |    |          |    |    |    |    |    |    |           |       |    |    |       |    |    |          |       |       |    |

Figura 8. Clasificación TNM 5ª edición AJCC “Cancer staging manual” <sup>225,226</sup>.



**Figura 9.** Evolución de la subdivisión de la categoría pT (descrita inicialmente por Compton<sup>51</sup> y modificada en la 7ª edición de la clasificación TNM<sup>7</sup>).

El patólogo recopilaba los datos de forma sistemática en un formularios preformados, en cuales se reflejaba una descripción macro y microscópica del tumor, las infiltraciones metastáticos linfática, vascular y neural y la estadificación patológica.

### 3.7. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES.

Tras la cirugía, dichos pacientes fueron de seguidos de forma procolizada hasta febrero de 2014 en consultas externas del hospital por el GMD del cáncer colorrectal con un intervalo de 3 meses durante el primer año, 6 meses durante el segundo año y posteriormente de manera anual, actuando como observadores independientes dos oncólogos especializados.

En cada visita durante el seguimiento, al paciente se le realizaba una revisión clínica y exploración física. Además, se le solicitaba una analítica sanguínea que incluía: un hemograma, una bioquímica sanguínea y niveles séricos de Antígeno Carcinoembrionario (CEA). Se solicitaba una colonoscopia durante el primer año tras la cirugía o en los primeros 6 meses si no se había realizado antes de la resección debido a una perforación u obstrucción del tumor. Posteriormente, se repetía la colonoscopia entre los 3 y 5 años de la cirugía, según el riesgo de lesiones metacrónicas que presentaba el paciente. Además, anualmente se le realizaba una prueba de imagen hepática y pulmonar (radiografía de tórax y abdomen, ecografía y/o una TC), aunque con el tiempo hubo una tendencia a la utilización de la TC toraco-abdomino-pélvica como técnica para evaluar la presencia de recidiva durante los primeros 5 años tras la cirugía. A pesar de estar protocolizado el seguimiento postoperatorio, cada caso era evaluado de manera individual y se le solicitaba las pruebas complementarias en función de las necesidades.

El diagnóstico de la recidiva se llevó a cabo con técnicas de imagen (TC, RM, PET-TC, colonoscopia, etc.) y/o elevación de CEA y, dichos casos, fueron discutidos por el GMD para decidir el tipo de tratamiento más adecuado.

Como se ha comentado anteriormente, fue definida como recidiva la aparición de células tumorales procedentes de la neoplasia primaria en el organismo, a nivel local o sistémico, tras haber realizado una cirugía con intención curativa. Dividimos las recidivas locales (RL) en tres grupos:

- Recidivas en la línea de sutura o anastomóticas: tienen lugar en la línea de sutura o en los 2 cm perianastomóticos.
- Recidivas locorreionales: se producen en el lecho tumoral previo, región de drenaje linfático y órganos/estructuras adyacentes.
- Carcinomatosis peritoneal: implantación tumoral en la superficie peritoneal.

Se consideró supervivencia libre de enfermedad (SLE) el tiempo entre el tratamiento quirúrgico primario radical de la neoplasia y el diagnóstico de recidiva en el seguimiento. Finalmente, se consideró supervivencia específica por cáncer (SEC) como la tasa de pacientes que ha sobrevivido a la enfermedad durante el periodo del estudio. Este tiempo empieza con el tratamiento quirúrgico y termina con la muerte del paciente causada por el cáncer; por tanto, aquellos pacientes que mueren por otras causas se consideran censurados en esta medida.

### 3.8. VARIABLES DE ESTUDIO.

Para el presente estudio se han recogido las siguientes variables durante el periodo perioperatorio y el tiempo de seguimiento y han sido almacenadas en la base de datos del GMD (figuras 2a y 2b).

Dichas variables han sido agrupadas del siguiente modo:

- **Datos demográficos del paciente:** sexo, edad, riesgo anestésico según la clasificación *American Society of Anaesthesiologist* (ASA)

(recodificación de los pacientes en ASA grados I-II frente ASA grados III-IV), hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM).

- **Diagnóstico:** CEA preoperatorio (Normal  $\leq 5$  ng/ml y Patológico  $> 5$  ng/ml), localización y estadio tumoral al diagnóstico (5ª edición TNM<sup>225,226</sup>), presencia de perforación tumoral y/o obstrucción intestinal en el momento del diagnóstico, neoplasias sincrónicas.
- **Datos operatorios:** tipo de cirugía (electiva/urgente), abordaje quirúrgico (abierto/laparoscópico/laparoscopia convertida), hallazgos intraoperatorios (tumor localmente avanzado como término subjetivo del cirujano), procedimiento quirúrgico, cirujano responsable (cirujano colorrectal, cirujano general y residente), márgenes de resección, tiempo operatorio, resección extendida (definida como la escisión de la menos un órgano adherido o infiltrado por tumor), tipo de anastomosis (ileocólica, colo-cólicas/colorrectales e ileorrectales), anastomosis manual/mecánica, clase de anastomosis (latero-lateral, latero-terminal, termino-lateral, termino-terminal).  
Las situaciones en las que el tumor se perforaba durante la cirugía se clasificaban como perforaciones iatrogénicas.
- **Morbilidad y mortalidad postoperatorias** (considerando el período durante el ingreso hospitalario o durante los primeros 30 días tras la cirugía).

Las complicaciones postoperatorias recogidas fueron: infección de herida, complicaciones abdominales, motivo de conversión de la laparoscopia, otras complicaciones médicas y la necesidad de transfusión perioperatoria.

- **Hallazgos anatomopatológicos:** tipo histológico de tumor, grado de diferenciación tumoral, infiltración tumoral de los márgenes de resección, número de ganglios resecados y afectados, infiltración vascular, linfática y/o nerviosa.
- **Tratamiento quimioterápico adyuvante:** si los pacientes han sido tratados o no con quimioterapia adyuvante.
- **Resultados oncológicos:** recidivas locorregional y sistémica (determinando la localización de las mismas) y los exitus durante el seguimiento y la causa de los mismos (relacionada o no con el cáncer).

### 3.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis de los datos estadísticos se ha realizado con el programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versión 22.0.0; *IBM SPSS statistics, IBM Corporation, Armonk, NY.*

En el análisis descriptivo, las variables categóricas se han expresado como número de casos y porcentaje y las variables continuas se presentaron como mediana y rango intercuartil para aquellas variables que no siguieron una distribución normal, mientras que las variables que sí la poseyeron se presentaron como media y desviación típica. La normalidad de las variables se comprobó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov-Lilliefors. Se parte de la hipótesis nula de que la variable sigue una distribución normal. En dichas condiciones, si el valor de “p” asociado al estadístico de contraste es  $>0,05$  no se rechaza la hipótesis nula y se concluye que la variable en estudio se adapta razonablemente a la normalidad. En caso contrario, se rechazaría el supuesto de normalidad.

Para evaluar la asociación entre las variables independientes y los resultados oncológicos (RL, SLE y SEC) se realizó un análisis estadístico univariante mediante Regresión de Cox. Para la determinación de los factores independientes de riesgo para la recidiva local, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia específica por cáncer se ha utilizado el modelo multivariante de Regresión de Cox. En este análisis se incluyeron las variables asociadas a los resultados oncológicos en el análisis univariante con una  $p < 0,1$ . Se descartaron las variables similares que causaban redundancia del modelo. Además, se incluyeron forzosamente en el modelo aquellos factores que la evidencia científica ha demostrado ser influyentes en los resultados oncológicos y que podían ser factores de confusión.

Las tasas actuariales a los 5 años y las curvas de supervivencia de RL, SLE y SEC se analizaron y expresaron con el método de Kaplan-Meier.

Se realizó un análisis secundario incluyendo solo los pacientes con estadio pT3, pT4a y pT4b para determinar la relación de este parámetro con la RL, la carcinomatosis peritoneal, la SLE y la SEC. Dicho estudio se realizó mediante un modelo multivariante de Regresión de Cox, incluyendo las mismas variables que en los análisis principal.

Finalmente se estudió el impacto de la sepsis intrabdominal postoperatoria, la transfusión perioperatoria y la interacción de éstas en la RL, la SLE y la SEC. Con este objetivo, se realizaron diferentes modelos de Regresión de Cox incluyendo, además de estas variables, aquellas que se consideraron como posibles factores de confusión como son la resección extendida a otros órganos adyacentes y los estadios pT y pN.

Para analizar la evolución de la calidad de la cirugía en el tiempo, se ha dividido la casuística en dos períodos: 1) desde el año 1993 al año 2000 y 2) desde el año 2001 al 2010. Para ello, se han comparado los resultados oncológicos en dichos períodos. Además, se ha analizado la cantidad de ganglios aislados en el tiempo y la influencia de los avances en el grupo multidisciplinar de cirugía colorrectal en estos resultados.

Se ha representado la variación de riesgo de RL, recidiva sistémica y global en el tiempo como resultado de un modelo de regresión logística.

La significación estadística se consideró para valores de  $p \leq 0,05$ .



## **4. RESULTADOS.**

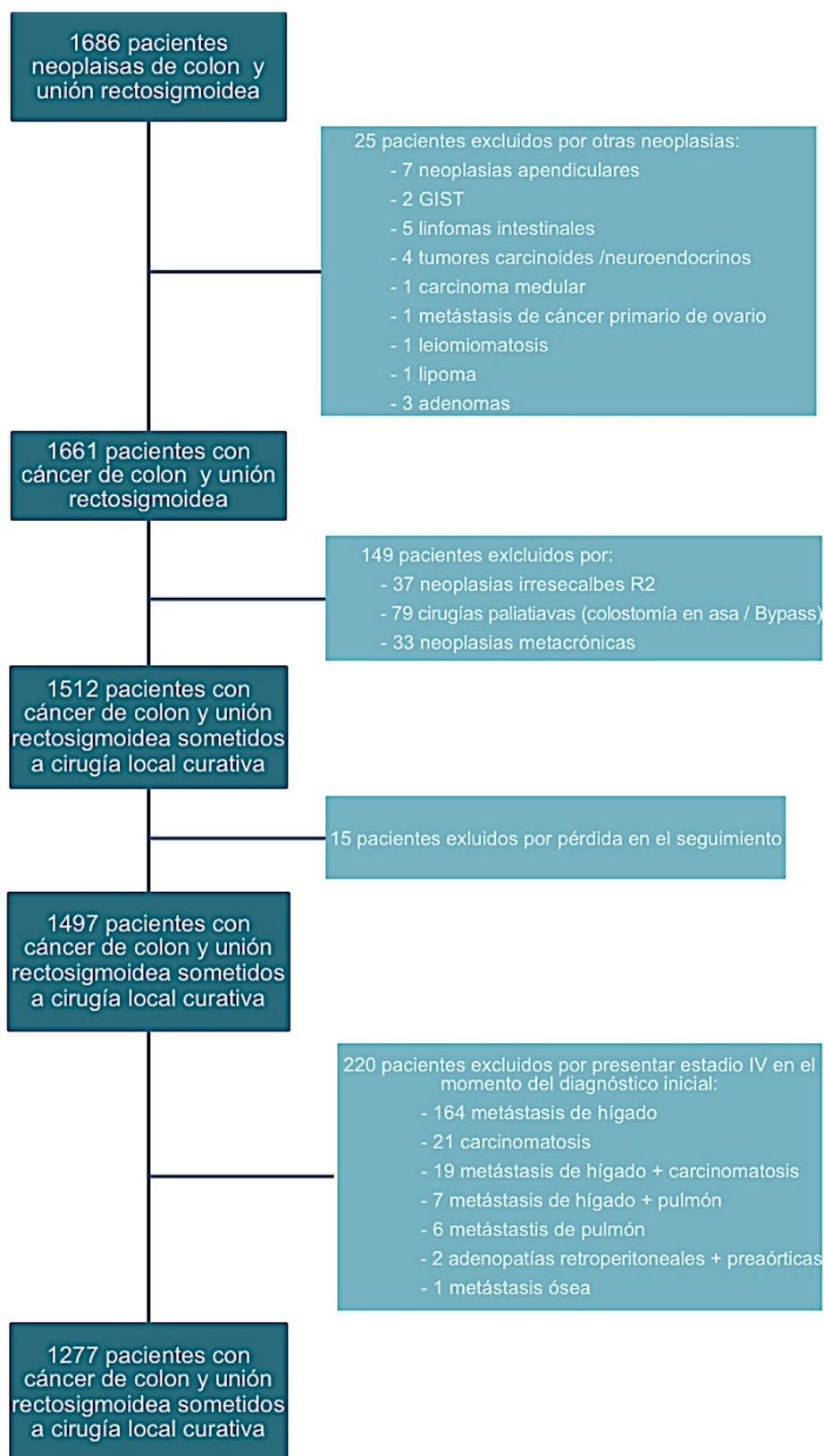


#### 4.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y DEL TUMOR.

Entre enero de 1993 y diciembre de 2010 se intervinieron un total de 1686 pacientes diagnosticados de neoplasia de colon y de la unión rectosigmoidea. Tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión anteriormente expuestos, 1277 pacientes con cáncer de colon y de la unión recto-sigma intervenidos con intención curativa local fueron incluidos en el estudio, tal y como se muestra en el diagrama de flujo (Figura 10).

Aproximadamente el 60% de los casos eran varones y la edad media de los pacientes era de 70,2 años (DE 11). El 43% de los pacientes presentaban un ASA I-II, el 10,4% tenían HTA y el 5,6% eran diabéticos (Tabla 1).

En la Tabla 2, podemos observar los datos del tumor en el momento del diagnóstico. Así, el mayor porcentaje de neoplasias se localizaban en el colon izquierdo (58,7%), seguidas del colon derecho (33,9%) y, por último, del colon transversal (7,4%). En 68 casos (5,3%) se objetivaron neoplasias sincrónicas. En el momento del diagnóstico, el 18% de los casos presentó clínica de obstrucción intestinal y el 8,7% de perforación espontánea. De los pacientes que presentaron obstrucción intestinal, aproximadamente en el 70% la neoplasia se localizó en el colon izquierdo, seguida del colon derecho (21,7%) y del colon transversal (8,7%). La mayoría de los pacientes (62,3%) presentaban un CEA preoperatorio normal ( $\leq 5$  ng/ml), aunque en el 14,1% de los casos el nivel de CEA no fue evaluado. Casi la mitad de los pacientes (46,8%) de los pacientes presentaban un estadio tumoral clínico de II, seguido del estadio III y del I.



**Figura 10.** Diagrama de flujo de la selección de pacientes del presente estudio.

| CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES |              | n (%)       |
|----------------------------------|--------------|-------------|
| SEXO                             | Varón        | 650 (50,9)  |
|                                  | Mujer        | 627 (49,1)  |
| EDAD, años (media (DE))          |              | 70,2 (11,4) |
| ASA                              | I            | 90 (7)      |
|                                  | II           | 459 (35,9)  |
|                                  | III          | 416 (32,6)  |
|                                  | IV           | 67 (5,2)    |
|                                  | No evaluados | 245 (19,2)  |
| ASA CODIFICADA                   | I-II         | 549 (43)    |
|                                  | III-IV       | 483 (37,8)  |
|                                  | No evaluados | 245 (19,2)  |
| HIPERTENSIÓN ARTERIAL            |              | 133 (10,4)  |
| DIABETES MELLITUS                |              | 72 (5,6)    |

**Tabla 1.** Características demográficos de los pacientes.  
ASA: American Society of Anesthesiologists

| CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR |                        | n (%)      |
|---------------------------|------------------------|------------|
| CEA                       | Normal $\leq$ 5 ng/ml  | 796 (62,3) |
|                           | Patológico $>$ 5 ng/ml | 301 (23,6) |
|                           | No evaluados           | 180 (14,1) |
| LOCALIZACIÓN              | Colon derecho          | 433 (33,9) |
|                           | Colon transverso       | 95 (7,4)   |
|                           | Colon izquierdo        | 749 (58,7) |
| ESTADIO                   | I                      | 244 (19,1) |
|                           | II                     | 597 (46,8) |
|                           | III                    | 436 (34,1) |
| OBSTRUCCIÓN               |                        | 230 (18)   |
| PERFORACIÓN               |                        | 111 (8,7)  |
| NEOPLASIAS SINCRÓNICAS    |                        | 68 (5,3)   |

**Tabla 2.** Características tumorales en el momento del diagnóstico.  
CEA: Antígeno carcinoembrionario

## 4.2. DATOS QUIRÚRGICOS Y ANATOMOPATOLÓGICOS.

La mayor parte de las cirugía se llevaron a cabo de manera electiva (76,9%) y el abordaje quirúrgico más utilizado fue el abierto (89,7%). La duración media de las intervenciones fue de 151,1 minutos (DE 68,3) (Tabla 3).

Observamos que los procedimientos quirúrgicos más frecuentes fueron la hemicolectomía derecha (37,8%) y la resección anterior de recto-sigma (34,5%). Casi la totalidad de las intervenciones quirúrgicas (82,2%) fueron realizadas por el grupo de cirujanos especializados en cirugía colorrectal y el resto por cirujanos generales. Podemos observar que del global de las intervenciones, el cirujano MIR (médico interno residente) realizó 177 (13,9%), siendo tutorizado en el 6,3% de los casos por un cirujano colorrectal y el 7,6% por un cirujano general (Tabla 3).

El 28,5% de las neoplasias fueron consideradas localmente avanzadas en el momento de la cirugía según la apreciación del cirujano responsable y en un 13,1% de los pacientes se realizó una resección extendida para lograr márgenes oncológicos satisfactorios (Tabla 3).

Tal y como se muestra en la tabla 3, se confeccionaron 1141 anastomosis (89,4%), de las cuales aproximadamente la mitad fueron colocolónicas o colorrectales, término-terminales y, el método más utilizado fue el mecánico (64,3%). Se realizaron sólo el 1,7% (22 casos) de estomas de protección, la mayoría se realizaron en la cirugía inicial y, únicamente en 3 de ellos se confeccionaron en la reintervención por fuga anastomótica.

| CARACTERÍSTICAS QUIRÚRGICAS             |   | n (%)        |
|---|---|--------------|
| TIEMPO OPERATORIO, minutos (media (DE)) |   | 151,1 (68,3) |
| TIPO DE CIRUGÍA                         | Urgente                                       | 295 (23,1)   |
|   | Programada                                    | 982 (76,9)   |
| ABORDAJE QUIRÚRGICO                     | Abierta                                       | 1145 (89,7)  |
|   | Laparoscopia                                  | 104 (8,1)    |
|   | Laparoscopia convertida                       | 28 (2,2)     |
| PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO                | Hemicolectomía Derecha                        | 483 (37,8)   |
|   | Hemicolectomía Izquierda                      | 91 (7,1)     |
|   | Resección Anterior Recto-sigma                | 440 (34,5)   |
|   | Hartmann                                      | 120 (9,4)    |
|   | Colectomía Segmentaria                        | 33 (2,6)     |
|   | Colectomía Subtotal                           | 63 (4,9)     |
|   | Colectomía Total                              | 47 (3,7)     |
| CIRUJANO                                | Cirujano Colorrectal                          | 1050 (82,2)  |
|   | Cirujano General                              | 227 (17,8)   |
| PERFIL DEL CIRUJANO                     | Cirujano Colorrectal                          | 970 (76)     |
|   | Cirujano General                              | 130 (10,2)   |
|   | Residente Tutorizado por Cirujano Colorrectal | 80 (6,3)     |
|   | Residente Tutorizado por Cirujano General     | 97 (7,6)     |
| LOCALMENTE AVANZADO                     |   | 364 (28,5)   |
| RESECCIÓN EXTENDIDA                     |   | 167 (13,1)   |
| ANASTOMOSIS                             |   | 1141 (89,4)  |
| TIPO ANASTOMOSIS (n=1141)*              | Ileocólica                                    | 479 (42)     |
|   | Colo-cólicas/Colo-rectal                      | 560 (49,1)   |
|   | Ileo-rectal                                   | 102 (8,9)    |
| CLASE ANASTOMOSIS (n=1141)*             | LL  | 403 (35,3)   |
|   | LT  | 61 (5,3)     |
|   | TL  | 56 (4,9)     |
|   | TT  | 621 (54,4)   |
| ANASTOMOSIS MANUAL-MECANICA (n=1141)*   | Manual  | 407 (35,7)   |
|   | Mecánica                                      | 734 (64,3)   |
| ESTOMA TERMINAL                         |   | 136 (10,6)   |
| ESTOMA DE PROTECCIÓN                    |   | 22 (1,7)     |

**Tabla 3.** Características quirúrgicas de la muestra.

*L-L: anastomosis latero-lateral; L-T: anastomosis latero-terminal; T-L: anastomosis termino-lateral; T-T: anastomosis termino-terminal.*

*\* Los porcentajes de las categorías del subgrupo se han expresado como el porcentaje de pacientes del total de casos a los que se les realizó una anastomosis (n=1141).*

En cuanto a los hallazgos del estudio anatomopatológico de las neoplasias resecadas (Tabla 4), destacamos que 1144 de los tumores (89,6%) fueron adenocarcinomas. Tras evaluar el grado de diferenciación tumoral, 67,7% de los tumores fueron clasificados como moderadamente diferenciados.

En la evaluación de los ganglios aislados (Tabla 4) en el análisis histopatológico, tras la codificación de los mismos según el límite de ganglios aislados para considerar una cirugía de calidad, observamos que en el 54,3% de las piezas se han aislado un número mayor de 12 adenopatías en el mesenterio.

Además, podemos objetivar que hubo un predominio de los tumores pT3 (62,7%) y pN0 (65,9%) según la clasificación TNM 5ª edición <sup>225,226</sup>. Tras la reclasificación de los tumores pT4 (209 casos) siguiendo la 7ª edición del TNM <sup>7</sup>, como se ha comentado anteriormente, observamos una distribución más o menos similar en cuanto a los tumores pT4a (47,8%) y pT4b (52,2%).

| HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS        |                | n (%)       |
|-------------------------------------|----------------|-------------|
| TIPO HISTOLÓGICO                    | Adenocarcinoma | 1144 (89,6) |
|                                     | Mucinoso       | 133 (10,4)  |
| GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL     | Bien           | 198 (15,5)  |
|                                     | Moderado       | 865 (67,7)  |
|                                     | Mal            | 65 (5,1)    |
|                                     | No consta      | 149 (11,7)  |
| TAMAÑO DE LA PIEZA, cm (media (DE)) |                | 31,7 (22,7) |
| MÁRGENES DE RESECCIÓN               | Libres         | 1270 (99,5) |
|                                     | Afectos        | 7 (0,5)     |
| GANGLIOS AISLADOS, n° (media (DE))  |                | 15,6 (11,8) |
| GANGLIOS AFECTOS, n° (media (DE))   |                | 1,2 (2,7)   |
| GANGLIOS AISLADOS CODIFICADOS       | < 12           | 528 (41,3)  |
|                                     | ≥ 12           | 694 (54,3)  |
|                                     | No evaluados   | 55 (4,3)    |
| INFILTRACIÓN                        | Vascular       | 244 (19,1)  |
|                                     | Linfática      | 228 (17,9)  |
|                                     | Perineural     | 214 (16,8)  |
| pT                                  | 1              | 104 (8,1)   |
|                                     | 2              | 163 (12,8)  |
|                                     | 3              | 801 (62,7)  |
|                                     | 4              | 209 (16,4)  |
| pT4 (n= 209)*                       | pT4a           | 100 (47,8)  |
|                                     | pT4b           | 109 (52,2)  |
| pN                                  | 0              | 842 (65,9)  |
|                                     | 1              | 308 (24,1)  |
|                                     | 2              | 127 (9,9)   |
| ESTADIO                             | I              | 244 (19,1)  |
|                                     | II             | 597 (46,8)  |
|                                     | III            | 436 (39,1)  |

**Tabla 4.** Características anatomopatológicas de las neoplasias.

*pT, pT4 y pN: resultado del estudio anatomopatológico de T, T4 y N.*

*\* Los porcentajes de las categorías del subgrupo se han expresado como el porcentaje de pacientes del total de casos pT4 (n=209).*

### 4.3. MORBIMORTALIDAD POSTOPERATORIA.

La morbilidad postoperatoria global a los 30 días fue del 34,5% (441pacientes), con una tasa de reintervención del 9,4% (120 pacientes) y de reingreso del 1,5% (19 pacientes). Las causas de la reintervención fueron 72 fugas anastomóticas, 17 evisceraciones, 11 abscesos intrabdominales, 8 complicaciones del estoma, 5 laparotomías exploradoras por íleo postoperatorio, 3 isquemias intestinales, 2 hemoperitoneos, 1 colecistitis, 1 iatrogenia de la vía urinaria.

La mortalidad postoperatoria global a los 30 días fue del 6,1% (78 pacientes) siendo el fallo multiórgánico la causa en 34 casos (2,7%). De estos 78 casos que fallecieron durante el postoperatorio, 43 se presentaron tras ser intervenidos de forma programada y 35 tras cirugía urgente, lo cual representa una tasa de exitus postoperatorio del 4,4% en los pacientes sometidos a cirugía electiva y del 11,9% en los intervenidos en urgencias.

La mediana (intercuartil 25-75) de estancia hospitalaria postoperatoria fue de 8 (6-12) días. En pacientes no complicados, la mediana de ingreso fue de 7 (6-9) día, mientras que en pacientes complicados la mediana de ingreso fue de 13 (9-19) días.

La tabla 5 recoge detalladamente la morbilidad quirúrgica (28,1%) y médica (14,7%) que presentaron los pacientes durante el postoperatorio inmediato. Cabe destacar la infección de herida quirúrgica como la complicación más frecuente (15,4%), seguida de la sepsis intrabdominal posoperatoria (9,9%), que engloba tanto las fugas anastomóticas como los abscesos intrabdominales.

La incidencia de FA global fue del 7,9% (91 pacientes del total de 1141 anastomosis realizadas), de las cuales el 84,7% (77 pacientes) fueron FA mayor requiriendo 72 pacientes (93,5%) reintervención quirúrgica como medida terapéutica y, solamente, en 5 pacientes (6,5%) se realizó un drenaje percutáneo. La tasa de FA en los pacientes intervenidos de forma programada fue del 6,6% (61 casos de los 923 a los que se les realizó anastomosis) y en los pacientes sometidos a cirugía de urgencia del 13,8%

(30 FA de los 218 pacientes a los que se les realizó una anastomosis).

Otro de los hallazgos fue que 329 pacientes precisaron transfusión perioperatoria de concentrados de hematíes, lo que representa el 25,8% de la muestra.

Al agrupar estas variables según la clasificación de Clavien-Dindo, observamos que el grueso de complicaciones se encuentran entre los grados I-II, no precisando tratamiento invasivo, seguidos del grado III.

| MORBILIDAD POSTOPERATORIA                       |  | n (%)         |
|---|--|---------------|
| <b>COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS</b>               | Global                                     | 359 (28,1)    |
|   | Infección herida                           | 191 (15,4)    |
|   | Evisceración                               | 33 (2,6)      |
|   | Hemorragia                                 | 14 (1,1)      |
|   | Hemoperitoneo                              | 7 (0,5)       |
|   | Complicaciones ostomía (n=158)             | 19 (12)       |
|   | Hemorragia anastomosis (n=1141)            | 10 (0,9)      |
|   | Isquemia intestinal                        | 4 (0,3)       |
|   | Iatrogenia vías urinarias                  | 4 (0,3)       |
|   | Sepsis intrabdominal PO (fugas + abscesos) | 126 (9,9)     |
|   | Fuga anastomótica (n=1141)                 | 91 (7,9)      |
|   | Menor*                                     | 14 (15,3)     |
|   | Mayor*                                     | 77 (84,7)     |
|   | Absceso intrabdominal                      | 35 (2,7)      |
| <b>MÉDICAS</b>                                  | Global                                     | 188 (14,7)    |
|   | Ileo postoperatorio                        | 52 (4,1)      |
|   | HDA  | 13 (1)        |
|   | Sepsis de origen incierto                  | 15 (1,2)      |
|   | Cardiovascular                             | 32 (2,5)      |
|   | Renal                                      | 19 (1,5)      |
|   | Respiratoria                               | 67 (5,2)      |
|   | TVP  | 1 (0,1)       |
| <b>CLAVIEN DINDO</b>                            | TEP  | 2 (0,2)       |
|   | No   | 833 (65,2)    |
|   | I  | 159 (12,5)    |
|   | II   | 71 (5,6)      |
|   | III  | 130 (10,2)    |
|   | IV   | 6 (0,5)       |
|   | V  | 78 (6,1)      |
| <b>TRANSFUSIÓN PERIOPERATORIA</b>               |  | 329 (25,8)    |
| <b>Nº CONCENTRADOS DE HEMATÍES (media (DE))</b> |  | 225,8 (487,4) |

**Tabla 5.** Morbimortalidad postoperatoria.

*PO: postoperatoria; HDA: Hemorragia digestiva alta; TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar.*

*\* Los porcentajes de las categorías del subgrupo se han expresado como el porcentaje de pacientes del total de casos a los que se les realizó una anastomosis (n=1141).*

#### 4.4. RESULTADOS ONCOLÓGICOS.

La mediana (intercuartil 25-75) de seguimiento del estudio fue de 66 (41-101) meses.

La mortalidad global, excluyendo los exitus postoperatorios, fue del 39,8% (508 pacientes). De éstos, 308 pacientes (60,6%) fallecieron por causas distintas al proceso neoplásico y el resto exitus estuvieron relacionados con el cáncer. Por tanto, la tasa de mortalidad relacionada con el cáncer del total de la muestra fue el 15,7%.

Se administró quimioterapia adyuvante en 439 pacientes (34,4%).

Durante el período de seguimiento, 247 (19,35%) de los pacientes presentaron una recidiva tumoral, de las cuales 81 (6,3%) eran recidivas locales y 166 (13%) eran recidivas sistémicas. La tasa actuarial de RL a los 5 años fue del 7% y de recidiva sistémica fue del 13,6%. Y a los 10 años, fue del 7,4% y del 15,3%, respectivamente. La tabla 6 muestra la distribución de la localización de la recidivas, tanto local como sistémica.

| RESULTADOS ONCOLÓGICOS    |                      | n (%)      |
|---------------------------|----------------------|------------|
| <b>RECIDIVA GLOBAL</b>    |                      | 247 (19,3) |
| <b>RECIDIVA LOCAL</b>     | Total                | 81 (6,3)   |
|                           | Línea de sutura      | 8 (0,6)    |
|                           | Locorregional        | 48 (3,7)   |
|                           | Carcinomatosis       | 25 (2)     |
| <b>RECIDIVA LOCAL</b>     | Colon Derecho        | 33 (2,6)   |
|                           | Colon Izquierdo      | 43 (3,3)   |
|                           | Colon transverso     | 5 (0,04)   |
| <b>RECIDIVA SISTÉMICA</b> | Total                | 166 (13)   |
|                           | Metástasis Hepática  | 92 (7,2)   |
|                           | Metástasis Pulmón    | 28 (2,2)   |
|                           | Otras Metástasis     | 12 (0,9)   |
|                           | Múltiples metástasis | 34 (2,7)   |

**Tabla 6.** Resultados oncológicos.

#### 4.4.1. Recidiva Local (RL).

En el análisis univariante para determinar las variables relacionadas con la recidiva local se obtuvieron los siguientes resultados recogidos en la Tabla 7. Así, observamos que las variables que se asociaron con el desarrollo de recidiva local durante el seguimiento obteniendo significación estadística ( $p < 0,05$ ) fueron: la obstrucción intestinal y la perforación en el momento del diagnóstico, los pacientes intervenidos de urgencia, los tumores localmente avanzados, la resección extendida, el tumor tipo mucinoso, los estadios pT y pN y las infiltraciones tumorales linfática, vascular y perineural (Tabla 7).

Las variables que demostraron ser factor de riesgo independiente de RL en el análisis multivariante fueron: la neoplasia en obstrucción en el momento del diagnóstico ( $p=0,04$ ; HR 1,83; IC95% 1,01 - 3,31), pT ( $p=0,001$ ; con un máximo en pT4 de HR 13,23; IC95% 1,64 - 106,64), el pN ( $p=0,02$ ; con un máximo en pN2 de HR 2,36; IC95% 1,20 - 4,54) (Tabla 8).

Así, destacamos que la tasa actuarial de RL a los 5 años fue del 15,3% en aquellos pacientes que presentaron obstrucción intestinal en el momento del diagnóstico, de hasta un 15,2% en los tumores pT4 y de hasta un 15,1% en aquellas neoplasias pN2 (Tabla 8). Las figuras 11, 12 y 13 representan las diferencias observadas en la obstrucción intestinal y los estadios pT y pN respecto a la RL.

| ESTUDIO UNIVARIANTE RECIDIVA LOCAL  |                  |                                 |          |                |        |
|-------------------------------------|------------------|---------------------------------|----------|----------------|--------|
|                                     |                  | n(%) /<br>media(DE)<br>(n=1277) | HR       | IC 95% para HR | p      |
| <b>SEXO</b>                         | Varón            | 650 (50,9)                      | 1        | -              | 0,09   |
|                                     | Mujer            | 627 (49,1)                      | 1,47     | 0,94 - 2,28    |        |
| <b>EDAD, años</b>                   |                  | 70,2 (11,4)                     | 0,99/año | 0,98 - 1,02    | 0,94   |
| <b>ASA</b>                          | I-II             | 549 (43)                        | 1        | -              | 0,12   |
|                                     | III-IV           | 483 (37,8)                      | 0,98     | 0,57 - 1,65    |        |
|                                     | No consta        | 245 (19,2)                      | 1,75     | 1,03 - 2,97    |        |
| <b>CEA</b>                          | ≤ 5 ng/ml        | 796 (62,3)                      | 1        | -              | 0,06   |
|                                     | > 5 ng/ml        | 301 (23,6)                      | 1,53     | 0,92 - 2,55    |        |
|                                     | No consta        | 180 (14,1)                      | 1,88     | 1,06 - 3,35    |        |
| <b>LOCALIZACIÓN</b>                 | Derecho          | 433 (33,9)                      | 1        | -              | 0,37   |
|                                     | Transverso       | 95 (7,4)                        | 0,69     | 0,27 - 1,77    |        |
|                                     | Izquierdo        | 749 (58,7)                      | 0,73     | 0,46 - 1,15    |        |
| <b>SINCRÓNICO</b>                   | No               | 1209 (94,7)                     | 1        | -              | 0,59   |
|                                     | Sí               | 68 (5,3)                        | 0,72     | 0,23 - 2,30    |        |
| <b>OBSTRUCCIÓN</b>                  | No               | 1047 (82)                       | 1        | -              | 0,003  |
|                                     | Sí               | 230 (18)                        | 2,09     | 1,29 - 3,40    |        |
| <b>PERFORACIÓN</b>                  | No               | 1166 (91,3)                     | 1        | -              | 0,001  |
|                                     | Sí               | 111 (8,7)                       | 2,63     | 1,48 - 4,68    |        |
| <b>ORIGEN</b>                       | Programada       | 982 (76,9)                      | 1        | -              | 0,008  |
|                                     | Urgencias        | 295 (23,1)                      | 1,87     | 1,17 - 2,98    |        |
| <b>LAPAROSCOPIA</b>                 | No               | 1145 (89,7)                     | 1        | -              | 0,51   |
|                                     | Sí               | 132 (10,3)                      | 0,70     | 0,35 - 1,67    |        |
| <b>TIEMPO OPERATORIO, minutos</b>   |                  | 151,1 (68,3)                    | 1,00/min | 0,99 - 1,00    | 0,40   |
| <b>CIRUJANO</b>                     | CCR              | 1050 (82,2)                     | 1        | -              | 0,1    |
|                                     | Cirujano General | 227 (17,8)                      | 1,53     | 0,91 - 2,60    |        |
| <b>LOCALMENTE AVANZADO</b>          | No               | 913 (71,5)                      | 1        | -              | <0,001 |
|                                     | Sí               | 364 (28,5)                      | 2,80     | 1,81 - 4,33    |        |
| <b>RESECCIÓN EXTENDIDA</b>          | No               | 1110 (86,9)                     | 1        | -              | 0,01   |
|                                     | Sí               | 167 (13,1)                      | 1,99     | 1,18 - 3,36    |        |
| <b>MUCINOSO</b>                     | No               | 1144 (89,6)                     | 1        | -              | 0,04   |
|                                     | Sí               | 133 (10,4)                      | 1,83     | 1,01 - 3,29    |        |
| <b>GRADO DIFERENCIACIÓN TUMORAL</b> | Bien             | 198 (15,5)                      | 1        | -              | 0,09   |
|                                     | Moderado         | 865 (67,7)                      | 0,85     | 0,46 - 1,56    |        |
|                                     | Mal              | 65 (5,1)                        | 2,18     | 0,90 - 5,26    |        |
|                                     | No consta        | 149 (11,7)                      | 1,12     | 0,50 - 2,49    |        |
| <b>pT</b>                           | 1                | 104 (8,1)                       | 1        | -              | <0,001 |
|                                     | 2                | 163 (12,8)                      | 0,68     | 0,04 - 10,90   |        |
|                                     | 3                | 801 (62,7)                      | 7,35     | 1,02 - 53,23   |        |
|                                     | 4                | 209 (16,4)                      | 18,20    | 2,48 - 133,65  |        |
| <b>pN</b>                           | 0                | 842 (65,9)                      | 1        | -              | <0,001 |
|                                     | 1                | 308 (24,1)                      | 2,46     | 1,51 - 4,02    |        |
|                                     | 2                | 127 (9,9)                       | 3,71     | 2,06 - 6,68    |        |
| <b>GANGLIOS AISLADOS</b>            | <12              | 528 (41,3)                      | 1        | -              | 0,51   |
|                                     | ≥12              | 694 (54,3)                      | 0,81     | 0,52 - 1,27    |        |
|                                     | No consta        | 55 (4,3)                        | 1,26     | 0,50 - 3,22    |        |
| <b>INFILTRACIÓN LINFÁTICA</b>       | No               | 1033 (80,9)                     | 1        | -              | 0,006  |
|                                     | Sí               | 244 (19,1)                      | 1,97     | 1,21 - 3,19    |        |
| <b>INFILTRACIÓN VASCULAR</b>        | No               | 1049 (82,1)                     | 1        | -              | 0,02   |
|                                     | Sí               | 228 (17,9)                      | 1,77     | 1,08 - 2,89    |        |
| <b>INFILTRACIÓN NEURAL</b>          | No               | 1063 (83,2)                     | 1        | -              | 0,008  |
|                                     | Sí               | 214 (16,8)                      | 1,95     | 1,19 - 3,18    |        |

**Tabla 7.** Análisis univariante de las variables asociadas con la RL.

ASA: American Society of Anesthesiologists; CEA: Antígeno carcinoembrionario; pT y pN: resultado del estudio anatomopatológico de T, N.

| ESTUDIO MULTIVARIANTE RECIDIVA LOCAL |                  |       |                |       |                           |
|--------------------------------------|------------------|-------|----------------|-------|---------------------------|
|                                      |                  | HR    | IC 95% para HR | p     | TASA ACTUARIAL 5 AÑOS (%) |
| SEXO                                 | H                | 1     | -              | 0,09  | 5,4                       |
|                                      | M                | 1,47  | 0,94 - 2,32    |       | 8,7                       |
| EDAD                                 |                  | 1,01  | 0,98 - 1,02    | 0,95  | -                         |
| ASA                                  | I-II             | 1     | -              | 0,07  | 6,3                       |
|                                      | III-IV           | 0,89  | 0,51 - 1,57    |       | 5,7                       |
| CEA                                  | ≤ 5 ng/ml        | 1     | -              | 0,59  | 5,8                       |
|                                      | > 5 ng/ml        | 1,18  | 0,70 - 2,01    |       | 8,6                       |
| LOCALIZACIÓN                         | Derecho          | 1     | -              | 0,84  | 8,8                       |
|                                      | Transverso       | 0,83  | 0,53 - 1,43    |       | 6,8                       |
|                                      | Izquierdo        | 0,87  | 0,31 - 2,20    |       | 6                         |
| OBSTRUCCIÓN                          | No               | 1     | -              | 0,04  | 5,9                       |
|                                      | Sí               | 1,83  | 1,01 - 3,31    |       | 15,3                      |
| PERFORACIÓN                          | No               | 1     | -              | 0,10  | 6,4                       |
|                                      | Sí               | 1,74  | 0,89 - 3,41    |       | 14,6                      |
| CIRUJANO                             | CCR              | 1     | -              | 0,06  | 6,5                       |
|                                      | Cirujano General | 1,81  | 0,96 - 3,40    |       | 10                        |
| RESECCIÓN EXTENDIDA                  | No               | 1     | -              | 0,74  | 6,3                       |
|                                      | Sí               | 0,89  | 0,46 - 1,72    |       | 11,6                      |
| MUCINOSO                             | No               | 1     | -              | 0,39  | 6,5                       |
|                                      | Sí               | 1,33  | 0,70 - 2,52    |       | 12,1                      |
| GRADO DIFERENCIACIÓN TUMORAL         | Bien             | 1     | -              | 0,07  | 7                         |
|                                      | Moderado         | 0,43  | 0,22 - 1,28    |       | 6,2                       |
|                                      | Mal              | 0,79  | 0,31 - 2,04    |       | 14                        |
| pT                                   | 1                | 1     | -              | 0,001 | 1                         |
|                                      | 2                | 0,70  | 0,04 - 11,43   |       | 0,7                       |
|                                      | 3                | 5,35  | 0,70 - 40,83   |       | 7,1                       |
|                                      | 4                | 13,23 | 1,64 - 106,64  |       | 15,2                      |
| pN                                   | 0                | 1     | -              | 0,02  | 5,4                       |
|                                      | 1                | 1,70  | 1,01 - 2,86    |       | 11,3                      |
|                                      | 2                | 2,36  | 1,22 - 4,54    |       | 15,1                      |
| INFILTRACIÓN LINFÁTICA               | No               | 1     | -              | 0,32  | 6                         |
|                                      | Sí               | 1,30  | 0,77 - 2,20    |       | 11,9                      |
| INFILTRACIÓN VASCULAR                | No               | 1     | -              | 0,75  | 6,3                       |
|                                      | Sí               | 1,12  | 0,56 - 2,23    |       | 10,3                      |
| INFILTRACIÓN NEURAL                  | No               | 1     | -              | 0,46  | 6,2                       |
|                                      | Sí               | 1,28  | 0,66 - 2,52    |       | 11,4                      |

**Tabla 8.** Análisis multivariante de las variables asociadas con la RL.

ASA: American Society of Anesthesiologists; CEA: Antígeno carcinoembrionario; pT y pN: resultado del estudio anatomopatológico de T, N.

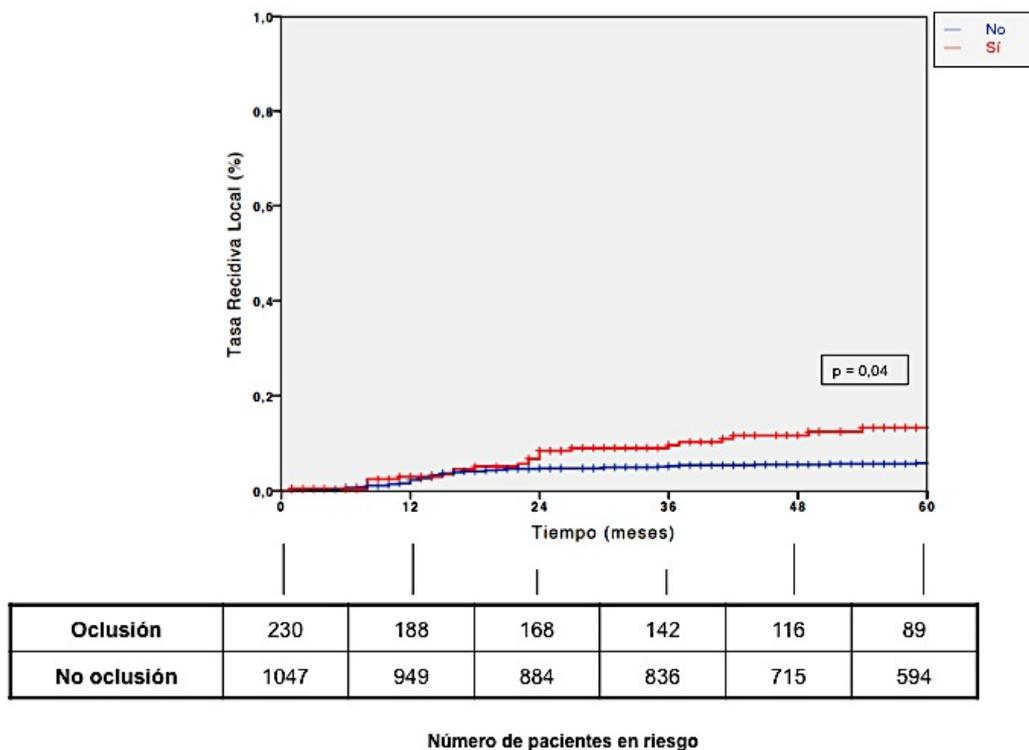


Figura 11. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de recidiva local según la presencia de clínica de obstrucción intestinal al diagnóstico.

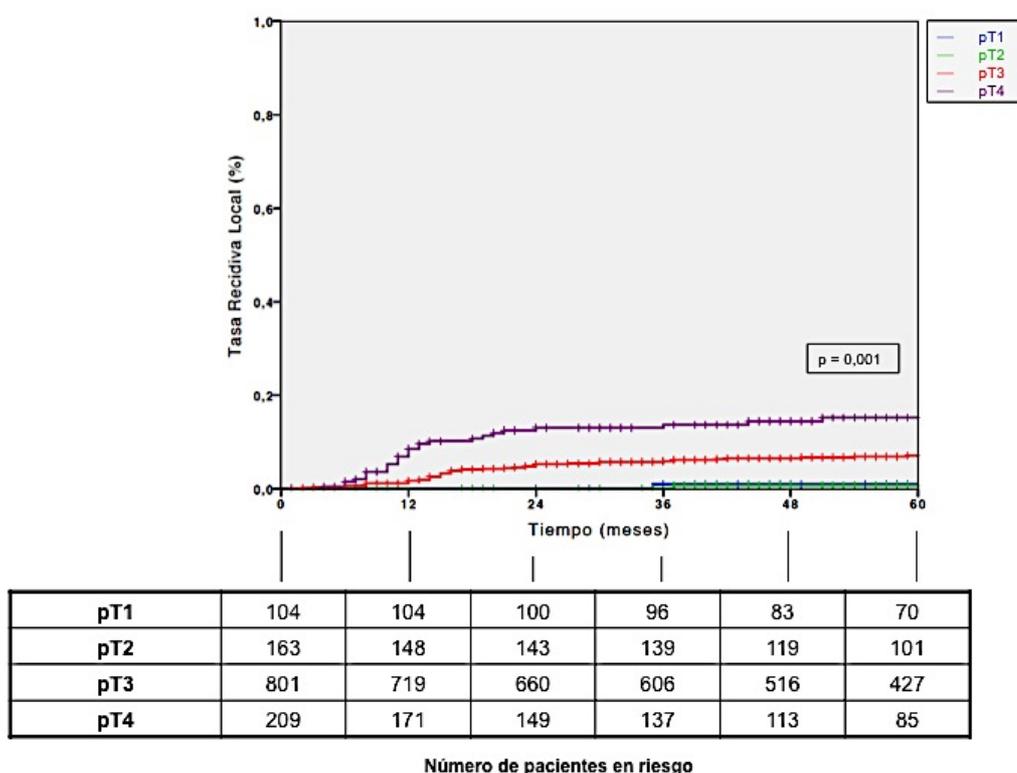
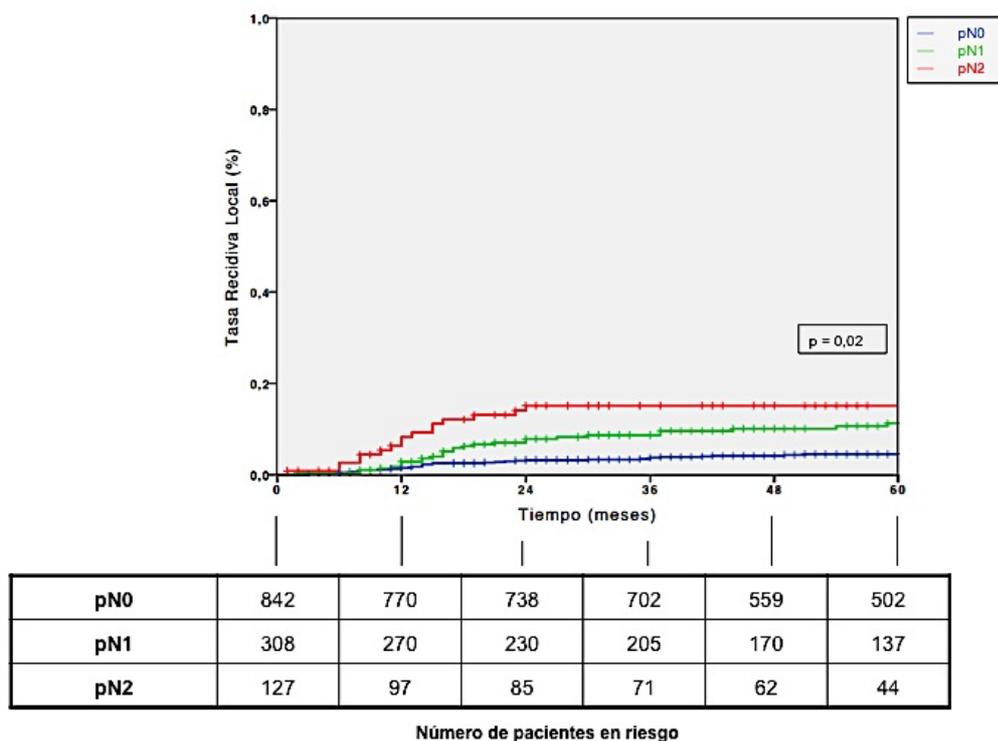


Figura 12. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de recidiva local según el estadio pT tumoral.

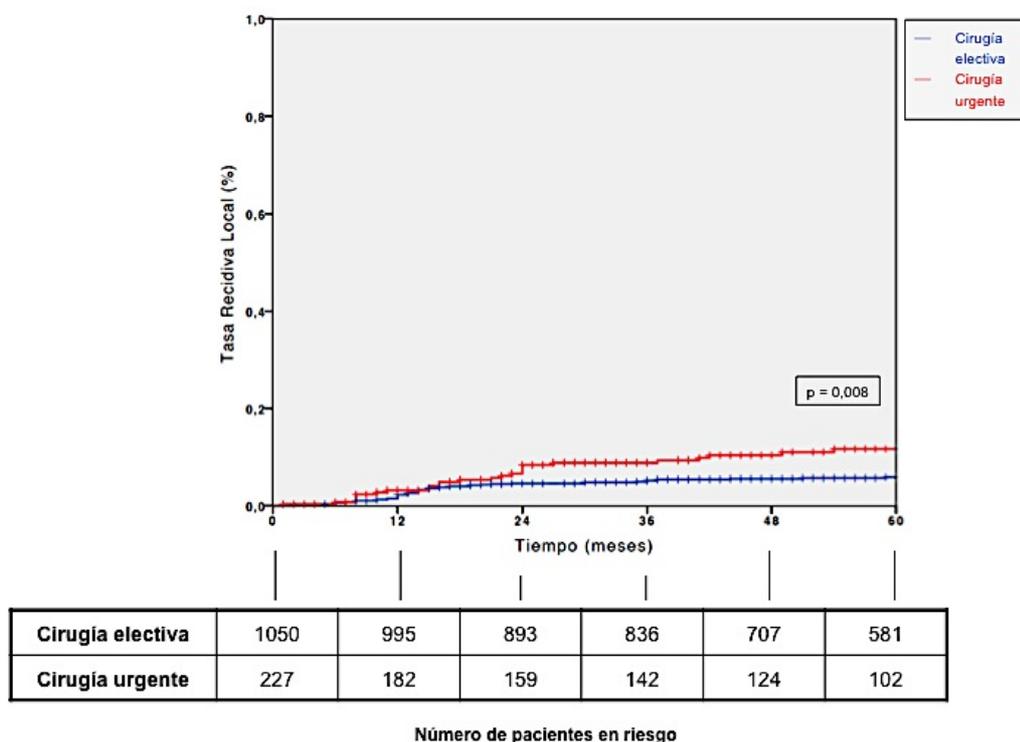


**Figura 13.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de recidiva local según el estadio pN del tumor.

Al comparar la tasa actuarial de RL a los 5 años según fuera la cirugía urgente o electiva observamos diferencias entre ambos grupos, siendo mayor en el grupo de cirugía urgente 11,6% frente a 5,9% en la cirugía programada ( $p=0,008$ ; HR 1,87; IC95% 1,17 - 2,98). De igual modo ocurre con la tasa actuarial de RL a los 10 años (Tabla 9 y Figura 14). Si distinguimos entre cirugía electiva y cirugía urgente y comparamos las diferentes localizaciones (colon derecho, transversal, izquierdo) en cada uno de los dos grupos, no observamos diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes localizaciones.

| TIPO CIRUGÍA | n   | n° RL | Tasa actuarial 5 años (%) | Tasa actuarial 10 años (%) | HR   | IC 95% para HR | p     |
|--------------|-----|-------|---------------------------|----------------------------|------|----------------|-------|
| Electiva     | 982 | 55    | 5,9                       | 6,3                        | 1    | -              | 0,008 |
| Urgente      | 295 | 26    | 11,6                      | 11,6                       | 1,87 | 1,17 - 2,98    |       |

**Tabla 9.** Análisis de RL en función de la cirugía urgente vs. electiva.



**Figura 14.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de recidiva local según cirugía programada vs. urgente.

Si profundizamos en el grupo de cirugía urgente, no objetivamos diferencias en las tasas actuariales de RL a los 5 años en los pacientes intervenidos por un cirujano colorrectal o por un cirujano general (Tabla 10).

| CIRUJANO RESPONSABLE DE LA CIRUGÍA DE URENCIAS | n (295) | n° RL | Tasa actuarial 5 años (%) | HR   | IC 95% para HR | p    |
|--|---------|-------|---------------------------|------|----------------|------|
| Cirujano Colorrectal                           | 128     | 13    | 13,3                      | 1    | -              | 0,65 |
| Cirujano General                               | 167     | 13    | 10,3                      | 0,84 | 0,39 - 1,81    |      |

**Tabla 10.** Análisis de RL en el grupo de cirugía urgente según cirujano responsable de la intervención.

#### 4.4.2. Supervivencia libre de enfermedad (SLE).

Las siguientes variables se asociaron con la SLE en el análisis univariante ( $p < 0,05$ ): CEA preoperatorio elevado  $> 5 \text{mcg/l}$ , la clínica de obstrucción intestinal y la perforación al diagnóstico, el cirujano responsable de la intervención (peor cuando el cirujano general es autor de la resección), la cirugía de urgencia, los tumores localmente avanzados, la resección extendida, los tumores clasificados como pobremente diferenciados, los estadios pT y pN y la infiltración tumoral linfática, vascular y perineural (Tabla 11).

En la tabla 12, observamos que las variables que se resultaron ser factor independiente de SLE en el análisis multivariante fueron: la obstrucción intestinal secundaria a la neoplasia ( $p < 0,001$ ; HR 2,26; IC95% 1,63 - 3,13), el factor cirujano ( $p = 0,02$ ; siendo mayor para el cirujano general con HR 1,56; IC95% 1,08 - 2,26), pT ( $p < 0,001$ ; con un máximo en pT4 de HR 9,42; IC95% 2,80 - 31,70), el pN ( $p < 0,001$ ; con un máximo en pN2 de HR 3,66; IC95% 2,51 - 5,32).

La tasa actuarial de SLE a los 5 años fue del 79,8%. La diferencia de la tasa actuarial de SLE a los 5 años para las distintas variables puede observarse en la Tabla 12 y en las Figuras 15-18.

| ESTUDIO UNIVARIANTE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD |                  |                                 |          |                |        |
|---|------------------|---------------------------------|----------|----------------|--------|
|   |                  | n(%) /<br>media(DE)<br>(n=1277) | HR       | IC 95% para HR | p      |
| <b>SEXO</b>   | Varón            | 650 (50,9)                      | 1        | -              | 0,93   |
|   | Mujer            | 627 (49,1)                      | 0,99     | 0,77 - 1,27    |        |
| <b>EDAD, años</b>                                     |                  | 70,2 (11,4)                     | 0,99/año | 0,98 - 1,00    | 0,14   |
| <b>ASA</b>  | I-II             | 549 (43)                        | 1        | -              | 0,44   |
|   | III-IV           | 483 (37,8)                      | 1,04     | 0,78 - 1,38    |        |
|   | No consta        | 245 (19,2)                      | 1,23     | 0,89 - 1,70    |        |
| <b>CEA</b>  | ≤ 5 ng/ml        | 796 (62,3)                      | 1        | -              | 0,002  |
|   | > 5 ng/ml        | 301 (23,6)                      | 1,47     | 1,10 - 1,97    |        |
|   | No consta        | 180 (14,1)                      | 1,72     | 1,22 - 2,41    |        |
| <b>LOCALIZACIÓN</b>                                   | Derecho          | 433 (33,9)                      | 1        | -              | 0,57   |
|   | Transverso       | 95 (7,4)                        | 0,74     | 0,42 - 1,31    |        |
|   | Izquierdo        | 749 (58,7)                      | 0,99     | 0,76 - 1,29    |        |
| <b>SINCRÓNICO</b>                                     | No               | 1209 (94,7)                     | 1        | -              | 0,65   |
|   | Sí               | 68 (5,3)                        | 0,87     | 0,47 - 1,59    |        |
| <b>OBSTRUCCIÓN</b>                                    | No               | 1047 (82)                       | 1        | -              | <0,001 |
|   | Sí               | 230 (18)                        | 2,43     | 1,86 - 3,20    |        |
| <b>PERFORACIÓN</b>                                    | No               | 1166 (91,3)                     | 1        | -              | 0,013  |
|   | Sí               | 111 (8,7)                       | 1,65     | 1,11 - 2,44    |        |
| <b>ORIGEN</b>   | Programada       | 982 (76,9)                      | 1        | -              | <0,001 |
|   | Urgencias        | 295 (23,1)                      | 0,47     | 0,36 - 0,62    |        |
| <b>LAPAROSCOPIA</b>                                   | No               | 1145 (89,7)                     | 1        | -              | 0,07   |
|   | Sí               | 132 (10,3)                      | 0,64     | 0,40 - 1,04    |        |
| <b>TIEMPO OPERATORIO, minutos</b>                     |                  | 151,1 (68,3)                    | 1,00/min | 1,00 - 1,01    | 0,11   |
| <b>CIRUJANO</b>                                       | CCR              | 1050 (82,2)                     | 1        | -              | 0,005  |
|   | Cirujano General | 227 (17,8)                      | 1,54     | 1,14 - 2,08    |        |
| <b>LOCALMENTE AVANZADO</b>                            | No               | 913 (71,5)                      | 1        | -              | <0,001 |
|   | Sí               | 364 (28,5)                      | 1,85     | 1,43 - 2,39    |        |
| <b>RESECCIÓN EXTENDIDA</b>                            | No               | 1110 (86,9)                     | 1        | -              | 0,009  |
|   | Sí               | 167 (13,1)                      | 1,54     | 1,11 - 2,14    |        |
| <b>MUCINOSO</b>                                       | No               | 1144 (89,6)                     | 1        | -              | 0,81   |
|   | Sí               | 133 (10,4)                      | 1,05     | 0,69 - 1,59    |        |
| <b>GRADO DIFERENCIACIÓN TUMORAL</b>                   | Bien             | 198 (15,5)                      | 1        | -              | 0,01   |
|   | Moderado         | 865 (67,7)                      | 1,43     | 0,97 - 2,12    |        |
|   | Mal              | 65 (5,1)                        | 2,52     | 1,41 - 4,50    |        |
|   | No consta        | 149 (11,7)                      | 1,08     | 0,63 - 1,87    |        |
| <b>pT</b>   | 1                | 104 (8,1)                       | 1        | -              | <0,001 |
|   | 2                | 163 (12,8)                      | 2,29     | 0,63 - 8,32    |        |
|   | 3                | 801 (62,7)                      | 8,63     | 2,75 - 27,03   |        |
|   | 4                | 209 (16,4)                      | 15,35    | 4,82 - 48,78   |        |
| <b>pN</b>   | 0                | 842 (65,9)                      | 1        | -              | <0,001 |
|   | 1                | 308 (24,1)                      | 3,01     | 2,27 - 3,99    |        |
|   | 2                | 127 (9,9)                       | 5,02     | 3,61 - 6,99    |        |
| <b>GANGLIOS AISLADOS</b>                              | <12              | 528 (41,3)                      | 1        | -              | 0,94   |
|   | >=12             | 694 (54,3)                      | 0,96     | 0,74 - 1,25    |        |
|   | No consta        | 55 (4,3)                        | 1,03     | 0,57 - 1,88    |        |
| <b>INFILTRACIÓN LINFÁTICA</b>                         | No               | 1033 (80,9)                     | 1        | -              | <0,001 |
|   | Sí               | 244 (19,1)                      | 1,89     | 1,43 - 2,52    |        |
| <b>INFILTRACIÓN VASCULAR</b>                          | No               | 1049 (82,1)                     | 1        | -              | <0,001 |
|   | Sí               | 228 (17,9)                      | 1,90     | 1,44 - 2,52    |        |
| <b>INFILTRACIÓN NEURAL</b>                            | No               | 1063 (83,2)                     | 1        | -              | <0,001 |
|   | Sí               | 214 (16,8)                      | 1,82     | 1,36 - 2,43    |        |

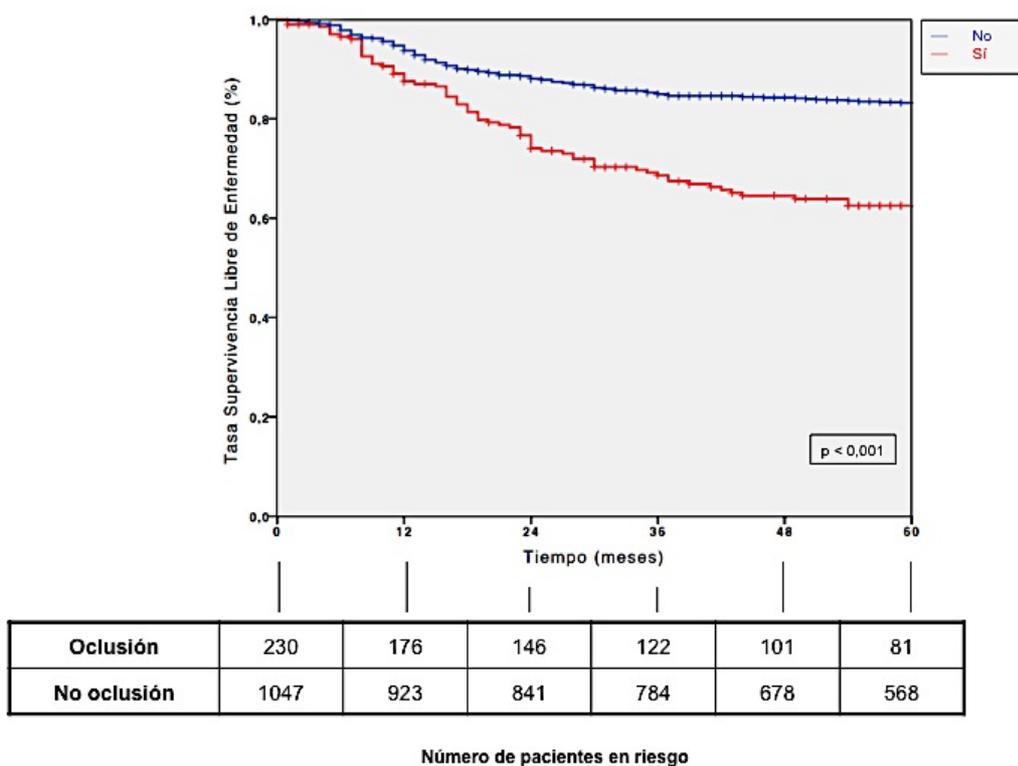
**Tabla 11.** Análisis univariante de las variables asociadas con la SLE.

ASA: American Society of Anesthesiologists; CEA: Antígeno carcinoembrionario; pT y pN: resultado del estudio anatomopatológico de T, N.

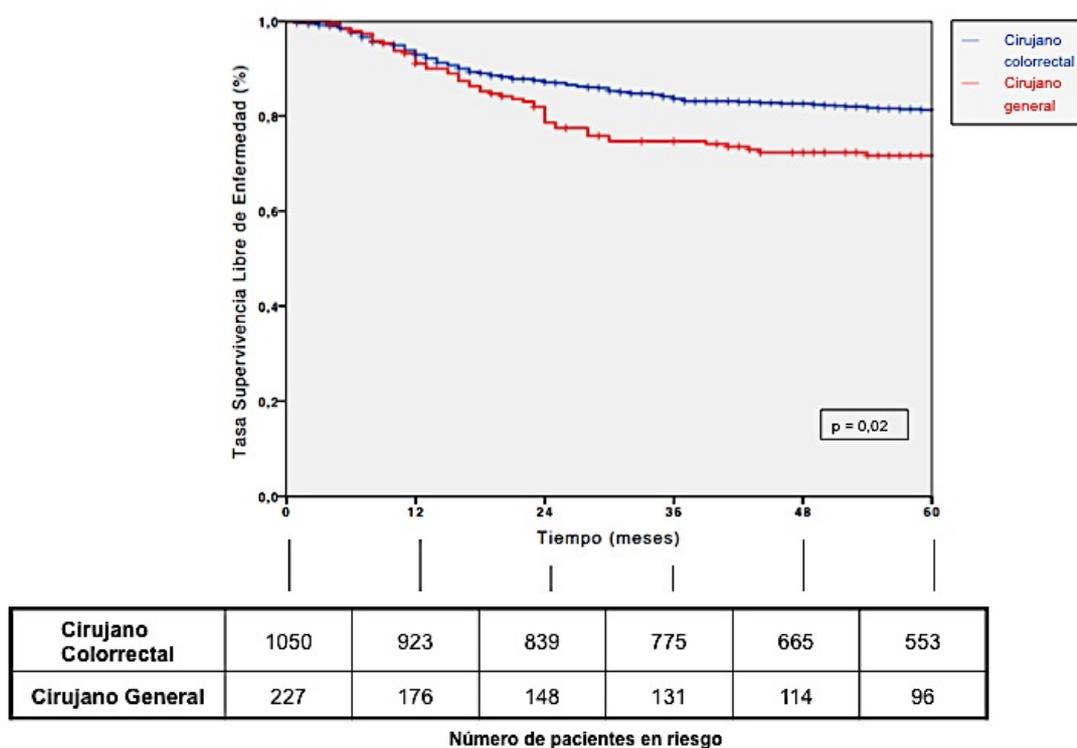
| ESTUDIO MULTIVARIANTE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD |                  |      |                |        |                           |
|---|------------------|------|----------------|--------|---------------------------|
|   |                  | HR   | IC 95% para HR | p      | TASA ACTUARIAL 5 AÑOS (%) |
| SEXO  | H                | 1    | -              | 0,93   | 79,7                      |
|   | M                | 1,01 | 0,78 - 1,30    |        | 79,8                      |
| EDAD  |                  | 0,99 | 0,98 - 1,00    | 0,21   | -                         |
| ASA   | I-II             | 1    | -              | 0,82   | 80,8                      |
|   | III-IV           | 1,01 | 0,74 - 1,37    |        | 80,2                      |
| CEA   | ≤ 5 ng/ml        | 1    | -              | 0,34   | 82,9                      |
|   | > 5 ng/ml        | 1,14 | 0,84 - 1,55    |        | 76                        |
| LOCALIZACIÓN  | Derecho          | 1    | -              | 0,73   | 78,6                      |
|   | Transverso       | 0,87 | 0,49 - 1,56    |        | 83,8                      |
|   | Izquierdo        | 1,07 | 0,80 - 1,42    |        | 80                        |
| OBSTRUCCIÓN   | No               | 1    | -              | <0,001 | 83,2                      |
|   | Sí               | 2,13 | 1,52 - 2,98    |        | 62,5                      |
| PERFORACIÓN   | No               | 1    | -              | 0,21   | 80,6                      |
|   | Sí               | 1,33 | 0,85 - 2,09    |        | 70,1                      |
| CIRUJANO  | CCR              | 1    | -              | 0,02   | 81,3                      |
|   | Cirujano General | 1,56 | 1,08 - 2,26    |        | 71,7                      |
| RESECCIÓN EXTENDIDA                                     | No               | 1    | -              | 0,40   | 81                        |
|   | Sí               | 0,84 | 0,57 - 1,25    |        | 71,7                      |
| MUCINOSO  | No               | 1    | -              | 0,82   | 80                        |
|   | Sí               | 0,95 | 0,62 - 1,46    |        | 77,6                      |
| GRADO DIFERENCIACIÓN TUMORAL                            | Bien             | 1    | -              | 0,14   | 85,2                      |
|   | Moderado         | 0,73 | 0,48 - 1,10    |        | 78,9                      |
|   | Mal              | 1,23 | 0,61 - 2,07    |        | 66,8                      |
| pT  | 1                | 1    | -              | <0,001 | 97,9                      |
|   | 2                | 2,11 | 0,57 - 7,76    |        | 93,9                      |
|   | 3                | 5,25 | 1,62 - 16,98   |        | 78,5                      |
|   | 4                | 9,42 | 2,80 - 31,70   |        | 63,7                      |
| pN  | 0                | 1    | -              | <0,001 | 88,2                      |
|   | 1                | 2,33 | 1,72 - 3,15    |        | 66,9                      |
|   | 2                | 3,66 | 2,51 - 5,32    |        | 51,6                      |
| INFILTRACIÓN LINFÁTICA                                  | No               | 1    | -              | 0,55   | 82,1                      |
|   | Sí               | 1,10 | 0,81 - 1,50    |        | 68,8                      |
| INFILTRACIÓN VASCULAR                                   | No               | 1    | -              | 0,51   | 82,3                      |
|   | Sí               | 1,14 | 0,76 - 1,69    |        | 68,8                      |
| INFILTRACIÓN NEURAL                                     | No               | 1    | -              | 0,64   | 82                        |
|   | Sí               | 0,91 | 0,61 - 1,35    |        | 69,1                      |

**Tabla 12.** Análisis multivariante de las variables asociadas con la SLE.

ASA: American Society of Anesthesiologists; CEA: Antígeno carcinoembrionario; pT y pN: resultado del estudio anatomopatológico de T, N.



**Figura 15.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad según la presencia de clínica de obstrucción intestinal al diagnóstico.



**Figura 16.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad según el cirujano responsable.

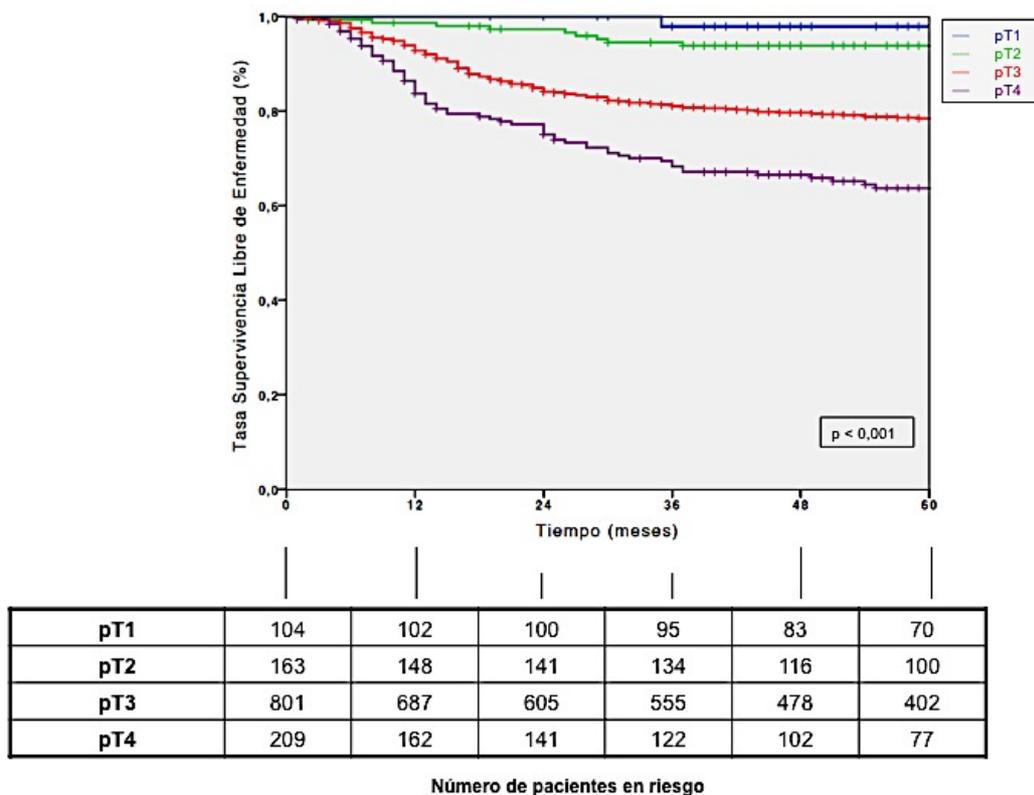


Figura 17. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad según el estadio pT tumoral.

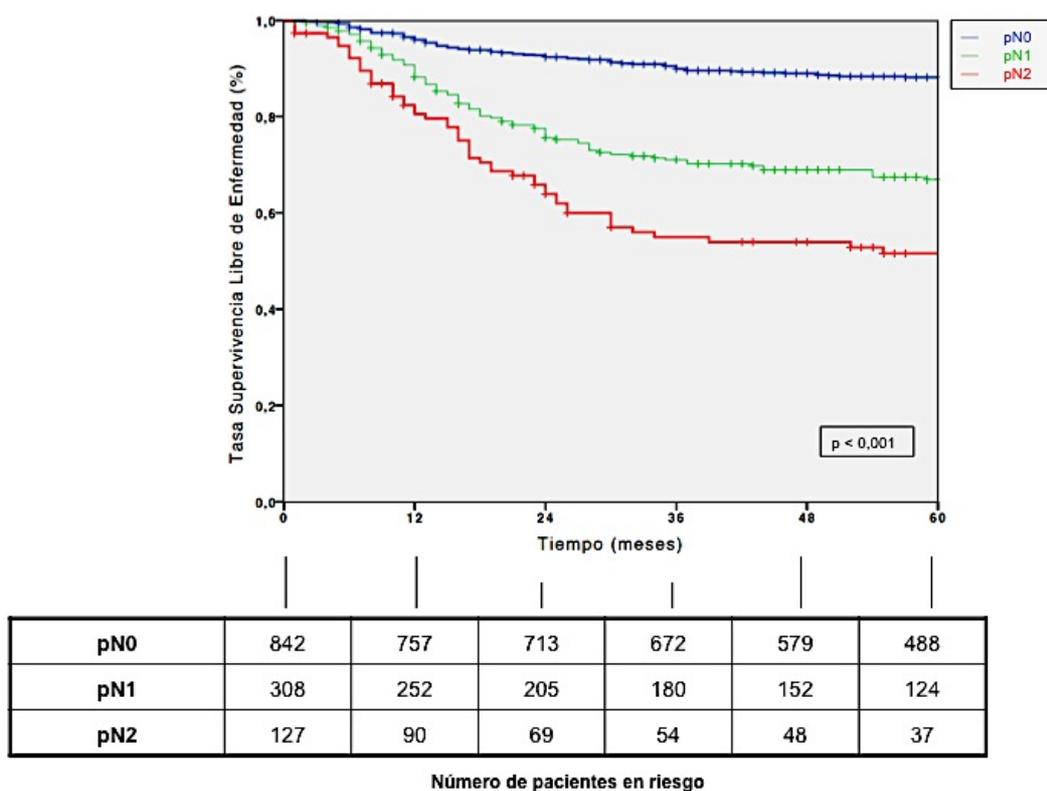


Figura 18. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad según el estadio pN del tumor.

#### 4.4.3. Supervivencia específica de cáncer (SEC).

Como resultado del estudio univariante las variables que obtuvieron un resultados estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ) y, por tanto, se relacionaron con la SEC fueron: el índice ASA elevado III-IV, CEA preoperatorio patológico ( $> 5 \text{mcg/l}$ ), la presencia de obstrucción intestinal y la perforación al diagnóstico, la cirugía de urgencia, el cirujano responsable de la intervención (empeora cuando la realiza un cirujano general), los tumores localmente avanzados, los estadios pT y pN y la infiltración tumoral linfática, vascular y perineural (Tabla 13).

Las variables que demostraron ser factores de riesgo independientes de SEC en el análisis multivariante fueron: la neoplasia en obstrucción en el momento del diagnóstico ( $p < 0,001$ ; HR 2,24; IC95% 1,54 - 3,25), la perforación tumoral en el momento del diagnóstico inicial del cáncer ( $p = 0,05$ ; HR 1,64; IC95% 1,00 - 2,68), el factor cirujano ( $p = 0,04$ ; siendo mayor el riesgo en el cirujano general con HR 1,52; IC95% 1,02 - 2,27), pT ( $p < 0,001$ ; con un máximo en pT4 de HR 9,46; IC95% 2,18 - 41,10), el pN ( $p < 0,001$ ; con un máximo en pN2 de HR 4,06; IC95% 2,67 - 6,17) (Tabla 14).

La tasa actuarial de SEC a los 5 años fue del 85,1%. Las diferentes tasas actuariales de SEC a los 5 años para las distintas variables se muestran en la Tabla 14 y en las Figuras 19-23.

| ESTUDIO UNIVARIANTE SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA POR CÁNCER |                  |                              |          |                |        |
|---|------------------|------------------------------|----------|----------------|--------|
|   |                  | n(%) / media(DE)<br>(n=1277) | HR       | IC 95% para HR | p      |
| <b>SEXO</b>   | Varón            | 650 (50,9)                   | 1        | -              | 0,85   |
|   | Mujer            | 627 (49,1)                   | 0,97     | 0,74 - 1,28    |        |
| <b>EDAD, años</b>                                       |                  | 70,2 (11,4)                  | 1,01/año | 0,99 - 1,02    | 0,22   |
| <b>ASA</b>  | I-II             | 549 (43)                     | 1        | -              | 0,03   |
|   | III-IV           | 483 (37,8)                   | 1,48     | 1,06 - 2,05    |        |
|   | No consta        | 245 (19,2)                   | 1,80     | 1,27 - 2,56    |        |
| <b>CEA</b>  | ≤ 5 ng/ml        | 796 (62,3)                   | 1        | -              | 0,004  |
|   | > 5 ng/ml        | 301 (23,6)                   | 1,51     | 1,10 - 2,08    |        |
|   | No consta        | 180 (14,1)                   | 1,72     | 1,77 - 2,53    |        |
| <b>LOCALIZACIÓN</b>                                     | Derecho          | 433 (33,9)                   | 1        | -              | 0,26   |
|   | Transverso       | 95 (7,4)                     | 0,60     | 0,31 - 1,17    |        |
|   | Izquierdo        | 749 (58,7)                   | 0,85     | 0,64 - 1,14    |        |
| <b>SINCRÓNICO</b>                                       | No               | 1209 (94,7)                  | 1        | -              | 0,82   |
|   | Sí               | 68 (5,3)                     | 1,07     | 0,58 - 1,97    |        |
| <b>OBSTRUCCIÓN</b>                                      | No               | 1047 (82)                    | 1        | -              | <0,001 |
|   | Sí               | 230 (18)                     | 2,74     | 2,03 - 3,68    |        |
| <b>PERFORACIÓN</b>                                      | No               | 1166 (91,3)                  | 1        | -              | 0,007  |
|   | Sí               | 111 (8,7)                    | 1,80     | 1,17 - 2,76    |        |
| <b>ORIGEN</b>   | Programada       | 982 (76,9)                   | 1        | -              | <0,001 |
|   | Urgencias        | 295 (23,1)                   | 2,46     | 1,85 - 3,28    |        |
| <b>LAPAROSCOPIA</b>                                     | No               | 1145 (89,7)                  | 1        | -              | 0,14   |
|   | Sí               | 132 (10,3)                   | 0,65     | 0,37 - 1,14    |        |
| <b>TIEMPO OPERATORIO, minutos</b>                       |                  | 151,1 (68,3)                 | 1,00/min | 0,99 - 1,01    | 0,70   |
| <b>CIRUJANO</b>   | CCR              | 1050 (82,2)                  | 1        | -              | 0,001  |
|   | Cirujano General | 227 (17,8)                   | 1,70     | 1,23 - 2,36    |        |
| <b>LOCALMENTE AVANZADO</b>                              | No               | 913 (71,5)                   | 1        | -              | <0,001 |
|   | Sí               | 364 (28,5)                   | 1,99     | 1,50 - 2,64    |        |
| <b>RESECCIÓN EXTENDIDA</b>                              | No               | 1110 (86,9)                  | 1        | -              | 0,13   |
|   | Sí               | 167 (13,1)                   | 1,31     | 0,89 - 1,93    |        |
| <b>MUCINOSO</b>   | No               | 1144 (89,6)                  | 1        | -              | 0,87   |
|   | Sí               | 133 (10,4)                   | 1,04     | 0,65 - 1,65    |        |
| <b>GRADO DIFERENCIACIÓN TUMORAL</b>                     | Bien             | 198 (15,5)                   | 1        | -              | 0,09   |
|   | Moderado         | 865 (67,7)                   | 1,40     | 0,91 - 2,15    |        |
|   | Mal              | 65 (5,1)                     | 2,22     | 1,15 - 4,30    |        |
|   | No consta        | 149 (11,7)                   | 1,12     | 0,61 - 2,05    |        |
| <b>pT</b>   | 1                | 104 (8,1)                    | 1        | -              | <0,001 |
|   | 2                | 163 (12,8)                   | 2,71     | 0,58 - 12,77   |        |
|   | 3                | 801 (62,7)                   | 10,04    | 2,48 - 40,57   |        |
|   | 4                | 209 (16,4)                   | 18,40    | 4,48 - 75,41   |        |
|   |                  |                              |          |                |        |
| <b>pN</b>   | 0                | 842 (65,9)                   | 1        | -              | <0,001 |
|   | 1                | 308 (24,1)                   | 3,71     | 2,68 - 5,01    |        |
|   | 2                | 127 (9,9)                    | 5,45     | 3,79 - 7,95    |        |
| <b>GANGLIOS AISLADOS</b>                                | <12              | 528 (41,3)                   | 1        | -              | 0,06   |
|   | >=12             | 694 (54,3)                   | 0,73     | 0,55 - 0,98    |        |
|   | No consta        | 55 (4,3)                     | 1,18     | 0,66 - 2,10    |        |
| <b>INFILTRACIÓN LINFÁTICA</b>                           | No               | 1033 (80,9)                  | 1        | -              | <0,001 |
|   | Sí               | 244 (19,1)                   | 1,80     | 1,30 - 2,48    |        |
| <b>INFILTRACIÓN VASCULAR</b>                            | No               | 1049 (82,1)                  | 1        | -              | <0,001 |
|   | Sí               | 228 (17,9)                   | 2,22     | 1,63 - 3,02    |        |
| <b>INFILTRACIÓN NEURAL</b>                              | No               | 1063 (83,2)                  | 1        | -              | <0,001 |
|   | Sí               | 214 (16,8)                   | 1,90     | 1,38 - 2,63    |        |

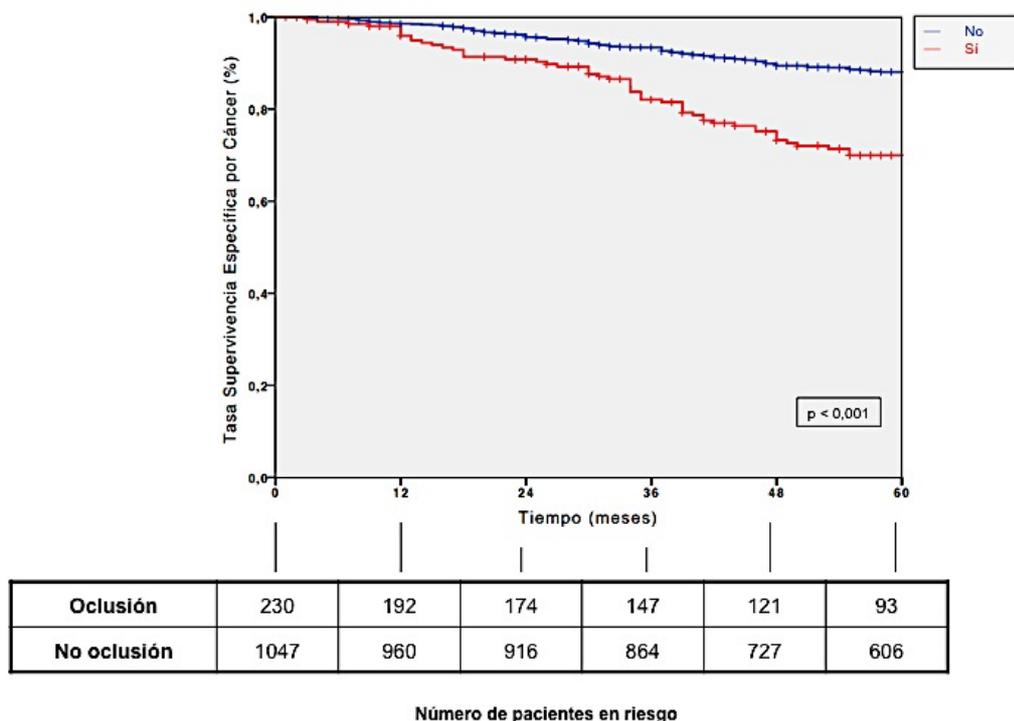
**Tabla 13.** Análisis univariante de las variables asociadas con la SEC.

ASA: American Society of Anesthesiologists; CEA: Antígeno carcinoembrionario; pT y pN: resultado del estudio anatomopatológico de T, N.

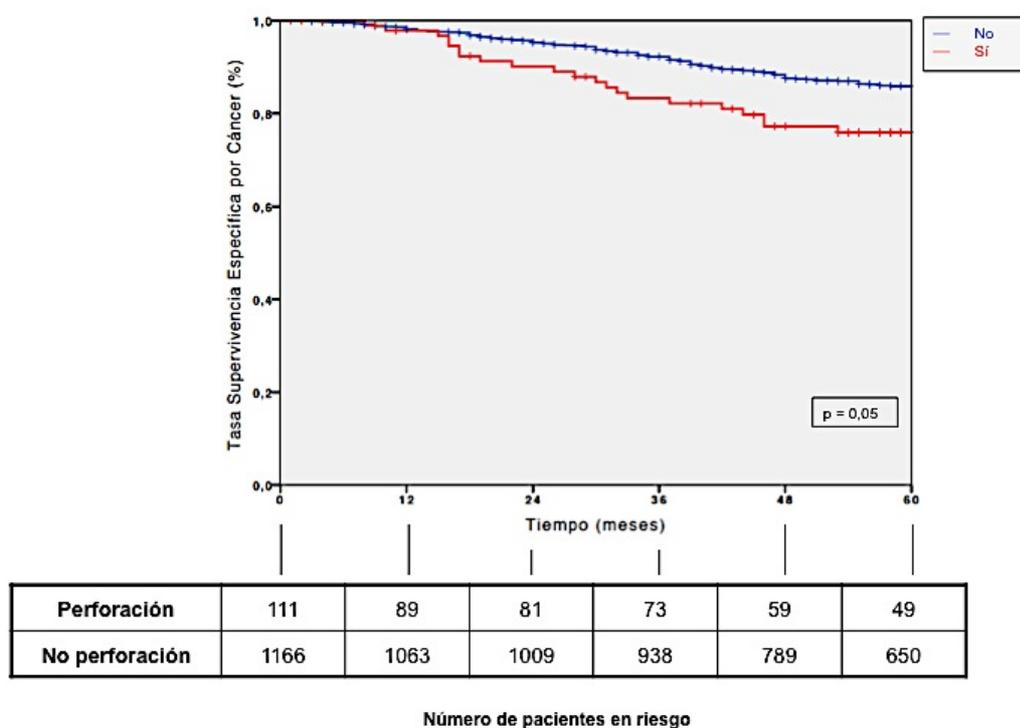
| ESTUDIO MULTIVARIANTE SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA POR CÁNCER |                  |      |                |        |                           |
|---|------------------|------|----------------|--------|---------------------------|
|   |                  | HR   | IC 95% para HR | p      | TASA ACTUARIAL 5 AÑOS (%) |
| SEXO  | H                | 1    | -              | 0,84   | 85,4                      |
|   | M                | 0,97 | 0,73 - 1,29    |        | 84,8                      |
| EDAD  |                  | 1,01 | 0,99 - 1,02    | 0,29   | -                         |
| ASA   | I-II             | 1    | -              | 0,06   | 88,3                      |
|   | III-IV           | 1,31 | 0,92 - 1,86    |        | 83,9                      |
| CEA   | ≤ 5 ng/ml        | 1    | -              | 0,49   | 87,7                      |
|   | > 5 ng/ml        | 1,20 | 0,86 - 1,67    |        | 81,1                      |
| LOCALIZACIÓN  | Derecho          | 1    | -              | 0,74   | 82,6                      |
|   | Transverso       | 0,78 | 0,39 - 1,54    |        | 89,3                      |
|   | Izquierdo        | 0,93 | 0,68 - 1,26    |        | 86                        |
| OBSTRUCCIÓN   | No               | 1    | -              | <0,001 | 88                        |
|   | Sí               | 2,24 | 1,54 - 3,25    |        | 69,6                      |
| PERFORACIÓN   | No               | 1    | -              | 0,05   | 85,7                      |
|   | Sí               | 1,64 | 1,00 - 2,68    |        | 75,9                      |
| CIRUJANO  | CCR              | 1    | -              | 0,04   | 86,4                      |
|   | Cirujano General | 1,52 | 1,02 - 2,27    |        | 77,5                      |
| RESECCIÓN EXTENDIDA                                       | No               | 1    | -              | 0,15   | 85,6                      |
|   | Sí               | 0,71 | 0,44 - 1,13    |        | 81,9                      |
| MUCINOSO  | No               | 1    | -              | 0,65   | 85,4                      |
|   | Sí               | 0,89 | 0,55 - 1,45    |        | 82,3                      |
| GRADO DIFERENCIACIÓN TUMORAL                              | Bien             | 1    | -              | 0,42   | 88,1                      |
|   | Moderado         | 0,68 | 0,43 - 1,08    |        | 84,6                      |
|   | Mal              | 0,80 | 0,40 - 1,59    |        | 74                        |
| pT  | 1                | 1    | -              | <0,001 | 100                       |
|   | 2                | 2,33 | 0,49 - 11,09   |        | 95,5                      |
|   | 3                | 5,25 | 1,26 - 21,92   |        | 84                        |
|   | 4                | 9,46 | 2,18 - 41,10   |        | 72,1                      |
| pN  | 0                | 1    | -              | <0,001 | 92,1                      |
|   | 1                | 2,79 | 1,99 - 3,90    |        | 73,6                      |
|   | 2                | 4,06 | 2,67 - 6,17    |        | 61,6                      |
| INFILTRACIÓN LINFÁTICA                                    | No               | 1    | -              | 0,99   | 86,7                      |
|   | Sí               | 0,99 | 0,70 - 1,41    |        | 76,5                      |
| INFILTRACIÓN VASCULAR                                     | No               | 1    | -              | 0,09   | 87,5                      |
|   | Sí               | 1,46 | 0,94 - 2,26    |        | 73,6                      |
| INFILTRACIÓN NEURAL                                       | No               | 1    | -              | 0,42   | 86,6                      |
|   | Sí               | 0,83 | 0,53 - 1,30    |        | 76,4                      |

**Tabla 14.** Análisis multivariante de las variables asociadas con la SEC.

ASA: American Society of Anesthesiologists; CEA: Antígeno carcinoembrionario; pT y pN: resultado del estudio anatomopatológico de T, N.



**Figura 19.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de supervivencia específica de cáncer según la presencia de clínica de obstrucción intestinal al diagnóstico.



**Figura 20.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de supervivencia específica de cáncer según la presencia de clínica de perforación intestinal al diagnóstico.

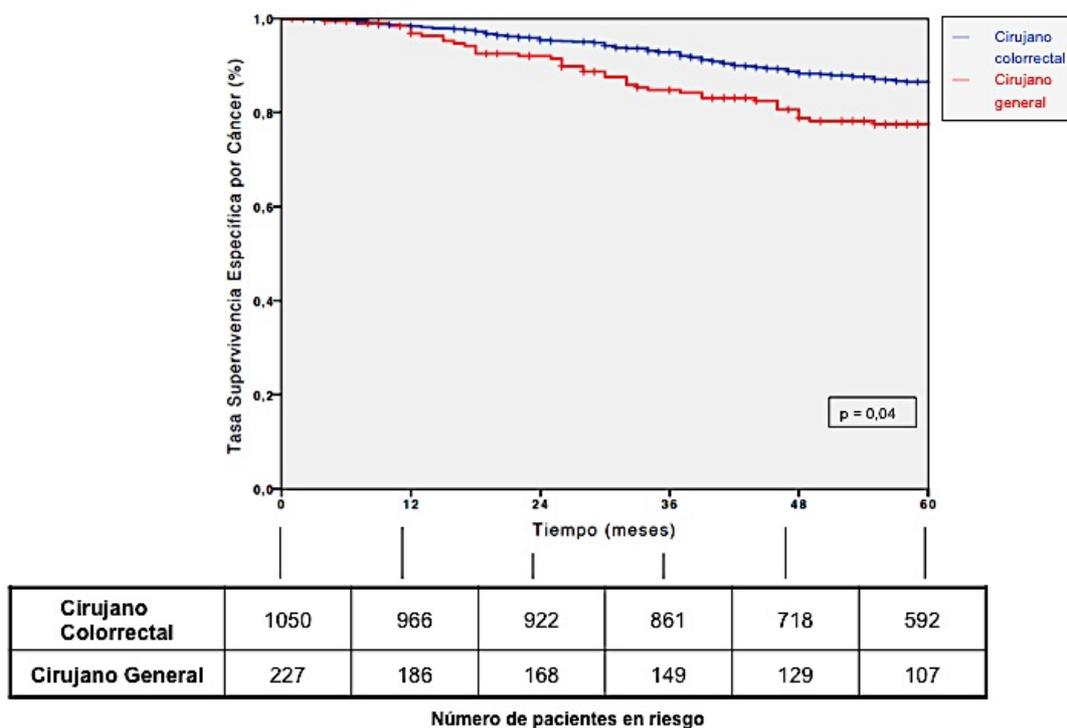


Figura 21. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de supervivencia específica de cáncer según el cirujano responsable.

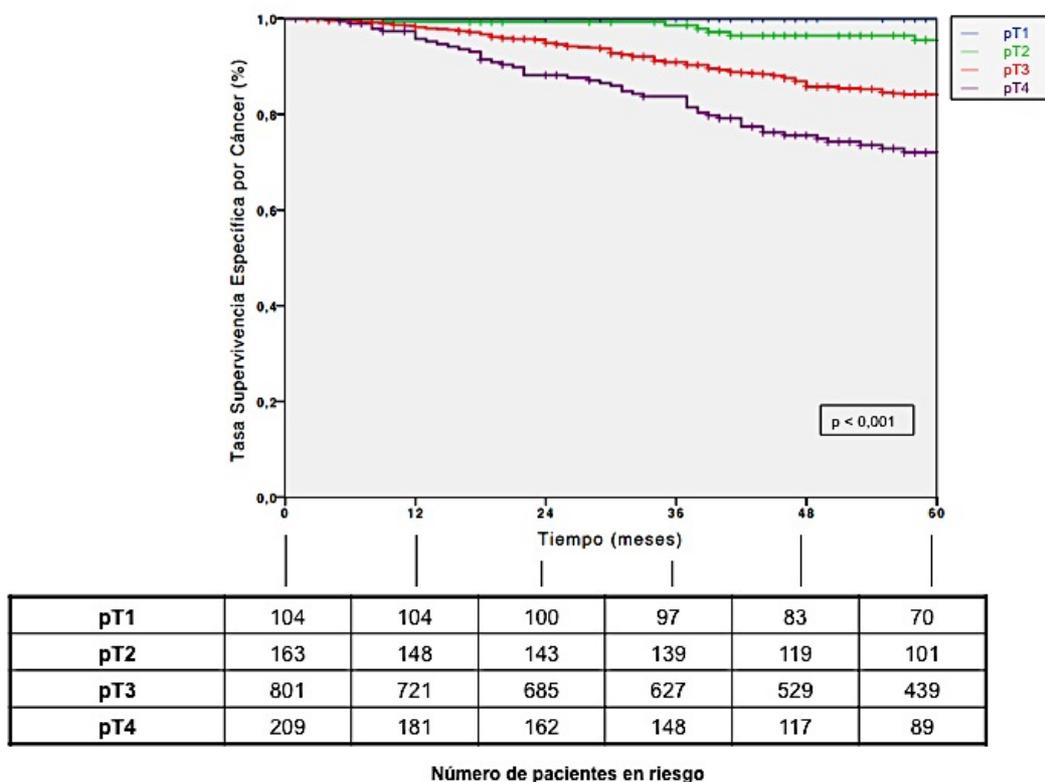
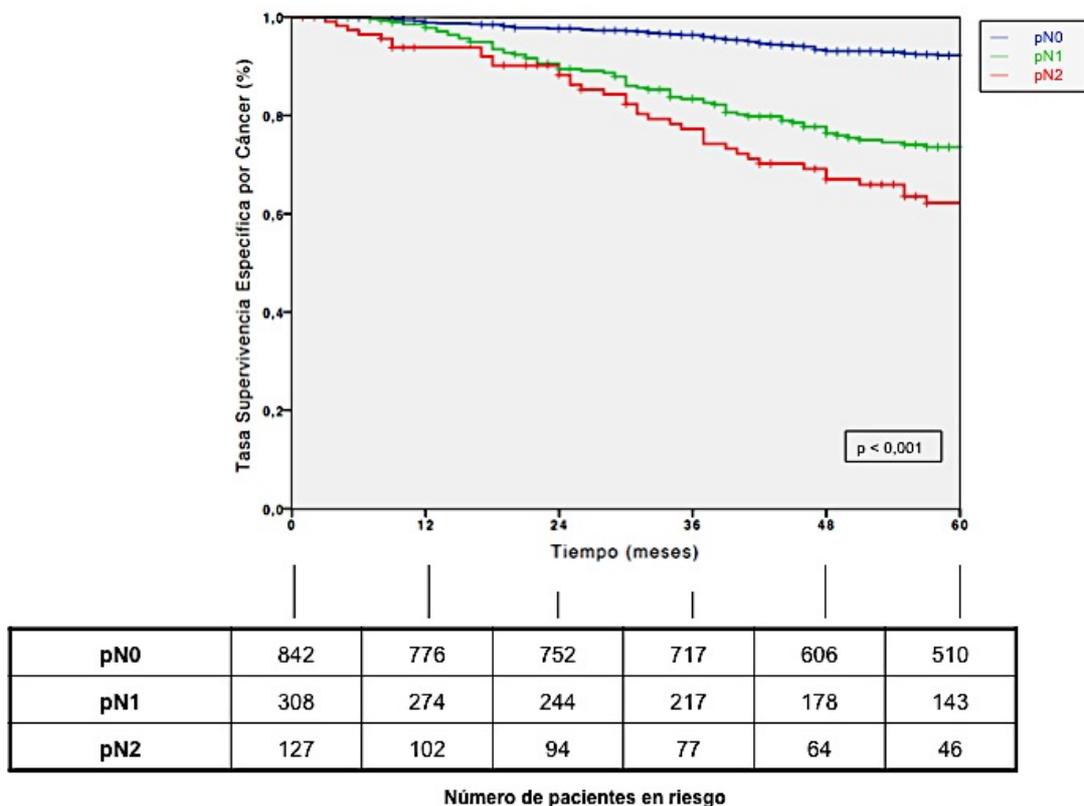


Figura 22. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de supervivencia específica de cáncer según el estadio pT tumoral.



**Figura 23.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de supervivencia específica de cáncer según el estadio pN del tumor.

#### 4.4.4. Impacto pronóstico de los estadios pT3, pT4a y pT4b en los resultados oncológicos.

Tras la selección de la muestra el subgrupo de pacientes que presentaba una neoplasia estadiada como pT3, pT4a y pT4b (7ª edición TNM AJCC), se incluyeron en este estudio 1010 pacientes.

Se analizó el impacto de estos tumores en: la RL, la SLE, la SEC y, selectivamente, en la carcinomatosis peritoneal (CP).

El 79,3% (n=801) de los pacientes fueron pT3, el 9,9% (n=100) pT4a, y el 10,8% (n=109) pT4b. Se objetivó que el 50,7% de la muestra fueron varones con una edad media de 70,3 años (DE 11,7). Al diagnóstico, el 22% de los pacientes presentaron obstrucción y el 10,5% perforación. Se realizó cirugía electiva en el 72,2% y resección extendida en el 15,6%. El 41,5% recibió tratamiento oncológico adyuvante.

Con una mediana de seguimiento de 62 (38-100) meses, se obtuvo una tasa global de recidiva 23,2% (234 pacientes), siendo la tasa de RL del 7,8% (de las cuales el 2,4% fue en forma de carcinomatosis peritoneal) y de recidiva sistémica del 15,3%. Las tasas actuariales de RL a los 5 años en este grupo de pacientes fue del 8,8%, de carcinomatosis peritoneal del 19% y de recidiva sistémica del 16,3%.

Las variables que mostraron ser factor de riesgo independiente de RL en el análisis multivariante fueron: la neoplasia en obstrucción en el momento del diagnóstico (p=0,05; HR 1,82; IC95% 1,01 - 3,29), pT (p=0,008; con un mayor

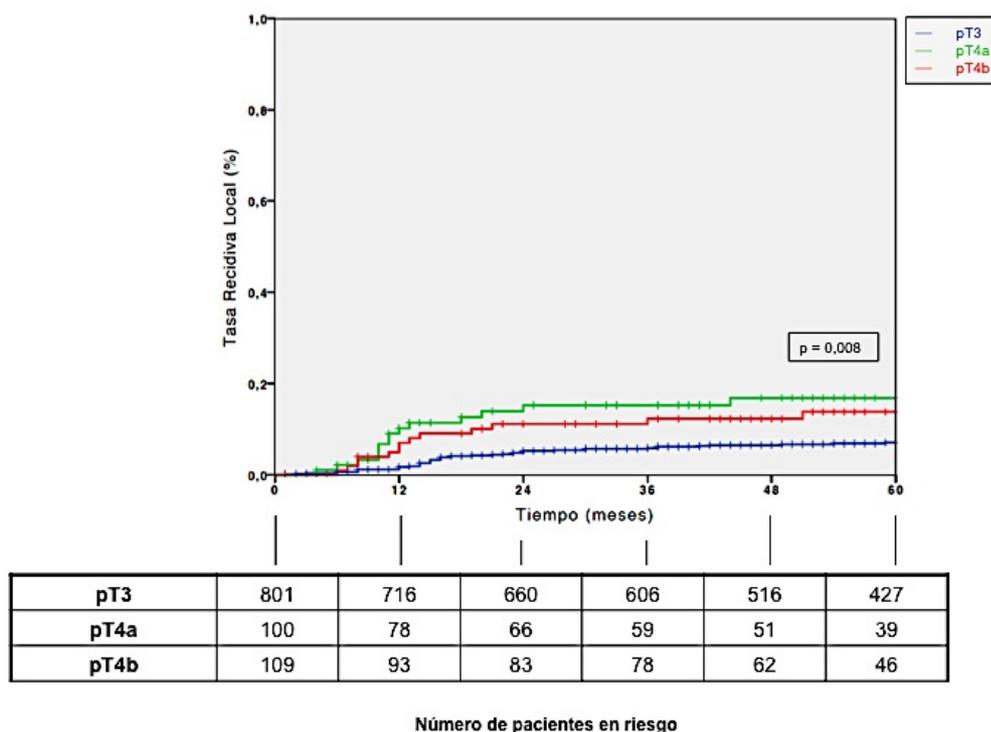
riesgo en el subgrupo pT4a de HR 2,70; IC95% 1,40 - 5,18), el pN (p=0,02; con un máximo en pN2 de HR 2,37; IC95% 1,23 - 4,58) (Tabla 15).

Cabe señalar la tasa actuarial de RL a los 5 años de los estadios pT, siendo mayor en los tumores pT4a que es del 16,9%. (Tabla 15), como se puede observar en la Figura 24.

| ESTUDIO MULTIVARIANTE RECIDIVA LOCAL |                  |          |                |       |                           |
|--------------------------------------|------------------|----------|----------------|-------|---------------------------|
|                                      |                  | HR       | IC 95% para HR | p     | TASA ACTUARIAL 5 AÑOS (%) |
| SEXO                                 | Varón            | 1        | -              | 0,08  | 6,7                       |
|                                      | Mujer            | 1,50     | 0,94 - 2,36    |       | 10,8                      |
| EDAD                                 |                  | 1,00/año | 0,98 - 1,02    | 0,97  | -                         |
| ASA                                  | I-II             | 1        | -              | 0,10  | 8,1                       |
|                                      | III-IV           | 0,92     | 0,52 - 1,63    |       | 7,4                       |
| CEA                                  | ≤ 5 ng/ml        | 1        | -              | 0,54  | 7,5                       |
|                                      | > 5 ng/ml        | 1,21     | 0,71 - 2,07    |       | 9,9                       |
| LOCALIZACIÓN                         | Derecho          | 1        | -              | 0,96  | 10,3                      |
|                                      | Transverso       | 0,89     | 0,33 - 2,38    |       | 8                         |
|                                      | Izquierdo        | 0,94     | 0,57 - 1,57    |       | 7,9                       |
| OBSTRUCCIÓN                          | No               | 1        | -              | 0,05  | 7,6                       |
|                                      | Sí               | 1,82     | 1,01 - 3,29    |       | 13,8                      |
| PERFORACIÓN                          | No               | 1        | -              | 0,11  | 8,1                       |
|                                      | Sí               | 1,72     | 0,88 - 3,37    |       | 14,9                      |
| CIRUJANO                             | CCR              | 1        | -              | 0,07  | 8,1                       |
|                                      | Cirujano General | 1,81     | 0,96 - 3,43    |       | 10,5                      |
| RESECCIÓN EXTENDIDA                  | No               | 1        | -              | 0,77  | 8,1                       |
|                                      | Sí               | 1,17     | 0,40 - 3,37    |       | 12,3                      |
| MUCINOSO                             | No               | 1        | -              | 0,33  | 8,2                       |
|                                      | Sí               | 1,37     | 0,72 - 2,61    |       | 13,3                      |
| GRADO DIFERENCIACIÓN TUMORAL         | Bien             | 1        | -              | 0,06  | 11,4                      |
|                                      | Moderado         | 0,43     | 0,22 - 0,83    |       | 7,2                       |
|                                      | Mal              | 0,79     | 0,30 - 2,05    |       | 15,1                      |
| pT                                   | 3                | 1        | -              | 0,008 | 7,1                       |
|                                      | 4a               | 2,70     | 1,40 - 5,18    |       | 16,9                      |
|                                      | 4b               | 1,82     | 0,57 - 5,98    |       | 13,8                      |
| pN                                   | 0                | 1        | -              | 0,02  | 6                         |
|                                      | 1                | 1,73     | 1,02 - 2,91    |       | 12,2                      |
|                                      | 2                | 2,37     | 1,23 - 4,58    |       | 15,3                      |
| INFILTRACIÓN LINFÁTICA               | No               | 1        | -              | 0,33  | 7,7                       |
|                                      | Sí               | 1,30     | 0,77 - 2,20    |       | 12,7                      |
| INFILTRACIÓN VASCULAR                | No               | 1        | -              | 0,76  | 8,1                       |
|                                      | Sí               | 1,11     | 0,55 - 2,41    |       | 11,1                      |
| INFILTRACIÓN NEURAL                  | No               | 1        | -              | 0,52  | 8                         |
|                                      | Sí               | 1,25     | 0,63 - 2,46    |       | 11,8                      |

**Tabla 15.** Análisis multivariante de las variables asociadas con la RL en el subgrupo de pacientes T3, T4a y T4b (n=1010).

ASA: American Society of Anesthesiologists; CEA: Antígeno carcinoembrionario; pT y pN: resultado del estudio anatomopatológico de T, N.



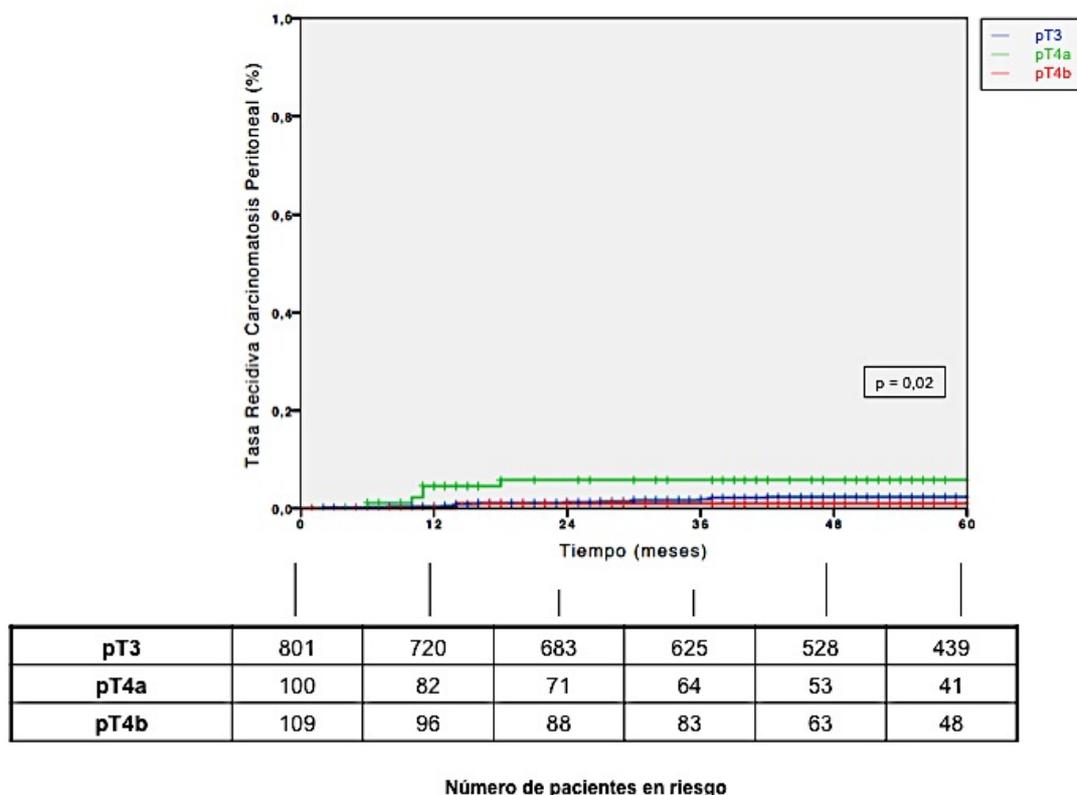
**Figura 24.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de recidiva local en el subgrupo de pacientes con tumores pT3, pT4a y pT4b.

En el subanálisis de recidiva de carcinomatosis peritoneal, se evidenció que los factores de riesgo independiente fueron: la localización de la neoplasia ( $p=0,03$ ; siendo de mayor riesgo los tumores localizados en el colon transversal HR 1,63; IC95% 0,42 - 6,37), el factor cirujano ( $p=0,01$ ; siendo mayor en el cirujano general con HR 5,27; IC95% 1,41 - 19,70), pT ( $p=0,02$ ; con un mayor riesgo en pT4a de HR 4,87; IC95% 1,56 - 15,17), la infiltración linfática tumoral ( $p=0,02$ ; HR 2,92; IC95% 1,19 - 7,17) y la infiltración vascular tumoral ( $p=0,03$ ; HR 3,24; IC95% 1,10 - 9,57) (Tabla16).

Podemos destacar la tasa la tasa actuarial de recidiva tipo carcinomatosis a los 5 años de los tumores pT4a que es del 5,8% (Tabla 16) y se puede observar la diferencia entre los tumores pT3, pT4a y pT4b en la Figura 25.

| ESTUDIO MULTIVARIANTE RECIDIVA LOCAL TIPO CARCINOMATOSIS |                  |          |                |      |                           |
|--|------------------|----------|----------------|------|---------------------------|
|  |                  | HR       | IC 95% para HR | p    | TASA ACTUARIAL 5 AÑOS (%) |
| SEXO   | Varón            | 1        | -              | 0,33 | 1,9                       |
|  | Mujer            | 1,53     | 0,64 - 3,65    |      | 3,2                       |
| EDAD   |                  | 0,99/año | 0,95 - 1,03    | 0,62 | -                         |
| ASA  | I-II             | 1        | -              | 0,41 | 2,1                       |
|  | III-IV           | 1,67     | 0,60 - 4,62    |      | 2,6                       |
| CEA  | ≤ 5 ng/ml        | 1        | -              | 0,56 | 2,1                       |
|  | > 5 ng/ml        | 0,90     | 0,31 - 2,60    |      | 2,7                       |
| LOCALIZACIÓN   | Derecho          | 1        | -              | 0,03 | 4,3                       |
|  | Transverso       | 1,63     | 0,42 - 6,37    |      | 4,4                       |
|  | Izquierdo        | 0,33     | 0,13 - 0,88    |      | 1,2                       |
| OBSTRUCCIÓN  | No               | 1        | -              | 0,07 | 2                         |
|  | Sí               | 2,72     | 0,93 - 7,97    |      | 4,8                       |
| PERFORACIÓN  | No               | 1        | -              | 0,10 | 2,3                       |
|  | Sí               | 2,86     | 0,81 - 10,14   |      | 3,4                       |
| CIRUJANO   | CCR              | 1        | -              | 0,01 | 2,1                       |
|  | Cirujano General | 5,27     | 1,41 - 19,70   |      | 2,3                       |
| RESECCIÓN EXTENDIDA                                      | No               | 1        | -              | 0,99 | 2,2                       |
|  | Sí               | 0,99     | 0,19 - 5,15    |      | 2,6                       |
| MUCINOSO   | No               | 1        | -              | 0,15 | 2,2                       |
|  | Sí               | 2,23     | 0,74 - 6,71    |      | 5,4                       |
| GRADO DIFERENCIACIÓN TUMORAL                             | Bien             | 1        | -              | 0,83 | 2                         |
|  | Moderado         | 0,57     | 0,15 - 2,16    |      | 2,2                       |
|  | Mal              | 0,61     | 0,10 - 3,47    |      | 6,2                       |
| pT   | 3                | 1        | -              | 0,02 | 2,3                       |
|  | 4a               | 4,87     | 1,56 - 15,17   |      | 5,8                       |
|  | 4b               | 0,92     | 0,11 - 7,38    |      | 1,1                       |
| pN   | 0                | 1        | -              | 0,07 | 1,1                       |
|  | 1                | 2,91     | 1,06 - 7,94    |      | 4,3                       |
|  | 2                | 3,40     | 1,02 - 11,30   |      | 5,8                       |
| INFILTRACIÓN LINFÁTICA                                   | No               | 1        | -              | 0,02 | 1,5                       |
|  | Sí               | 2,92     | 1,19 - 7,17    |      | 6,4                       |
| INFILTRACIÓN VASCULAR                                    | No               | 1        | -              | 0,03 | 1,5                       |
|  | Sí               | 3,24     | 1,10 - 9,57    |      | 6,5                       |
| INFILTRACIÓN NEURAL                                      | No               | 1        | -              | 0,67 | 1,7                       |
|  | Sí               | 1,30     | 0,45 - 3,78    |      | 3,6                       |

**Tabla 16.** Análisis multivariante de las variables asociadas con la RL tipo carcinomatosis en el subgrupo de pacientes T3, T4a y T4b (n=1010).  
 ASA: American Society of Anesthesiologists; CEA: Antígeno carcinoembrionario; pT y pN: resultado del estudio anatomopatológico de T, N.



**Figura 25.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de recidiva tipo carcinomatosis en el subgrupo de pacientes con tumores pT3, pT4a y pT4b.

Al analizar la SLE, objetivamos que las variables que se resultaron ser factor independiente de SLE en el análisis multivariante fueron: la obstrucción intestinal secundaria a la neoplasia ( $p < 0,001$ ; HR 2,10; IC95% 1,48 - 2,95), el cirujano general como responsable de la intervención quirúrgica ( $p = 0,02$ ; HR 1,55; IC95% 1,06 - 2,25), pT ( $p = 0,006$ ; obteniendo un resultado significativamente peor aquellos tumores pT4a de HR 1,77; IC95% 1,18 - 2,66), el pN ( $p < 0,001$ ; con un máximo en pN2 de HR 3,83; IC95% 2,62 - 5,58) (Tabla17).

Cabe señalar que en el subgrupo de pacientes con estadio pT3, pT4a y pT4b obtienen una tasa actuarial de supervivencia libre de enfermedad a los 5

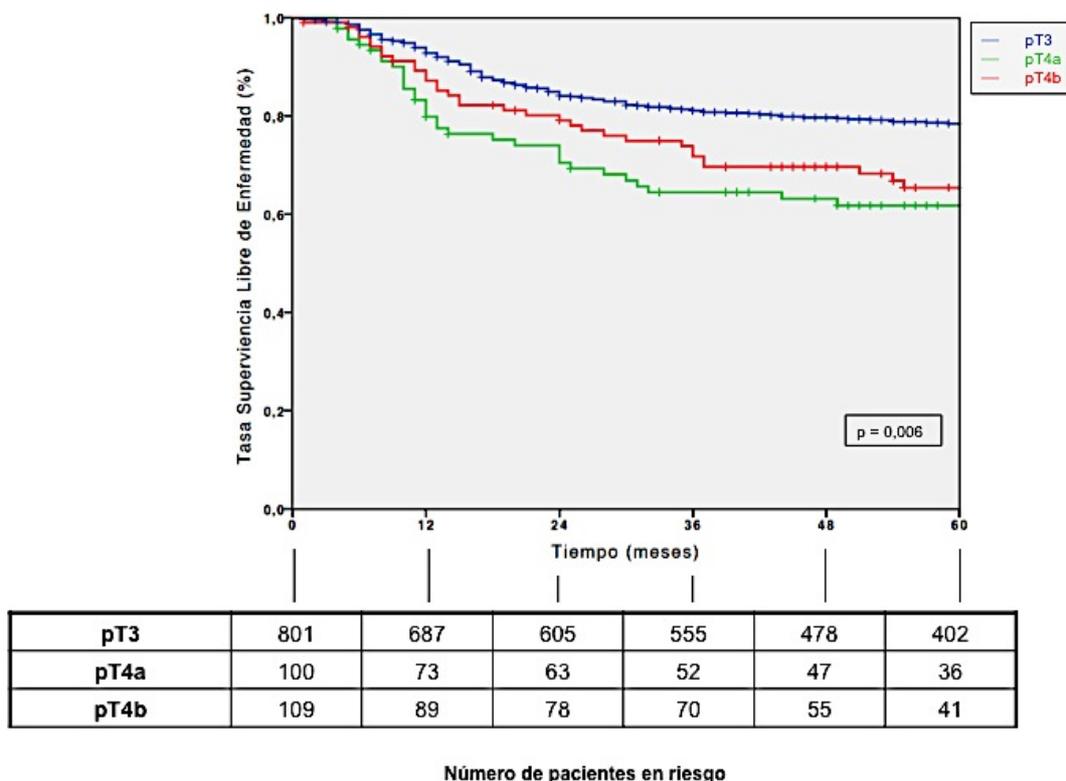
años inferior los tumores pT4a, siendo esta tasa del 61,8% (Tabla 17).

Además podemos apreciar estas diferencias en la Figura 26.

| ESTUDIO MULTIVARIANTE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD |                  |          |                |        |                           |
|---|------------------|----------|----------------|--------|---------------------------|
|   |                  | HR       | IC 95% para HR | p      | TASA ACTUARIAL 5 AÑOS (%) |
| SEXO  | Varón            | 1        | -              | 0,97   | 75,3                      |
|   | Mujer            | 0,99     | 0,76 - 1,29    |        | 75,6                      |
| EDAD  |                  | 0,99/año | 0,98 - 1,01    | 0,40   | -                         |
| ASA   | I-II             | 1        | -              | 0,74   | 76,5                      |
|   | III-IV           | 1,04     | 0,76 - 1,44    |        | 75,4                      |
| CEA   | ≤ 5 ng/ml        | 1        | -              | 0,38   | 78,2                      |
|   | > 5 ng/ml        | 1,16     | 0,86 - 1,58    |        | 72,9                      |
| LOCALIZACIÓN  | Derecho          | 1        | -              | 0,54   | 75,4                      |
|   | Transverso       | 0,87     | 0,48 - 1,69    |        | 82,5                      |
|   | Izquierdo        | 1,13     | 0,84 - 1,52    |        | 74,5                      |
| OBSTRUCCIÓN   | No               | 1        | -              | <0,001 | 79                        |
|   | Sí               | 2,10     | 1,48 - 2,95    |        | 61,8                      |
| PERFORACIÓN   | No               | 1        | -              | 0,20   | 76,1                      |
|   | Sí               | 1,35     | 0,86 - 2,13    |        | 69,4                      |
| CIRUJANO  | CCR              | 1        | -              | 0,02   | 76,7                      |
|   | Cirujano General | 1,55     | 1,06 - 2,25    |        | 70,5                      |
| RESECCIÓN EXTENDIDA                                     | No               | 1        | -              | 0,45   | 76,5                      |
|   | Sí               | 0,77     | 0,38 - 1,53    |        | 69,9                      |
| MUCINOSO  | No               | 1        | -              | 0,91   | 75,5                      |
|   | Sí               | 0,97     | 0,63 - 1,50    |        | 75,5                      |
| GRADO DIFERENCIACIÓN TUMORAL                            | Bien             | 1        | -              | 0,14   | 75,4                      |
|   | Moderado         | 0,65     | 0,43 - 1,00    |        | 76                        |
|   | Mal              | 0,95     | 0,50 - 1,79    |        | 66,3                      |
| pT  | 3                | 1        | -              | 0,006  | 78,5                      |
|   | 4a               | 1,77     | 1,18 - 2,66    |        | 61,8                      |
|   | 4b               | 1,97     | 0,92 - 4,19    |        | 65,4                      |
| pN  | 0                | 1        | -              | <0,001 | 85,1                      |
|   | 1                | 2,41     | 1,77 - 3,28    |        | 64,8                      |
|   | 2                | 3,83     | 2,62 - 5,58    |        | 51,1                      |
| INFILTRACIÓN LINFÁTICA                                  | No               | 1        | -              | 0,78   | 77,3                      |
|   | Sí               | 1,05     | 0,76 - 1,44    |        | 68,3                      |
| INFILTRACIÓN VASCULAR                                   | No               | 1        | -              | 0,41   | 78                        |
|   | Sí               | 1,18     | 0,79 - 1,77    |        | 66,7                      |
| INFILTRACIÓN NEURAL                                     | No               | 1        | -              | 0,64   | 77,5                      |
|   | Sí               | 0,91     | 0,61 - 1,36    |        | 67,8                      |

**Tabla 17.** Análisis multivariante de las variables asociadas con la SLE en el subgrupo de pacientes pT3, pT4a y pT4b (n=1010).

ASA: American Society of Anesthesiologists; CEA: Antígeno carcinoembrionario; pT y pN: resultado del estudio anatomopatológico de T, N.



**Figura 26.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad según el subgrupo pT3, pT4a y pT4b.

En la tabla 18, observamos que las variables que se resultaron ser factor independiente de SEC en el análisis multivariante fueron: la obstrucción intestinal secundaria a la neoplasia ( $p < 0,001$ ; HR 2,26; IC95% 1,63 - 3,13), la perforación intestinal en el diagnóstico ( $p = 0,04$ ; HR 1,65; IC95% 1,01 - 2,71), el factor cirujano ( $p = 0,02$ ; siendo mayor en el cirujano general con HR 1,62; IC95% 1,08 - 2,43), pT ( $p = 0,009$ ; con un máximo pT4a de HR 1,91; IC95% 1,25 - 2,91), el pN ( $p < 0,001$ ; con un máximo en pN2 de HR 4,24; IC95% 2,78 - 6,46).

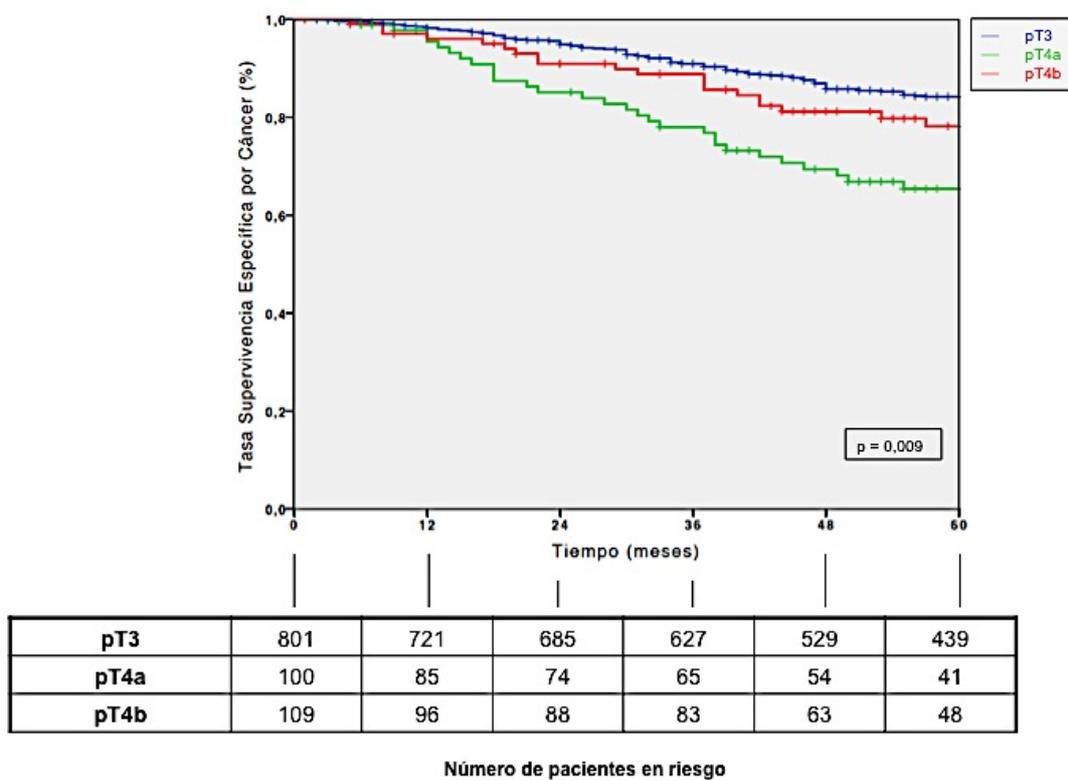
La tasa actuarial de SEC a los 5 años en los tumores pT4a es del 65,4%, obteniendo la tasa más baja del subgrupo de los estadios pT (Tabla

18), dicha disparidad se muestra en la Figura 27.

| ESTUDIO MULTIVARIANTE SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA POR CÁNCER |                  |          |                |        |                           |
|---|------------------|----------|----------------|--------|---------------------------|
|   |                  | HR       | IC 95% para HR | p      | TASA ACTUARIAL 5 AÑOS (%) |
| SEXO  | Varón            | 1        | -              | 0,77   | 81,9                      |
|   | Mujer            | 0,96     | 0,71 - 1,28    |        | 81,6                      |
| EDAD  |                  | 1,01/año | 0,99 - 1,02    | 0,25   | -                         |
| ASA   | I-II             | 1        | -              | 0,09   | 85,5                      |
|   | III-IV           | 1,30     | 0,91 - 1,87    |        | 80,2                      |
| CEA   | ≤ 5 ng/ml        | 1        | -              | 0,38   | 84,2                      |
|   | > 5 ng/ml        | 1,23     | 0,87 - 1,73    |        | 78,8                      |
| LOCALIZACIÓN  | Derecho          | 1        | -              | 0,67   | 79,5                      |
|   | Transverso       | 0,72     | 0,35 - 1,48    |        | 89,5                      |
|   | Izquierdo        | 0,96     | 0,70 - 1,32    |        | 82,1                      |
| OBSTRUCCIÓN   | No               | 1        | -              | <0,001 | 84,9                      |
|   | Sí               | 2,20     | 1,52 - 3,23    |        | 69,5                      |
| PERFORACIÓN   | No               | 1        | -              | 0,04   | 82,4                      |
|   | Sí               | 1,65     | 1,01 - 2,71    |        | 75,3                      |
| CIRUJANO  | CCR              | 1        | -              | 0,01   | 83                        |
|   | Cirujano General | 1,62     | 1,08 - 2,43    |        | 76,6                      |
| RESECCIÓN EXTENDIDA                                       | No               | 1        | -              | 0,63   | 82                        |
|   | Sí               | 0,82     | 0,37 - 1,81    |        | 80,8                      |
| MUCINOSO  | No               | 1        | -              | 0,65   | 81,9                      |
|   | Sí               | 0,89     | 0,55 - 1,46    |        | 80,7                      |
| GRADO DIFERENCIACIÓN TUMORAL                              | Bien             | 1        | -              | 0,10   | 78,7                      |
|   | Moderado         | 0,57     | 0,36 - 0,89    |        | 82,7                      |
|   | Mal              | 0,69     | 0,34 - 1,39    |        | 70,1                      |
| pT  | 3                | 1        | -              | 0,009  | 84,2                      |
|   | 4a               | 1,91     | 1,25 - 2,91    |        | 65,4                      |
|   | 4b               | 1,47     | 0,61 - 3,54    |        | 78,2                      |
| pN  | 0                | 1        | -              | <0,001 | 90                        |
|   | 1                | 2,84     | 2,01 - 4,02    |        | 72,1                      |
|   | 2                | 4,24     | 2,78 - 6,46    |        | 63,1                      |
| INFILTRACIÓN LINFÁTICA                                    | No               | 1        | -              | 0,67   | 83,1                      |
|   | Sí               | 0,92     | 0,65 - 1,32    |        | 76,5                      |
| INFILTRACIÓN VASCULAR                                     | No               | 1        | -              | 0,07   | 84,4                      |
|   | Sí               | 1,50     | 0,96 - 2,34    |        | 72,2                      |
| INFILTRACIÓN NEURAL                                       | No               | 1        | -              | 0,33   | 83,2                      |
|   | Sí               | 0,80     | 0,50 - 1,26    |        | 75,8                      |

**Tabla 18.** Análisis multivariante de las variables asociadas con la SEC en el subgrupo de pacientes T3, T4a y T4b (n=1010).

ASA: American Society of Anesthesiologists; CEA: Antígeno carcinoembrionario; pT y pN: resultado del estudio anatomopatológico de T, N.



**Figura 27.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de supervivencia específica por cáncer según el subgrupo pT3, pT4a y pT4b.

#### **4.4.5. Influencia de la sepsis intrabdominal postoperatoria y la transfusión perioperatoria en los resultados oncológicos.**

En la muestra se objetivaron 126 sepsis intrabdominales postoperatorias, lo que supone una tasa 9,9%, y 329 (25,8%) pacientes precisaron transfusión perioperatoria.

##### **4.4.5.1. Influencia de la sepsis intrabdominal postoperatoria y la transfusión perioperatoria en la recidiva local.**

Al analizar por separado la sepsis intrabdominal postoperatoria se observó que sí influye en la RL ( $p=0,01$ ; HR 2,15; IC95% 1,19 - 3,90) (Tabla 19 - Modelo A) y existe cierta tendencia en el resultado de transfusión perioperatoria sobre la RL ( $p=0,06$ ; HR 1,55; IC95% 0,97 - 2,49) (Tabla 19 - Modelo B). Cuando se estudiaron en conjunto dichas variables (sepsis y transfusión) se observó que no se potencian entre sí como un factor de riesgo para la RL (Tabla 19 - Modelo C).

En los análisis multivariantes secuenciales de este estudio no se objetivó que la sepsis intrabdominal ni la transfusión perioperatoria ni su interacción fueran factores de riesgo independiente en los resultados oncológicos para RL. Destacamos, que finalmente las variables pT y pN son factores de riesgo pronóstico de RL (Tabla 19 - Modelos D, E y F).

| ESTUDIO SECUENCIAL DE LA INFLUENCIA DE LA SEPSIS Y LA TRANSFUSIÓN EN LA RECIDIVA LOCAL |      |                |               |
|--|------|----------------|---------------|
|  | HR   | IC 95% para HR | p             |
| <b>MODELO A</b>  |      |                |               |
| Sepsis intrabdominal postoperatoria (no/sí)  | 2,15 | 1,19 - 3,90    | 0,01          |
| <b>MODELO B</b>  |      |                |               |
| Transfusión sanguínea perioperatoria (no/sí)   | 1,55 | 0,97 - 2,50    | 0,06          |
| <b>MODELO C</b>  |      |                |               |
| Sepsis intrabdominal postoperatoria (no/sí)  | 1,97 | 0,84 - 4,59    | 0,12          |
| Transfusión sanguínea perioperatoria (no/sí)   | 1,41 | 0,82 - 4,43    | 0,20          |
| Interacción Sepsis - Transfusión   | 0,99 | 0,29 - 3,36    | 0,99          |
| <b>MODELO D</b>  |      |                |               |
| Sepsis intrabdominal postoperatoria (no/sí)  | 1,94 | 0,83 - 4,53    | 0,12          |
| Transfusión sanguínea perioperatoria (no/sí)   | 1,36 | 0,80 - 2,33    | 0,27          |
| Resección extendida (no/sí)  | 1,86 | 1,10 - 3,16    | 0,02          |
| Interacción Sepsis - Transfusión   | 0,96 | 0,28 - 3,26    | 0,95          |
| <b>MODELO E</b>  |      |                |               |
| Sepsis intrabdominal postoperatoria (no/sí)  | 1,79 | 0,77 - 4,17    | 0,18          |
| Transfusión sanguínea perioperatoria (no/sí)   | 1,20 | 0,70 - 2,07    | 0,51          |
| pT   | pT1  | 1              | -             |
|  | pT2  | 0,65           | 0,04 - 10,44  |
|  | pT3  | 6,91           | 0,95 - 50,09  |
|  | pT4  | 16,77          | 2,27 - 123,51 |
| Interacción Sepsis - Transfusión   | 1,11 | 0,33 - 3,76    | 0,86          |
| <b>MODELO F</b>  |      |                |               |
| Sepsis intrabdominal postoperatoria (no/sí)  | 1,87 | 0,80 - 4,39    | 0,15          |
| Transfusión sanguínea perioperatoria (no/sí)   | 1,23 | 0,71 - 2,11    | 0,46          |
| Resección extendida (no/sí)  | 0,87 | 0,46 - 1,63    | 0,66          |
| pT   | pT1  | 1              | -             |
|  | pT2  | 0,62           | 0,04 - 9,93   |
|  | pT3  | 5,21           | 0,71 - 38,14  |
|  | pT4  | 12,43          | 1,62 - 95,02  |
| pN   | pN0  | 1              | -             |
|  | pN1  | 1,84           | 1,12 - 3,01   |
|  | pN2  | 2,63           | 1,45 - 4,78   |
| Interacción Sepsis - Transfusión   | 1,12 | 0,33 - 3,82    | 0,85          |

**Tabla 19.** Análisis secuencial de la influencia de la sepsis intrabdominal postoperatoria y la transfusión sanguínea perioperatoria en la RL con distintos modelos de estudio (A - F).

*pT y pN: resultado del estudio anatomopatológico de T, N.*

#### 4.4.5.2. Influencia de la sepsis intrabdominal postoperatoria y la transfusión perioperatoria en la supervivencia libre de enfermedad.

En el análisis independiente de la sepsis intrabdominal postoperatoria no se observó impacto en la SLE ( $p=0,52$ ; HR 1,15; IC95% 0,75 - 1,77) (Tabla 20 - Modelo A). Por el contrario, la transfusión de sangre perioperatoria sí influye sobre la SLE ( $p=0,008$ ; HR 1,45; IC95% 1,10 - 1,91) (Tabla 20 - Modelo B). Cuando se introdujo en el estudio la interacción entre ambas variables, se observó que no se potenciaban como un factor de riesgo para la SLE, pero la

transfusión sanguínea perioperatoria continúa obteniendo un valor estadísticamente significativo (Tabla 20 - Modelo C).

Al estudiar, estas dos variables y su interacción junto con las otras variables que conllevan una cirugía más agresiva (resección extendida, pT y pN), se observó que los estadios pT y pN son factores de riesgo independiente para SLE. Sin embargo, la sepsis intrabdominal postoperatoria, la transfusión sanguínea perioperatoria y la cirugía con resección extendida a otros órganos no alcanzaron significación (Tabla 20 - Modelo F).

| ESTUDIO SECUENCIAL DE LA INFLUENCIA DE LA SEPSIS Y LA TRANSFUSIÓN EN LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD |      |                |              |
|---|------|----------------|--------------|
|   | HR   | IC 95% para HR | p            |
| <b>MODELO A</b>   |      |                |              |
| Sepsis intrabdominal postoperatoria (no/sí)   | 1,15 | 0,75 - 1,77    | 0,52         |
| <b>MODELO B</b>   |      |                |              |
| Transfusión sanguínea perioperatoria (no/sí)  | 1,45 | 1,10 - 1,91    | <b>0,008</b> |
| <b>MODELO C</b>   |      |                |              |
| Sepsis intrabdominal postoperatoria (no/sí)   | 0,87 | 0,44 - 1,70    | 0,68         |
| Transfusión sanguínea perioperatoria (no/sí)  | 1,39 | 1,03 - 1,87    | <b>0,03</b>  |
| Interacción Sepsis - Transfusión  | 1,41 | 0,58 - 3,44    | 0,44         |
| <b>MODELO D</b>   |      |                |              |
| Sepsis intrabdominal postoperatoria (no/sí)   | 0,86 | 0,44 - 1,69    | 0,66         |
| Transfusión sanguínea perioperatoria (no/sí)  | 1,36 | 1,01 - 1,83    | <b>0,04</b>  |
| Resección extendida (no/sí)   | 1,48 | 1,06 - 2,05    | <b>0,02</b>  |
| Interacción Sepsis - Transfusión  | 1,38 | 0,57 - 3,36    | 0,47         |
| <b>MODELO E</b>   |      |                |              |
| Sepsis intrabdominal postoperatoria (no/sí)   | 0,79 | 0,40 - 1,54    | 0,48         |
| Transfusión sanguínea perioperatoria (no/sí)  | 1,24 | 0,92 - 1,68    | 0,15         |
| pT  | pT1  | 1              | -            |
|   | pT2  | 2,23           | 0,61 - 8,11  |
|   | pT3  | 8,46           | 2,70 - 26,51 |
|   | pT4  | 14,63          | 4,60 - 46,56 |
| Interacción Sepsis - Transfusión  | 1,53 | 0,63 - 3,74    | 0,34         |
| <b>MODELO F</b>   |      |                |              |
| Sepsis intrabdominal postoperatoria (no/sí)   | 0,81 | 0,41 - 1,59    | 0,55         |
| Transfusión sanguínea perioperatoria (no/sí)  | 1,29 | 0,95 - 1,74    | 0,09         |
| Resección extendida (no/sí)   | 0,83 | 0,56 - 1,22    | 0,35         |
| pT  | pT1  | 1              | -            |
|   | pT2  | 2,04           | 0,56 - 7,44  |
|   | pT3  | 5,60           | 1,77 - 17,69 |
|   | pT4  | 9,45           | 2,90 - 30,79 |
| pN  | pN0  | 1              | -            |
|   | pN1  | 2,42           | 1,82 - 3,23  |
|   | pN2  | 3,81           | 2,72 - 5,35  |
| Interacción Sepsis - Transfusión  | 1,63 | 0,67 - 3,99    | 0,28         |

**Tabla 20.** Análisis secuencial de la influencia de la sepsis intrabdominal postoperatoria y la transfusión sanguínea perioperatoria en la SLE distintos modelos de estudio (A - F).

pT y pN: resultado del estudio anatomopatológico de T, N.

#### 4.4.5.3. Influencia de la sepsis intrabdominal postoperatoria y la transfusión perioperatoria en la supervivencia específica por cáncer.

En la tabla 21, se muestra el estudio secuencial de las variables. Se puede observar que la sepsis intrabdominal postoperatoria no es factor pronóstico independiente para SEC en ninguno de los modelos (Tabla 21 - Modelos A-F).

Por el contrario, a pesar de que no existe interacción entre sepsis y transfusión en los diferentes tipos de estudio, sí advertimos que la transfusión sanguínea perioperatoria *per se* sí es un factor de riesgo independiente de la SEC en todos los modelos, incluso cuando se analiza en conjunto con el resto de variables que indican una mayor agresividad quirúrgica (Tabla 21 - Modelos A-F). Además, en el modelo F de la tabla 21, de nuevo evidenciamos que los estadios pT y pN son factores de riesgo independiente para SEC.

| ESTUDIO SECUENCIAL DE LA INFLUENCIA DE LA SEPSIS Y LA TRANSFUSIÓN EN LA SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA POR CÁNCER |      |                |              |
|---|------|----------------|--------------|
|   | HR   | IC 95% para HR | p            |
| <b>MODELO A</b>   |      |                |              |
| Sepsis intrabdominal postoperatoria (no/sí)   | 0,85 | 0,48 - 1,49    | 0,56         |
| <b>MODELO B</b>   |      |                |              |
| Transfusión sanguínea perioperatoria (no/sí)  | 1,46 | 1,08 - 1,99    | 0,01         |
| <b>MODELO C</b>   |      |                |              |
| Sepsis intrabdominal postoperatoria (no/sí)   | 0,89 | 0,42 - 1,91    | 0,77         |
| Transfusión sanguínea perioperatoria (no/sí)  | 1,54 | 1,12 - 2,13    | 0,008        |
| Interacción Sepsis - Transfusión  | 0,72 | 0,23 - 2,25    | 0,57         |
| <b>MODELO D</b>   |      |                |              |
| Sepsis intrabdominal postoperatoria (no/sí)   | 0,89 | 0,41 - 1,89    | 0,76         |
| Transfusión sanguínea perioperatoria (no/sí)  | 1,52 | 1,10 - 2,10    | 0,01         |
| Resección extendida (no/sí)   | 1,27 | 0,86 - 1,88    | 0,22         |
| Interacción Sepsis - Transfusión  | 0,71 | 0,23 - 2,23    | 0,56         |
| <b>MODELO E</b>   |      |                |              |
| Sepsis intrabdominal postoperatoria (no/sí)   | 0,81 | 0,38 - 1,73    | 0,58         |
| Transfusión sanguínea perioperatoria (no/sí)  | 1,39 | 1,00 - 1,92    | 0,05         |
| pT  | pT1  | 1              | -            |
|   | pT2  | 2,67           | 0,57 - 12,61 |
|   | pT3  | 9,97           | 2,47 - 40,31 |
|   | pT4  | 17,69          | 4,31 - 72,59 |
| Interacción Sepsis - Transfusión  | 0,78 | 0,25 - 2,43    | 0,66         |
| <b>MODELO F</b>   |      |                |              |
| Sepsis intrabdominal postoperatoria (no/sí)   | 0,83 | 0,39 - 1,79    | 0,64         |
| Transfusión sanguínea perioperatoria (no/sí)  | 1,45 | 1,05 - 2,01    | 0,02         |
| Resección extendida (no/sí)   | 0,70 | 0,45 - 1,10    | 0,12         |
| pT  | pT1  | 1              | -            |
|   | pT2  | 2,41           | 0,51 - 11,38 |
|   | pT3  | 6,09           | 1,49 - 24,83 |
|   | pT4  | 10,87          | 2,59 - 45,69 |
| pN  | pN0  | 1              | -            |
|   | pN1  | 2,97           | 2,16 - 4,09  |
|   | pN2  | 4,02           | 2,73 - 5,91  |
| Interacción Sepsis - Transfusión  | 0,85 | 0,27 - 2,65    | 0,77         |

**Tabla 21.** Análisis secuencial de la influencia de la sepsis intrabdominal postoperatoria y la transfusión sanguínea perioperatoria en la SEC distintos modelos de estudio (A - F).

*pT* y *pN*: resultado del estudio anatomopatológico de T, N.

#### 4.5. EVOLUCIÓN DE LA CALIDAD DE LA CIRUGÍA EN EL TIEMPO.

Si analizamos las recidivas local, sistémica y global en función del período de tiempo en el que se ha realizado la cirugía, distinguiendo dos etapas: 1) desde el año 1993 al año 2000 y 2) desde el año 2001 al 2010, observamos que:

- Existen diferencias en la tasa actuarial de RL a los 5 años siendo del 9,8% en la etapa 1993-2000 y del 5,6% en la etapa 2001-2010 ( $p=0,01$ ; HR 0,56; IC95% 0,36 - 0,87) (Tabla 22).
- Las tasas actuariales de recidiva sistémica (RS) a los 5 años en ambos períodos son similares, no obteniendo diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,44$ ; HR 0,88; IC95% 0,64 - 1,21) (Tabla 23).
- En el análisis de recidiva global (RG), la tasa actuarial a los 5 años en la primera etapa es del 23,4% y en la etapa del 2001-2010 es del 18,6% ( $p=0,02$ ; HR 0,75; IC95% 0,58 - 0,96) (Tabla 24).

| Período     | n   | n° RL | Tasa actuarial 5 años (%) | HR   | IC 95% para HR | p    |
|-------------|-----|-------|---------------------------|------|----------------|------|
| 1993-2000   | 412 | 38    | 9,8                       | 1    | -              | 0,01 |
| 2001 - 2010 | 865 | 43    | 5,6                       | 0,56 | 0,36 - 0,87    |      |

**Tabla 22.** Análisis de recidiva local por períodos.

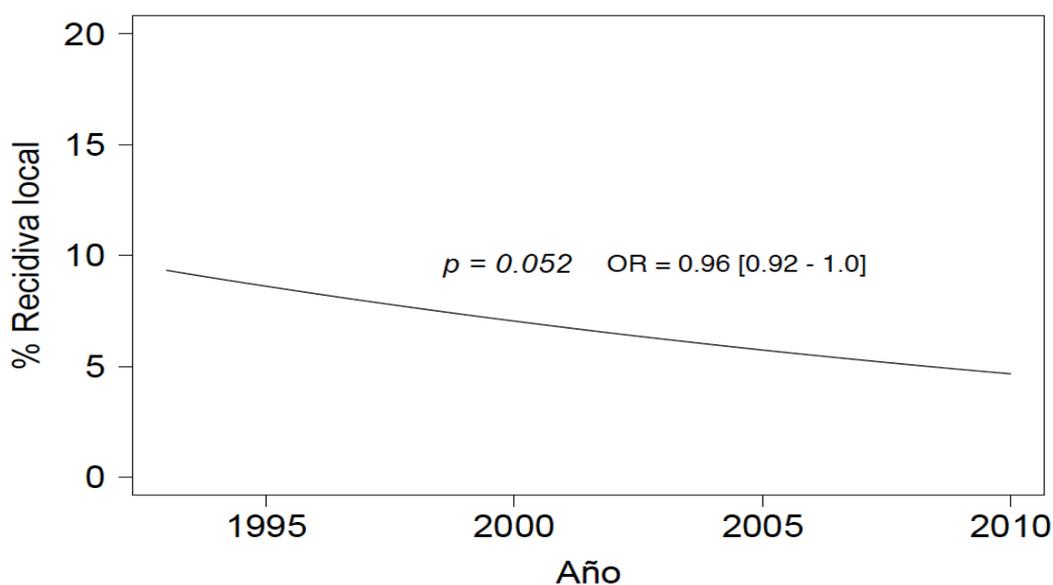
| Período     | n   | n° RS | Tasa actuarial 5 años (%) | HR   | IC 95% para HR | p    |
|-------------|-----|-------|---------------------------|------|----------------|------|
| 1993-2000   | 412 | 62    | 14,1                      | 1    | -              | 0,44 |
| 2001 - 2010 | 865 | 104   | 13,3                      | 0,88 | 0,64 - 1,21    |      |

**Tabla 23.** Análisis de recidiva sistémica por períodos.

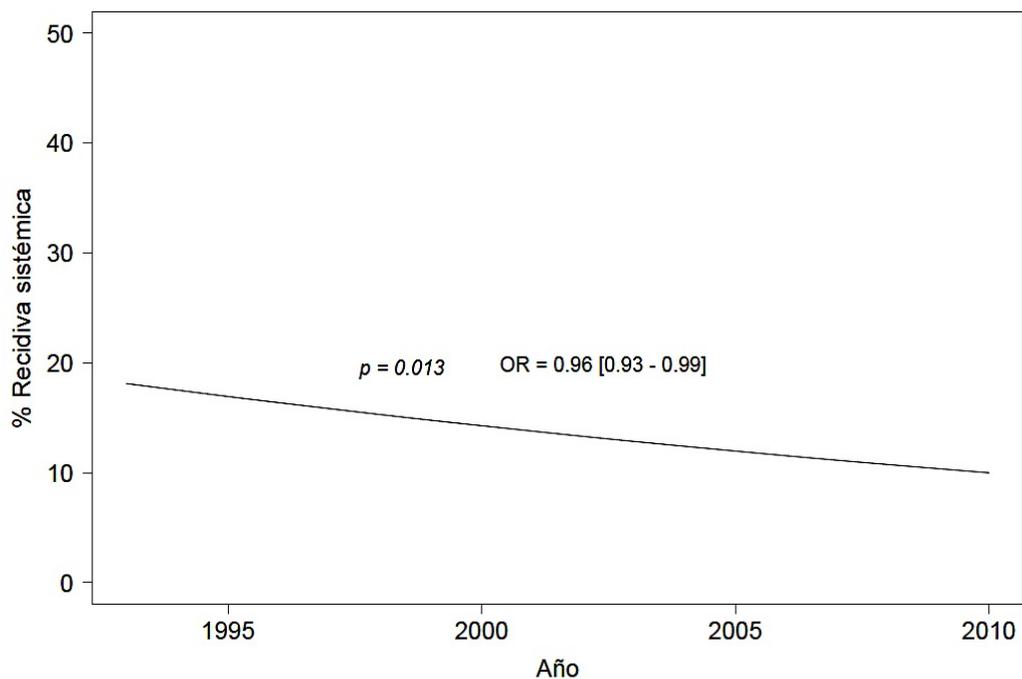
| Período     | n   | n° RG | Tasa actuarial 5 años (%) | HR   | IC 95% para HR | p    |
|-------------|-----|-------|---------------------------|------|----------------|------|
| 1993-2000   | 412 | 100   | 23,4                      | 1    | -              | 0,02 |
| 2001 - 2010 | 865 | 147   | 18,6                      | 0,75 | 0,58 - 0,96    |      |

**Tabla 24.** Análisis de recidiva global por períodos.

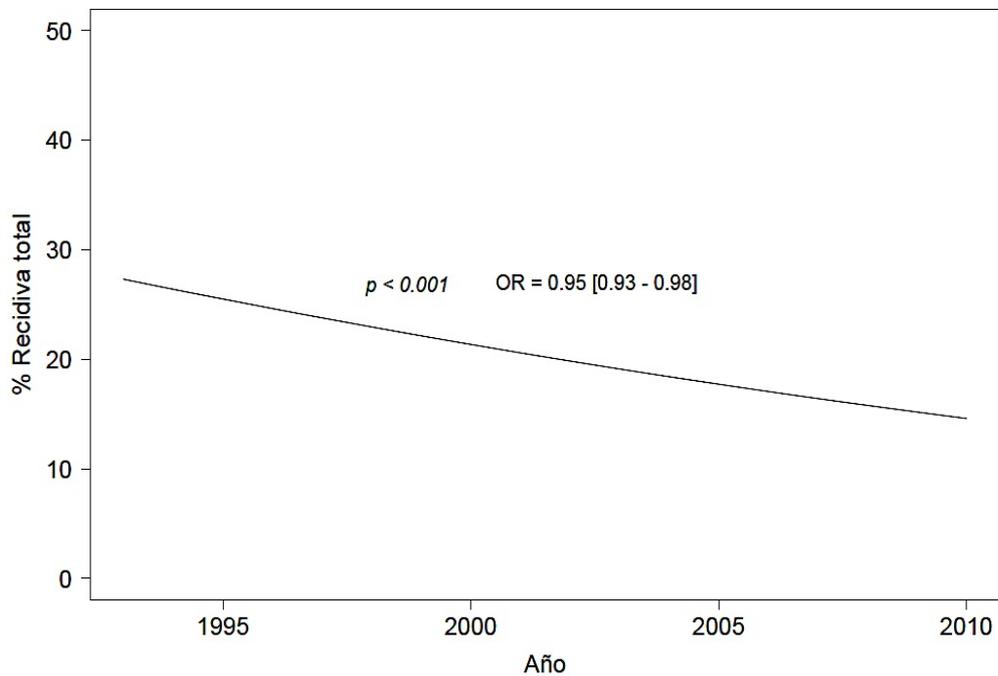
En las figuras 28, 29 y 30 representan la tasa de RL, recidiva sistémica y recidiva global a lo largo del tiempo de estudio de la muestra, de modo que observamos que tanto la tasa recidiva sistémica como la global presentan una disminución progresiva estadísticamente significativa con el paso de los años y, existe cierta tendencia a la significación en la tasa de recidiva local.



**Figura 28.** Evolución de la tasa de recidiva local en el tiempo.

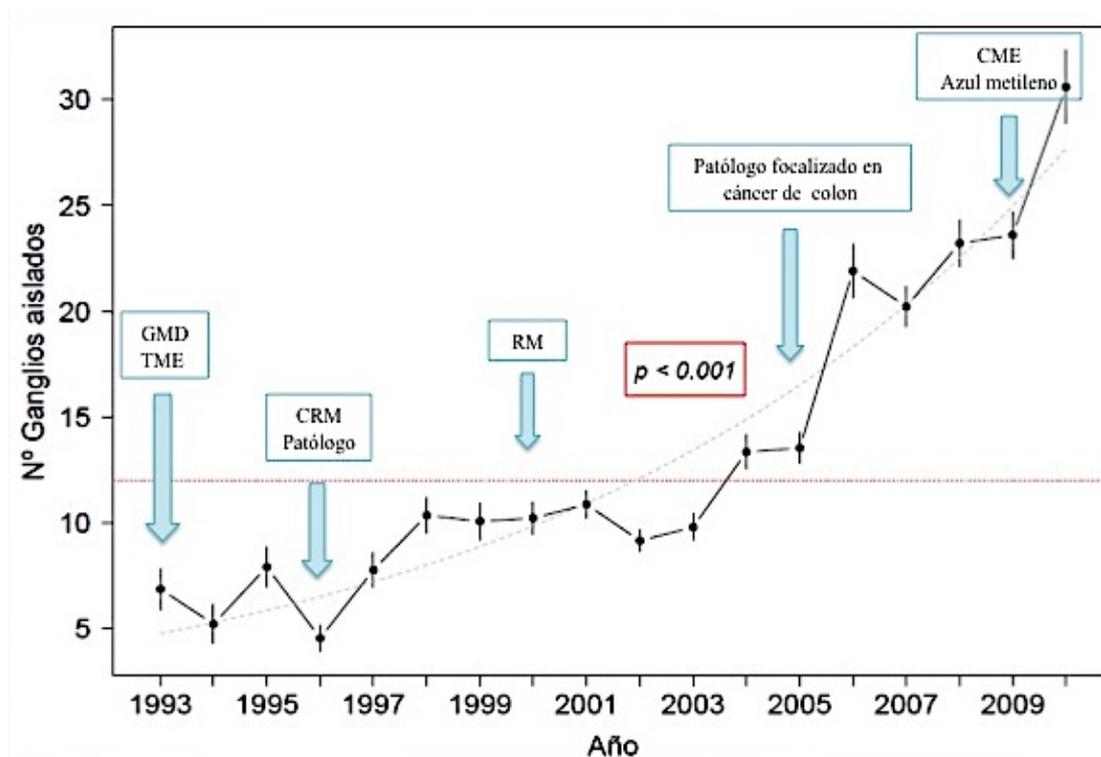


**Figura 29.** Evolución de la tasa de recidiva sistémica en el tiempo.



**Figura 30.** Evolución de la tasa de recidiva global en el tiempo.

Otro aspecto a tener en cuenta en la calidad de la cirugía en el tiempo es el número de ganglios aislados en la pieza quirúrgica (Figura 31). En su estudio, se observa que existe una tendencia al aumento progresivo (línea de puntos de la Figura 26) en cuanto a la media del número de ganglios aislados por el patólogo, lo cual es estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ). Además, esta gráfica representa los distintos acontecimientos claves desde la formación del grupo multidisciplinar de cirugía colorrectal y la influencia de estos en la media del número de ganglios aislados de la pieza, causando especial impacto la incorporación de un patólogo adicional focalizado en el cáncer de colon.



**Figura 31.** Evolución en el tiempo de la cantidad de ganglios aislados y los avances claves en el grupo multidisciplinar de cirugía colorrectal.

*GMD: grupo multidisciplinar de cáncer colorrectal; TME: escisión total de mesorrecto; CRM: margen circunferencial de recto; RM: resonancia magnética; CME: escisión completa del mesocolon; Azul metileno: inyección ex vivo de azul de metileno en la pieza quirúrgica.*

*Línea de puntos roja: indica el nº de ganglios 12, considerado como límite para considerar una cirugía de calidad.*

*Línea de puntos gris: marca la tendencia de la media del nº de ganglios aislados.*

Además, al analizar la cantidad de ganglios aislados según el número de ganglios aislados que se consideran para determinar la calidad de la cirugía ( $\geq 12$ ) en los dos períodos de tiempo, observamos que en el segundo lapso existe un mayor porcentaje de intervenciones quirúrgicas con mayor número de ganglios examinados ( $p < 0,001$ ) (Tabla 25).

| Período     | n   | Nº ganglios aislados <12<br>n (%) | Nº ganglios aislados $\geq 12$<br>n (%) | No Constante (%) | p       |
|-------------|-----|-----------------------------------|---|------------------|---------|
| 1993-2000   | 412 | 265 (65)                          | 45 (23,1)                               | 49 (11,9)        | < 0,001 |
| 2001 - 2010 | 865 | 260 (30,1)                        | 599 (69,2)                              | 6 (0,7)          |         |

**Tabla 25.** Análisis del número de ganglios aislados por períodos.

Por otro lado, si se estudia otras variables para evaluar los cambios de la cirugía en el tiempo, se observa que:

- Existe mayor porcentaje de intervenciones quirúrgicas con resecciones extendidas a otros órganos en el segundo período ( $p=0,005$ ) (Tabla 26).
- La mayor parte de los procedimientos quirúrgicos en la segunda etapa son llevadas a cabo por cirujanos colorrectales ( $p < 0,001$ ) (Tabla 27).
- No existe diferencias entre los porcentajes de sepsis intrabdominal postoperatoria ni de transfusiones sanguíneas

perioperatorias al comparar ambos períodos (Tablas 28 y 29, respectivamente).

| Período     | n   | Resección extendida<br>n (%) | p     |
|-------------|-----|------------------------------|-------|
| 1993-2000   | 412 | 38 (9,2)                     | 0,005 |
| 2001 - 2010 | 865 | 129 (14,9)                   |       |

**Tabla 26.** Análisis de la cirugía con resección extendida por períodos.

| Período     | n   | Cirujano General<br>n (%) | Cirujano<br>Colorrectal<br>n (%) | p      |
|-------------|-----|---------------------------|----------------------------------|--------|
| 1993-2000   | 412 | 123 (29,9)                | 289 (70,1)                       | <0,001 |
| 2001 - 2010 | 865 | 104 (12)                  | 761 (88)                         |        |

**Tabla 27.** Análisis del cirujano responsable de la intervención por períodos.

| Período     | n   | Sepsis intrabdominal<br>postoperatoria<br>n (%) | p    |
|-------------|-----|---|------|
| 1993-2000   | 412 | 32 (7,8)  | 0,08 |
| 2001 - 2010 | 865 | 94 (10,9)                                       |      |

**Tabla 28.** Análisis de la sepsis intrabdominal postoperatoria por períodos.

| Período     | n   | Transfusión sanguínea<br>perioperatoria<br>n (%) | p    |
|-------------|-----|--|------|
| 1993-2000   | 412 | 97 (23,5)  | 0,21 |
| 2001 - 2010 | 865 | 232 (26,8)                                       |      |

**Tabla 29.** Análisis de la transfusión sanguínea perioperatoria por períodos.



## **5. DISCUSIÓN.**



El presente estudio observacional es un análisis de una amplia serie de pacientes con cáncer de colon sometidos a cirugía con intención curativa local en un hospital terciario, dotado de una unidad de cirugía especializada en cáncer colorrectal. Además, el seguimiento de los pacientes ha sido a largo plazo con una notable mediana de seguimiento de 66 meses y los resultados han sido auditados por oncólogos especializados integrados en el grupo multidisciplinar.

El estudio confirma que varios factores tienen efecto sobre los resultados oncológicos, tanto en la RL como en la supervivencia. Las tasas actuariales de RL local a los 5 años, incluyendo la cirugía electiva y urgente, fue del 7%, de recidiva sistémica del 13,6%, de SLE del 79,8% y de SEC del 85,1%. Al comparar nuestra tasa de RL con las descritas en la literatura no resulta desfavorable, ya que existe una amplia variabilidad que va desde el 2,4%<sup>26</sup> hasta el 18%<sup>32</sup>. Esta variabilidad puede deberse a diferencias en la definición de recidiva local, a la expresión de tasas crudas o actuariales, a la disparidad en los tiempos de seguimiento y a distintos criterios de inclusión como la consideración de colon y recto en un mismo grupo, la cirugía de urgencia y las circunstancias relacionadas con el factor cirujano. El presente estudio hay que destacar que incluye los pacientes intervenidos de cirugía de urgencia, lo cual representa 23% de la serie. La tasa actuarial de RL a los 5 años en la presente serie en cirugía electiva es del 5,9% y en cirugía urgente del 11,6%; mientras que los estudios de Harris *et al.*<sup>27</sup> y Read *et al.*<sup>28</sup> refieren unas tasas de recidivas locales en cirugía electiva del 3,1 % y 4%, respectivamente. En cambio, existen grupos como el de Yun *et al.*<sup>29</sup>, Manfredi *et al.*<sup>31</sup> y Staib *et al.*<sup>32</sup>, que refieren tasas de RL en cirugía electiva

superiores a las de la presente serie (6,1%, 12,8% Y 18%, respectivamente).

### 5.1. OBSTRUCCIÓN Y PERFORACIÓN TUMORAL.

La necesidad de cirugía de urgencia está condicionada por la presencia de obstrucción o perforación <sup>125,126,138</sup>. La obstrucción intestinal ha sido identificada como responsable de incrementar el riesgo de RL y reducir las tasas de SLE y SEC en aquellos pacientes sometidos a cirugía con intención curativa local del cáncer de colon. En el presente estudio, la incidencia de obstrucción intestinal en el momento del diagnóstico fue del 18% y se observa que estos pacientes tuvieron aproximadamente el doble de riesgo de desarrollar RL que los pacientes no obstruidos, con una tasa actuarial de RL a los 5 años del 15,3% ( $p=0,04$ ; HR 1,83; IC95% 1,01 - 3,31).

Los peores resultados obtenidos tras la cirugía de urgencia han sido descritos previamente por varios autores <sup>9,27,30,126,129-131,133,196</sup>. Las razones son las dificultades técnicas y las circunstancias subóptimas, como pueden ser la peor situación basal del paciente, sin una adecuada optimización para la cirugía <sup>134</sup>, los tumores son más avanzados <sup>227,228</sup>. Además, en muchas ocasiones, esta cirugía de urgencia es realizada por cirujanos generales con un nivel menor de especialización en cirugía colorrectal. Sin embargo, diferentes autores refieren muy buenos resultados tras la cirugía urgente, aunque puede influir la selección de los pacientes y la realización de la intervención por cirujanos especializados en cirugía colorrectal <sup>135,136</sup>. En el presente trabajo, se observa que la cirugía de urgencia condiciona peores

resultados en cuanto RL, aunque no se objetivaron diferencias al comparar la cirugía urgente realizada por cirujanos colorrectales o cirujanos generales.

Del mismo modo, la presente investigación confirma que la obstrucción intestinal es un factor de riesgo independiente para la SLE y la SEC. Hecho coincidente con otros autores <sup>138,139</sup>, aunque el estudio de Carraro *et al.* no encuentra diferencias en cuanto a la tasa de RL <sup>139</sup>.

La perforación en el cáncer de colon es un factor de mal pronóstico debido a las complicaciones sépticas acompañantes y, generalmente, tratarse de una neoplasia localmente avanzada con posibilidad de diseminación tumoral, lo que conlleva a mayores tasas de recidiva y menor supervivencia <sup>139</sup>. Carraro *et al.* <sup>229</sup> compararon el efecto de la perforación en propio tumor o proximal a éste en una cohorte de pacientes con cáncer de colon o recto. Los autores observaron que los pacientes con perforación proximal al tumor presentaban mayor mortalidad operatoria atribuida a la edad más avanzada, a una mayor contaminación, la presencia de enfermedad metastática y a resecciones menos curativas. Sin embargo, la supervivencia relacionada con el cáncer fue peor en el grupo con tumor perforado, lo cual se atribuyó a una mayor siembra peritoneal. Khan *et al.* también observaron una mayor mortalidad perioperatoria en los pacientes con perforación de colon proximal a la neoplasia, en cambio los pacientes con perforación en el propio tumor tenían peor resultado oncológico a largo plazo <sup>230</sup>. La interpretación de estos estudios se hace difícil por la inclusión de los carcinomas de colon y recto, la falta de esclarecimiento de si la perforación del tumor fue espontánea o iatrogénica y por la falta de emparejado con cohortes de tumores no

perforados. Abdelrazeq *et al.* también concluyeron que la mortalidad operatoria fue superior en aquellos pacientes con cáncer perforado, pero que estos pacientes no parecían tener peores resultados en la supervivencia específica por cáncer <sup>17</sup>. En el presente estudio, se objetiva que la perforación tumoral es un factor de riesgo independiente de SEC, pero no influye en la RL ni en la SLE.

## 5.2. ESTADIO T Y N.

En el presente trabajo, se demuestra que los estadios pT y pN son de riesgo independiente en los resultados oncológicos, tanto en la RL como en la SLE y la SEC, obteniendo mayor riesgo aquellas neoplasias con estadios pT4 y pN2.

Distintos autores han relacionado el incremento en los estadios T y N del tumor con un mayor riesgo de recidiva locorregional y peor pronóstico en la supervivencia <sup>27,28,51</sup>. Sjövall *et al.* determinaron que el riesgo de recidiva locorregional era significativamente más alto en los pacientes con tumores T4 y más bajo en los pacientes con T1 y T2, comparados con los tumores T3. De igual modo, afirmaron que un incremento del estadio N estaba asociado con un aumento del riesgo de recidiva locorregional <sup>219</sup>.

En este sentido, en el presente estudio se ha realizado un análisis secundario para analizar el impacto pronóstico del grado de penetración del tumor en la pared intestinal en los estadios más avanzados (pT3, pT4a y

pT4b). En el presente estudio se demuestra que los tumores pT4a tienen peor pronóstico oncológico, con una mayor tasa de RL a los 5 años (16,9%) y unas peores tasas de SLE y SEC (61,8% y 65,4%, respectivamente). Por contra, en el estudio SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*), Gunderson *et al.* refieren que los pacientes con cáncer de colon con invasión del peritoneo visceral (T4a) tienen entre un 10-20% de mejor supervivencia a los 5 años que los pacientes con afectación de órganos vecinos (T4b), independientemente de la afectación ganglionar<sup>55</sup>. Motivo por el cual fue modificada las categorías T4a y T4b en la 7ª edición de la clasificación del TNM, utilizada en el presente estudio<sup>56</sup>.

El estudio de Shepherd *et al.*, en 1997, fue uno de los primeros estudios centrados en determinar los resultados adversos de la invasión peritoneal del tumor<sup>52</sup>. Estos autores distinguieron cuatro subgrupos desde el punto de vista histológico: 1) no invasión peritoneal, 2) reacción inflamatoria con el tumor próximo pero sin invadir la superficie peritoneal, 3) infiltración de la superficie peritoneal y 4) invasión peritoneal con ulceración y células tumorales libres en el peritoneo. El estudio concluye que la invasión peritoneal local del cáncer de colon es una variable pronóstica de recidiva tumoral intraperitoneal<sup>52</sup>.

En este mismo sentido, otros autores observan que la invasión peritoneal con células libres en la cavidad abdominal implica una peor supervivencia, similar a aquellos pacientes con estadio III. Los autores evalúan los distintos grados de afectación de la serosa y señalan que solo cuando se identifican células tumorales libres en la cavidad peritoneal

deberían ser considerados como T4b<sup>53</sup> (actualmente clasificados como T4a en la 7ª edición del TNM). De forma semejante, Snaebjornsson *et al.* en un reciente estudio retrospectivo, demuestra que únicamente las neoplasias con invasión linfática peritoneal grado 4 y un subgrupo grado 3 borderline/grado 4 de la clasificación de Shepherd<sup>52</sup> podrían clasificarse como pT4a<sup>58</sup>.

Además, se ha objetivado que los tumores pT4a presentan un mayor riesgo de carcinomatosis peritoneal; en cambio, los tumores pT4b, que invaden estructuras vecinas, podrían ser resecados en bloque<sup>54</sup>.

Actualmente, el tema de debate es la importancia de la identificación de estos pacientes con alto riesgo de recidiva por el posible manejo con terapia neoadyuvante como está siendo realizado en los tumores T4a y T3 avanzados en el estudio FOxTROT<sup>211</sup>. El estudio sugiere que los pacientes con cáncer de colon resecable localmente avanzado pueden beneficiarse de la quimioterapia pre y postoperatoria. Sin embargo, la identificación clínica preoperatoria de los tumores T4a de realmente peor pronóstico (grado 4 de la clasificación de Shepherd<sup>52</sup> hasta el momento no ha sido realizada y puede llevar al sobretratamiento de estos pacientes, por lo que es necesario realizar nuevas investigaciones en este sentido.

Se debe destacar, que en el estudio de la recidiva tipo carcinomatosis se pone de manifiesto que las infiltraciones tumorales vascular y linfática son factores de riesgo independiente, al igual que la localización tumoral siendo de mayor riesgo aquellas neoplasias localizadas en el colon transverso. Uno de los motivos de que los cánceres de colon transverso posean un mayor

riesgo de carcinomatosis podría deberse a que la cirugía de estos tumores no incluye siempre una disección y linfadenectomía adecuadas.

La afectación ganglionar (N) es otro factor pronóstico muy importante que determina el estadio tumoral y contribuye a definir la indicación de tratamiento adyuvante<sup>58,59</sup>. En el presente estudio, el estadio pN es un factor de riesgo independiente para los resultados oncológicos a largo plazo. Así, aquellos tumores con un estadio N más avanzado presentan mayor riesgo de recidiva local. Además, en los estadios N2, las tasas de SLE y SEC a los 5 años disminuyen significativamente.

La evaluación adecuada y estadificación del estadio ganglionar depende del número total de los ganglios linfáticos aislados, siendo recomendable un número mínimo de 12 ganglios aislados<sup>4,10,58,59,69,190</sup>. Durante el período de estudio de este trabajo, la media del número de ganglios linfáticos aislados ha sido de 15,6, por tanto el número de adenopatías aisladas se encuentra por encima del número recomendado. Sin embargo, solo 54,3% de los casos se presentaban el valor mínimo de 12 adenopatías aisladas. Múltiples autores han demostrado que el hallazgo de ganglios metastáticos está correlacionado con el número de ganglios resecados y esto con la supervivencia<sup>63,65-68</sup>. No obstante, en el modelo univariante del presente estudio cuando se analiza el número de ganglios aislados agrupados en menor o igual/mayor a 12, no se observa ninguna influencia ni en la RL ni en la SLE, así bien existe cierta tendencia en la SEC ( $p=0,06$ ).

Distintos estudios han demostrado que se puede conseguir una mejoría

de la supervivencia con un análisis adecuado de la pieza tumoral y el aislamiento de un mayor número de ganglios linfáticos, sobre todo en aquellos pacientes con estadios II y III de la enfermedad<sup>67,71-74</sup>. La trascendencia de la calidad del análisis de los ganglios linfáticos radica en que puede producir una migración de estadio II a estadio III cuando se aísla un mayor número de adenopatías<sup>74</sup> y, de este modo, facilita la selección del tratamiento adyuvante de forma correcta.

Finalmente, como demuestra el análisis temporal del presente estudio, es importante no solo la calidad de la pieza quirúrgica sino también a la destreza del patólogo en la disección de la muestra; hecho que han demostrado otros autores<sup>63-66,70</sup>.

### 5.3. OTROS FACTORES HISTOPATOLÓGICOS.

Otros aspectos histopatológicos a tener en cuenta en el pronóstico son el grado de diferenciación celular y la presencia de adenocarcinoma mucinoso.

Respecto al grado de diferenciación, en el estudio multivariante se objetiva que el grado de diferenciación tumoral no ocasiona un efecto adverso en la RL, la SLE ni en la SEC. Sin embargo, otros estudios demuestran que el grado de diferenciación tumoral está relacionado con una mayor tasa de recidiva local al comparar los resultados entre los pobre y moderadamente diferenciados con los bien diferenciados<sup>27,50,95</sup>.

En cuanto al adenocarcinoma mucinoso, existe controversia en la literatura. Algunos autores señalan que la presencia de adenocarcinoma mucinoso se asocia a peor supervivencia <sup>100-103</sup>, mientras que otros afirman lo contrario <sup>98,99,102</sup>. Recientemente una revisión sistemática y metanálisis <sup>102</sup> pone de manifiesto que los ACM presentan una tasa de recidiva más alta y una tasa de resecciones curativas más bajas comparados con los no mucinosos. Sin embargo, los autores señalan que estos resultados no han sido analizados por estadios y, por tanto, no reflejaría que estos tumores mucinosos podrían presentar un estadio más avanzado. Además, esta revisión refiere que otros estudios no demuestran que el factor mucinoso afecte a la tasa de recidivas y señalan que no es posible llegar a una conclusión final respecto al impacto pronóstico del ACM debido a la heterogeneidad de resultados y a la falta de datos en los distintos estudios <sup>102</sup>.

Por otro lado, el impacto pronóstico de la invasión venosa, linfática y perineural del tumor colorrectal también es motivo de debate en cuanto a la selección de pacientes para tratamiento adyuvante <sup>6</sup>. En el análisis univariante de la presente investigación, los tres tipos de invasión tumoral se asociaban a peor pronóstico respecto a la RL, SLE y SEC, pero al introducirlos en el modelo multivariante perdían este efecto. No obstante, algunos autores <sup>3,104-109,112</sup> afirman que la invasión vascular, linfática y perineural están relacionadas con el desarrollo de metástasis y, por consiguiente, con la supervivencia. A pesar de esto, todavía existen diversos aspectos por resolver relacionados con la calidad del análisis anatomopatológico y sería necesario unificar los criterios de invasión para evitar diferencias interinstitucionales <sup>112</sup>.

#### 5.4. FACTOR CIRUJANO.

Evidentemente, la estadificación tumoral influye en las recidivas locales y en la supervivencia; sin embargo, existe una amplia variabilidad en las tasas publicadas que sugiere que, además del factor tumoral, esté implicada la calidad de la cirugía y, por consiguiente, el factor cirujano <sup>32</sup>. El papel del cirujano es fundamental, sobre todo en aquellas neoplasias localmente avanzadas en las se debe de realizar una disección cuidadosa de los tejidos e incluso una escisión en bloque si infiltra estructuras adyacentes <sup>4,51</sup>, debido a que la eliminación completa del tumor (resecciones R0) tiene un fuerte impacto pronóstico en la recidiva locorregional y la supervivencia <sup>231</sup>. Es importante la experiencia del cirujano y pueden ser necesarias resecciones extendidas, ya que, en ocasiones, es difícil la distinción entre la inflamación asociada al tumor o la invasión verdadera, que sólo puede verificarse en el examen histopatológico. Además, distintos autores han señalado la importancia de la calidad de la pieza quirúrgica y del número de adenopatías resecadas, correlacionado con los resultados oncológicos <sup>63,65-68</sup>. En la presente serie, se ha realizado un 13,1% de resecciones extendidas a estructuras adyacentes y en estos casos no se observa peores resultados oncológicos, hecho que demuestra la eficacia oncológica de la resección extendida cuando se realiza de forma adecuada en tumores potencialmente T4b.

En la última década se evidencia una mejoría significativa de la supervivencia y de las tasas de recidiva local del cáncer de colon después de la estandarización en la estandarización de la cirugía con la escisión total del

mesocolon y la ligadura central de los vasos <sup>119,122</sup>. West y Hohenberger concluyeron que mediante la realización rutinaria de esta técnica se consigue una mayor amplitud de resección del mesocolon, en el plano mesocólico y un mayor número de ganglios aislados, lo explicaría la mejoría en los resultados oncológicos <sup>120</sup>.

Asimismo, Bertelsen *et al.* recientemente han demostrado que un programa de entrenamiento en la estandarización de la cirugía del colon consigue mayor calidad de la cirugía sin aumentar el riesgo de complicaciones <sup>123</sup>, hecho que se asocia con una mejor supervivencia libre de enfermedad comparada con la resección convencional en pacientes con estadios I-III <sup>124</sup>.

Existen múltiples estudios donde comparan los resultados de los pacientes con cáncer de colon operados por cirujanos colorrectales con los operados por cirujanos generales y demuestran que la especialización del cirujano es una variable independiente predictora de mejor supervivencia <sup>183</sup>. Acorde con estos resultados, el presente estudio, demuestra la importancia del factor cirujano en la supervivencia y, aunque no alcance la significación estadística, se aprecia una tendencia a mejorar la tasa de recidivas locales en aquellos pacientes intervenidos por un cirujano colorrectal.

Como señala Quirke <sup>118</sup>, la resección del cáncer de colon en los países occidentales todavía está lamentablemente vista como un procedimiento de rutina y las variaciones de estos resultados plantea una escasa preocupación. El interés principal de la cirugía de colon hasta el momento se ha centrado en

la cirugía laparoscópica comparada con la cirugía abierta en cuanto a calidad de vida y morbilidad postoperatoria, en lugar de centrar el interés en la optimización de la cirugía para mejorar los resultados oncológicos. Diversas publicaciones evidencian que los resultados de la cirugía laparoscópica en términos de morbilidad postoperatoria y oncológicos son equiparables a los de un abordaje abierto <sup>4,19-23</sup>. Sin embargo, puede observarse en el estudio CLASSICC que las recidivas locales son muy elevadas en la cirugía del colon derecho alcanzando cifras del 14,7% a los 10 años, señalando en la discusión del artículo que en dicho estudio no se habían implando los criterios de CME y CVL; hecho acorde con el comentario previamente referido de Quirke <sup>118</sup>.

En el presente trabajo de investigación, el abordaje laparoscópico se realizó solo en el 8,1% de los pacientes y en casos seleccionados por lo que no se introdujo en los modelos multivariantes.

Actualmente sigue existiendo una gran variabilidad interinstitucional e individual en la realización de la técnica de resección cólica, que afecta a los resultados oncológicos de los pacientes con cáncer de colon, aún cuando se introduzcan tratamientos adyuvantes <sup>119,184-186</sup>. Se ha sugerido que ciertos procedimientos quirúrgicos deberían ser centralizados, para aumentar el volumen de casos por cirujano y mejorar los resultados <sup>187,191-195</sup>. En este sentido, Iversen LH *et al.* analizaron los resultados a corto y largo plazo después de la cirugía del cáncer colorrectal para observar el efecto de las características del hospital y del cirujano. Estos autores concluyeron que los resultados de morbimortalidad postoperatoria así como las supervivencias global y libre de enfermedad, mejoraron en función de mayor volumen de

casos del hospital, el número de casos por cirujano, la subespecialidad y experiencia del cirujano <sup>196,197</sup>. Además, otros autores han relacionado el número de casos intervenidos por cirujano y la supervivencia <sup>158</sup>.

## 5.5. LOCALIZACIÓN TUMORAL.

En el presente estudio, se ha observado que la localización del tumor no influye en los resultados oncológicos a largo plazo. Estos resultados concuerdan con los publicados por Weiss *et al.* <sup>48</sup>, quienes al analizar la mortalidad global a los 5 años en relación a la localización del cáncer de colon derecho comparado con el izquierdo no evidenciaron diferencias. En el mismo sentido, Hansen *et al.* realizaron una revisión sistemática ambas localizaciones y hallaron que la localización tumoral por sí misma no tenía una clara relación con el pronóstico; en cambio determinados factores como la edad, el sexo, el modo de presentación (electivo/urgente), las comorbilidades asociadas y el estadio tumoral sí demostraron ser factores pronósticos de la supervivencia <sup>49</sup>. Del mismo modo, Harris *et al.* tampoco encontraron diferencias en las RL relacionadas con la distinta localización del tumor en el colon y señalan que la resección tumoral óptima es el factor determinante <sup>27</sup>.

Sin embargo, la localización tumoral y su impacto en los resultados oncológicos sigue siendo tema de debate y diferentes estudios han evidenciado que las neoplasias localizadas en el colon derecho presentaban una mayor tasa de mortalidad que las del colon izquierdo <sup>45,46</sup>. Una de las razones por las que se obtienen peores resultados en el colon derecho,

podría ser explicada por el estudio de Bateman y colaboradores, quienes analizaron la afectación del margen de resección retroperitoneal en 100 hemicolectomías derechas por adenocarcinoma de ciego o colon ascendente. Estos autores concluyeron que la afectación tumoral del margen de resección retroperitoneal aparecía en un número considerable de carcinomas de ciego y colon ascendente. Además, indicaron que la tasa de afectación tumoral de este margen retroperitoneal quirúrgico era del 7%, lo cual era similar a la tasa del 10% de RL publicada para el cáncer de ciego. Por tanto, señalaron que la afectación del margen de resección retroperitoneal podía ser un factor predictivo de recidiva en los tumores de ciego y colon ascendente con infiltración del margen de resección retroperitoneal y que estos pacientes podrían beneficiarse de la administración de la radioterapia postoperatoria <sup>232</sup>. En la misma línea de investigación, Stott *et al.* evidenciaron que la afectación del margen de resección retroperitoneal por cáncer de ciego y ascendente era un marcador de estadio tumoral avanzado asociado a un incremento en la tasa de metástasis a distancia sincrónicas o metacrónicas <sup>233</sup>.

Por el contrario, existen autores que detectan un aumento de RL en los cánceres de colon izquierdo a nivel de sigma <sup>30</sup> y unión rectosigmoidea <sup>31</sup>; en el primer caso, por ligadura vascular baja preservando la cólica izquierda cuando se realiza una sigmoidectomía y, en el caso de la unión rectosigmoidea por falta de resección adecuada de los márgenes laterales.

Finalmente, al comparar la presente investigación con el estudio CLASSICC, se observan resultados diferentes ya que Green *et al.* observaron que la supervivencia libre de enfermedad a los 10 años de seguimiento era

mejor en los cánceres de colon del lado derecho. Además, independientemente del abordaje quirúrgico empleado, mostraron que los pacientes con tumores en el colon derecho presentaban una mayor en la tasa de recidiva local respecto a los de colon izquierdo a los 10 años (14,7% vs. 5,2%)<sup>22</sup>. Estos resultados contrastan con los resultados del presente estudio donde la tasa actuarial de RL a los 10 años es del 8,8% para los cánceres de colon derecho, del 6,6% para los del izquierdo y del 6,8% para los del colon transversal. Como se ha comentado anteriormente, los autores del estudio CLASSICC reconocen que esta alta tasa de recidiva podría deberse a la no inclusión en el estudio de los criterios actuales de estandarización de la escisión completa del mesocolon y ligadura central de los vasos<sup>22,120</sup>.

## 5.6. SEPSIS INTRABDOMINAL POSTOPERATORIA Y TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA PERIOPERATORIA.

Distintos autores han demostrado que las complicaciones postoperatorias pueden empeorar los resultados oncológicos<sup>141-146,157,217,234</sup>. Sin embargo, existe cierta discrepancia en los artículos publicados<sup>146</sup>, debido a una falta de estandarización en la clasificación y notificación de las complicaciones.

Entre las complicaciones postoperatorias más graves en cirugía colorrectal se encuentra la fuga anastomótica (FA), con una incidencia que varía del 3% al 12%, dependiendo de las series<sup>147,150-152</sup>. En la presente serie, la tasa de FA fue del 7,9% y la de sepsis intrabdominal del 9,9%.

La FA se relaciona negativamente con los resultados oncológicos a largo plazo, tanto en las recidivas locales como sistémica y la supervivencia <sup>144,147,150,154-158,235</sup>. En el presente trabajo, se ha realizado un estudio secuencial de la influencia de la sepsis intrabdominal postoperatoria y la transfusión sanguínea perioperatoria de forma aislada y combinada. En el análisis univariante, la sepsis intrabdominal se asocia a un incremento en la recidiva local, aunque dicho efecto no es estadísticamente significativo al introducir esta variable en el modelo multivariante. Sin embargo, no se objetivó que la sepsis intrabdominal postoperatoria influyera negativamente en la SLE ni en la SEC. El estudio publicado por Eberhardt y colaboradores señalaba que no existía ninguna asociación entre la FA y la recidiva local ni la supervivencia <sup>155</sup>. La variabilidad de resultados puede deberse en parte a la inclusión en la muestra de los pacientes con cáncer de colon junto con los de recto.

En el análisis del presente estudio también se ha analizado el impacto pronóstico de la transfusión sanguínea perioperatoria en los resultados oncológicos. Los resultados obtenidos fueron que la transfusión de concentrados de hematíes durante el período perioperatorio no mostró ningún impacto en el modelo multivariante de RL, aunque presentó una cierta tendencia a reducir la tasa de RL en el univariante. Por otro lado, la transfusión sí se relacionó con una reducción de las SLE y SEC; no obstante, cuando se introdujo esta variable en los modelos multivariantes secuenciales, junto con los estadios tumorales y la resección extendida, se observó que la transfusión sanguínea es un factor de riesgo independiente sobre la SEC, pero no para SLE ya que perdió su significación estadística.

Uno de los temas de discusión planteado es si la transfusión sanguínea por sí misma puede asociarse con la aparición de recidiva tumoral tras la cirugía del cáncer colorrectal o si empeora la supervivencia de estos pacientes <sup>175</sup>. Algunos autores como Amato *et al.* y Acheson *et al.* en sus metanálisis han demostrado esta asociación <sup>179,180</sup>, aunque refieren que dichos resultados podrían estar influidos por factores de confusión como la presencia de tumor residual o la diseminación de células tumorales <sup>181</sup>. En contraposición, otros investigadores concluyen que la transfusión sanguínea *per se* en la cirugía de cáncer colorrectal no es un factor de peor pronóstico <sup>173,182</sup>.

Por otro lado, Mynster y colaboradores realizaron un estudio para evaluar el efecto combinado de la transfusión sanguínea perioperatoria y la infección postoperatoria en los resultados oncológicos de 740 pacientes sometidos a cirugía curativa por cáncer colorrectal. Estos autores concluyeron que la asociación de la transfusión sanguínea perioperatoria y el desarrollo de infección postoperatoria podría asociarse a un peor pronóstico, en términos de recidiva y supervivencia global <sup>173</sup>. Siguiendo este planteamiento, en el presente estudio se evaluó este posible efecto combinado, objetivándose que no existe ninguna interacción entre la administración de transfusión sanguínea perioperatoria y la sepsis intrabdominal postoperatoria en el impacto pronóstico en las tasas de RL, SLE o SLE. Además, estos hallazgos se confirmaron en el último modelo multivariante en el que se introdujeron los posibles factores de confusión (resección extendida a otros órganos adyacentes y los estadios pT y pN), demostrando que existen otras variables más influyentes en los resultados oncológicos que estas dos. La diferencia de

resultados entre ambas series podría deberse a que el estudio de Mynster presenta un tamaño muestral menor con una tasa mayor de transfusión sanguínea, incluyen únicamente los pacientes intervenidos de forma electiva y analizan conjuntamente los cánceres de colon y recto. Otra de las razones es que el método de análisis empleado por Mynster *et al.*<sup>173</sup> podría no ser adecuado para valorar la interacción de estas dos variables y su efecto en los resultados oncológicos, ya que en vez de emplear el método de interacción, realizaron 4 grupos combinando la infección intrabdominal postoperatoria y/o transfusión sanguínea postoperatoria. De este modo, compararon cuatro variables distintas y no la interacción entre la sepsis y la transfusión, como ha sido realizado en el presente estudio.

### 5.7. CALIDAD DE LA CIRUGÍA Y GRUPO MULTIDISCIPLINAR.

El presente estudio pone en evidencia algunas limitaciones relacionadas con el análisis retrospectivo de algunas variables que han sido modificadas en el tiempo, por circunstancias relacionadas con la organización de la unidad y composición del grupo multidisciplinar. Pero por otro lado, el estudio al ser tan prolongado en el tiempo permite observar datos relevantes relacionados con la evolución de la calidad de la cirugía y la eficacia del grupo multidisciplinar.

La presente investigación demuestra, al igual que otros autores, la importancia del volumen de casos por hospital y por cirujano y la especialización en la cirugía colorrectal.<sup>119,132,184-187,192-198</sup>, al proporcionar unos beneficios para el paciente en términos de disminuir la morbimortalidad

postoperatoria y la recidiva local y mejorar la calidad de la resección quirúrgica y la supervivencia a largo plazo. Tal y como se observa en el estudio por períodos de esta serie, durante el segundo período (2001-2010) se alcanzan mejores resultados en cuanto a la tasa de sepsis intrabdominal postoperatoria, mayores tasas de resecciones extendidas, mayor número de ganglios aislados y menores tasas de recidivas local y global. Todo ello, conduce a pensar que estos hallazgos se deban a que el mayor porcentaje de las intervenciones quirúrgicas ha sido llevado a cabo por cirujanos especialistas en cáncer colorrectal, además de que en ese tiempo el grupo multidisciplinar adquiriría una mayor entidad con la inclusión de un segundo patólogo especializado en cáncer de colon. Asimismo, la incorporación de nuevas técnicas quirúrgicas e histopatológicas <sup>87</sup> ha podido repercutir en una mayor calidad de la cirugía y, en consecuencia, en mejores resultados oncológicos a largo plazo.

Por tanto, es fundamental destacar la importante tarea de los grupos multidisciplinarios de cáncer de colon (cirujanos colorrectales, oncólogos, patólogos y radiólogos), ya que el manejo de esta patología debe ser multimodal para alcanzar resultados oncológicos óptimos.



## **6. CONCLUSIONES.**



- En el presente estudio se observan unas tasas actuariales de RL local a los 5 años del 7%, de SLE del 79,8% y de SEC del 85,1%. La tasa actuarial de RL en la cirugía electiva es de 5,9% y en la cirugía urgente del 11,6% .
- La neoplasia en obstrucción y los estadios T y N son factores de riesgo independiente que influyen en la tasa de RL, SLE y SEC. Además, se ha demostrado que el cáncer de colon perforado es un factor de mal pronóstico de SEC.
- Las tumores de colon T4a sometidas a cirugía con intención curativa presentan mayor riesgo de RL y carcinomatosis peritoneal, así como peor supervivencia a largo plazo, comparadas con los tumores T3 y T4b.
- El cirujano colorrectal es una variable de buen pronóstico sobre la SLE y la SEC.
- La RL es mayor en los pacientes intervenidos de urgencia. Sin embargo, no se observan diferencias cuando los procedimientos de urgencia son realizados por cirujanos colorrectales o por cirujanos generales.
- La sepsis intrabdominal postoperatoria y la transfusión sanguínea perioperatoria, de forma aislada o combinada, no son factores pronósticos independientes adversos sobre la RL y la SLE. No

obstante, la transfusión sanguínea perioperatoria de forma aislada sí es un factor de riesgo independiente sobre la SEC.

- En este estudio, las características del paciente como sexo, edad, ASA y CEA preoperatorio no son factores pronósticos independientes que modifiquen los resultados oncológicos.
- El estudio demuestra la importancia de la formación de un grupo multidisciplinar y la especialización en cirugía colorrectal, que se traduce en la realización de una cirugía de mayor calidad con la obtención de un mayor número de ganglios aislados en el tiempo y mejores resultados oncológicos.

## **7. ANEXO.**



## 7.1. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.

**TNM:** Clasificación tumoral (profundidad del tumor (T), afectación de ganglios linfáticos (N) y metástasis a distancia (M)).

**AJCC:** *American Joint Committee on Cancer.*

**UICC:** *International Union Against Cancer.*

**COST:** *Clinical Outcome of Surgical Therapy.*

**COLOR:** *Colon Cancer Laparoscopic Open Resection.*

**CLASSICC:** *Conventional vs. Laparoscopic-Assisted Surgery in Colorectal Cancer.*

**ASA:** *American Society of Anesthesiologists.*

**SEER:** *Surveillance, Epidemiology and End Results.*

**LPI:** *Local Peritoneal Involvement.*

**LND:** *Distribution of Lymph Node metastases.*

**ACM:** Adenocarcinoma mucinoso.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**NCCN:** *National Comprehensive Cancer Network.*

**CCR:** Cáncer colorrectal.

**PN:** Invasión perineural.

**TME:** Escisión total del mesorrecto / *Total mesorectal excision.*

**CME:** Escisión completa del mesocolon / *Complete mesocolon excision.*

**FA:** Fuga anastomótica.

**VEGF:** Factor vascular endotelial de crecimiento.

**IL:** Interleukina.

**5-FU:** 5-Fluorouracilo.

**QT:** Quimioterapia.

**FOxTROT:** *Fluoropyrimidine, Oxaliplatin & Targeted Receptor pre-Operative Therapy for colon cancer.*

**GMD:** Grupo Multidisciplinar.

**HCUV:** Hospital Clínico Universitario de Valencia.

**DM:** Diabetes mellitus.

**HTA:** Hipertensión arterial.

**CEA:** Antígeno carcinoembrionario.

**TC:** Tomografía computarizada.

**RM:** Resonancia magnética.

**PET-TC:** Tomografía por emisión de positrones.

**RL:** Recidiva local.

**SLE:** Supervivencia libre de enfermedad.

**SEC:** Supervivencia específica por cáncer.

**SPSS:** *Statistical Package for the Social Sciences.*

**DE:** desviación estándar.

**n:** Número de pacientes de la muestra.

**MIR:** Médico interno residente.

**IC:** Intervalo de confianza

**HR:** Hazard Ratio.

**RG:** Recidiva global.

## 7.2. ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS.

**Figura 1.** Clasificación TNM 7ª edición de AJCC/UICC.

**Figura 2.** La adecuada evaluación de los ganglios linfáticos depende del esfuerzo conjunto de cirujanos y patólogos.

**Figura 3.** Estaciones ganglionares.

**Figura 4.** Imagen de pieza quirúrgica donde se muestra la técnica de inyección de azul de metileno.

**Figura 5a.** Recogida de datos de la Unidad de coloproctología.

**Figura 5b.** Recogida de datos de la Unidad de coloproctología.

**Figura 6.** Imagen de pieza quirúrgica que muestra la escisión completa del mesocolon.

**Figura 7.** Imágenes de piezas quirúrgicas: A) Ligadura alta de los vasos sanguíneos; B) Ligadura baja de los vasos.

**Figura 8.** Clasificación TNM 5ª edición AJCC “cancer staging manual”.

**Figura 9.** Evolución de la subdivisión de la categoría pT (descrita inicialmente por Compton y modificada en la 7ª edición TNM)

**Figura 10.** Diagrama de flujo de la selección de pacientes del presente estudio.

**Figura 11.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de recidiva local según la presencia de clínica de obstrucción intestinal al diagnóstico.

**Figura 12.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de recidiva local según estadio pT tumoral.

**Figura 13.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de recidiva local según estadio pN tumoral.

**Figura 14.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de recidiva local según cirugía programada vs. urgente.

**Figura 15.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad según la presencia de clínica de obstrucción intestinal al diagnóstico.

**Figura 16.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad según cirujano responsable.

**Figura 17.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad según estadio pT tumoral.

**Figura 18.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad según estadio pN tumoral.

**Figura 19.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de supervivencia específica por cáncer según la presencia de clínica de obstrucción intestinal al diagnóstico.

**Figura 20.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de supervivencia específica por cáncer según la presencia de clínica de perforación intestinal al diagnóstico.

**Figura 21.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de supervivencia específica por cáncer según cirujano responsable.

**Figura 22.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de supervivencia específica por cáncer según estadio pT tumoral.

**Figura 23.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de supervivencia específica por cáncer según estadio pN tumoral.

**Figura 24.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de recidiva local en el subgrupo de pacientes con tumores pT3, pT4a y pT4b.

**Figura 25.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de recidiva tipo carcinomatosis en el subgrupo de pacientes con tumores pT3, pT4a y pT4b.

**Figura 26.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad en el subgrupo de pacientes con tumores pT3, pT4a y pT4b.

**Figura 27.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier de supervivencia específica por cáncer en el subgrupo de pacientes con tumores pT3, pT4a y pT4b.

**Figura 28.** Evolución de la tasa de recidiva local en el tiempo.

**Figura 29.** Evolución de la tasa de recidiva sistémica en el tiempo.

**Figura 30.** Evolución de la tasa de recidiva global en el tiempo.

**Figura 31.** Evolución en el tiempo de la cantidad de ganglios aislados y los avances claves en el grupo multidisciplinar de cirugía colorrectal.

**Tabla 1.** Características demográficas de los pacientes.

**Tabla 2.** Características tumorales en el momento del diagnóstico.

**Tabla 3.** Características quirúrgicas de la muestra.

**Tabla 4.** Características anatomopatológicas de las neoplasias.

**Tabla 5.** Morbimortalidad postoperatoria.

**Tabla 6.** Resultados oncológicos.

**Tabla 7.** Análisis univariante de las variables asociadas con la RL.

**Tabla 8.** Análisis multivariante de las variables asociadas con la RL.

- Tabla 9.** Análisis de RL en función de la cirugía urgente vs. electiva.
- Tabla 10.** Análisis de RL en el grupo de cirugía urgente según cirujano responsable de la intervención.
- Tabla 11.** Análisis univariante de las variables asociadas con la SLE.
- Tabla 12.** Análisis multivariante de las variables asociadas con la SLE.
- Tabla 13.** Análisis univariante de las variables asociadas con la SEC.
- Tabla 14.** Análisis multivariante de las variables asociadas con la SEC.
- Tabla 15.** Análisis multivariante de las variables asociadas con la RL en el subgrupo de pacientes T3, T4a y T4b (n=1010).
- Tabla 16.** Análisis multivariante de las variables asociadas con la RL tipo carcinomatosis en el subgrupo de pacientes T3, T4a y T4b (n=1010).
- Tabla 17.** Análisis multivariante de las variables asociadas con la SLE en el subgrupo de pacientes T3, T4a y T4b (n=1010).
- Tabla 18.** Análisis multivariante de las variables asociadas con la SEC en el subgrupo de pacientes T3, T4a y T4b (n=1010).
- Tabla 19.** Análisis secuencial de la influencia de la sepsis intrabdominal postoperatoria y la transfusión sanguínea perioperatoria en la RL con distintos modelos de estudio (A - F).
- Tabla 20.** Análisis secuencial de la influencia de la sepsis intrabdominal postoperatoria y la transfusión sanguínea perioperatoria en la SLE con distintos modelos de estudio (A - F).
- Tabla 21.** Análisis secuencial de la influencia de la sepsis intrabdominal postoperatoria y la transfusión sanguínea perioperatoria en la SEC con distintos modelos de estudio (A - F).
- Tabla 22.** Análisis de recidiva local por períodos.

**Tabla 23.** Análisis de recidiva sistémica por períodos.

**Tabla 24.** Análisis de recidiva global por períodos.

**Tabla 25.** Análisis del número de ganglios aislados por períodos.

**Tabla 26.** Análisis de la cirugía con resección extendida por períodos.

**Tabla 27.** Análisis del cirujano responsable de la intervención por períodos.

**Tabla 26.** Análisis de la sepsis intrabdominal postoperatoria por períodos.

**Tabla 26.** Análisis de la transfusión sanguínea perioperatoria por períodos.



## **8. BIBLIOGRAFÍA.**



1. Martín Lagos F, Cifuentes Díaz P. Evolución de la Cirugía del Cáncer de Colon. *Real Academia Nacional de Medicina de España*. 1947.
2. Finochietto R. Historia, evolución y estado actual de la técnica en cirugía de cáncer colónico, recto exclusive. *Prensa Med. Argent*. 1957;44:3055.
3. Ouchi K, Sugawara T, Ono H *et al*. Histologic features and clinical significance of venous invasion in colorectal carcinoma with hepatic metastasis. *Cancer*. 1996;78:2313-17.
4. Chang GJ, Kaiser AM, Mills S, Rafferty JF, Buie WD; Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the management of colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2012;55:831-43.
5. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Brouquet A, Cervantes A; ESMO Guidelines Working Group. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v70-7.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology-colon cancer (version 2). 2013.
7. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. *Springer*. 2010: 315-9.
8. Nelson H, Petrelli N, Carlin A *et al*. Guidelines 2000 of colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:583-96.
9. Smith JJ, Cornish J, Tekkis P, Thompson MR. The National Bowel Cancer Audit Project 2007: quality improvement and open reporting. *Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2007.

10. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB 3rd, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS *et al.* NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: colon cancer. *J Natl Comprehensive Cancer Network.* 2009;7:778–831.
11. Slanetz CA Jr, Grimson R. Effect of high and intermediate ligation on survival and recurrence rates following curative resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1997;40:1025-1219.
12. Hayashi N, Egami H, Kai M, Kurusu Y, Takano S, Ogawa M. No-touch isolation technique reduces intraoperative shedding of tumor cells into the portal vein during resection of colorectal cancer. *Surgery.* 1999;125:369-74.
13. Govindarajan A, Naimark D, Coburn Ng, Smith AJ, Law CH. Use of colonic stents in emergent malignant left colonic obstruction: a Markov chain Monte Carlo decision analysis. *Dis Colon Rectum.* 2007;50:1811-24.
14. Brehant O, Fuks D, Bartoli E, Yzet T, Verhaeghe P, Regimbeau JM. Elective (planned) colectomy in patients with colorectal obstruction after placement of a self-expanding metallic stent as a bridge to surgery: the results of a prospective study. *Colorectal Dis.* 2009;11:178-83.
15. De Salvo GL, Gava C, Pucciarelli S, Lise M. Curative surgery for obstruction from primary left colorectal carcinoma: primary or staged resection? *Cochrane Database Syst Rev.* 2004:CD002101.
16. McArdle CS, McMillan DC, Hole DJ. The impact of blood loss, obstruction and perforation on survival in patients undergoing curative resection for colon cancer. *Br J Surg.* 2006;93:483-88.
17. Abdelrazeq AS, Scott N, Thorn C, Verbeke CS, Ambrose NS, Botterill

- ID *et al.* The impact of spontaneous tumour perforation on outcome following colon cancer surgery. *Colorectal Dis.* 2008;10:775-80.
18. Smithers BM, Theile DE, Cohen JR, Evans EB, Davis NC. Emergency right hemicolectomy in colon carcinoma: a prospective study. *Aust N Z J Surg.* 1986;56:749-52.
19. Hazebroek EJ; Color Study Group. COLOR: a randomized clinical trial comparing laparoscopic and open resection for colon cancer. *Surg Endosc.* 2002;16:949-53.
20. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM *et al.* 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.
21. Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, Quirke P, Brown JM, Guillou PJ. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg.* 2010;97:1638-45.
22. Green BL, Marshall HC, Collinson F, Quirke P, Guillou P, Jayne DG *et al.* Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer. *Br J Surg.* 2013;100:75-82.
23. Chand M, Siddiqui MR, Rasheed S, Brown G, Tekkis P, Parvaiz A *et al.* A systematic review and meta-analysis evaluating the role of laparoscopic surgical resection of transverse colon tumours. *Surg Endosc.* 2014;28:3263-72.
24. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group (COST) *et al.* A

- comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med*; 2004;350:2050–59.
25. Lacy AM, Delgado S, Castells A, Prins HA, Arroyo V, Ibarzabal A *et al*. The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Annals of Surgery*. 2008. 248:1-7.
26. Biondo S, Martí-Ragué J, Kreisler E, Parés D, Martín A, Navarro M *et al*. A prospective study outcomes of emergency and elective surgeries for complicated colonic cancer. *Am J Surg*. 2005;189:377-83.
27. Harris GJC, Church JM, Senagore AJ, Lavery IC, Hull TL, Strong SA *et al*. Factors affecting local recurrence of colonic adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:1029-34.
28. Read TE, Mutch MG, Chang BW, McNevin MS, Fleshman JW, Birnbaum EH *et al*. Locoregional recurrence and survival after curative resection of adenocarcinoma of the colon. *J Am Coll Surg*. 2002;195:33-40.
29. Yun HR, Lee LJ, Park JH *et al*. Local recurrence after curative resection in patients with colon and rectal cancers. *Int J Colorectal Dis*. 2008;23:1081–7.
30. Sjövall A, Granath F, Cedermark B, Glimelius B, Holm T. Locoregional recurrence from colon cancer: a population-based study. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:432-40.
31. Manfredi S, Bouvier AM, Lepage C *et al*. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population. *Br J Surg*. 2006;93:1115–22.

32. Staib L, Link KH, Blatz A, Beger HG. Surgery of colorectal cancer: surgical morbidity and five- and ten-year result in 2400 patients- Monoinstitutional experience. *World J Surg.* 2002;26:59-66.
33. Saltz LB, Minsky B. Adjuvant therapy of cancers of the colon and rectum. *Surg Clin North Am.* 2002;82:1035-58.
34. Reinbach D, McGregor JR, Dahill SW *et al.* Collagen promotes perianastomotic tumor growth in an experimental animal model. *J Surg Oncol.* 1995;60:112-6.
35. Van Rossen MEE, Hofland LJ, Van den Tol MP *et al.* Effect of inflammatory cytokines and growth factors on tumor cell adhesions to the peritoneum. *J Pathol.* 2001;193:530-4.
36. Cancer registry annual report. The Department of Health, the Executive Yuan, Taiwan, ROC. 2010 y 2013.
37. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM *et al.* Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes' B2 colon cancer. *J Clin Oncol.* 1995; 13:2936-43.
38. Otchy D, Hyman NH, Simmang C, Anthony T, Buie WD, Cataldo P *et al.*; Standards Practice Task Force; American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for colon cancer. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:1269-84.
39. Benson AB 3rd, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS *et al.* Localized colon cancer, version 3.2013: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Comprehensive Cancer Network.* 2013;11:519-28.

40. Quah HM, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schrag D, Landmann RG *et al.* Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum*. 2008; 51:503–7.
41. Klima DA, Brintzenhoff RA, Agee N, Walters A, Heniford BT, Mostafa G. A review of factors that affect mortality following colectomy. *J Surg Res*. 2012;174:192-9.
42. Papagiorgis P, Oikonomakis I, Karapanagiotou I, Wexner SD, Nikiteas N. The impact of tumor location on the histopathologic expression of colorectal cancer. *J BUON*. 2006;11:317–21.
43. Azzoni C, Bottarelli L, Campanini N *et al.* Distinct molecular patterns based on proximal and distal sporadic colorectal cancer: arguments for different mechanisms in the tumorigenesis. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22:115–26.
44. Yamauchi M, Morikawa T, Kuchiba A *et al.* Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. *Gut*. 2012;61:847–54.
45. Meguid RA, Slidell MB, Wolfgang CL, Chang DC, Ahuja N. Is there a difference in survival between right- versus left-sided colon cancers? *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2388–94.
46. Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum*. 2010;53:57–64.
47. Derwinger K, Gustavsson B. Variations in demography and prognosis

- by colon cancer location. *Anticancer Res.* 2011;31:2347-50.
48. Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES *et al.* Mortality by stage for right-versus left-sided colon cancer: analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results–Medicare data. *J Clin Oncol.* 2011;29:4401–9.
49. Hansen IO, Jess P. Possible better long-term survival in left versus right-sided colon cancer - a systematic review. *Dan Med J.* 2012;59:A4444.
50. Peracchia A, Sarli L, Carreras F, Pietra N, Longinotti E, Gafa M. Locoregional recurrences following curative surgery for colon cancer. *Ann Ital Chir.* 1991;62:37-42.
51. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielfing LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal working group. *Cancer.* 2000;88:1739-57.
52. Shepherd N, Baxter K, Love S. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. *Gastroenterology.* 1997;112:1096–1102.
53. Lennon AM, Mulcahy HE, Hyland JM, Lowry C, White A, Fennelly D *et al.* Peritoneal involvement in stage II colon cancer. *Am J Clin Pathol.* 2003;119:108-13.
54. Keshava A, Chapuis PH, Chan C *et al.* The significance of involvement of a free serosal surface for recurrence and survival following resection of clinicopathological stage B and C rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2007;9:609–18.
55. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival

- outcome data. *J Clin Oncol*. 2010;28:264–71.
56. Garcia-Granero E, Frasson M, Pous S, Cervantes A. T4a and t4b colorectal cancer: what does this mean nowadays? *Dis Colon Rectum*. 2012;55:e367.
57. Snaebjornsson P, Coupe VM, Jonasson L, Meijer GA, van Grieken NC, Jonasson JG. pT4 stage II and III colon cancers carry the worst prognosis in a nationwide survival analysis. Shepherd's local peritoneal involvement revisited. *Int J Cancer*. 2014;135:467-78.
58. Washington MK. Colorectal carcinoma: selected issues in pathologic examination and staging and determination of prognostic factors. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:1600-7.
59. Benson AB 3rd, Arnoletti JP, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen YJ, Choti MA et al; National Comprehensive Cancer Network. Colon cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9:1238-90.
60. Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, Dent O, Gathright B, Hardcastle JD et al. Clinico-pathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). *J Gastroenterol Hepatol*. 1991;6:325-44.
61. Vather R, Sammour T, Kahokehr A, Connolly A, Hill A. Quantitative lymph node evaluation as an independent marker of long-term prognosis in stage III rectal cancer. *ANZ J Surg*. 2011;81:883-88.
62. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Stewart AK et al. Lymph node evaluation as a colon cancer quality measure: A National Hospital Report Card. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:1310–1317.

63. Bilimoria KY, Palis B, Stewart AK, Bentrem DJ, Freel AC, Sigurdson ER *et al.* Impact of tumor location on nodal evaluation for colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:154-61.
64. Huh JW, Kim CH, Kim HR, Kim YJ. Factors predicting oncologic outcomes in patients with fewer than 12 lymph nodes retrieved after curative resection for colon cancer. *J Surg Oncol*. 2012;105:125-29.
65. Wright FC, Law CH, Last L *et al.* Lymph node retrieval and assessment in stage II colorectal cancer: a population-based study. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:903–9.
66. Morris EJ, Maughan NJ, Forman D, Quirke P. Identifying stage III colorectal cancer patients: the influence of the patient, surgeon, and pathologist. *J Clin Oncol*. 2007;25:2573–79.
67. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:433-41.
68. 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. *J Clin Oncol*. 2005;23:8706-12.
69. Rajput A, Romanus D, Weiser MR *et al.* Meeting the 12 lymph node (LN) benchmark in colon cancer. *J Surg Oncol*. 2010;102:3–9.
70. Wright FC, Law CH, Berry S, Smith AJ. Clinically important aspects of lymph node assessment in colon cancer. *J Surg Oncol*. 2009;99:248-55.
71. Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:3570-

- 75.
72. Chen HH, Chakravarty K D, Wang JY, Changchien CR, Tang R. Pathological examination of 12 regional lymph nodes and long-term survival in stages I-III colon cancer patients: an analysis of 2,056 consecutive patients in two branches of same institution. *Int J Colorectal Dis.* 2010;25:1333-41.
73. Norwood MG, Sutton AJ, West K, Sharpe DP, Hemingway D, Kelly MJ. Lymph node retrieval in colorectal cancer resection specimens: national standards are achievable, and low numbers are associated with reduced survival. *Colorectal Dis.* 2010;12:304-9.
74. Lykke J, Roikjaer O, Jess P. The relation between lymph node status and survival in Stage I-III colon cancer: results from a prospective nationwide cohort study. *Colorectal Dis.* 2013;15:559-565.
75. Sjo OH, Merok MA, Svindland A, Nesbakken A. Prognostic impact of lymph node harvest and lymph node ratio in patients with colon cancer. *Dis Colon Rectum.* 2012;55:307-15.
76. Wang LP, Wang HY, Cao R, Zhu C, Wu XZ. Proposal of a new classification for stage III colorectal cancer based on the number and ratio of metastatic lymph nodes. *World J Surg.* 2013;37:1094-1102.
77. 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.
78. 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.

79. Japanese Society for cancer of the Colon and Rectum. Japanese Classification of Colorectal Carcinoma, 2nd ed. Tokyo, Japan: Kanehara & Co. 2009.
80. Leibold T, Shia J, Ruo L *et al.* Prognostic implications of the distribution of lymph node metastases in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Clin Oncol.* 2008;26:2106–11.
81. Kobayashi H, Ueno H, Hashiguchi Y, Mochizuki H. Distribution of lymph node metastasis is a prognostic index in patients with stage III colon cancer. *Surgery.* 2006;139:516–22.
82. Hida J, Okuno K, Yasutomi M *et al.* Number versus distribution in classifying regional lymph node metastases from colon cancer. *J Am Coll Surg.* 2005;201:217–22.
83. Wong JH, Bowles BJ, Bueno R, Shimizu D. Impact of the number of negative nodes on disease-free survival in colorectal cancer patients. *Dis Colon Rectum.* 2002;45:1341–48.
84. Suzuki O, Sekishita Y, Shiono T, Ono K, Fujimori M, Kondo S. Number of lymph node metastases is better predictor of prognosis than level of lymph node metastasis in patients with node-positive colon cancer. *J Am Coll Surg.* 2006;202:732–36.
85. Huh JW, Kim YJ, Kim HR. Distribution of lymph node metastases is an independent predictor of survival for sigmoid colon and rectal cancer. *Ann Surg.* 2012;255:70-8.
86. Märkl B, Kerwel TG, Wagner T, Anthuber M, Arnholdt HM. Methylene blue injection into the rectal artery as a simple method to improve lymph node harvest in rectal cancer. *Mod Pathol.* 2007;20:797-8.

87. Frasson M, Faus C, Garcia-Granero A, Puga R, Flor-Lorente B, Cervantes A *et al.* Pathological evaluation of mesocolic resection quality and ex vivo methylene blue injection: what is the impact on lymph node harvest after colon resection for cancer? *Dis Colon Rectum.* 2012;55:197-204.
88. Jepsen RK, Ingeholm P, Lund EL. Upstaging of early colorectal cancers following improved lymph node yield after methylene blue injection. *Histopathology.* 2012;61:788-94.
89. Märkl B, Schaller T, Krammer I, Cacchi C, Arnholdt HM, Schenkirsch G *et al.* Methylene blue-assisted lymph node dissection technique is not associated with an increased detection of lymph node metastases in colorectal cancer. *Mod Pathol.* 2013;26:1246-54.
90. Märkl B, Rößle J, Arnholdt HM, Schaller T, Krammer I, Cacchi C *et al.* The clinical significance of lymph node size in colon cancer. *Mod Pathol.* 2012;25:1413-1422.
91. Bembenek AE, Rosenberg R, Wagler E *et al.* Sentinel lymph node biopsy in colon cancer: a prospective multicenter trial. *Ann Surg.* 2007;245:858-63.
92. Bertagnolli M, Miedema B, Redston M *et al.* Sentinel node staging of resectable colon cancer: results of a multicenter study. *Ann Surg.* 2004;240:624-30.
93. Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P *et al.* Is sentinel lymph node mapping in colorectal cancer a future prognostic factor? A meta-analysis. *World J Surg.* 2007;31:1304-12.
94. Lim SJ, Feig BW, Wang H *et al.* Sentinel lymph node evaluation does

- not improve staging accuracy in colon cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:46-51.
95. Stipa S, Nicolanti V, Botti C *et al*. Local recurrence after curative resection for colorectal cancer: frequency, risk factors and treatment. *J Surg Oncol Suppl*. 1991;2:155-60.
96. Kelemen LE, Kobel M. Mucinous carcinomas of the ovary and colorectum: Different organ, same dilemma. *Lancet Oncol*. 2011;12:1071–80.
97. Bosman F. WHO classification of tumours of the digestive system, 4th edition. Lyon: IARC;2010.
98. Hynstrom JR, Hu CY, Xing Y *et al*. Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:2814–21.
99. Mekenkamp LJ, Heesterbeek KJ, Koopman M *et al*. Mucinous adenocarcinomas: poor prognosis in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2012;48:501–9.
100. Consorti F, Lorenzotti A, Midiri G *et al*. Prognostic significance of mucinous carcinoma of colon and rectum: a prospective case-control study. *J Surg Oncol*. 2000;73:70-4.
101. Farhat MH, Barada KA, Tawil AN *et al*. Effect of mucin production on survival in colorectal cancer: a case-control study. *World J Gastroenterol*. 2008;14:6981-5.
102. Verhulst J, Ferdinande L, Demetter P *et al*. Mucinous subtype as prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Pathol*. 2012;65:381–388.

103. Hogan J, Burke JP, Samaha G, Condon E, Waldron D, Faul P *et al.* Overall survival is improved in mucinous adenocarcinoma of the colon. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29:563–56.
104. Bayar S, Saxena R, Emir B, Salem RR. Venous invasión may predict lymph node metastasis in early rectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28:413-17.
105. Sato T, Ueno H, Mochizuki H *et al.* Objective criteria for the grading of venous invasion in colorectal cancer. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:454-62.
106. Suzuki A, Togashi K, Nokubi M *et al.* Evaluation of venous invasion by Elastica van Gieson stain and tumor budding predicts local and distant metastases in patients with T1 stage colorectal cancer. *Am J Surg Pathol.* 2009;33:1601-07.
107. Betge J, Pollheimer MJ, Kornprat P, Rehak P, Vieth M, Langner C. Perineural invasion is a strong and independent predictor of lymph node involvement in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2011;54:e273.
108. Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol.* 2003;84:127-31.
109. Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N *et al.* Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:5131-7.
110. Ueno H, Hase K, Mochizuki H. Criteria for extramural perineural invasion as a prognostic factor in rectal cancer. *Br J Surg.*

- 2001;88:994–1000.
111. Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Prognostic value of perineural invasion in patients with stage II colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:2066–2072.
  112. Ueno H, Shirouzu K, Eishi Y, Yamada K, Kusumi T, Kushima R *et al*. Characterization of perineural invasion as a component of colorectal cancer staging. *Am J Surg Pathol*. 2013;37:1542-9.
  113. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RDH, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer. The Basinstoke experience of total Mesorectal Excision, 1978-1997. *Arch Surg*. 1998;133:894-9.
  114. Enker WE, Kafka NJ, Martz J. Planes of sharp pelvic dissection for primary, locally advanced, or recurrent rectal cancer. *Semin Surg Oncol*. 2000;18:190-206.
  115. 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.
  116. Quirke P, Sttelle 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.
  117. García-Granero E, Faiz O, Muñoz E, Flor B, Navarro S, Faus C *et al*. Macroscopic assessment of mesorectal excision in rectal cáncer: A useful tool for improving quality control in a multidisciplinary team. *Cancer*. 2009;115:3400-11.
  118. Quirke P, West N. Quality of surgery: has the time come for colon

- cancer? *Lancet Oncol.* 2015;16:121-2.
119. West N, Morris EJA, Rotimi O, Cairns A, Finan PJ, Quirke P. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. *Lancet Oncol.* 2008;9:875-65.
120. West N, Hohenberger W, Weber K, Perrakis A, Finan P, Quirke P. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol.* 2010;28:272-8.
121. Munkedal DL, West NP, Iversen LH, Hagemann-Madsen R, Quirke P, Laurberg S. Implementation of complete mesocolic excision at a university hospital in Denmark: An audit of consecutive, prospectively collected colon cancer specimens. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40:1494-501.
122. Hohenberger W, Weber K, Maetzel K, Papadopoulos T, Merker S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation-technical notes and outcome. *Colorectal Dis.* 2009;11:354-65.
123. Bertelsen CA, Bols B, Ingeholm P, Jansen JE, Neuenschwander AU, Vilandt J. Can the quality of colonic surgery be improved by standardization of surgical technique with complete mesocolic excision? *Colorectal Dis.* 2011;13:1123-9.
124. Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, Wilhelmsen M, Kirkegaard-Klitbo A, Tenma JR, Bols B *et al.*; Danish Colorectal Cancer Group. Disease-free survival after complete mesocolic excision

- compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population-based study. *Lancet Oncol.* 2015;16:161-8.
125. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.* 2007;19:581-92.
126. Deans GT, Krukowski ZH, Irwin ST. Malignant obstruction of the left colon. *Br J Surg.* 1994;81:1270–76.
127. Kleespies A, Füessl KE, Seeliger H, Eichhorn ME, Müller MH, Rentsch M *et al.* Determinants of morbidity and survival after elective non-curative resection of stage IV colon and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24:1097–109.
128. Bass G, Fleming C, Conneely J, Martin Z, Mealy K. Emergency first presentation of colorectal cancer predicts significantly poorer outcomes: a review of 356 consecutive Irish patients. *Dis Colon Rectum.* 2009;52:678–84.
129. Martinez-Santos C, Lobato RF, Fradejas JM, Pinto I, Ortega-Deballon P, Moreno-Azcoita M. Self-expandable stent before elective surgery vs emergency surgery for the treatment of malignant colorectal obstructions: comparison of primary anastomosis and morbidity rates. *Dis Colon Rectum.* 2002; 45:401–6.
130. Hennekinne-Mucci S, Tuech JJ, Brehant O, Lermite E, Bergamaschi R, Pessaux P *et al.* Emergency subtotal/total colectomy in the management of obstructed left colon carcinoma. *Int J Colorectal Dis.* 2006;21:538–41.
131. Saida Y, Sumiyama Y, Nagao J, Uramatsu M. Long-term prognosis of

- preoperative “bridge to surgery” expandable metallic stent insertion for obstructive colorectal cancer: comparison with emergency operation. *Dis Colon Rectum*. 2006;46:S44–S49.
132. Iversen LH, Bülow S, Christensen IJ, Laurberg S, Harling H; Danish Colorectal Cancer Group. Postoperative medical complications are the main cause of early death after emergency surgery for colonic cancer. *Br J Surg*. 2008;95:1012–19.
133. Sjø OH, Larsen S, Lunde OC, Nesbakken A. Short term outcome after emergency and elective surgery for colon cancer. *Colorectal Dis*. 2009;11:733–39.
134. Manceau G, Karoui M, Werner A, Mortensen NJ, Hannoun L. Comparative outcomes of rectal cancer surgery between elderly and non-elderly patients: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2012;13:e525–e536.
135. Biondo S, Kreisler E, Millan M, Fracalvieri D, Golda Y, Frago R *et al*. Impact of Surgical Specialization on Emergency Colorectal Surgery Outcomes. *Arch Surg*. 2010;145:79-86.
136. Frago R, Biondo S, Millan M, Kreisler E, Golda T, Fracalvieri D *et al*. Differences between proximal and distal obstructing colonic cancer after curative surgery. *Colorectal Dis*. 2011;13:116-22.
137. Roig JV, Cantos M, Balciscueta Z, Uribe N, Espinosa J, Rosello V *et al*. Hartmann’s operation: how often is it reversed and at what cost? A multicenter study. *Colorectal Dis*. 2011;13:396-402.
138. Chen HS, Sheen-Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. *Surgery*.

- 2000;127:370-6.
139. Carraro PG, Segala M, Cesana BM, Tiberio G. Obstructing colonic cancer: failure and survival patterns over a ten-year follow-up after one-stage curative surgery. *Dis Colon Rectum*. 2001;44:243-50.
140. Bokey EL, Chapuis PH, Fung C, Hughes WJ, Koorey SG, Brewer D *et al*. Postoperative morbidity and mortality following resection of the colon and rectum for cancer. *Dis Colon Rectum*. 1995;38:480-6; discussion 6-7.
141. Alves A, Panis Y, Mathieu P, Manton G, Kwiatkowski F, Slim K. Postoperative mortality and morbidity in French patients undergoing colorectal surgery: results of a prospective multicenter study. *Arch Surg*. 2005;140:278-83, discussion 84.
142. Kamphues C, Bova R, Schricke D, Hippler-Benscheidt M, Klauschen F, Stenzinger A *et al*. Postoperative complications deteriorate long-term outcome in pancreatic cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2012;19: 856-63.
143. Rueth NM, Parsons HM, Habermann EB, Groth SS, Virnig BA, Tuttle TM *et al*. The long-term impact of surgical complications after resection of stage I nonsmall cell lung cancer: a populationbased survival analysis. *Ann Surg*. 2011;254:368-74.
144. Law WL, Choi HK, Lee YM, Ho JW. The impact of postoperative complications on long-term outcomes following curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2559-66.
145. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ. Determinants of long-term survival after major surgery

- and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg.* 2005;242:326-41; discussion 41-3.
146. Odermatt M, Miskovic D, Flashman K, Khan J, Senapati A, O'Leary D *et al.* Major postoperative complications following elective resection for colorectal cancer decrease long-term survival but not the time to recurrence. *Colorectal Dis.* 2014;23.
147. Kube R, Mroczkowski P, Granowski D *et al.* Anastomotic leakage after colon cancer surgery: a predictor of significant morbidity and hospital mortality, and diminished tumour-free survival. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36:120–4.
148. Khan AA, Wheeler JM, Cunningham C *et al.* The management and outcome of anastomotic leaks in colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 2008;10:587–592.
149. Bertelsen CA, Andreasen AH, Jorgensen T *et al.* Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: risk factors. *Colorectal Dis.* 2010;12:37–43.
150. Bertelsen CA, Andreasen AH, Jorgensen T *et al.* Anastomotic leakage after curative anterior resection for rectal cancer: short and long-term outcome. *Colorectal Dis.* 2010;12:e76–e81.
151. Krarup PM, Jorgensen LN, Andreasen AH *et al.* A nationwide study on anastomotic leakage after colonic cancer surgery. *Colorectal Dis.* 2012;14:e661–e667.
152. Krarup PM, Nordholm-Carstensen A, Jorgensen LN, Harling H. Anastomotic leak increases distant recurrence and long-term mortality after curative resection for colonic cancer: a nationwide cohort study.

- Ann Surg.* 2014;259:930-8.
153. Choi HK, Law WL, Ho JW. Leakage after resection and intraperitoneal anastomosis for colorectal malignancy: analysis of risk factors. *Dis Colon Rectum.* 2006;49:1719–25.
154. Marra F, Steffen T, Kalak N *et al.* Anastomotic leakage as a risk factor for the long-term outcome after curative resection of colon cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:1060–64.
155. Eberhardt JM, Kiran RP, Lavery IC. The impact of anastomotic leak and intraabdominal abscess on cancer-related outcomes after resection for colorectal cancer: a case control study. *Dis Colon Rectum.* 2009;52:380-86.
156. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K *et al.* Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2011;253:890–9.
157. Law WL, Choi HK, Lee YM, Ho JW, Seto CL. Anastomotic leakage is associated with poor long-term outcome in patients after curative colorectal resection for malignancy. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:8-15.
158. McArdle CS, McMillan DC, Hole DJ. Impact of anastomotic leakage on long-term survival of patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Surg.* 2005;92:1150-4.
159. Merkel S, Wang WY, Schmidt O, Dworak O, Wittekind C, Hohenberger W *et al.* Locoregional recurrence in patients with anastomotic leakage after anterior resection for rectal carcinoma. *Colorectal Dis.* 2001;3:154-60.

160. Walker K, Bell S, Rickard MJ, Mehanna D, Dent OF, Chapuis PH *et al.* Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg.* 2004;240:255-9.
161. Martin C, Boisson C, Haccoun M, Thomachot L, Mege JL. Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma. *Crit Care Med.* 1997;25:1813-9.
162. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet.* 2001;357:539–545.
163. Bell SW, Walker KG, Rickard MJ, Sinclair G, Dent OF, Chapuis PH *et al.* Anastomotic leakage after curative anterior resection results in a higher prevalence of local recurrence. *Br J Surg.* 2003;90:1261-6.
164. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell.* 1996;86:353-64.
165. Kut C, Mac Gabhann F, Popel A. Where is the VEGF in the body? A meta-analysis of VEGF distribution in cancer. *Br J Cancer.* 2007;97:978-85.
166. Cascinu S, Staccioli M, Gasparini G, Giordani P, Catalano V, Ghiselli R *et al.* Expression of vascular endothelial growth factor can predict event-free survival in stage II colon cancer. *Clin Cancer Res.* 2000;6:2803-7.
167. Vermeulen P, Van den Eynden G, Huget P, Goovaerts G, Weyler J, Lardon F *et al.* Prospective study of intratumoral microvessel density, p53 expression and survival in colorectal cancer. *Br J Cancer.* 1999;79:316-22.

168. Pera M, Nelson H, Rajkumar SV, Young-Fadok TM, Burgart LJ. Influence of postoperative acute-phase response on angiogenesis and tumor growth: open vs. laparoscopic-assisted surgery in mice. *J Gastrointest Surg.* 2003;76:783-90.
169. Bohle B, Pera M, Pascual M, Alonso S, Mayol X, Salvado M *et al.* Postoperative intra-abdominal infection increases angiogenesis and tumor recurrence after surgical excision of colon cancer in mice. *Surgery.* 2010;147:120-6.
170. Alonso S, Pascual M, Salvans S, Mayol X, Mojal S, Gil MJ *et al.* Postoperative intra-abdominal infection and colorectal cancer recurrence: A prospective matched cohort study of inflammatory and angiogenic responses as mechanisms involved in this association. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41:208-14.
171. Nielsen HJ. Detrimental effects of perioperative blood transfusion. *Br J Surg.* 1995;82:582-7.
172. Jensen Ls, Hokland Ma, Nielsen HJ. A randomised controlled study of the effect of bedside leukocyte depletion on the immunosuppressive effect of whole blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg.* 1996;83:973-7.
173. Mynster T, Christensen IJ, Moesgaard F, Nielsen HJ. Effects of the combination of blood transfusion and postoperative infectious complications on prognosis after surgery for colorectal cancer. Danish RANX05 Colorectal Cancer Study Group. *Br J Surg.* 2000;87:1553-62.
174. Blajchman MA, Bordin JO. The tumor growth-promoting effect of allogeneic blood transfusions. *Immunol Invest.* 1995;24:311-17.

175. Marquet RL, Busch ORC, Jeekel J, Heiss MM, Amato AC. Are allogeneic blood transfusions acceptable in elective surgery in colorectal carcinoma? *Eur J Cancer*. 1998;35:352–60.
176. Edna TH, Bjerkeset T. Perioperative blood transfusions reduce long-term survival following surgery for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1998;41:451–9.
177. Tartter PI. The association of perioperative blood transfusion with colorectal cancer recurrence. *Ann Surg*. 1992;216:633–8.
178. Houbiers JGA, Brand A, van de Watering LMG, Hermans J, Verwey PJ, Bijnen AB *et al*. Randomised controlled trial comparing transfusion of leucocyte-depleted or buffy-coat-depleted blood in surgery for colorectal cancer. *Lancet*. 1994;344:573–8.
179. Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions and recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;25:CD005033.
180. Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR. Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2012;256:235-44.
181. Vamvakas EC. Transfusion-associated cancer recurrence and postoperative infection: meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Transfusion*. 1996;36:175–86.
182. 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.
183. Barbas AS, Turley RS, Mantyh CR, Migaly J. Effect of surgeon specialization on long-term survival following colon cancer resection at an NCI-designated cancer center. *J Surg Oncol.* 2012;106:219-23.
184. Hermanek P, Mansmann U, Staimmer DS, Riedl S, Hermanek P. The German experience: the surgeon as a prognostic factor in colon and rectal cancer surgery. *Surg Oncol Clin N Am.* 2000;9:33-39.
185. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96:1420-25.
186. Link KH, Kornmann M, Staib L, Redenbacher M, Kron M, Beger HG. Study Group Oncology of Gastrointestinal Tumors Increase of survival benefit in advanced resectable colon cancer by extent of adjuvant treatment: results of a randomized trial comparing modulation of 5-FU + levamisole with folinic acid or with interferon-alpha. *Ann Surg.* 2005;242:178-87.
187. Luft HS, Bunker JP, Enthoven AC. Should operations be regionalized? The empirical relation between surgical volume and mortality. *N Engl J Med.* 1979; 301:1364-9.
188. Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, Brennan MF. Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. *JAMA.* 1998;280:1747-51.
189. Halm EA, Lee C, Chassin MR. Is volume related to outcome in health care? A systematic review and methodologic critique of the literature.

- Ann Intern Med.* 2002;137:511–20.
190. Fielding LP, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Kearney G. Anastomotic integrity after operations for large-bowel cancer: a multicenter study. *BMJ.* 1980;281:411–4.
191. Schrag D, Cramer LD, Bach PB, Cohen AM, Warren JL, Begg CB. Influence of hospital procedure volume on outcomes following surgery for colon cancer. *JAMA.* 2000;284:3028-35.
192. Prytowsky JB, Bordage G, Feinglass JM. Patient outcomes for segmental colon resection according to surgeon's training, certification and experience. *Surgery.* 2002;132:663-70.
193. Schrag D, Panageas KS, Riedel E, Hsieh L, Bach PB, Guillem JG *et al.* Surgeon volume compared to hospital volume as a predictor of outcome following primary colon cancer resection. *J Surg Oncol.* 2003;83:68-78; discussion 78-9.
194. Meyerhardt JA, Catalano PJ, Schrag D, Ayanian JZ, Haller DG, Mayer RJ *et al.* Association of hospital procedure volume and outcomes in patients with colon cancer at high risk for recurrence. *Ann Intern Med.* 2003;139:649-57. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2004;140:1063.
195. Archampong D, Borowski D, Wille-Jørgensen P, Iversen LH. Workload and surgeon's specialty for outcome after colorectal cancer surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;14;3:CD005391.
196. Iversen LH, Harling H, Laurberg S, Wille-Jørgensen P. Influence of caseload and surgical speciality on outcome following surgery for colorectal cancer: a review of evidence. Part 1: Short-term outcome. *Colorectal Dis.* 2007;9:28-37.

197. Iversen LH, Harling H, Laurberg S, Wille-Jørgensen P. Influence of caseload and surgical speciality on outcome following surgery for colorectal cancer: a review of evidence. Part 2: Long-term outcome. *Colorectal Dis.* 2007;9:38-46.
198. McArdle CS, Hole DJ. Influence of volume and specialization on survival following surgery for colorectal cancer. *Br J Surg.* 2004;91:610-7.
199. Ju JH, Chang SC, Wang HS, Yang SH, Jiang JK, Chen WC *et al.* Changes in disease pattern and treatment outcome of colorectal cancer: a review of 5,474 cases in 20 years. *Int J Color Dis.* 2007;22:855-62.
200. Posner MR, Bleday R, Huberman M, Jessup JM, Busse P, Steele G Jr. Impact of combined modality therapy on the treatment of adenocarcinoma of the colon. *Semin Surg Oncol.* 1993;9:33-8.
201. Mamounas EP. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer: the time has come. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26:725-9.
202. Wein A, Hahn EG, Merkel S, Hohenberger W. Adjuvant chemotherapy for stage II (Dukes' B) colon cancer: too early for routine use. *Eur J Oncol.* 2000;26:730-2.
203. Amos EH, Mendenhall WM, McCarty PJ *et al.* Postoperative radiotherapy for locally advanced colon cancer. *Ann Surg Oncol.* 1996;3:431-6.
204. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA: J Am Medical Assoc.* 1990;264:1444-50.
205. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thome SD, Alberts SR, Haller DG *et al.*

- Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol.* 2004;22:1797–1806.
206. Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ *et al.* American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:3408–19.
207. Figueredo A, Charette ML, Maroun J, Brouwers MC, Zuraw L. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol.* 2004;22:3395–3407.
208. Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet.* 2007;370:2020–2029.
209. Tournigand C, de Gramont A. Chemotherapy: is adjuvant chemotherapy an option for stage II colon cancer? *Nature Rev Clin Oncol.* 2011;8:574–76.
210. Lin CC, Lin JK, Chang SC, Wang HS, Yang SH, Jiang JK *et al.* Is adjuvant chemotherapy beneficial to high risk stage II colon cancer? Analysis in a single institute. *Int J Color Dis.* 2009;24:665–76.
211. Foxtrot Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:1152-60.
212. Hendren S, Birkmeyer JD, Yin H, Banerjee M, Sonnenday C, Morris AM. Surgical complications are associated with omission of

- chemotherapy for stage III colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2010;53:1587-93.
213. Des Guetz G, Nicolas P, Perret GY, Morere JF, Uzzan B. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2010;46:1049–55.
214. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2335–42.
215. Wasserman DW, Boulos M, Hopman WM, Booth CM, Goodwin R, Biagi JJ. Reasons for Delay in Time to Initiation of Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer. *Oncol Pract*. 2014 Aug 19.
216. García-Granero E. Evaluación de la calidad de la cirugía en el cáncer de colon. “Del mesorrecto al mesocolon”. *Cir Esp*. 2010;87:131-2.
217. Bokey EL, Chapuis PH, Dent OF, Mander BJ, Bissett IP, Newland RC. Surgical technique and survival in patients having a curative resection for colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2003;46:860-6.
218. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg*. 2002;183:630-41.
219. Kehlet H. Fast-track colorectal surgery. *Lancet*. 2006:791-3.
220. García-Botello S, Cánovas de Lucas R, Tornero C, Escamilla B, Espí-Macías A, Esclapez-Valero P *et al*. Implementation of a perioperative multimodal rehabilitation protocol in elective colorectal surgery. A prospective randomised controlled study. *Cir Esp*. 2011;89:159-66.

221. Dindo L, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240:205-213.
222. Peel AL, Taylor EW. Proposed definitions for the audit of postoperative infection: a discussion paper. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1991;73:385-88.
223. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, Russell EM, Park KG. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg*. 2001;88:1157-68.
224. Garcia-Granero A, Frasson M, Flor-Lorente B, Blanco F, Puga R, Carratalá A *et al*. Procalcitonin and C-reactive protein as early predictors of anastomotic leak in colorectal surgery: a prospective observational study. *Dis Colon Rectum*. 2013;56:475-83.
225. Fleming ID, Cooper Js, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, Murphy GP *et al*. American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC cancer staging manual. 5th edition. Philadelphia: J. B. Lippincot. 1997.
226. Sobin LH, Wittekind Ch, editors. International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumours. 5th edition. New York: John Wiley & Sons. 1997;59–62.
227. Wong SK, Jalaludin BB, Morgan MJ, Berthelsen AS, Morgan A, Gatenby AH *et al*. Tumor pathology and long-term survival in emergency colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:223–230.
228. Ghazi S, Berg E, Lindblom A, Lindforss U; Low-Risk Colorectal Cancer Study Group. Clinicopathological analysis of colorectal cancer: a comparison between emergency and elective surgical cases. *World J*

- Surg Oncol.* 2013;11:133.
229. Carraro PG, Segala M, Cesana BM, Tiberio G. Obstructing colonic cancer: failure and survival patterns over a ten-year follow-up after one-stage curative surgery. *Dis Colon Rectum.* 2001;44:243-50.
230. Khan S, Pawlak SE, Eggenberger JC, Lee CS, Szilagy EJ, Margolin DA. Acute colonic perforation associated with colorectal cancer. *Am Surg.* 2001;67:261-4.
231. Croner RS, Merkel S, Papadopoulos T, Schellerer V, Hohenberger W, Goehl J. Multivisceral resection for colon carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 2009;52:1381-6.
232. Bateman AC, Carr NJ, Warren BF. The retroperitoneal surface in distal caecal and proximal ascending colon carcinoma: the Cinderella surgical margin? *J Clin Pathol.* 2005;58:426-8.
233. Scott N, Jamali A, Verbeke C, Ambrose NS, Botterill ID, Jayne DG. Retroperitoneal margin involvement by adenocarcinoma of the caecum and ascending colon: what does it mean? *Colorectal Dis.* 2008;10:289-93.
234. Kehoe J, Khatri VP. Staging and prognosis of colon cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2006;15:129-46.
235. den Dulk M, Marijnen CA, Collette L *et al.* Multicentre analysis of oncological and survival outcomes following anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Br J Surg.* 2009;96:1066-7.

