



VNIVERSITAT^{is} VALÈNCIA
Facultat de **M**edicina i **O**dontologia

DOCTORADO EN MEDICINA

Programa de Doctorado en Medicina (R.D. 99/2011)
Línea de Investigación- Cirugía General

TESIS DOCTORAL

**IMPACTO PRONÓSTICO DE LOS TUMORES
T4a y T3 AVANZADOS
EN EL CÁNCER DE COLON INTERVENIDOS
CON INTENCIÓN CURATIVA**

Tesis presentada por:
Beatriz Arencibia Pérez

Directores:
Prof. Eduardo García-Granero Ximénez
Dr. Francisco Giner Segura
Prof. Samuel Navarro Fos

Valencia, Junio de 2020

D. EDUARDO GARCÍA-GRANERO XIMÉNEZ, 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. SAMUEL NAVARRO FOS, Catedrático del Departamento de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, Jefe Clínico del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

D. FRANCISCO GINER SEGURA, Doctor en Medicina, Profesor Contratado Doctor del Departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, Facultativo Especialista del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

CERTIFICAN

Que la Licenciada en Medicina y Especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo, Dña. BEATRIZ ARENCIBIA PÉREZ ha realizado bajo nuestra dirección, en el Departamento de Cirugía de la Universitat de València, el trabajo titulado: “IMPACTO PRONÓSTICO DE LOS TUMORES T4a Y T3 AVANZADOS EN EL CÁNCER DE COLON INTERVENIDOS CON INTENCIÓN CURATIVA” que se presenta en ésta memoria para optar al Grado de Doctor en Medicina.

Y para que conste, firmamos la presente en Valencia a 15 de junio de 2020.



Dr. E. García-Granero Ximénez



Dr. S. Navarro Fos



Dr. F. Giner Segura

*A mis padres,
Vicente y M^a Teresa.*

AGRADECIMIENTOS

Agradecimiento (del latín: gratia, gratus: honra o alabanza que se tributa a otro)

“Acto de agradecer, reconocer”

A mis padres, por darme absolutamente todo, por transmitirme sus valores, su saber, su integridad y por proporcionarme todo lo necesario para elegir mi propio camino respetando siempre mi voluntad. Por estar ahí siempre.

A mi marido, por su apoyo constante y por su confianza total e ilimitada en mi y en mi trabajo. Por ser el mejor compañero de viaje y de vida. Por todos sus viajes y su tiempo invertido en mi trabajo y en mi desarrollo profesional.

A mis hermanos, por darme ejemplo de entrega al estudio, a la profesionalidad, al trabajo bien hecho en sus diferentes vocaciones y por luchar siempre a mi lado.

Al Dr. Eduardo García Granero, por depositar en mi su confianza para llevar a cabo este magnífico proyecto y darme la oportunidad de realizarlo bajo su dirección. Por su llamada “a filas” y por reclutarme profesionalmente en su gran proyecto formativo y quirúrgico al que estaré siempre agradecida, punto de inflexión en mi vida profesional. Por su gran entrega a la Cirugía y al perfeccionamiento constante, por abrirme las puertas a sus conocimientos profesionales y permitirme el desarrollo quirúrgico, asistencial e investigador, desde su incansable labor docente y su profesionalidad. Por darme ejemplo con su dedicación, por su inmensa ayuda, su disponibilidad en todo momento y su gran generosidad. Por su incansable empeño en mejorar y seguir adelante, por ser siempre una motivación constante. Mi agradecimiento siempre.

Al Dr. Francisco Giner, persona clave en el desarrollo de este trabajo al que quisiera manifestar mi mas profundo agradecimiento, por su implicación y apoyo durante el proceso, por todo su tiempo invertido en este trabajo y por sus enseñanzas bajo el objetivo del microscopio, por su paciencia, colaboración, ayuda y ánimo durante el desarrollo de este trabajo. Gracias por tu amistad y por ser el mejor guía para adentrarse en el mundo patológico. Gracias por conducirme desde el quirófano al microscopio y con ello comprender la grandeza del proceso científico y multidisciplinar. Por ser una de las causas por las que nace éste trabajo y por tu incesante empuje para finalizarlo.

Al Dr. Samuel Navarro, por su ayuda y colaboración en los inicios de este proyecto para que se pudiera desarrollar y llevar a cabo bajo su tutela, por su disponibilidad. Por aportar su profesionalidad, experiencia y su conocimiento actualizados en la materia. Por su continuo seguimiento y su compromiso científico con el estudio.

Así mismo, me gustaría expresar mi agradecimiento a todos mis compañeros durante el desarrollo de este trabajo, que me acogieron y de los que tuve el privilegio de aprender durante mi formación en Valencia. Al Dr. Flor, al Dr. Esclapez, al Dr. Frasson, al Dr. Pous, al Dr. Roig, al Dr. García-Armengol y a todos los residentes y colegas que me brindaron su conocimiento, su apoyo y generosidad. En especial a la Dra. Báguena, por su generosidad aportando las bases de este proyecto con su trabajo y a Vanesa y Matteo, por su gran ayuda en los aspectos metodológicos y el asesoramiento estadístico de los datos, imprescindible para el desarrollo de este proyecto.

Agradecer también a mis compañeros del Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, donde desarrollo mi labor asistencial actualmente, que me han permitido aplicar los conocimientos adquiridos, desarrollarme profesionalmente y por brindarme su apoyo para compaginarlo todo con la finalización de este trabajo.

A todos mis familiares, amigos y compañeros que con su confianza han permitido que, del conjunto de esfuerzos y aprendizajes surgiera este trabajo.

Y por supuesto, a todos los pacientes que con su contribución desinteresada han permitido esta investigación.

A todos ellos, GRACIAS.

RESUMEN

Resumen (del latín: re-: de nuevo/ sūmere: hundir, sumergir)

"Volver a tomar", reducir algo a términos breves.

Objetivo: Subdividir los tumores de colon pT3 según la profundidad de invasión tumoral en la grasa mesocólica y los pT4a según los grados de la clasificación Shepherd de infiltración tumoral de la capa serosa (Shepherd, Baxter & Love, 1997), para determinar el impacto pronóstico oncológico.

Métodos: Estudio retrospectivo de una serie institucional consecutiva de pacientes intervenidos con intención curativa por cáncer de colon localmente avanzado (pT3-pT4aM0) en el periodo comprendido entre 1993-2016. Todas las muestras de Anatomía Patológica fueron re-evaluadas por un patólogo y un cirujano colorrectal para determinar la infiltración del peritoneo visceral (serosa) según la clasificación de Shepherd y medir la profundidad de la infiltración tumoral en la grasa mesentérica en los tumores pT3.

La asociación entre las variables de estudio (infiltración peritoneal y profundidad de infiltración de la grasa mesentérica) y las variables dependientes (recidiva local, carcinomatosis peritoneal, recidiva sistémica, supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia específica por cáncer) fue evaluada mediante un modelo multivariante de Regresión de Cox en el cual se introdujeron variables de confusión (pN, invasión venosa, linfática y perineural, tipo histológico, perforación, diferenciación tumoral y terapia adyuvante).

Resultados: Se incluyeron en el estudio 713 pacientes pT3-T4aM0. La distribución según la clasificación de Shepherd (Shepherd, Baxter & Love, 1997) fue: 274 Grado 1 (38,4%), 256 Grado 2 (35,9%), 122 Grado 3 (17,1%) y 61 Grado 4 (8,6%). Los Grados 3 y 4 de Shepherd se asocian de forma significativa con el desarrollo más temprano de cualquier tipo de recidiva y en concreto con el desarrollo de recidiva sistémica significativamente antes que los Grado 1 y 2 de Shepherd, así mismo, los Grados 3 y 4 de Shepherd presentan una menor supervivencia global y peor supervivencia específica por cáncer que los Grados 1 y 2 de Shepherd. El grado T4a es una variable independiente de mal pronóstico para la recidiva local, carcinomatosis y supervivencia específica. Sin embargo, en el análisis multivariante la clasificación de Shepherd no resultó ser un factor de riesgo independiente para ninguno de los resultados oncológicos considerados.

Por otro lado, en los 526 pacientes pT3 la mediana de infiltración de la grasa mesocólica fue de 3,5 mm y la media de 4,1 mm, siendo la infiltración tumoral de <5 mm en 349 casos (62,77%), entre 5 y 10 mm en 146 casos (28,06%) y >10 mm en 31 casos (5,58%). En el análisis multivariante, la infiltración tumoral de la grasa mesocólica en milímetros es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de recidiva local ($p=0,038$), carcinomatosis peritoneal ($p=0,039$), recidiva sistémica ($p=0,049$) y también determina una menor supervivencia libre de enfermedad ($p<0,0001$) y una menor supervivencia específica por cáncer ($p=0,032$).

Conclusiones: En el presente estudio, la profundidad de invasión tumoral en la grasa del mesocolon en los tumores pT3 es un factor pronóstico adverso independiente, determinante de mayor riesgo de recurrencia local, carcinomatosis, recurrencia sistémica, y también de una menor supervivencia. Por ello debería tenerse en cuenta como probable factor de mal pronóstico en las indicaciones del tratamiento adyuvante. El grado T4a es una variable independiente de mal pronóstico para la recidiva local, carcinomatosis y supervivencia específica. El grado de afectación peritoneal según la clasificación de Shepherd se asocia con un pronóstico adverso respecto a la recidiva sistémica y la supervivencia, sin embargo, no es un factor pronóstico independiente para el desarrollo de carcinomatosis peritoneal.

ÍNDICE

Índice (del latín: indiex, indicis; -in 'dirección al interior' / -dicere 'señalar')

"Indicador, revelador, señalador de algo"

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ESTADO ACTUAL DE LA CIRUGÍA DEL CÁNCER DE COLON	15
1.1.1. Importancia de la resección R0	16
1.1.2. Abordaje laparoscópico versus abierto en el cáncer de colon ...	17
1.1.3. Documentación en el CCR	18
1.2. IMPORTANCIA DE LA CALIDAD DE LA CIRUGÍA	20
1.2.1. Estandarización de la técnica quirúrgica	20
1.2.2. Escisión completa del mesocolon y ligadura alta	21
1.2.3. Resección ganglionar D3 en el cáncer de colon	22
1.3. FACTORES PRONÓSTICOS DE RECIDIVA Y SUPERVIVENCIA	24
1.3.1. Relacionados con el paciente	24
1.3.2. Relacionados con el tumor	24
1.3.2.1 Localización del tumor.....	24
1.3.2.2 Etapa tumoral o grupo de estadio pronóstico.....	26
1.3.2.3 Grado de diferenciación y tipo histológico.....	29
1.3.2.4 Invasión linfática, vascular y perineural.....	31
1.3.2.5 Depósitos tumorales extramurales (N1c).....	34
1.3.3. Variabilidad de recidivas locales	35
1.3.4. Importancia del “factor cirujano”	37
1.4. SISTEMA TNM APLICADO AL CÁNCER DE COLON	39
1.4.1. Categoría T en el cáncer de colon	39
1.4.2. Subdivisión del T3	40

1.4.3. Sistemas de evaluación de la afectación de la serosa peritoneal en el T4.....	47
1.4.4. Avances moleculares en el CCR, futuros marcadores y terapias.....	50
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	57
3. MATERIAL Y MÉTODOS	61
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	63
3.1.1 Comité ético de investigación biomédica	63
3.1.2 Pacientes (Muestra del estudio).....	64
3.1.3 Criterios de inclusión y exclusión	64
3.1.4 Medios utilizados para el estudio	65
3.1.5 Criterios de tratamiento quirúrgico	67
3.1.6 Evaluación anatomopatológica	69
3.1.7 Seguimiento oncológico	81
3.1.8 Variables del estudio	83
3.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	85
4. RESULTADOS	87
4.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y DEL TUMOR	89
4.2 DATOS ANATOMOPATOLÓGICOS Y QUIRÚRGICOS	94
4.3 CARACTERÍSTICAS OPERATORIAS Y RESULTADOS ONCOLÓGICOS	97

4.4 RESULTADOS ONCOLÓGICOS SEGÚN LOS GRADOS DE LA CLASIFICACIÓN DE SHEPHERD

4.4.1 Supervivencia global	100
4.4.2 Supervivencia libre de enfermedad/Recidiva global	105
4.4.3 Supervivencia específica por cáncer	109
4.4.4 Recidiva local	113
4.4.5 Carcinomatosis peritoneal	117
4.4.6 Recidiva sistémica	121

4.5. RESULTADOS ONCOLÓGICOS SEGÚN LA INFILTRACIÓN TUMORAL DE LA GRASA EN EL pT3

4.5.1 Curvas ROC de la infiltración tumoral de la grasa en el pT3	125
4.5.2 Supervivencia global	129
4.5.3. Supervivencia libre de enfermedad/Recidiva global	134
4.5.4 Supervivencia específica por cáncer	138
4.5.5 Recidiva local	142
4.5.6 Carcinomatosis peritoneal	146
4.5.7 Recidiva sistémica	150

5. DISCUSIÓN

5.1 HETEROGENEIDAD DEL T3

5.2 EVALUACIÓN DEL T4a Y AFECTACIÓN SEROSA

6. CONCLUSIONES

7. ANEXO:

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS.....	177
TABLAS Y FIGURAS	183
8. BIBLIOGRAFÍA	191

1. INTRODUCCIÓN

Introducción (del latín: intro; 'hacia el interior' / duco, ducis, ducere; 'llevar, conducir, guiar')

"Guiar hacia el interior"

1.1 ESTADO ACTUAL DE LA CIRUGÍA DEL CÁNCER DE COLON:

El tratamiento actual del cáncer de colon es multidisciplinar y varía según el estadio de presentación de la enfermedad. La cirugía representa el principal instrumento en el tratamiento del cáncer de colon y la quimioterapia se utiliza con mayor frecuencia como tratamiento adyuvante. La supervivencia general a los 5 años para pacientes con enfermedad localizada es del 91%, con enfermedad ganglionar regional del 72%, y en el cáncer de colon metastásico es de un 13% (Siegel *et al.*, 2017).

Durante el transcurso de la enfermedad se diagnosticarán de metástasis hepáticas cerca del 50% de los pacientes con CCR ya sea en el momento de la presentación inicial (Chang *et al.*, 2012)(Labianca *et al.*, 2010)(National Cancer Institut, 2012)(Edge & Compton, 2010) o como resultado de la recidiva de la enfermedad.

Las Guías de práctica clínica para el tratamiento del cáncer de colon señalan que la estadificación del cáncer de colon debe realizarse de acuerdo al Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (*AJCC: American Joint Committe on Cancer*) y el Sistema TNM, que incluyen específicamente, una evaluación de la integridad de resección quirúrgica designada por el residuo tumoral con código "R" (Grado de recomendación elevado, evidencia 1B, *ASCRS Guidelines*) (Vogel *et al.*, 2017).

La profundidad del tumor, la afectación ganglionar y las metástasis a distancia han demostrado ser predictores de mal pronóstico en el cáncer de colon. En la 8ª edición del TNM publicada recientemente, se ha ampliado la definición de enfermedad metastásica incluyendo la categoría M1c para implantes peritoneales, se ha aclarado la definición de depósitos tumorales, y también se destaca la importancia de la invasión linfovascular, el estado de inestabilidad de los microsatélites (*MSI: Microsatellite Instability*) y las mutaciones en los genes KRAS,

NRAS y BRAF, factores a tener en consideración para el tratamiento de los pacientes (AJCC, n.d.).

Como con anteriores ediciones del TNM para el CCR, un ganglio linfático positivo se define como el que contiene un depósito de ≥ 0.2 mm de células cancerosas. Aunque el debate continúa con respecto al valor pronóstico de "células tumorales aisladas" o grupos de células tumorales que miden < 0.2 mm en ganglios linfáticos regionales, estos términos no están incluidos en Sistema de estadificación AJCC / TNM (Mescoli *et al.*, 2012; Rahbari *et al.*, 2012; Sloothaak *et al.*, 2014).

Además de la estadificación TNM, el grado de diferenciación histológico del tumor, así como la integridad de la resección quirúrgica debe ser evaluada al detalle. El grado histológico ha demostrado ser predictor pronóstico y es un factor importante a considerar para las recomendaciones terapéuticas (Vogel *et al.*, 2017)(*ASCRS Guidelines*).

La ausencia o presencia de tumor residual tras la resección quirúrgica se designa con la letra "R" de acuerdo con los factores pronósticos del AJCC tal y como se indica a continuación y debe indicarse en el informe operatorio:

- R0: Resección tumoral completa, con todos los márgenes histológicamente negativos.
- R1: Resección tumoral incompleta visualizada al microscopio evidenciada en los márgenes de resección.
- R2: Resección tumoral incompleta con residuo tumoral evidente, que no fue resecado quirúrgicamente (tumor primario, ganglios regionales, afectación del margen macroscópico) (Nelson *et al.*, 2001).

1.1.1 IMPORTANCIA DE LA RESECCIÓN R0:

En el cáncer de colon pT4, la resección de los órganos adyacentes adheridos al mismo, debe ser en bloque (Grado de recomendación alto, basada en evidencia

1B. *ASCRS Guidelines*)(Vogel *et al.*, 2017). El control tumoral local se logra mediante la resección íntegra del tumor y la resección en bloque de las estructuras contiguas afectadas (Hohenberger *et al.*, 2009; Gezen *et al.*, 2012; Izbicki *et al.*, 1995). Las adherencias entre un cáncer de colon y los órganos adyacentes no se deben dividir porque se ha demostrado que albergan células malignas del 34% al 84% de los pacientes (Gezen *et al.*, 2012; Eisenberg, Kraybill & Lopez, 1990; Lehnert *et al.*, 2002; Eveno *et al.*, 2014).

La importancia de una resección R0 fue señalada en 2 series recientes de pacientes con cáncer de colon donde los pacientes con márgenes positivos experimentaron resultados significativamente peores en términos de progresión de la enfermedad y supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (Amri *et al.*, 2015; Khan *et al.*, 2015). Las modalidades de diagnóstico disponibles (por ejemplo; tomografía computarizada o resonancia magnética) se deben utilizar para facilitar la identificación de la afectación de órganos adyacentes antes de la exploración quirúrgica, para poder planificar la resección quirúrgica, y con un equipo quirúrgico multidisciplinar (Govindarajan *et al.*, 2008).

1.1.2 ABORDAJE LAPAROSCÓPICO VS ABIERTO EN EL CÁNCER DE COLON:

Cuando existen cirujanos experimentados, es preferible un enfoque mínimamente invasivo para la colectomía electiva en el cáncer de colon. Grado de recomendación alto, basado en evidencia 1A. *ASCRS Guidelines* (Vogel *et al.*, 2017).

Aunque ciertas lesiones pueden no ser susceptibles de un abordaje mínimamente invasivo debido a diversos factores (por ejemplo; lesiones tumorales de gran tamaño o tumores localmente avanzados), en la mayoría de los casos, se prefiere la cirugía mínimamente invasiva, contemplando la experiencia y los conocimientos del cirujano.

Lo más importante en la cirugía laparoscópica es que el procedimiento debe alcanzar los mismos objetivos que el abordaje abierto; y cuando esto no sea

posible, se recomienda la conversión a un abordaje por laparotomía. Existen varios ensayos aleatorios multicéntricos con cirujanos experimentados, que demuestran similares resultados oncológicos para el abordaje laparoscópico y el abierto, y que incluyen equivalentes tasas de supervivencia global y libre de recurrencia después de la resección quirúrgica laparoscópica en comparación con la resección quirúrgica abierta del cáncer de colon localizado (Mistrangelo *et al.*, 2015; Nelson *et al.*, 2004; Buunen *et al.*, 2009; Green *et al.*, 2013).

Aunque los cánceres de colon transverso se excluyeron de los ensayos iniciales que compararon la colectomía abierta y laparoscópica para el cáncer de colon, los datos no aleatorizados más recientes y un metaanálisis indican no inferioridad oncológica y mejores resultados a corto plazo con laparoscopia en comparación con el abordaje quirúrgico abierto cuando se realiza por cirujanos experimentados (Mistrangelo *et al.*, 2015; Fernández-Cebrián *et al.*, 2013; Zeng *et al.*, 2015; Wu *et al.*, 2017). De manera similar, estudios no aleatorizados y retrospectivos indican que la resección laparoscópica del cáncer de colon T4 puede realizarse de manera segura y efectiva con resultados oncológicos a largo plazo que no difieren en comparación con la cirugía abierta (Feinberg *et al.*, 2017).

1.1.3 DOCUMENTACIÓN EN EL CCR:

En la intervención quirúrgica de un cáncer de colon se debe realizar una exploración quirúrgica completa y los hallazgos deben documentarse en el informe operatorio (Grado de recomendación basado en evidencia 1C. *ASCRS Guidelines*) (Vogel *et al.*, 2017).

El informe operatorio en el cáncer colorrectal, debe incluir información sobre el diagnóstico, los hallazgos intraoperatorios y los detalles técnicos del procedimiento (Grado de recomendación alto, basado en evidencia 1C. *ASCRS Guidelines*) (Vogel *et al.*, 2017).

Por tanto, el informe operatorio debe comunicar y reflejar claramente la evaluación, los hallazgos intraoperatorios y los detalles técnicos del

procedimiento. El informe debe incluir una descripción de los tratamientos preoperatorios recibidos por el paciente y los hallazgos en la exploración, incluida la presencia de metástasis sincrónicas o afectación macroscópica de los ganglios linfáticos mesentéricos, la localización del tumor y la afectación de órganos adyacentes. El informe también debe describir los detalles de la intervención quirúrgica, incluido el tipo de abordaje, la extensión de la resección intestinal y mesentérica, la técnica anastomótica, la posible resección en bloque de órganos contiguos y una evaluación intraoperatoria de la integridad de la resección, incluido el estado de los márgenes. Los informes operatorios claros y esquemáticos mejoran la documentación de los factores quirúrgicos clave (Maniar *et al.*, 2014, 2015).

Además, la documentación en video de las operaciones de cáncer de colon laparoscópico puede complementar la nota operatoria escrita y se puede considerar cuando sea técnicamente factible en situaciones seleccionadas (van de Graaf *et al.*, 2016).

Así mismo, recientes publicaciones abogan por los beneficios de la fotodocumentación durante el acto quirúrgico para garantizar la calidad de la cirugía. En el estudio de Nakajima *et al.* se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorizado y multicéntrico para evaluar comparativamente la resección ganglionar D3 abierta y laparoscópica, con técnica de escisión mesocólica completa más ligadura en la raíz de los vasos principales, en estadios II / III de cáncer de colon. Se realizaron un total de 1.057 intervenciones quirúrgicas (528 abiertas y 529 laparoscópicas). Para el control de calidad, se aseguró que las cirugías fueran realizadas por cirujanos acreditados y especializados, y un comité central revisó cada cirugía sobre la base de las fotografías enviadas del campo reseado, el espécimen y la incisión en la piel. Los resultados evidenciaron en los tumores del lado derecho, una tasa de resección D3 del 98,5% (131/133) en el brazo abierto y del 100% (136/136) en el brazo laparoscópico, y para los tumores del lado izquierdo, del 97,9% (322/329) y 98.2% (320/326), respectivamente. Se garantizó una longitud suficiente del margen longitudinal reseado en todos los casos. Las incisiones cutáneas realizadas en todos los casos fueron <8 cm, tal como se define

en el protocolo en el brazo laparoscópico. Con éste estudio los autores sugieren que la revisión centralizada de la documentación fotográfica es una de las herramientas importantes para garantizar un control de calidad de la técnica quirúrgica (Nakajima *et al.*, 2014).

De la misma forma, en el estudio de Munkedal *et al.* se evalúa la extirpación mesocólica completa a través de la medición de la longitud del pedículo vascular residual tras la resección quirúrgica y, por implicación, los ganglios linfáticos residuales. El objetivo de este estudio fue establecer si los cirujanos estaban realizando una escisión mesocólica completa al evaluar la longitud del pedículo arterial proximal y relacionarlo con la longitud arterial en la pieza quirúrgica. Fue un estudio prospectivo de pacientes sometidos a cirugía electiva de cáncer colorrectal localmente avanzado. En el estudio se realizaba una tomografía computarizada abdominal y pélvica 2 días después de la operación y posteriormente un radiólogo que no conocía el procedimiento realizado medía la longitud del muñón arterial residual guiado por los clips de la ligadura quirúrgica. Los resultados demostraron que la longitud media del muñón arterial residual fue de 38 mm, significativamente mayor que los 10 mm como máximo recomendados en las guías ($p < 0,0001$). El estudio concluía que la longitud arterial residual del pedículo vascular era mayor a la sugerida por las guías y podía indicar que la cirugía es menos radical de lo que creemos y planeamos (Munkedal *et al.*, 2017).

1.2 IMPORTANCIA DE LA CALIDAD DE LA CIRUGÍA:

1.2.1 ESTANDARIZACIÓN DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA EN EL CCR:

En las últimas 3 décadas, se han obtenido mejoras importantes en los resultados oncológicos en el cáncer de recto, sobre todo en la reducción de las recidivas locales, gracias a la estandarización de la técnica quirúrgica con la escisión completa del mesorrecto (*TME: Total Mesorectal Excision*).

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

Así, en los últimos años, promovido por el esfuerzo del grupo de Philip Quirke, 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.

De este modo, se persigue una adecuada exéresis del tumor y de los pedículos vasculares mediante la ligadura central de los mismos en su origen que asegure la máxima resección regional de los ganglios linfáticos.

1.2.2 ESCISIÓN COMPLETA DEL MESOCOLON Y LIGADURA ALTA:

La extensión de la resección del colon debe corresponder al drenaje linfovascular del sitio donde se encuentre el cáncer de colon (Grado de recomendación alto, basado en evidencia de alta calidad, 1B. *ASCRS Guidelines*) (Vogel *et al.*, 2017).

La extensión de una resección curativa para el cáncer de colon depende de 1) el sitio de la lesión primaria y 2) su drenaje linfovascular.

En ausencia de una patología sincrónica, una resección de colon por cáncer generalmente debe incluir márgenes proximales y distales de 5 a 7 cm para asegurar la extirpación adecuada de los ganglios linfáticos pericólicos en riesgo de estar infiltrados por el tumor (Hashiguchi *et al.*, 2011; Rørvig *et al.*, 2014).

El mesenterio del segmento del intestino que contiene el tumor debe eliminarse desde el origen del vaso (s) de alimentación primario para asegurar su exéresis y la de los ganglios linfáticos centrales (Hohenberger *et al.*, 2009;

Watanabe *et al.*, 2012). Esta resección se debe realizar en bloque con preservación de la integridad del mesenterio colónico (West *et al.*, 2010, 2008).

Por tanto, de manera equivalente a el concepto de TME para el cáncer de recto, se desarrolló el concepto de escisión mesocólica completa (*CME: Complete Mesocolic Excision*) para el cáncer de colon. Esta técnica tiene como objetivo la separación del plano mesocólico visceral del parietal y la verdadera ligadura central de las arterias que irrigan el tumor y las venas de drenaje justo en sus origen (Hohenberger *et al.*, 2009).

El número total de ganglios linfáticos evaluados en el momento de la resección se asocia con la supervivencia, y por tanto el examen de los ganglios linfáticos debe ser lo más completo posible (Chang *et al.*, 2007; Nissan *et al.*, 2012).

Se recomienda evaluar al menos 12 ganglios linfáticos para admitir la clasificación como N0. El examen de menos de 12 ganglios linfáticos es una característica de alto riesgo de infra-estadificación para el cáncer de colon en estadio II (AJCC, n.d.; Wells *et al.*, 2017). En caso de que se notifiquen menos de 12 nódulos linfáticos en el informe de patología, el cirujano debe solicitar evaluación adicional y procesamiento e informe de la muestra de acuerdo con las pautas establecidas por el Colegio Americano de Patología (*CAP: College of American Pathologists*) (de Burlet *et al.*, 2015; Lisovsky *et al.*, 2017; Washington *et al.*, 2008). Cuando se sospecha que están afectados los ganglios linfáticos centrales o apicales deben marcarse en la muestra porque su afectación metastásica es un indicador de pronóstico adverso (Huh, Kim & Kim, 2012; Kawada *et al.*, 2014).

1.2.3 RESECCIÓN GANGLIONAR D3 EN CÁNCER DE COLON:

En el CCR no se recomienda la realización de rutina de la linfadenectomía extendida (Alto grado de recomendación basada en evidencia 1B. *ASCRS Guidelines*) (Vogel *et al.*, 2017).

Sin embargo, la metástasis en ganglios linfáticos fuera del campo estándar de resección (es decir, proximal al vaso de alimentación primario y los ganglios centrales asociados (D2)) ocurre del 3% al 11% de los cánceres de colon y es más probable en cánceres T avanzados. (Kawada *et al.*, 2014; Bertelsen *et al.*, 2016; Hida *et al.*, 2005; Kanemitsu *et al.*, 2013).

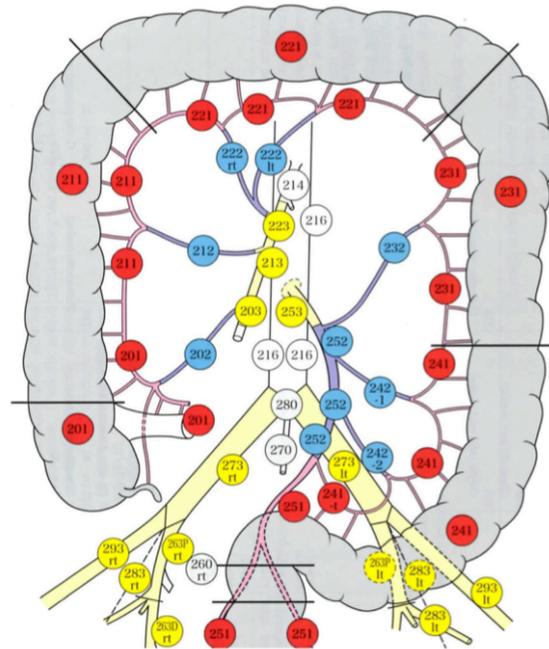


Figura1: Representación de los ganglios linfáticos del nivel D2 (azul) y nivel D3 (amarillo) para el cáncer de colon (JSCR: Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum) Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Classification of Colorectal, Appendiceal, and Anal Carcinoma: the 3d English Edition.

La afectación de los ganglios linfáticos centrales en ausencia de compromiso pericólico o de ganglios linfáticos intermedios ("metástasis omitida") ocurre en $\leq 2\%$ de los casos (Liang *et al.*, 2015; Merrie *et al.*, 2001; Tan *et al.*, 2010).

La "ligadura alta", ligadura vascular "central", "extirpación mesocólica completa" y "resección D3" son términos usados para describir la linfadenectomía extendida, más allá del vaso primario de alimentación y sus ganglios linfáticos centrales (D2) asociados, como la disección y recuperación del tejido linfático a lo largo de la arteria y vena mesentérica superior durante la resección de cáncer de

colon derecho, o a nivel paraórtico de la arteria mesentérica inferior para cánceres de colon sigmoide. Aunque el rendimiento de rutina de la linfadenectomía extendida no se justifica con los datos disponibles (Gouvas *et al.*, 2016; Killeen *et al.*, 2014; Paquette *et al.*, 2018), si se recomienda la disección, recuperación, o como mínimo, la biopsia de los ganglios linfáticos clínicamente positivos o sospechosos fuera del campo estándar de resección (Watanabe *et al.*, 2012).

1.3 FACTORES PRONOSTICOS DE RECIDIVA Y SUPERVIVENCIA:

1.3.1 RELACIONADOS CON EL PACIENTE:

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 (*ASA: American Society of Anesthesiologists*) (Engstrom *et al.*, 2009; Otchy *et al.*, 2004; Benson *et al.*, 2013; Quah *et al.*, 2008).

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 (Klima *et al.*, 2012).

1.3.2 RELACIONADOS CON EL TUMOR:

1.3.2.1) LOCALIZACIÓN DEL TUMOR:

En las últimas décadas ha habido un interés creciente 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 transverso) surge del intestino medio y el colon izquierdo (tercio distal del colon transverso, descendente, colon sigmoide y 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 (Papagiorgis *et al.*, 2006).

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 (Azzoni *et al.*, 2007; Yamauchi *et al.*, 2012).

Existen diferencias en las características clínicas y patológicas en función de la localización tumoral entre el colon derecho o el izquierdo y un aumento de la mortalidad para aquellos cánceres de colon derecho con cifras del 4% (Meguid *et al.*, 2008) al 12% (Benedix *et al.*, 2010). Asimismo, Derwinger *et al.* 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 (Derwinger & Gustavsson, 2011). Sin embargo, Weiss *et al.* 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 si presentaban una mayor mortalidad (Weiss *et al.*, 2011). 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, con 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 (Hansen & Jess, 2012).

En el Estudio CLASICC (*MRC CLASICC trial: Multicentre, randomised controlled trial: Conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer*), 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% ($p=0,019$)) (Green *et al.*, 2013). No obstante, los autores en la discusión reconocen que en el estudio no estaba implantada la técnica de escisión completa del mesocolon ni la ligadura central de los vasos de forma protocolizada. Y por ello los resultados pueden estar sesgados por falta de uniformidad en la calidad de la cirugía.

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

1.3.2.2) ETAPA TUMORAL, ESTADIO O GRUPO DE ESTADIO PRONÓSTICO:

La etapa tumoral sigue siendo el factor pronóstico más importante y desempeña un papel fundamental en el manejo de los pacientes, impulsando en la toma de decisiones a elegir la terapia más adecuada. Sin embargo, el rápido y

creciente conocimiento específico de la biología del cáncer proporciona información pronóstica complementaria y en algunos casos, es más relevante que la propia extensión anatómica del cáncer. La heterogeneidad pronóstica de diversas categorías y etapas se refleja en las recurrencias inesperadas en las etapas iniciales y también en la enfermedad avanzada de larga duración.

El sistema de estadificación convencional del CCR actualmente es el sistema TNM desarrollado por dos comités, el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y el *International Union Against Cancer* (UICC). Esta clasificación, 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 del cáncer, basándose en la evaluación de la extensión anatómica de la enfermedad en el momento de diagnóstico y la extensión de la enfermedad, y permite cuantificar con mayor precisión la evolución del cáncer mediante la expansión de las diferentes de categorías. Las nuevas clasificaciones incluyen una estratificación completa de la afectación de la pared intestinal y los patrones de afectación peritoneal, tiene en cuenta el número de metástasis ganglionares regionales y se cuantifican las metástasis viscerales. Otro mérito de la clasificación TNM es su estratificación en diferentes fases clínicas, previo al tratamiento (cTNM), después de la cirugía con la clasificación patológica (pTNM) y después del tratamiento neoadyuvante preoperatorio con quimiorradioterapia (ypTNM). La última actualización de la clasificación TNM para el CCR constituye la 8ª edición, recientemente publicada (AJCC, n.d.). 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 (Read *et al.*, 2002; Sjövall *et al.*, 2007; Compton *et al.*, 2000).

La clasificación del tumor como T4, se establece cuando el tumor invade todo el grosor de la pared intestinal y alcanza la serosa dando lugar a dos

situaciones, en la primera hay afectación de serosa y en la segunda también hay afectación de órganos adyacentes.

Estos dos patrones del T4 se codificaron en el año 2000 en las subcategorías T4a y T4b (Compton *et al.*, 2000) y se incorporaron al suplemento TNM-6^a (Wittekind C, Greene F, Hutter R.V.P, Sobin L.H, Henson D.E., 2003) y en el protocolo aprobado por CAP para el examen de muestras de pacientes con CCR primario (Compton, 2006) pero no en la clasificación TNM-6^a (Sobin, 2003). En ella, los pT4a indican tumores que invaden estructuras u órganos adyacentes, y tumores pT4b que infiltran al peritoneo visceral (Compton *et al.*, 2000; Compton, 2006). Esta clasificación se basó en un estudio que mostraba el pronóstico adverso de la afectación peritoneal local en la resección curativa del cáncer de colon, (Shepherd, Baxter & Love, 1997) y en el Registro Erlangen de datos de carcinoma colorrectal, que mostraba como la frecuencia de metástasis a distancia es mayor en los casos con perforación del peritoneo visceral en comparación con la invasión directa de órganos o estructuras adyacentes. Asimismo, la mediana de supervivencia después de la resección quirúrgica curativa, es más corta para los pacientes con tumores pT4b en comparación con aquellos con tumores pT4a (Wittekind C, Greene F, Hutter R.V.P, Sobin L.H, Henson D.E., 2003; Compton *et al.*, 2000).

Sin embargo, en el protocolo para el examen de muestras de pacientes con CCR primario (Washington *et al.*, 2008, 2009) y en el TNM-7^a (Sobin, 2003), las definiciones de pT4a y pT4b se invirtieron.

Esta modificación se basó en la revisión de más de 100.000 casos de cáncer de colon y recto en el Estudio SEER (*SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results*) que muestra que tanto para el cáncer de colon como rectal (Gunderson *et al.*, 2010a, 2010b), el pronóstico para pacientes con lesiones T4a (el tumor penetra en la superficie del peritoneo visceral, definición revisada, séptima y octava edición del AJCC) es mejor que el pronóstico para pacientes con lesiones T4b (el tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras, definición revisada, séptima y octava edición del AJCC).

- **pT4a: Invasión /ruptura del peritoneo visceral.**
- **pT4b: Invasión de órganos adyacentes.**

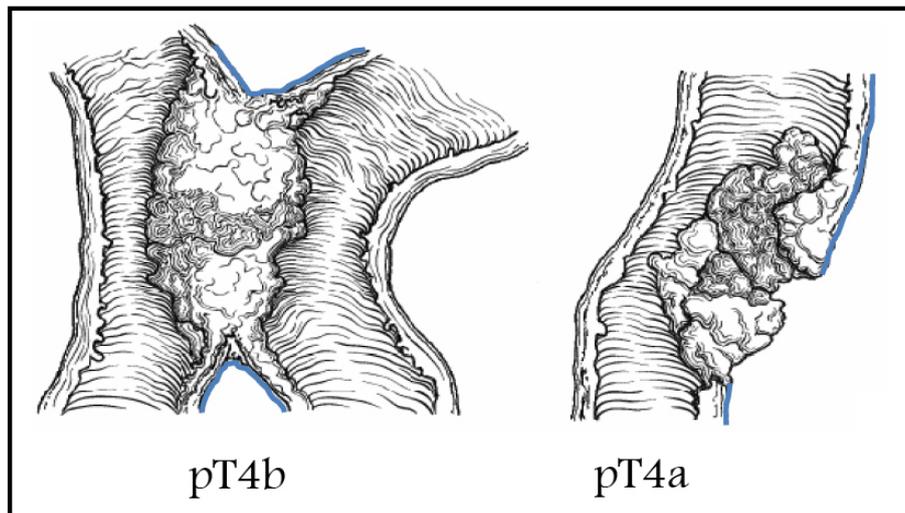


Figura 2: Representa la Subclasificación pT4a y pT4b en la 7ª y 8ª edición TNM (Edge & Compton, 2010; AJCC, n.d.).

Además, la 8ª edición del TNM, modifica la categoría M, añadiendo la M1c que incluye las metástasis en la superficie peritoneal tanto si se identifica sola o con metástasis en otro lugar u órgano (AJCC, n.d.). De igual forma, añade una nueva etapa pronóstica, el estadio IVC que incluye los tumores con cualquier T, cualquier N y categoría M1c (AJCC, n.d.).

Así mismo, la 8ª edición del TNM integra factores moleculares no anatómicos en el sistema de estadificación.

1.3.2.3) GRADO DE DIFERENCIACIÓN DEL CCR Y TIPO HISTOLÓGICO:

Otro factor que afecta al pronóstico de supervivencia es el grado de diferenciación del cáncer. El grado describe cuán parecido es el cáncer al tejido normal cuando se observa al microscopio.

La escala utilizada para clasificar por grados el CCR va del 1 al 4.

- Grado 1 (G1): Bien diferenciado, significa que el cáncer se parece mucho al tejido normal colorrectal formando estructuras claramente glandulares.

- Grados 2 y 3 (G2 y G3) tienen características intermedias entre el 1 y el 4.

G2: Moderadamente diferenciado

G3: Pobremente diferenciado

- Grado 4 (G4): Indiferenciado, significa que el cáncer está muy desdiferenciado del tejido colorrectal normal, con áreas predominantemente sólidas sin formar estructuras glandulares.

Actualmente, se recomienda que se clasifiquen agrupándolos como de bajo grado (G1 o G2) o de alto grado (G3 o G4).

Los cánceres de bajo grado tienden a crecer y propagarse más lentamente que los cánceres de alto grado. En la mayoría de los casos, el pronóstico es mejor para los cánceres bien diferenciados o moderadamente diferenciados (bajo grado) que para los cánceres poco diferenciados o indiferenciados (alto grado) con el mismo estadio. Distintos autores han objetivado que el grado de diferenciación tumoral está relacionado con la recidiva local en el cáncer de colon, de forma que presentan una mayor tasa de recidiva local los tumores poco diferenciados o indiferenciados (alto grado) (Harris *et al.*, 2002; Peracchia *et al.*, 1991; Stipa *et al.*, 1991).

La variedad del adenocarcinoma mucinoso (ACM) de colon es un subtipo histológico con una incidencia del 5-15% (Kelemen & Köbel, 2011). La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo ha definido como un adenocarcinoma con la presencia de mucina extracelular en más del 50% del tumor. Se trata de un tipo de tumor que se encuentra con mayor 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 (ACM) 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 (Hyngstrom *et al.*, 2012; Mekenkamp *et al.*, 2012) mientras que

otros no (Consorti *et al.*, 2000; Farhat *et al.*, 2008). En una revisión sistemática y metaanálisis, Verhulst *et al.* demostraron 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 (Verhulst *et al.*, 2012).

Hogan *et al.* estudiaron 435 casos con neoplasia de colon en ACM y adenocarcinoma no mucinoso. En contraposición al estudio de Verhulst (Verhulst *et al.*, 2012), 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. 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 (Hogan *et al.*, 2014).

1.3.2.4) INVASIÓN LINFÁTICA, VASCULAR Y PERINEURAL:

Las categorías N indican si el cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos regionales y, si lo ha hecho, cuántos ganglios linfáticos están afectados. Para obtener una idea precisa sobre cuántos se encuentran afectados, se recomienda que se aíslen al menos 12 ganglios linfáticos durante el tallado macroscópico de la pieza quirúrgica para posteriormente examinarlos al microscopio. La clasificación de la afectación ganglionar es:

- Nx: no es posible evaluar los ganglios linfáticos.
- N0: ausencia de células tumorales en los ganglios linfáticos regionales.
- N1: se encuentran células cancerosas (metastásicas) en uno y hasta tres ganglios linfáticos regionales.
 - N1a: se encuentran células cancerosas en un ganglio linfático adyacente.
 - N1b: metástasis en dos o tres ganglios linfáticos adyacentes.
 - N1c: se encuentran depósitos de células cancerosas en la grasa mesentérica o tejido mesorrectal, pero sin afectación ganglionar

linfática.

- N2: se encuentran células cancerosas en cuatro o más ganglios linfáticos adyacentes.
 - N2a: metástasis de cuatro a seis ganglios linfáticos regionales infiltrados por células cancerosas.
 - N2b: metástasis de siete o más ganglios linfáticos regionales infiltrados de células tumorales.

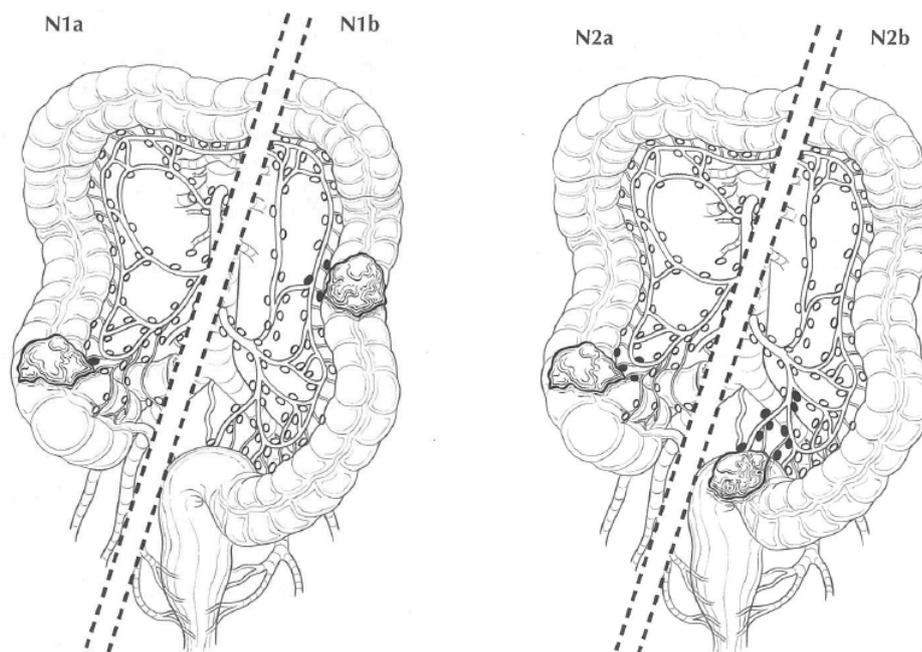


Figura 3: N1 se define como metástasis en un ganglio linfático regional. N1b se define como metástasis en 2 o 3 ganglios linfáticos regionales. N2a se define como metástasis de 4 a 6 ganglios linfáticos regionales. N2b se define como metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales (AJCC, n.d.).

La invasión venosa y linfática representa un paso crucial en el proceso metastásico del cáncer colorrectal. La invasión de los vasos sanguíneos ha sido asociada con la aparición de metástasis en ganglios linfáticos y a distancia (Ouchi *et al.*, 1996; Bayar *et al.*, 2002; Sato *et al.*, 2010; Suzuki *et al.*, 2009; Betge *et al.*, 2011). 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 (Betge *et al.*, 2011).

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 debe ser considerada a la hora de tomar la decisión de administrar el tratamiento adyuvante (Fujita *et al.*, 2003; Liebig *et al.*, 2009).

La invasión perineural, en las Guías de la NCCN (*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 (Edge & Compton, 2010). No obstante, Ueno *et al.* (Ueno *et al.*, 2013) 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 CCR, 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 investigada a fondo. Aunque algunos estudios mostraron la importancia pronóstica de la invasión perineural en CCR, éstos se basaron en estudios de una institución y con un número relativamente pequeño de pacientes (Ueno *et al.*, 2013; Huh, Kim & Kim, 2010).

Ante todo ello, estos autores realizaron una revisión patológica multicéntrica de 962 pacientes con estadio I a III de CCR de dos instituciones (Cohorte 1: desde 1999 a 2004) y 1.883 pacientes de otras ocho instituciones (Cohorte 2: desde 2000 a 2004). En la cohorte 1, se observó una invasión intramural y extramural en 152 y 101 pacientes, respectivamente, lo cual tuvo un impacto en la supervivencia libre de enfermedad. Distinguieron 3 niveles 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 de dicho estudio indican que la infiltración perineural es un importante marcador pronóstico en el cáncer colorrectal (Ueno *et al.*, 2013).

1.3.2.5) DEPÓSITOS TUMORALES EXTRAMURALES (N1c), NÓDULOS SATÉLITES:

El depósito tumoral se define como un nódulo tumoral encontrado en la grasa pericólica/perirrectal o en el mesenterio adyacente (grasa mesocólica o rectal) dentro del área de drenaje linfático del carcinoma primario, sin tejido ganglionar ni estructura vascular identificable.

Si la pared de un vaso o su remanente (resto) es identificable en H&E (Hematoxilina-eosina), se debe clasificar como invasión vascular (venosa). De manera similar, si se identifican estructuras neurales, la lesión debe clasificarse como invasión perineural. Si los depósitos tumorales están presentes en ausencia de cualquier ganglio regional infiltrado con el carcinoma, entonces la clasificación ganglionar es N1c, independientemente de la categoría T, y los depósitos tumorales deben de reflejarse en el estadio pronóstico.

La evidencia indica que los depósitos tumorales son equivalentes a los ganglios positivos como un factor pronóstico negativo y que la terapia adyuvante está justificada en pacientes cuyo estadio sería I o II. El nivel de evidencia que apoya este marcador es un nivel de evidencia I (Chang *et al.*, 2012; Engstrom *et al.*, 2009).

Los depósitos tumorales se identifican durante el análisis patológico de la muestra quirúrgica, como se describe en la clasificación patológica. La invasión

venosa (V+) con invasión linfática (L+) o invasión o diseminación perineural debe separarse y diferenciarse de los depósitos tumorales según el análisis histológico y no debe clasificarse como N1c.

El número de depósitos tumorales debe registrarse en la forma de estadificación como; de uno a cuatro depósitos tumorales individuales, o más de cinco depósitos tumorales.

Si el paciente ha recibido tratamiento preoperatorio neoadyuvante, es importante considerar si el nódulo tumoral localizado cerca del tumor que responde parcialmente, representa un carcinoma primario residual o es un verdadero depósito tumoral.

Nagtegaal y Quirke y otros autores como Puppa *et al.* han publicado que los depósitos tumorales se asocian con una peor supervivencia general. En la actualidad, el nivel de evidencia de depósitos tumorales como factor pronóstico es un nivel de evidencia II, pero debe incluirse en el análisis patológico de datos ya que, implica cambios pronósticos y de tratamiento en el carcinoma de colon o recto con ganglios negativos (Nagtegaal & Quirke, 2007) (Puppa *et al.*, 2009).

1.3.3 VARIABILIDAD EN LAS RECIDIVAS LOCALES:

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. Las recidivas locales 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 (Read *et al.*, 2002; Yun *et al.*, 2008; Manfredi *et al.*, 2006).

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% (Biondo *et al.*, 2005), 3,1% (Harris *et al.*, 2002), 4% (Read *et al.*, 2002), 4,9% (Hohenberger *et al.*, 2009), 7,8 % (Báguena *et al.*, 2019), 11,5% (Sjövall *et al.*, 2007) y del 18% (Staib *et al.*, 2002).

El mecanismo de producción de la recidiva local más probable es la presencia de enfermedad residual microscópica (Saltz & Minsky, 2002), aunque no se ha podido descartar la teoría de que dicha recidiva dependa de la exfoliación celular durante el acto quirúrgico. Así, los restos 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 (Reinbach *et al.*, 1995; van Rossen *et al.*, 2001).

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 programas adecuados de seguimiento o tratamientos adyuvantes.

1.3.4 IMPORTANCIA DEL “FACTOR CIRUJANO”:

Existe una amplia variación en las tasas de recidivas locales publicadas (Biondo *et al.*, 2005; Báguena *et al.*, 2019; Read *et al.*, 2002; Staib *et al.*, 2002; Sjövall *et al.*, 2007; Yun *et al.*, 2008). Ello sugiere que el factor cirujano es una variable pronóstica independiente en el cáncer de colon (Staib *et al.*, 2002), 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 (Compton *et al.*, 2000).

Barbas *et al.*, analizaron y compararon 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 (Barbas *et al.*, 2012).

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 (Bilimoria *et al.*, 2008; Wright *et al.*, 2003; Morris *et al.*, 2007; Chang *et al.*, 2012).

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 introducen tratamientos adyuvantes (West *et al.*, 2008; Hermanek *et al.*, 2000; O’Connell, Maggard & Ko, 2004; Link *et al.*, 2005).

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 (Luft, Bunker & Enthoven, 2007). Los beneficios de este enfoque han sido demostrados para procedimientos quirúrgicos como la cirugía del cáncer pancreático y esofágico (Begg *et al.*, 1998; Halm, Lee & Chassin, 2002). En la cirugía del CCR la asociación entre el número de casos y el resultado 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 (Fielding *et al.*, 1980), varios estudios han publicado el efecto del volumen de casos por hospital y por cirujano, así como la especialización en cirugía colorrectal. El beneficio potencial en los resultados incluye la tasa de mortalidad intrahospitalaria, las complicaciones postoperatorias y la supervivencia a largo plazo (Schrag *et al.*, 2000; Prystowsky, Bordage & Feinglass, 2002; Schrag *et al.*, 2003; Meyerhardt *et al.*, 2003; Archampong *et al.*, 2012).

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 CCR. En este estudio se evidencia una fuerte asociación entre el mayor volumen de casos por hospital, el número de casos por cirujano, la subespecialidad y experiencia del cirujano y consecuentemente, la mejoría de los resultados a corto plazo en la cirugía del cáncer de colon, en cuanto a la morbimortalidad postoperatoria (Iversen *et al.*, 2007a). 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 (Iversen *et al.*, 2007b). 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 (McArdle & Hole, 2004).

1.4 SISTEMA TNM APLICADO AL CÁNCER DE COLON:

1.4.1 CATEGORÍA T EN EL CÁNCER DE COLON (7ª-8ª edición TNM) (Edge & Compton, 2010; AJCC, n.d.):

Las categorías T de cáncer colorrectal describen la extensión de la propagación tumoral a través de las capas que forman la pared del colon y del recto.

- Tx: no es posible establecer una descripción de la extensión del tumor.
- Tis: el cáncer se encuentra en su etapa más temprana (*in situ*). Se encuentra solo en la mucosa y no ha crecido fuera de la capa muscular de la mucosa (*muscularis mucosae*).
- T1: el tumor infiltra a través de la capa muscular de la mucosa (*muscularis mucosae*) y se extiende hasta la submucosa sin afectar a la capa muscular propia.
- T2: el tumor infiltra a través de la submucosa y se extiende hasta la muscular propia sin rebasarla.
- T3: el tumor infiltra a través de la muscular invadiendo la grasa subserosa o perirrectal pero sin alcanzar la capa serosa ni otro órgano adyacente.
- T4:
 - T4a: el cáncer invade la capa serosa (que contiene el peritoneo visceral), el revestimiento más externo del colon.
 - T4b: el cáncer infiltra a través de la pared del colon o del recto e invade a los tejidos u órganos adyacentes.

	5ª ed. (1997)	6ª ed. (2002)	7ª ed. (2009) y 8ª ed. (2017)
pTx	No evaluable	No evaluable	No evaluable
pT0	No tumor	No tumor	No tumor
pTis	Intraepitelial Intramucoso	Intraepitelial Intramucoso	Intraepitelial Intramucoso
pT1	Submucosa	Submucosa	Submucosa
pT2	Muscular propia	Muscular propia	Muscular propia
pT3	Subserosa Mesenterio (grasa)	Subserosa Mesenterio (grasa)	Subserosa Mesenterio (grasa)
pT4	Peritoneo visceral Otros órganos	pT4a: Otros órganos pT4b: Peritoneo visceral (serosa)	pT4a: Peritoneo visceral (serosa) pT4b: Otros órganos

Tabla 1: Categoría T en la 8ª edición TNM y sus modificaciones en la clasificación patológica (AJCC, 1997; Anon, 2002; Edge & Compton, 2010; AJCC, n.d.).

1.4.2 SUBDIVISIÓN DE T3:

Los tumores pT3, componen el mayor subconjunto de adenocarcinomas de colon tratados mediante resección quirúrgica y son heterogéneos en términos de pronóstico. En los tumores T3 la invasión de la grasa mesocólica por las células neoplásicas determina un crecimiento del estroma y de los vasos (angiogénesis), que posibilita por proximidad anatómica la invasión de los vasos linfáticos, venas extramurales y haces neuronales, favoreciendo así una diseminación a distancia.

Diversos autores como Merkel *et al.*, Bori *et al.*, Miyoshi *et al.* y Compton *et al.*, han referido que el grado de penetración del frente tumoral en profundidad, más allá de la capa muscular, es un factor de peor pronóstico (Merkel *et al.*, 2001a; Bori *et al.*, 2009; Miyoshi *et al.*, 2006; Compton, 2006).

Wittekind C *et al.* en el Suplemento del TNM 3ª edición en 2003 describe la subdivisión del pT3 en 4 grados. Esta infiltración tumoral a través de la grasa se establece midiéndola en milímetros (mm) desde el borde de la muscular propia hacia la subserosa o tejidos perirrectales o pericolónicos no peritonizados (Wittekind C, Greene F, Hutter R.V.P, Sobin L.H, Henson D.E., 2003).

La heterogeneidad pronóstica del pT3 en el cáncer de colon (Merkel *et al.*, 2001a; Bori *et al.*, 2009) ha sido establecida mediante la subdivisión de esta categoría de acuerdo con la profundidad de la invasión de la grasa, utilizando cuatro niveles (pT3a: <1 mm / pT3b: 1 - 5 mm / pT3c: 5 -15 mm / pT3d: >15 mm). Otros autores establecen la subdivisión en dos niveles, (</> 5 mm) según autores como (Bori *et al.*, 2009; Anon, 2001), o (</> 6 mm) según los estudios de Miyoshi *et al.* (Miyoshi *et al.*, 2006). Según estos estudios, cuanto más profunda es la invasión del tumor peor es el pronóstico (Merkel *et al.*, 2001a; Bori *et al.*, 2009; Miyoshi *et al.*, 2006; Cianchi *et al.*, 2007; Compton *et al.*, 2000; Compton, 2006).

Bori *et al.* analizaron 429 pacientes con tumores pT3 tratados mediante cirugía y clasificados prospectivamente como tumores pT3a (invasión de la grasa hasta un máximo de 5 mm más allá de la muscular propia) y tumores pT3b (que invaden más profundamente). Se evaluó el estado ganglionar, la incidencia de invasión vascular y la presencia o ausencia de metástasis a distancia en relación con la profundidad de la invasión. Los CCR categorizados como pT3a tuvieron tasas significativamente menores de infiltración ganglionar (44% frente a 75%), afectación ganglionar masiva (pN2) (9% frente a 39%), invasión venosa (17% frente a 30%) y metástasis a distancia (11% frente a 28 %). Se observaron diferencias significativas en estas variables pronósticas en los cánceres pT3a y pT3b tanto para los carcinomas de colon como para los del recto. Tales diferencias no fueron obvias en otros 66 casos de carcinoma rectal que recibieron tratamiento neoadyuvante antes de la cirugía. Así, los autores concluían que los tumores de la categoría pT3a se asocian a un mejor pronóstico que los tumores pT3b, y esta subdivisión puede ser útil en la planificación del tratamiento (Bori *et al.*, 2009).

Sin embargo, esta subclasificación de los T3 incluida en los suplementos del TNM no fue incluida en la 7ª edición del TNM ni tampoco en la reciente 8ª edición.

En el cáncer de recto, la invasión de la grasa del mesorrecto se considera un factor pronóstico de supervivencia de acuerdo con el grado de penetración tumoral. En 1930 Dukes correlacionó la supervivencia tras la cirugía del cáncer de recto con el grado de infiltración parietal y las metástasis en los ganglios linfáticos. Dukes confirmó que la supervivencia de los pacientes con estadio B dependía de la penetración tumoral a través de la pared del colon o recto (Dukes, 1932). Incluso algunos estudios posteriores como el de Wood *et al.* sugieren que la invasión directa del tumor puede tener más valor pronóstico que la invasión ganglionar (Wood *et al.*, 1981).

Cawthorn SJ *et al.* en 1990 demuestra que la infiltración tumoral en la grasa del mesorrecto podía dividirse en mayor o menor a 4 mm con implicaciones pronósticas. La supervivencia a los 5 años era significativamente mayor en los pacientes con menos de 4 mm de infiltración tumoral en la grasa, comparada con los que presentaban una infiltración tumoral mayor a 4 mm (55% vs. 25%). Su estudio demostraba que la infiltración tumoral era una variable pronóstica independiente para la supervivencia (Cawthorn *et al.*, 1990).

Posteriormente, Merkel *et al.* en 2001 analiza los datos de 853 pacientes del Registro Erlangen para carcinomas colorrectales (*ERCRC: Registry for Colo-Rectal Carcinomas*) y de 600 pacientes del Grupo de Estudio para el Carcinoma colorrectal (*SGCRC: Study Group for Colo-Rectal Carcinoma*), pertenecientes a pacientes en estadios I-III tratados sólo con cirugía radical. La categoría pT3 fue subdividida según el grado de infiltración tumoral en pT3a (menor o igual a 5 mm) y pT3b (más de 5 mm) y se observó que la diferencia en la tasa de recidiva local y en la supervivencia libre de enfermedad eran estadísticamente significativas (85,4% para pT3a y 54,1% para pT3b)(Merkel *et al.*, 2001a).

También Willett *et al.*, en 1999 a través de un estudio retrospectivo de pacientes intervenidos de cáncer de recto (pT3N0) comprobaron que los tumores con mínima penetración en la grasa mesorrectal (< 2 mm) y sin otros factores adversos, presentaban una tasa de recidiva local muy baja (5%) (Willett *et al.*, 1999).

Del mismo modo, Steel *et al.*, utiliza el criterio de invasión micro o macroscópica en un amplio estudio de 222 casos y demuestran que la extensión de la invasión en el mesorrecto es una variable pronóstica independiente. Los autores sugieren el interés de reconocer e identificar de forma preoperatoria con ecografía rectal y con resonancia magnética, aquellos tumores con invasión mínima, para evitar así el tratamiento neoadyuvante con quimioradioterapia de forma innecesaria (Steel *et al.*, 2002).

Recientemente, Siddiqui *et al.*, en un metaanálisis publicado en 2018 centrado en los resultados de supervivencia de pacientes con cáncer rectal T3 según la diseminación extramural más allá de la muscular propia, concluye que la subclasificación de todos los tumores rectales T3 de acuerdo con la profundidad de diseminación con un corte de 5 ± 1 mm más allá de la muscular propia es un factor pronóstico relevante para la supervivencia general, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia específica del cáncer, independientemente del estado ganglionar y por lo tanto, que la subclasificación de los tumores T3 debería ser un requisito de información en los informes de histopatología (Siddiqui *et al.*, 2018).

Respecto al cáncer de colon (excluyendo el cáncer de recto), 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 pacientes tienen tumores primarios resecables (O'Connell, Maggard & Ko, 2004). Por tanto, es preciso identificar aquellos pacientes con alto de riesgo de desarrollar recidiva local y sistémica para la administración de tratamiento quimioterápico adyuvante.

En esta línea, autores como Merkel *et al.* en otro estudio únicamente con cáncer de colon (enfermedad en estadio II (pT3 o pT4) sin ganglios linfáticos positivos o metástasis a distancia), analizaron los factores de riesgo de estos

pacientes para identificar los subgrupos de alto riesgo que pueden beneficiarse de tratamiento adyuvante. Los datos de 305 pacientes con carcinoma de colon en estadio II documentados en el Registro Erlangen de carcinomas colorrectales (*ERCRC*) se analizaron para identificar factores de riesgo de metástasis a distancia y supervivencia relacionada con la enfermedad. Los pacientes se dividieron en dos subgrupos: los de un grupo de bajo riesgo y los de un grupo de alto riesgo. Luego, los datos se compararon con los de 306 pacientes con carcinoma de colon en estadio II del Grupo de estudio alemán para el carcinoma colorrectal (*SGCRC*). Los resultados revelaron que la cirugía de urgencias, la localización del tumor primario en el colon izquierdo, tumores pT3 con una profundidad de invasión de > 15 mm más allá del borde externo de la muscular propia, y las lesiones pT4 se identificaron como los principales factores de riesgo para el carcinoma de colon en estadio II. Finalmente los autores concluyen que entre los pacientes con carcinoma de colon en estadio II, es posible identificar un grupo de pacientes de alto riesgo que pueden ser candidatos para la quimioterapia adyuvante. Los pacientes en el grupo de alto riesgo (n= 63 pacientes; 20.7%) con cirugía de urgencias y / o dos factores de riesgo (pT3> 15 mm / pT4, localización del tumor primario en el colon izquierdo) tenían un riesgo significativamente mayor de desarrollar metástasis a distancia (p= 0.0002) y una menor tasa de supervivencia relacionada con la enfermedad (p= 0.0003) en comparación con pacientes en el grupo de bajo riesgo (n= 242 pacientes; 79.3%) con no más de un factor de riesgo (Merkel *et al.*, 2001b).

Varios estudios como el de Posner *et al.* en 1993 y el de Mamounas *et al.* en el año 2000 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 (Posner *et al.*, 1993) y, de igual modo, los tumores localmente avanzados con adenopatías negativas (Mamounas, 2000).

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) (Gill *et al.*, 2004), el papel del tratamiento adyuvante en el estadio II del cáncer de colon sigue siendo controvertido. Según la recomendación

de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (Gill *et al.*, 2004; Benson *et al.*, 2017; Figueredo *et al.*, 2004) el número de ganglios analizados después de la cirugía y los factores de mal 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 (Harris *et al.*, 2002).

Las guías europeas de práctica clínica ESMO (*ESMO: European Society for Medical Oncology*) 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 pobremente diferenciado, invasión venosa, linfática o perineural, presentación del tumor con obstrucción o perforación y el estadio pT4 (nivel de evidencia II) (grado de recomendación A) (Labianca *et al.*, 2010b).

Actualmente, un tema de debate es la importancia de la identificación de pacientes con alto riesgo de recidiva para su posible manejo con terapia neoadyuvante, prueba de ello es la realización del ensayo prospectivo y randomizado FOxTROT (*Fluoropyrimidine, Oxaliplatin & Targeted Receptor pre-Operative Therapy for colon cáncer*) para los tumores T4a y T3 avanzados donde se propone la administración de 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 (FOxTROT Collaborative Group, 2012). El estudio FOxTROT sugiere que los pacientes con cáncer de colon resecable localmente avanzado T4 y los T3 con afectación de la grasa mayor a 5 mm pueden beneficiarse de quimioterapia pre y postoperatoria según criterios radiológicos. Sin embargo, preocupa que la estadificación tumoral radiológica inexacta pueda llevar al sobre-tratamiento de estos pacientes, por lo que es necesario realizar nuevas investigaciones en este sentido. Con regímenes más efectivos y avances en

estadificación radiológica, la quimioterapia preoperatoria podría convertirse en una opción prometedora (Smith *et al.*, 2007).

Recientes estudios publicados como el de Maupoey *et al.* donde se evalúa la eficacia de la colonografía por TC o colonoscopia virtual para estadificar el cáncer de colon preoperatoriamente, concluyen que la colonoscopia virtual proporciona información precisa para la evaluación de la localización del tumor y la estadificación T, lo que permite una mejor planificación quirúrgica y también permite la selección de tumores localmente avanzados que pueden beneficiarse de nuevos tratamientos como la quimioterapia neoadyuvante. Mostrando una precisión, sensibilidad y especificidad para los tumores de alto riesgo (T3 \geq 5 mm y T4) del 82.7%, 86% y 80%, respectivamente ($\kappa = 0.65$) (Maupoey *et al.*, 2019).

En la misma línea, Nerad *et al.* han publicado un reciente estudio retrospectivo realizado en 2017 en los Países Bajos y cuyo objetivo fue evaluar el rendimiento diagnóstico de la RM (Resonancia magnética) para la estadificación local del cáncer de colon (Nerad *et al.*, 2017). Los autores de éste estudio concluyeron que la RM tiene una buena sensibilidad para de la invasión tumoral a través de la pared intestinal, invasión vascular extramural y afectación serosa. Este dato junto con la calidad de las imagen hepática hace que la RMN pueda convertirse en una modalidad de estadificación óptima del cáncer de colon (Nerad *et al.*, 2017).

Todos éstos estudios reflejan la importancia pronóstica que tendría incluir la subdivisión de los tumores T3 en la estadificación TNM, tanto en el cáncer de recto como en el cáncer de colon.

1.4.3 SISTEMAS DE EVALUACIÓN DE LA AFECTACIÓN DE LA SEROSA PERITONEAL:

Se consideran tumores T4 aquellos que invaden el peritoneo visceral por extensión directa a través de la pared y pueden llegar a invadir directamente a otros órganos y estructuras vecinas.

Entre las características que definen los tumores T4, la penetración serosa es la más difícil de definir.

Diversos autores como Compton *et al.*, Chapuis *et al.*, Newland R. *et al.* y Shepherd *et al.*, han evaluado en sus estudios la penetración serosa como una variable patológica independiente y han demostrado por análisis multivariante que tiene una importancia pronóstica adversa independiente (Compton *et al.*, 2000; Chapuis *et al.*, 1987; Newland, Chapuis & Smyth, 1987; Shepherd, Baxter & Love, 1997). Un estudio detallado patológico de la afectación peritoneal local sugirió que el poder pronóstico de ésta característica puede reemplazar a la metástasis de los ganglios linfáticos regionales (Shepherd, Baxter & Love, 1997).

A pesar de su importancia pronóstica, la afectación serosa es a menudo infradiagnosticada por los patólogos. La documentación de la afectación peritoneal por tumor exige un análisis anatomopatológico meticuloso y puede requerir un muestreo extenso y/o cortes seriados, por lo que, puede pasarse por alto en el examen histopatológico de rutina. De hecho, según refieren Shepherd N *et al.* y Zeng Z *et al.*, el examen citológico del raspado seroso ha demostrado revelar células malignas en hasta 26% de las muestras tumorales clasificadas solo como pT3 por examen histológico (Shepherd, Baxter & Love, 1997; Zeng *et al.*, 1992).

Visto al microscopio óptico, la afectación peritoneal por infiltración del tumor puede asociarse con un espectro de características patológicas y esto fue demostrado en el estudio de Shepherd *et al.* publicado en 1997 (Shepherd, Baxter & Love, 1997). 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. Finalmente, el estudio concluía que la invasión peritoneal local en el cáncer de colon era un factor pronóstico independiente de recidiva intraperitoneal (Shepherd, Baxter & Love, 1997).

En este mismo sentido, Lennon *et al.* en 2003 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, concluían que solo aquellos estadios II con células tumorales libres en la cavidad peritoneal deberían ser considerados como T4b (Lennon *et al.*, 2003).

Igualmente, según describen Zen. *et al.* en su estudio publicado en 2003, un tumor puede clasificarse como pT4 en base a muestras citológicas positivas obtenidas raspando la serosa que recubre el tumor primario (Zeng *et al.*, 1992; Anon, 2001).

En 2006, 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 (Keshava *et al.*, 2007).

Por otro lado, Snaebjornsson *et al.*, en un estudio retrospectivo publicado en 2014 sobre 889 pacientes indica que el estadio pT4 es tan importante como los ganglios linfáticos positivos en la determinación del pronóstico del cáncer de colon y sugiere 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. Sólo las neoplasias con LPI4 (es

decir, cuando 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.

En la actualidad, no existe una herramienta de diagnóstico adecuada disponible para identificar perioperatoriamente tumores con invasión de la serosa. Múltiples autores en los últimos años, han abordado en sus publicaciones la importancia pronóstica de la detección de células tumorales intraperitoneales libres en el cáncer colorrectal (Koppe *et al.*, 2006; Rekhraj *et al.*, 2008; Nishikawa *et al.*, 2009; Katoh *et al.*, 2009; Noura *et al.*, 2009).

La detección de células tumorales libres se asocia con una mayor recidiva local y global y con peor pronóstico (Rekhraj *et al.*, 2008). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que existe una enorme variación entre los ensayos sobre la detección de células tumorales libres en metodología y sensibilidad, así como la definición de medidas de resultado. Además, a menudo no hay información clara sobre el estadio T de los tumores incluidos y algunos de los ensayos también incluyeron pacientes con enfermedad en estadio IV.

Maggiore L, Elias D *et al.* publicaron que el riesgo de desarrollar carcinomatosis peritoneal no se ha establecido claramente para los pacientes con lesiones pT4 del colon y que los datos disponibles en la literatura son discordantes. Exponen que la cirugía citorreductora (CCR) + HIPEC (*Hyperthermic Peritoneal Chemotherapy*) produce una mejor supervivencia en pacientes con bajo índice de carcinomatosis peritoneal (*PCI: Peritoneal Carcinomatosis Index*), aunque ésta fase inicial de carcinomatosis no es detectable clínicamente en la actualidad (Maggiore & Elias, 2010).

Todo ello, pone de manifiesto que existe una imperiosa necesidad de evaluar y validar métodos de diagnóstico para permitir la detección preoperatoria de carcinomatosis peritoneal y / o invasión de la capa serosa (pT4a), ya sean

métodos radiológicos más específicos o determinaciones moleculares, que nos permitan discernir a éste grupo de pacientes con alto riesgo de producir carcinomatosis peritoneal.

1.4.4 AVANCES MOLECULARES EN EL CCR, FUTUROS MARCADORES Y TERAPIAS:

En los últimos años se ha producido una explosión en el conocimiento del cáncer acompañado de un desarrollo tecnológico muy importante que nos introduce en la senda de la llamada medicina de precisión y en particular en la oncología de precisión. De las características fundamentales y diferenciales del cáncer, la continua activación de las señales de proliferación especialmente la relacionada con los factores de crecimiento ha desarrollado la posibilidad de bloquear selectivamente con un fármaco un oncogén activado y destruir selectivamente las células tumorales, evitando las células normales no tumorales. La posibilidad de conocer todas estas vías de comunicación nos permite seleccionar los tratamientos que puedan ser efectivos o viceversa.

Este novedoso y reciente desarrollo de la biología molecular y de la oncología traslacional ha producido un incremento notable en la comprensión de la patología molecular del carcinoma colorrectal. El Atlas del Genoma del Cáncer, también conocido como TCGA (*TCGA: The Cancer Genome Atlas*) (Cancer Genome Atlas Network, 2012a), es un proyecto iniciado en 2005 y supervisado por el Instituto Nacional del Cáncer (*NCI: National Cancer Institute*) y el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano (*NHGRI: National Human Genome Research Institute*), cuya finalidad es catalogar cambios moleculares de importancia biológica responsables de la aparición de cáncer, haciendo uso de la secuenciación genómica y la bioinformática.

El proyecto TCGA en carcinomas colorrectales primarios identificó varias vías diferentes que pueden conducir al carcinoma colorrectal, incluida la inestabilidad cromosómica caracterizada por mutaciones truncadoras en el gen

APC (*APC: Adenomatous Polyposis Coli*) que es un gen supresor de tumores que se encuentra en el cromosoma 5q21, y que juega un papel crucial en el desarrollo de cáncer colorrectal.; presencia de inestabilidad de microsatélites (*MSI: Microsatellite Instability*) debido a la pérdida de función por mutación somática o hipermetilación del promotor de al menos uno de los genes reparadores del ADN (*DNA MMD: Mismatch Repair*) (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), así como la ruta CIMP (*CIMP: CpG island methylator phenotype*) causada por alteraciones epigenéticas (Donehower *et al.*, 2013).

El sistema de reparación del ADN es un sistema que reconoce y repara la inserción errónea, la eliminación y la incorporación incorrecta de las bases que puede surgir durante la replicación y recombinación del ADN, así como la reparación de algunas formas de daño en el ADN. Las diversas vías de reparación proporcionan varias alteraciones moleculares que crearán marcadores pronósticos y predictivos, y también oportunidades para la terapia en los próximos años.

Los carcinomas hipermutados muestran una deficiencia frecuente en los genes reparadores del ADN, así como mutaciones específicas asociadas con esto (Donehower *et al.*, 2013) y su alta tasa de mutación somática puede formar neoantígenos que pueden inducir una respuesta inmune antitumoral, lo que lleva a un mejor pronóstico (Brown *et al.*, 2014).

En la actualidad, los marcadores predictivos pronósticos en el cáncer colorrectal son la mutación KRAS y los genes NRAS y BRAF relacionados, que causan resistencia a terapias que utilizan anticuerpos monoclonales para el receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR: Epidermal growth factor receptor*)(Allegra *et al.*, 2009) y también del factor de crecimiento endotelial vascular A (*VEGFA: vascular endotelial growth factor A*) (Petrelli *et al.*, 2013) en el CCR metastásico.

Las mutaciones en el gen PIK3CA (Ciardiello *et al.*, 2014) también pueden tener valor pronóstico y pueden predecir la falta de respuesta al tratamiento contra el EGFR en el CCR avanzado, pero su nivel de evidencia actualmente es bajo.

Tal y como se refleja en la revisión de consenso nacional entre la Sociedad Española de Anatomía Patológica y la Sociedad Española de Oncología Médica (Navarro *et al.*, 2015), en el CCR se ha producido un importante avance en el conocimiento de las alteraciones biológicas esenciales en la génesis y el desarrollo del tumor. El CCR es una enfermedad heterogénea, donde coexisten tumores formados a través de distintas vías de carcinogénesis. Estas distintas vías se inician siguiendo diferentes mecanismos de alteración molecular que incluyen MSI, hipermetilación e inestabilidad cromosómica, y a través de mutaciones en genes directrices o *drivers*. Los estudios genómicos ponen de manifiesto la complejidad de la heterogeneidad molecular del CCR y, si bien se han propuesto diferentes tipos de clasificaciones moleculares, en la práctica clínica no se dispone de una clasificación estandarizada y validada. El conocimiento de algunos de los acontecimientos genómicos ha permitido el desarrollo de biomarcadores pronósticos y predictivos. Actualmente, el tratamiento personalizado del cáncer de colon se dirige a través del estatus mutacional del gen RAS. La ausencia de mutaciones en los exones 2, 3 y 4 de los genes KRAS y NRAS identifica a pacientes con tumores de colon sensibles al tratamiento con anticuerpos anti-EGFR y discrimina los pacientes a los que el tratamiento no beneficia y puede ocasionar en algunos casos un efecto perjudicial. Por todo ello, se recomienda para la administración de terapia anti-EGFR en pacientes con CCR metastásico, la determinación del estado mutacional del RAS total (KRAS y NRAS), ya que esta terapia solo debe administrarse cuando no existan mutaciones en estos genes.

En la práctica clínica, la determinación de un perfil de mutaciones más amplio como son el estado de BRAF, EGFR, PI3K y PTEN en estos pacientes no debe realizarse de forma rutinaria, ya que no es necesaria para la toma de decisiones terapéuticas. Sin embargo, proporcionan una información relevante para la identificación de subgrupos y la estratificación de los pacientes en los ensayos clínicos (Navarro *et al.*, 2015).

En la enfermedad metastásica (Van Cutsem *et al.*, 2016) (*ESMO Consensus Guideline 2016*), aunque no se ha validado ningún marcador que identifique que pacientes van a obtener un beneficio con un esquema concreto de quimioterapia, la

presencia de mutaciones en genes RAS (KRAS y NRAS) define un subgrupo de pacientes que no se beneficia de los fármacos frente a EGFR, cetuximab® y panitumumab®. La presencia de mutaciones en BRAF (especialmente BRAF V600) confiere un peor pronóstico en pacientes con enfermedad recurrente o metastásica y posiblemente también indica ausencia de beneficio para anti-EGFR.

La mutación del gen RAS provoca una activación permanente e independiente del receptor de membrana de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con la pérdida de eficacia de los anticuerpos cetuximab® y panitumumab® en el cáncer de colon y recto avanzados. Aproximadamente el 50% de los pacientes con cáncer de colon y recto tienen mutado el gen RAS, no siendo subsidiarios por tanto de recibir esos anticuerpos anti-EGFR. El conocimiento de esta mutación se hace imprescindible para un correcto tratamiento del cáncer de colon y recto metastásico (Van Cutsem *et al.*, 2016)(*ESMO Consensus Guideline 2016*).

El proyecto Immunoscore que cuantifica las células infiltrantes inmunes del huésped en el carcinoma colorrectal (Angelova *et al.*, 2015), puede ser relevante en el futuro. Actualmente, sin embargo, su falta de estandarización impide que se agregue a la clasificación TNM.

En este momento, las mejoras en el conocimiento molecular junto con el desarrollo tecnológico nos abren a un campo todavía inexplorado de la biología tumoral, pero sin embargo, han permitido que se pueda empezar a soñar con la oncología personalizada a través de una extracción de sangre. La gran esperanza depositada por la comunidad científica en la biopsia líquida se debe a que por primera vez en tumores sólidos unas técnicas accesibles nos permiten interrogar continuamente al tumor, en tiempo real y sin ser invasivo. La biopsia líquida, sobre todo el estudio del ctDNA (*ctDNA: circulating tumor DNA*) o ADNc (*ADN circulante*), nos puede informar de manera precisa de las características diferenciales del tumor y de su dinámica evolutiva.

Estudios como el de Tie J. *et al.* exponen que análisis de ADN circulante del tumor detecta la enfermedad residual mínima y predice la recurrencia en pacientes con cáncer de colon en estadio II así como también podría identificar a los pacientes con mayor riesgo de recurrencia y ayudar a tomar decisiones en cuanto al tratamiento adyuvante. Los autores concluyeron que la detección de ADNc después de la resección del cáncer de colon en estadio II proporciona evidencia directa de enfermedad residual e identifica pacientes con un riesgo muy alto de recurrencia (Tie *et al.*, 2016).

Por todo ello, el conocimiento de los patrones y factores predisponentes para la recidiva son necesarios con el fin de predecir el resultado, estratificar a los pacientes y poner en marcha adecuados programas de seguimiento y tratamientos adyuvantes (AJCC, n.d.; Cancer Genome Atlas Network, 2012b; Donehower *et al.*, 2013; Brown *et al.*, 2014; Angelova *et al.*, 2015; Allegra *et al.*, 2009; Petrelli *et al.*, 2013; Ciardiello *et al.*, 2014).

Los tumores no son enfermedades uniformes sino entidades heterogéneas formadas por poblaciones de células o clones, con diferentes características genéticas y moleculares. Esta variabilidad proviene de su capacidad de evolucionar y adaptarse a los tratamientos, a menudo mediante el desarrollo de mecanismos de resistencia. La mayoría de los cánceres exhiben habitualmente un único origen clonal en las etapas iniciales de la enfermedad, pero, posteriormente, contienen múltiples poblaciones celulares con diferentes mutaciones, adquiriendo la capacidad de invadir otros tejidos y desarrollar metástasis a distancia.

Es necesario enfatizar que el tratamiento del cáncer de colon es multimodal y debe seguir avanzando a través de las diferentes líneas investigadoras de los equipos multidisciplinares (cirujanos colorrectales, patólogos, oncólogos y radiólogos), incluyendo estudios y estadiaje preoperatorio más específico, resección tumoral completa, análisis histopatológicos más minuciosos, desarrollo y aplicación clínica de la biología molecular, así como futuros tratamientos

adyuvantes y neoadyuvantes más precisos, para conseguir unos resultados oncológicos óptimos e individualizados que proporcionen un mayor impacto en la supervivencia de estos pacientes.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis (del latín: hypothēsis y este del griego: ὑπόθεσις)

«Suposición de algo posible o imposible para sacar de ello una o más consecuencias»

Objetivo (adj. del latín: obiectus)

«Aquello a lo que va dirigida una acción, pensamiento, estudio»

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:

En relación a lo expuesto previamente, es evidente que la clasificación actual TNM no considera la subdivisión de los tumores pT3 y pT4a. Por ello surge la pregunta de si la evaluación anatomopatológica más detallada de estos tumores, de los diferentes grados de infiltración tumoral y su relación con la serosa, determinaría cambios en el pronóstico de los pacientes con cáncer de colon.

Así, el presente estudio, en una amplia serie institucional de pacientes intervenidos por cáncer de colon con intención curativa, tiene como objetivo general subdividir estos tumores con los siguientes objetivos específicos:

1. Clasificar los adenocarcinomas de colon pT3 y pT4a en cuatro subtipos en relación a la afectación peritoneal tumoral local según la Clasificación de Shepherd (Shepherd, Baxter & Love, 1997).

2. Cuantificar en los tumores pT3 la infiltración tumoral en la grasa pericólica en milímetros desde la muscular propia.

3. Evaluar las implicaciones pronósticas de los cuatro grados de afectación serosa según la Clasificación de Shepherd (Shepherd, Baxter & Love, 1997) en términos de recidiva locorregional, sistémica y supervivencia.

4. Evaluar las implicaciones pronósticas del grado de penetración tumoral en la grasa mesocólica de los tumores considerados pT3 en términos de recidiva locorregional, sistémica y supervivencia.

3. MATERIAL Y MÉTODO

Material (adj. del latín: materialis)

«Sustancia de la que está hecha una cosa»

Método (del griego: μετά, metá 'hacia' ὁδός hodós 'camino')

Científico (del latín: scientia 'conocimiento')

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se trata de un estudio retrospectivo observacional a partir de una base de datos institucional prospectiva de la Unidad de Coloproctología, común y consecutiva, en los periodos 1994-2010 y 2011-2014 de los Hospitales Clínico y La Fe de Valencia respectivamente.

Todas las muestras de Anatomía Patológica fueron reevaluadas por un anatomopatólogo experto del grupo multidisciplinar de cáncer colorrectal y por la autora de la Tesis para determinar la relación del tumor con la serosa peritoneal según la Clasificación de Shepherd (Shepherd, Baxter & Love, 1997) y también para medir en los tumores pT3 la profundidad de la infiltración en la grasa mesentérica.

En todos los pacientes se ha realizado un seguimiento oncológico hasta 2016 según esquemas pre-establecidos. Posteriormente se ha analizado su relación con las características anatomo-patológicas del tumor, la recidiva tumoral (tanto local como sistémica) y la supervivencia.

3.1.1 COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA:

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, que certifica haber evaluado en su sesión con fecha de 17 de mayo de 2016, el proyecto de Investigación titulado “Impacto pronóstico de los Tumores T4a y T3 avanzados en el cáncer de colon intervenidos con intención curativa” con número de registro 2016/0176.

Dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos que se describen, reuniendo 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).

En consecuencia, el Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, acuerda emitir un informe favorable para la realización de dicho proyecto de investigación.

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.

3.1.2 PACIENTES (MUESTRA DEL ESTUDIO):

- Pacientes de la base de datos prospectiva de la Unidad de Coloproctología, común y consecutiva de los Hospitales Clínico y La Fe de Valencia, pacientes operados de CCR en los periodos 1993-2010 y 2011-2014 respectivamente. El seguimiento oncológico del total de pacientes ha sido hasta 2016.

3.1.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

Se incluyeron en el estudio los pacientes con cáncer de colon con:

- Enfermedad localmente avanzada no metastásica en el momento de la cirugía (Estadio M0).
- Cirugía con intención curativa programada y urgente: incluimos las resecciones radicales en las cuales dicha resección incluye evidencia macroscópica de resección completa con adecuados márgenes y el territorio ganglionar correspondiente.

Se excluyeron del estudio los pacientes:

- Con enfermedad metastásica en el momento diagnóstico (Estadio M1).
- Intervenidos con intención paliativa.
- Con otro tipo de neoplasias y los cánceres metacrónicos.
- Los perdidos en el seguimiento.
- Sin disponibilidad de muestras anatomopatológicas para su estudio microscópico.

3.1.4 MEDIOS UTILIZADOS PARA EL ESTUDIO:

- Microscopio óptico (Modelo Leica® DM 2500) multivisión pentacabzal con objetivos de aumento 4X, 10X, 20X y 40X.
- Muestras anatomopatológicas de los pT3 y pT4a de cáncer de colon.
 - Las muestras de CCR habían sido preparadas para su observación siguiendo los protocolos estandarizados (fijación en formaldehído 10%, inclusión en parafina, cortes con microtomo de 4µm de grosor y tinción con hematoxilina-eosina).
 - De entre todas las muestras de CCR se han seleccionado aquellas que contienen material adecuado para la valoración del peritoneo visceral (capa serosa), la infiltración tumoral, la grasa mesentérica, así como aquellas en las que se visualiza correctamente el grado de diferenciación, tipo histológico, invasión vascular, linfática y perineural.

- También se valoraron las adenopatías (libres o infiltradas).

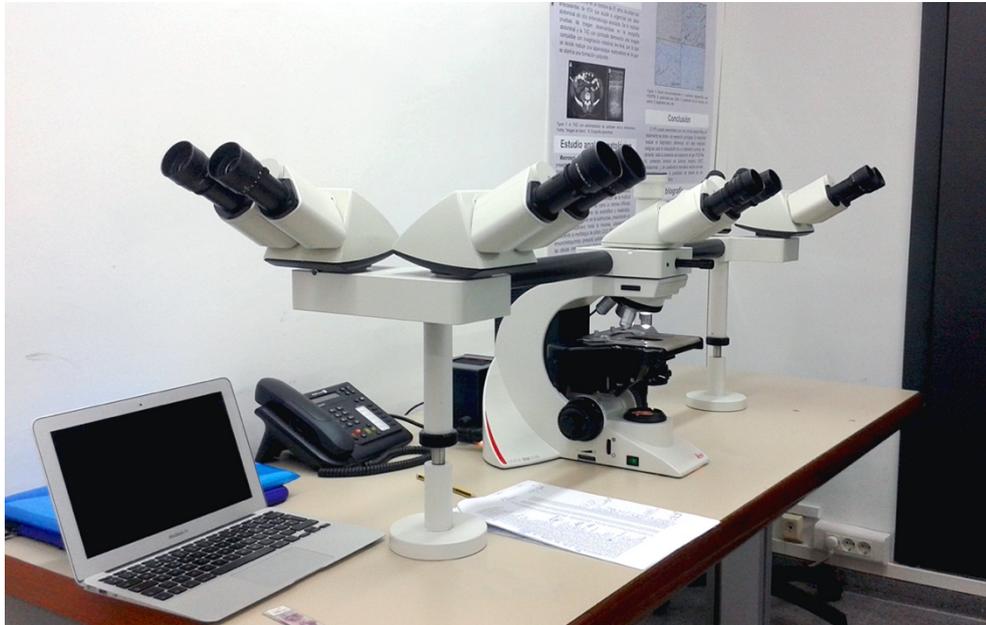


Figura 4: Microscopio óptico (Modelo Leica® DM 2500) multivisión pentacabezal con objetivos de aumento 4x, 10x, 20x y 40X.



Figura 5: Muestras anatomopatológicas de tinciones con hematoxilina-eosina de los pT3 y pT4a de CCR preparadas para su observación siguiendo los protocolos establecidos.

3.1.5 CRITERIOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:

Todos los procedimientos quirúrgicos electivos fueron realizados o supervisados por el *staff* de la Unidad de Cirugía Colorrectal constituida en 1992. 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 fueron intervenidos mediante cirugía abierta, a partir del año 2003, se inició la práctica de abordajes laparoscópicos, en función de las características del paciente, de la neoplasia y de las preferencias del cirujano. La resección oncológica del cáncer de colon se realizó siguiendo la técnica estandarizada, ya descrita por otros cirujanos (Otchy *et al.*, 2004; Bokey *et al.*, 2003).

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.

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). Esta técnica enfocada a la escisión mesocólica completa y ligadura central de los vasos, se llevaba a cabo mucho antes de que el término fuera acuñado por Hohenberger (Hohenberger *et al.*, 2009), aunque a partir del año 2008, coincidiendo con las publicaciones de West (West *et al.*, 2008) y Hohenberger (Hohenberger *et al.*, 2009), se ha incidido más en la estandarización de la técnica resectiva.

Los criterios de la resección oncológica del colon variaba en relación a la localización tumoral:

- Neoplasia de ciego y colon ascendente: El criterio era practicar una hemicolectomía derecha con ligadura alta de los vasos ileocólicos y cólicos derechos y una anastomosis ileocólica. En las neoplasias de ángulo hepático o colon transversal proximal, esta hemicolectomía derecha se ampliaba con ligadura del pedículo central de los vasos cólicos medios.
- Neoplasia de colon transversal distal o ángulo esplénico: 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.
- Neoplasia de colon descendente: Hemicolectomía izquierda incluyendo el colon transversal izquierdo, colon descendente y sigma con ligadura alta de la arteria y vena mesentérica inferior y anastomosis colorrectal.
- Neoplasia de sigma o unión rectosigmoidea: Sigmoidectomía con ligadura alta de la arteria mesentérica inferior, pero preservando habitualmente la arteria cólica izquierda.

En el caso de que la neoplasia se encontrara localmente avanzada, infiltrando las estructuras adyacentes (sospecha de T4b), se procedía a una resección extendida en bloque del tumor junto con las estructuras afectas. En los casos de obstrucción y perforación se seguían los mismos principios oncológicos.

La realización de una estoma de protección o la resección oncológica finalizada con una ileostomía terminal o colostomía terminal tipo Hartmann varió en función de la decisión del cirujano responsable y de la situación clínica del paciente.

El criterio de cirugía curativa se establecía cuando el cirujano consideraba macroscópicamente que la resección del tumor era completa. Por otro lado, la cirugía se consideró paliativa si se demostraba enfermedad macroscópica o microscópica en el lecho quirúrgico de la resección (y se excluyó de éste estudio la muestra).

Las piezas quirúrgicas eran evaluadas de manera protocolizada por un patólogo, siguiendo los protocolos estandarizados. Los tumores clasificados como estadio T4N0 fueron revisados y reclasificados de acuerdo con la 7ª edición de la

AJCC en T4a (tumor que invade la superficie del peritoneo visceral) y 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.

3.1.6 EVALUACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA:

De cada uno de los pacientes se han re-evaluado una media de 5-6 cortes, seleccionando los más representativos para nuestro estudio.

Algunas han sido no valorables al microscopio (NV) o ausentes, por lo que fueron excluidos del estudio. Los motivos para su exclusión han sido el deterioro de la tinción hematoxilina-eosina, ausencia de cortes histológicos adecuados para visualizar la serosa o la imposibilidad de cuantificar la infiltración del frente tumoral en la grasa de los pT3.

La revisión realizada incluye las siguientes datos y medidas:

- Clasificación de Shepherd *et al.* (Shepherd, Baxter & Love, 1997) en los cuatro subgrupos:

1. Invasión peritoneal ausente.
2. Capa peritoneal afectada por infiltrado inflamatorio peritumoral pero sin signos de invasión por células neoplásicas.
3. Infiltración de la capa peritoneal visceral por células tumorales.
4. Ulceración de la serosa de la capa peritoneal y/o células tumorales libres sobre la superficie peritoneal.

- Distancia de la infiltración en la grasa mesentérica de los pT3: Medición en milímetros de la infiltración del frente tumoral en la grasa mesentérica con microscopio Leica® modelo DM 2500.

- Grado de diferenciación tumoral: bien diferenciado, moderadamente diferenciado, pobremente diferenciado e indiferenciado.

- Tipo histológico de adenocarcinoma: adenocarcinoma convencional/con rasgos

mucinosos (<50% mucina)/mucinoso (>50% mucina)/células en anillo de sello.

- Infiltración vascular, linfática y perineural.
- Número de ganglios obtenidos (libres y afectados).

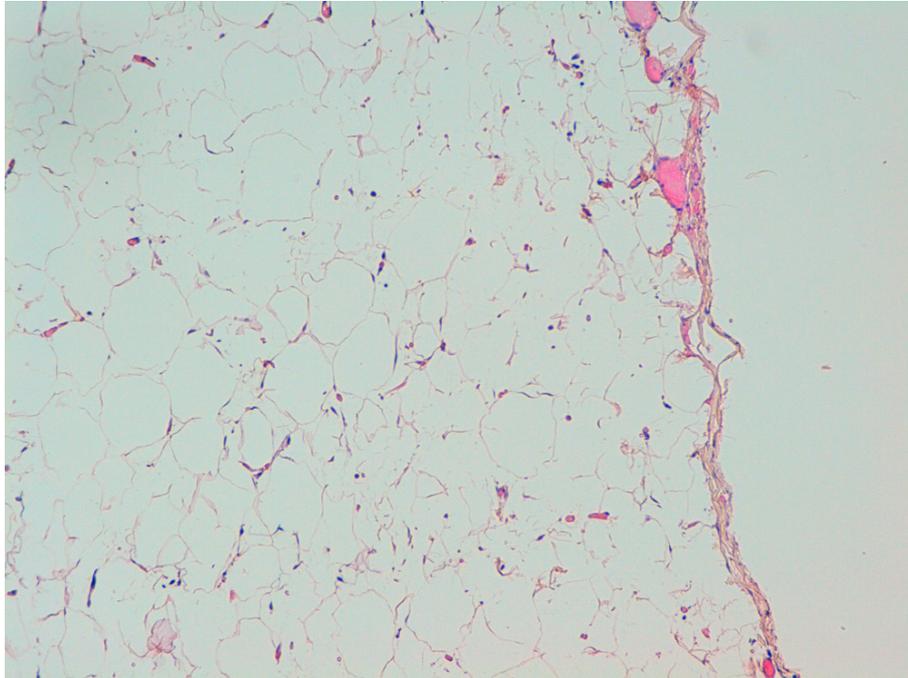


Figura 6: Imagen al microscopio óptico 10X tinción H&E, Shepherd 1 (Invasión peritoneal ausente).

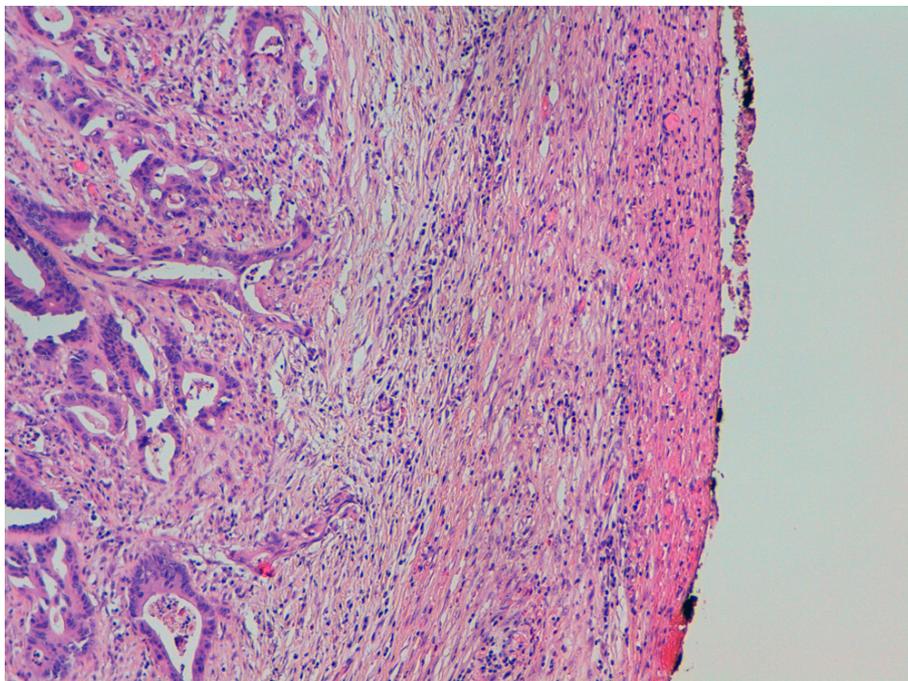


Figura 7: Imagen al microscopio óptico 10X tinción H&E de Shepherd 2 (Reacción inflamatoria con el tumor próximo, pero sin invadir la capa peritoneal).

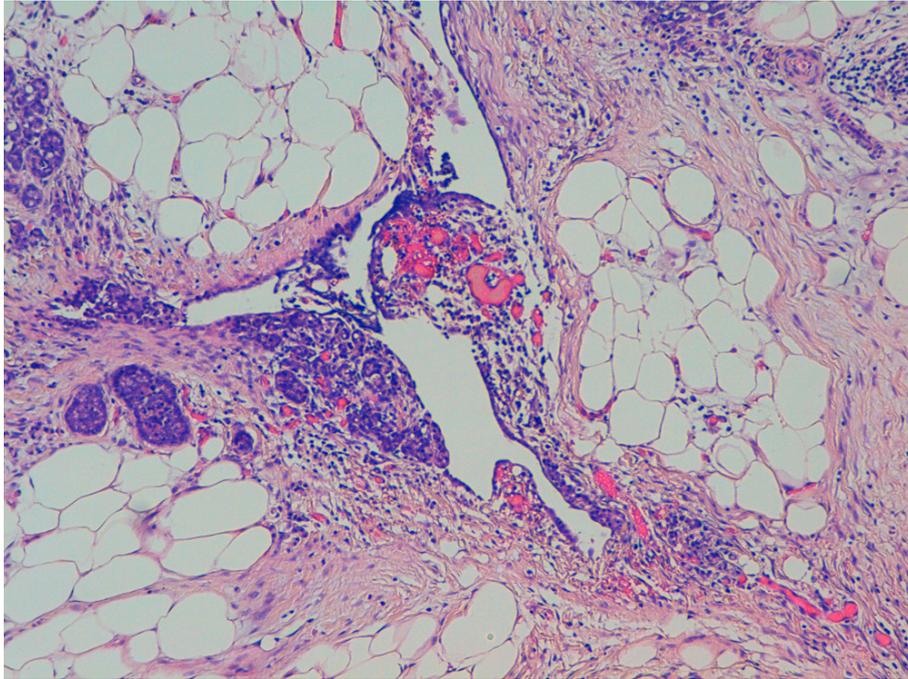


Figura 8: Imagen al microscopio óptico 10X, tinción H&E de Shepherd 3 (Infiltración de la capa y la superficie peritoneal sin signos de ulceración).

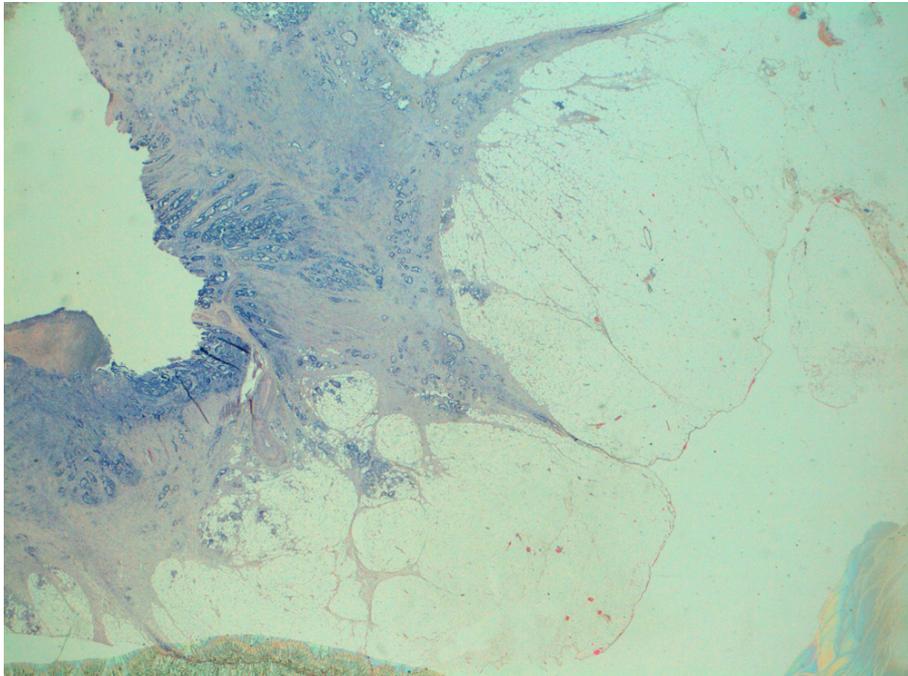


Figura 9: Imagen al microscopio óptico 2X, tinción H&E de Shepherd 3 (Infiltración de la capa y la superficie peritoneal sin signos de ulceración).

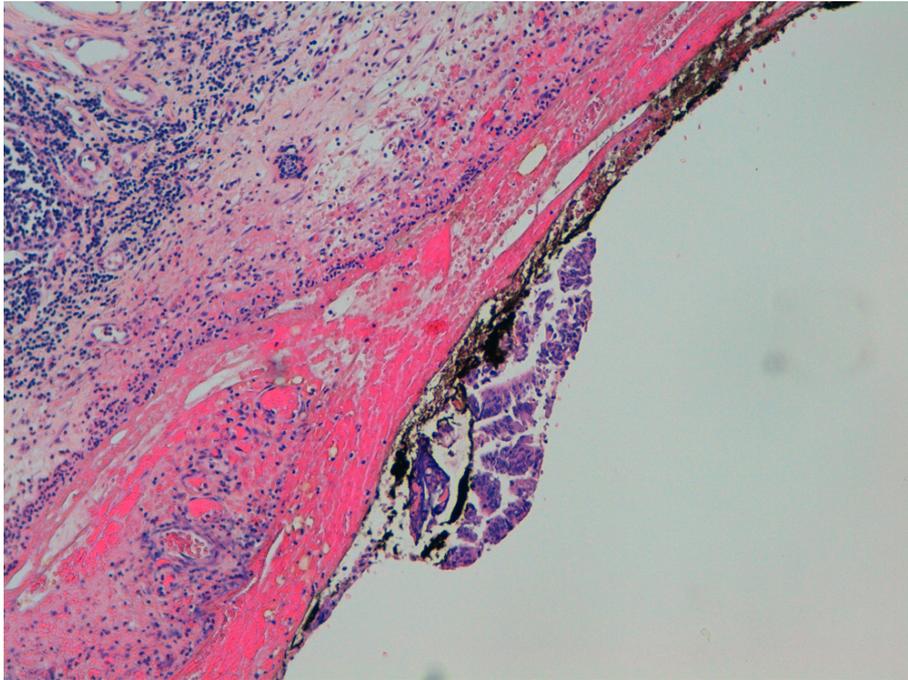


Figura 10: Imagen al microscopio óptico 10X, tinción H&E de Shepherd 4 (Invasión peritoneal con ulceración y células tumorales libres en el peritoneo).

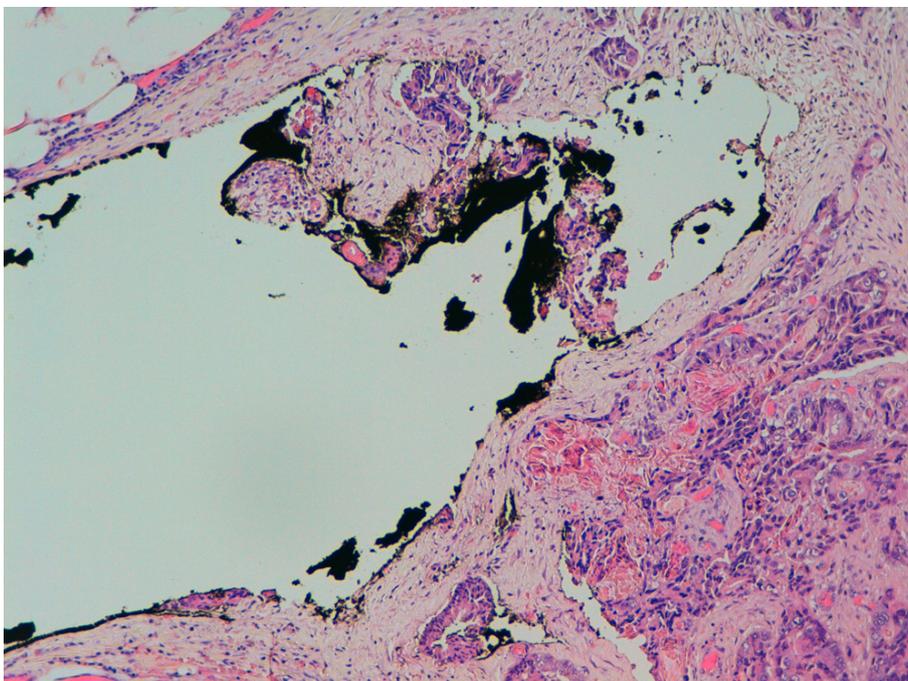


Figura 11: Imagen al microscopio óptico 10X, tinción H&E de Shepherd 4 (Invasión peritoneal con ulceración y células tumorales libres en el peritoneo).

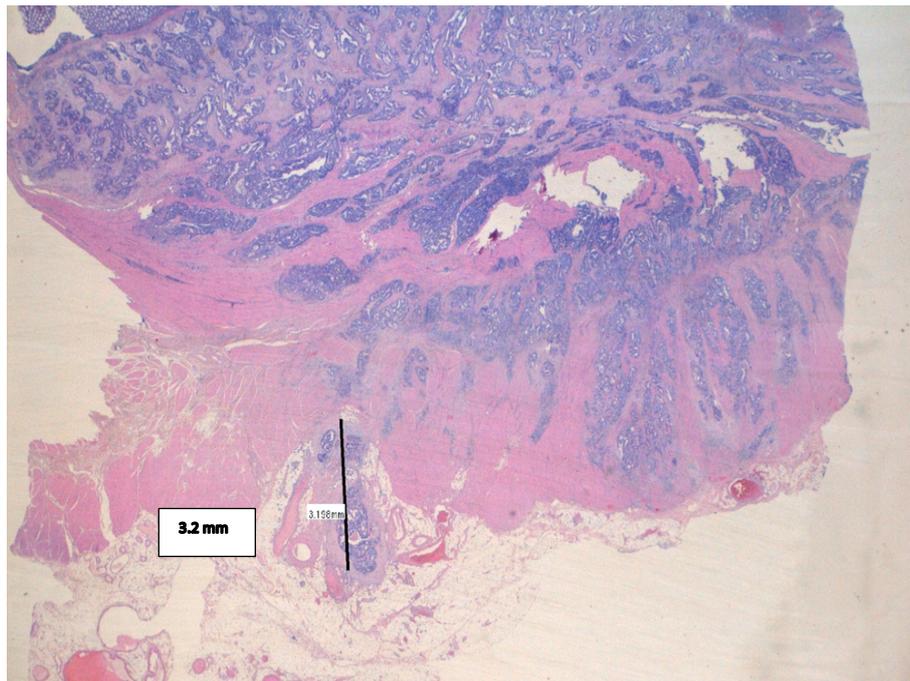


Figura 12: Imagen al microscopio óptico 2X, tinción H&E. Se señala la distancia de la infiltración tumoral (3,2 mm) a través de la grasa del mesocolon desde el margen externo de la capa muscular propia.

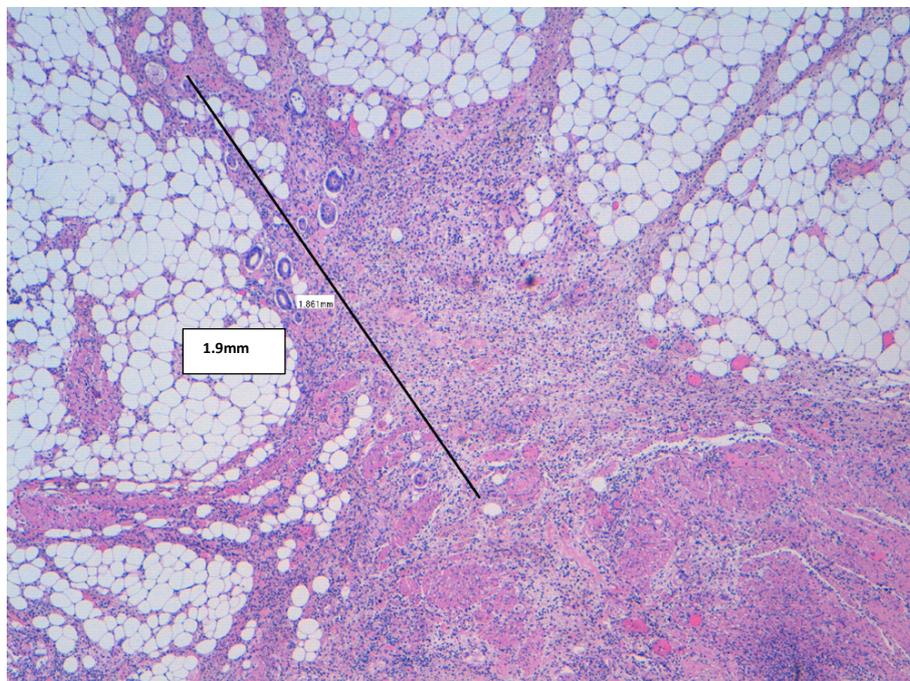


Figura 13: Imagen al microscopio óptico 4X, tinción H&E. Se señala la distancia de la infiltración tumoral (1,9 mm) a través de la grasa del mesocolon desde el margen externo de la capa muscular propia.

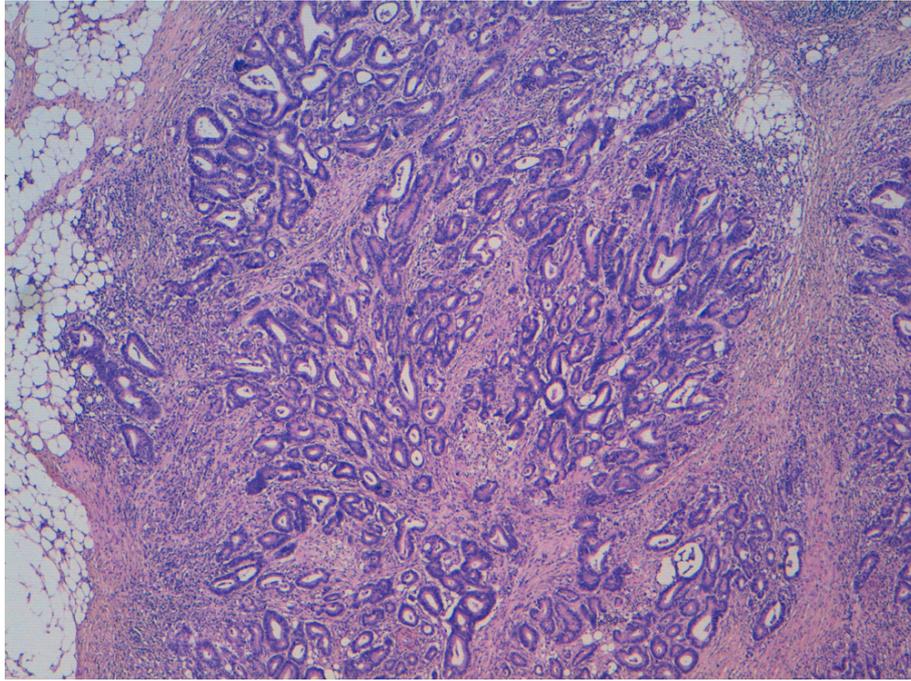


Figura 14: Imagen al microscopio óptico 4X, tinción H&E de adenocarcinoma bien diferenciado.

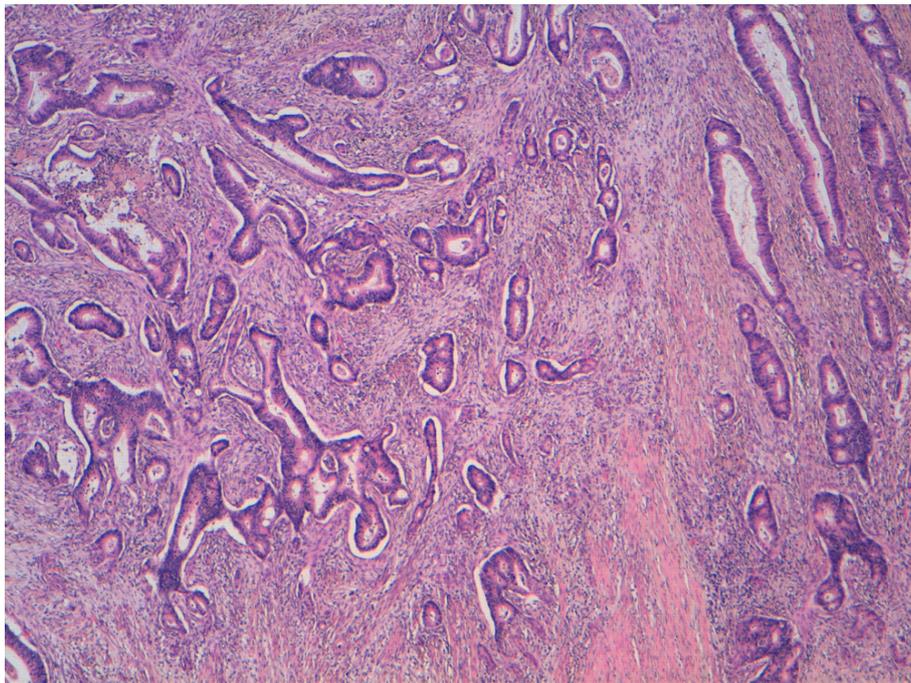


Figura 15: Imagen al microscopio óptico 10X, tinción H&E de adenocarcinoma bien diferenciado.

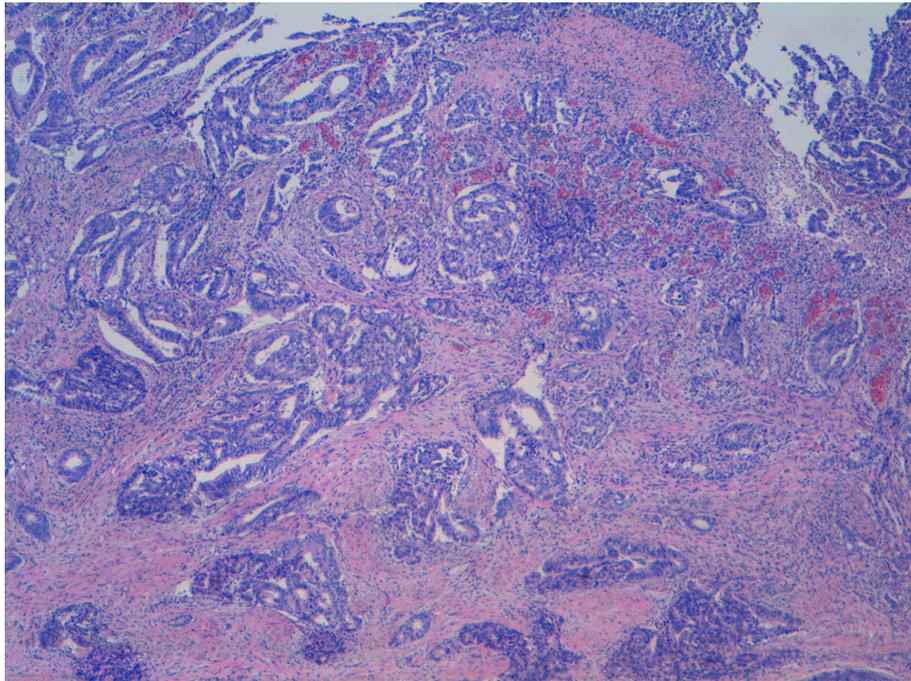


Figura 16: Imagen al microscopio óptico 4X, tinción H&E de adenocarcinoma moderadamente diferenciado.

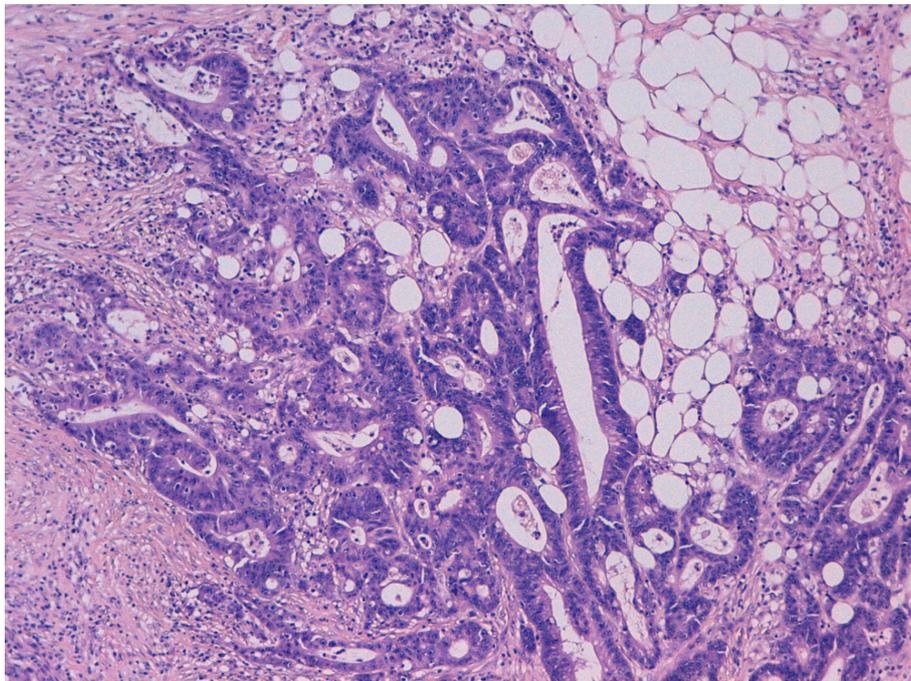


Figura 17: Imagen al microscopio óptico 10X, tinción H&E de adenocarcinoma moderadamente diferenciado.

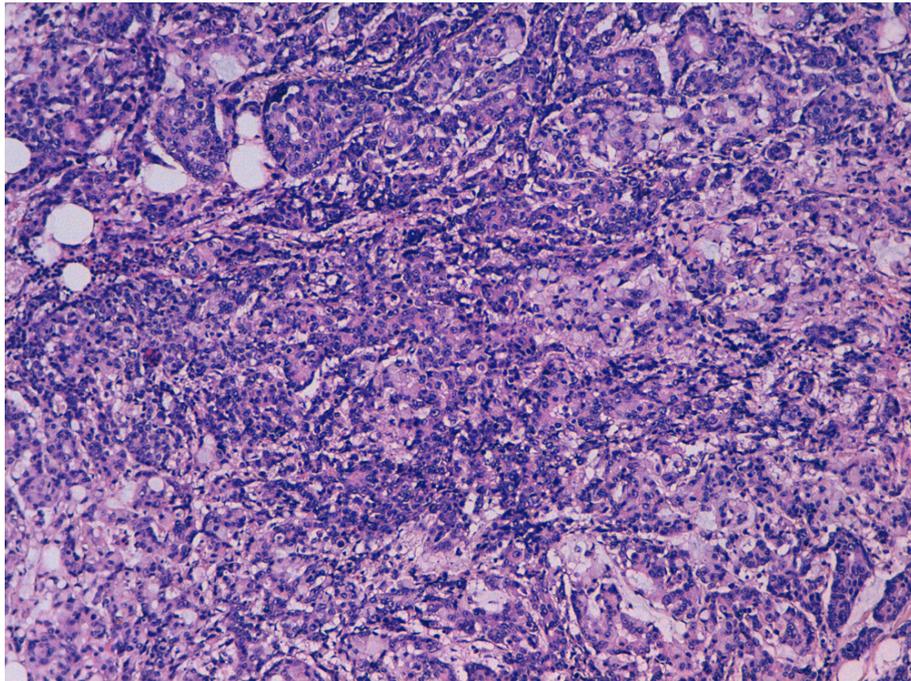


Figura 18: Imagen al microscopio óptico 10X, tinción H&E de adenocarcinoma pobremente diferenciado.

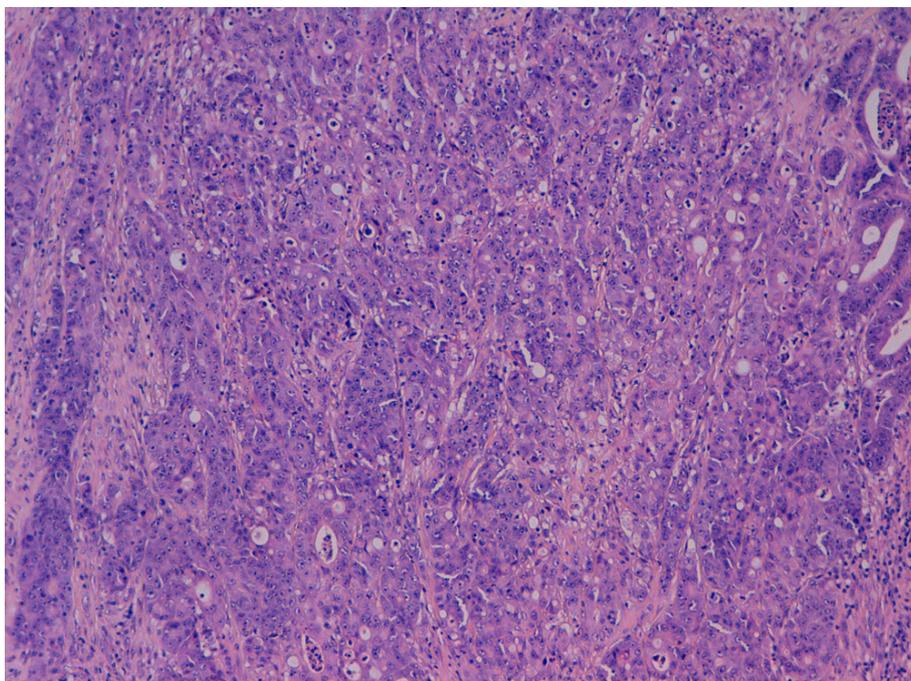


Figura 19: Imagen al microscopio óptico 10X, tinción H&E de adenocarcinoma pobremente diferenciado.

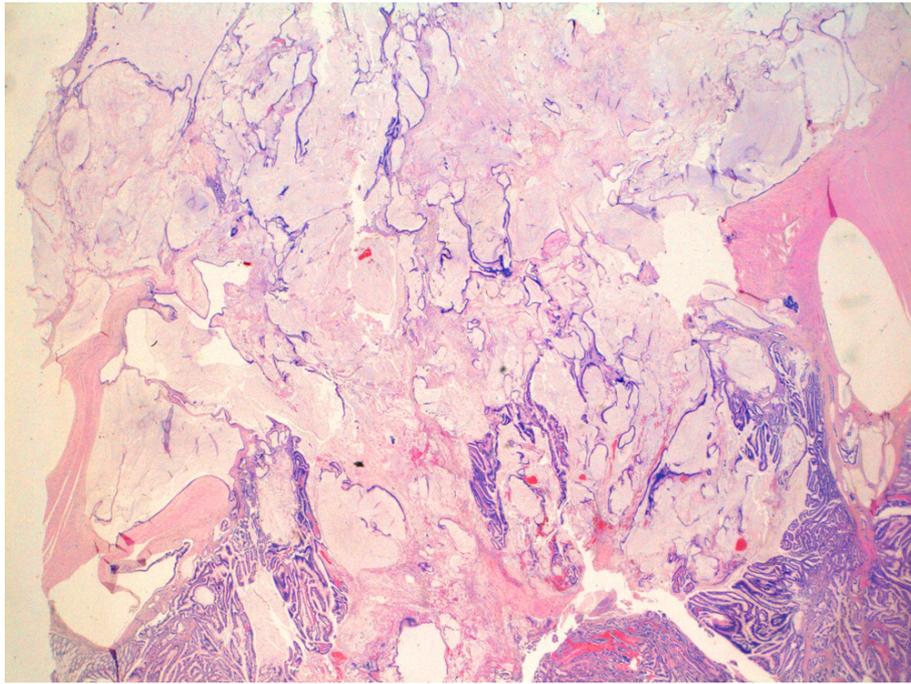


Figura 20: Imagen al microscopio óptico 4X, tinción H&E de adenocarcinoma mucinoso (>50% mucina).

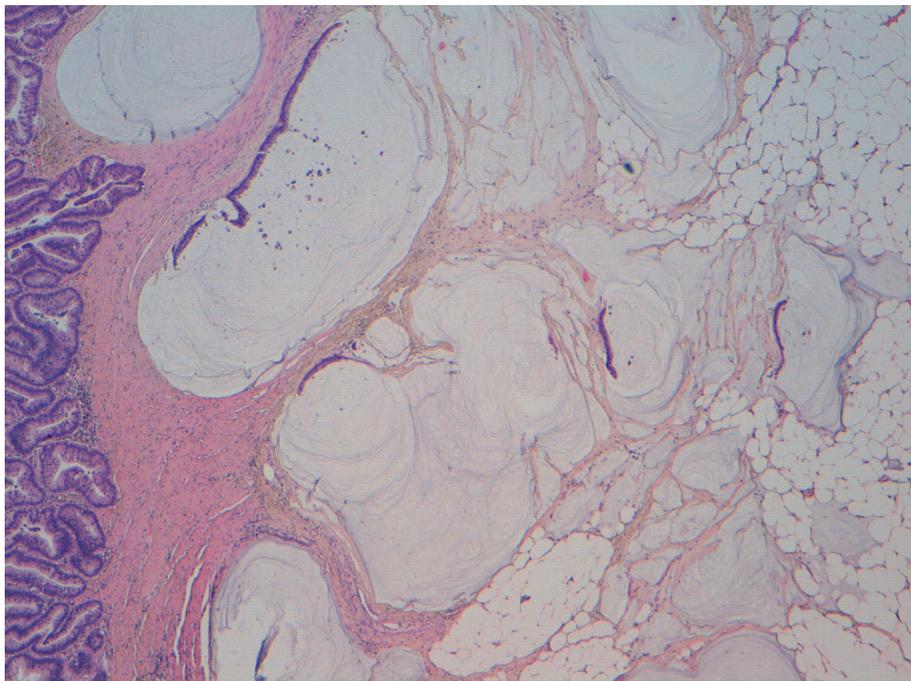


Figura 21: Imagen al microscopio óptico 4X, tinción H&E de adenocarcinoma con rasgos mucinosos (<50% mucina).

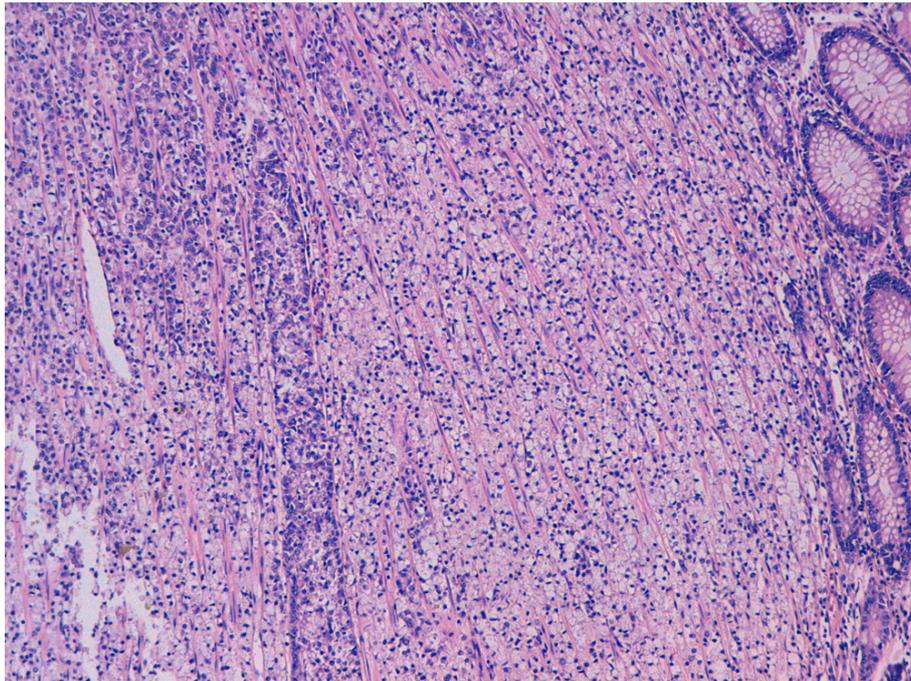


Figura 22: Imagen al microscopio óptico 4X, tinción H&E de adenocarcinoma de células en anillo de sello.

3. Analizar la infiltración vascular, linfática y perineural.

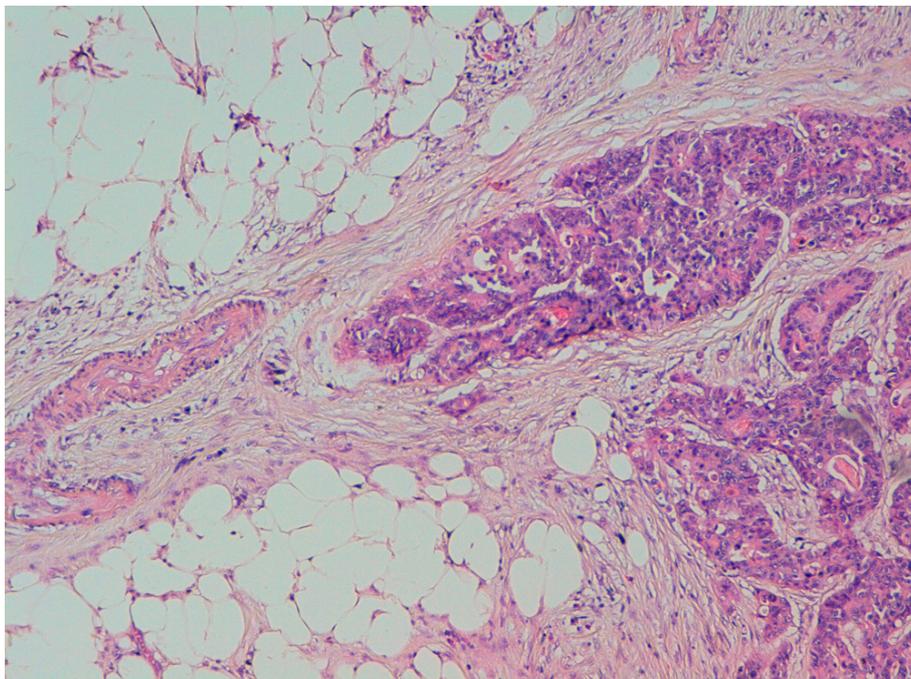


Figura 23: Imagen al microscopio óptico 20X, tinción H&E donde se observa células neoplásicas en el interior de los vasos de la pared del colon (Infiltración vascular).

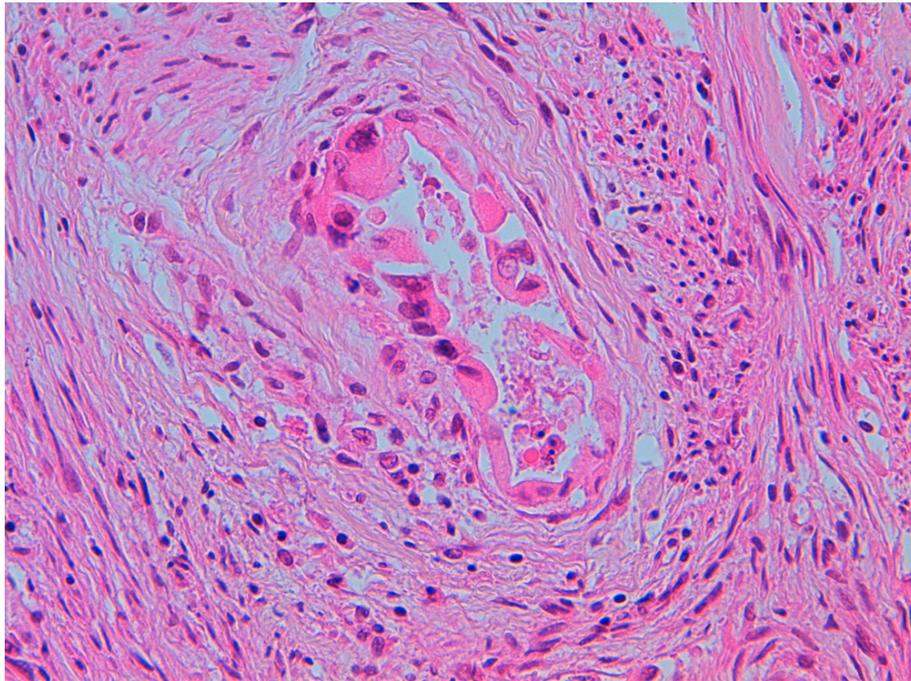


Figura 24: Imagen al microscopio óptico 40X, tinción H&E donde se observa células neoplásicas en el interior de los vasos de la pared del colon (Infiltración vascular).

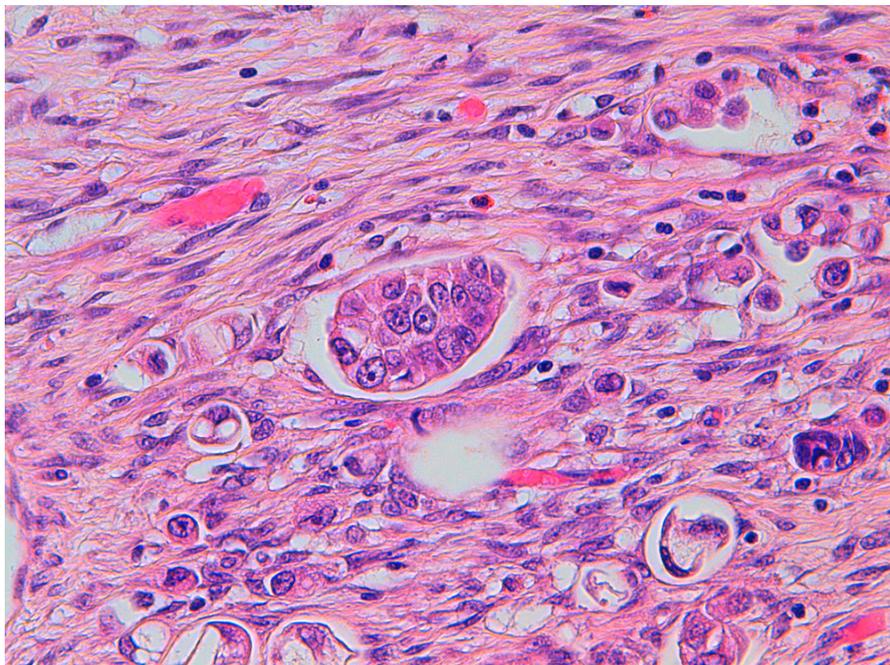


Figura 25: Imagen al microscopio óptico 40X, tinción H&E donde se observa células neoplásicas en el interior de los vasos linfáticos de la pared del colon (Infiltración linfática).

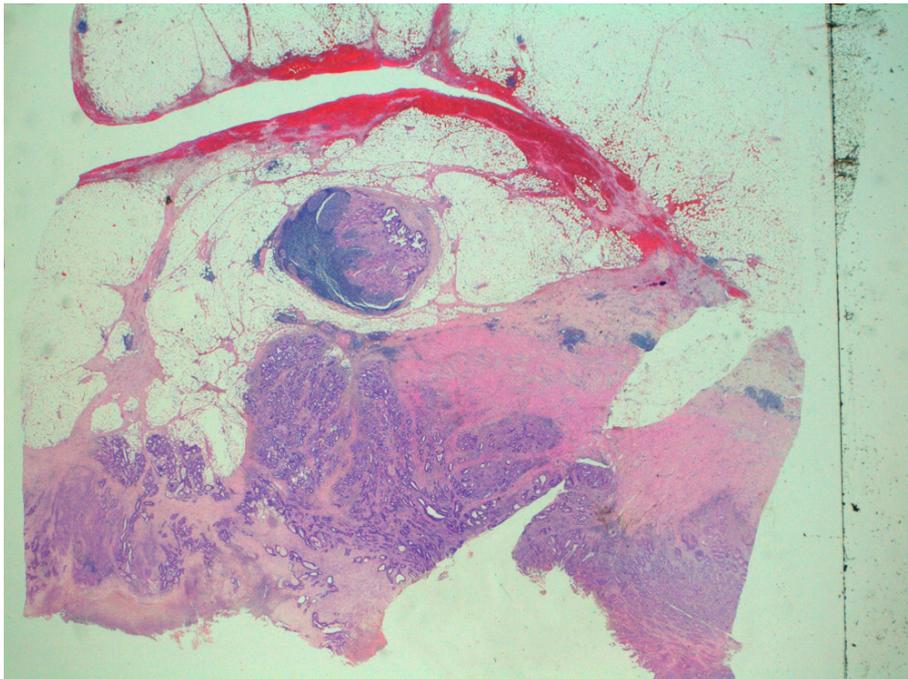


Figura 26: Imagen al microscopio óptico 2,5X, tinción H&E donde se observa adenopatía infiltrada por tumor sin rotura capsular.

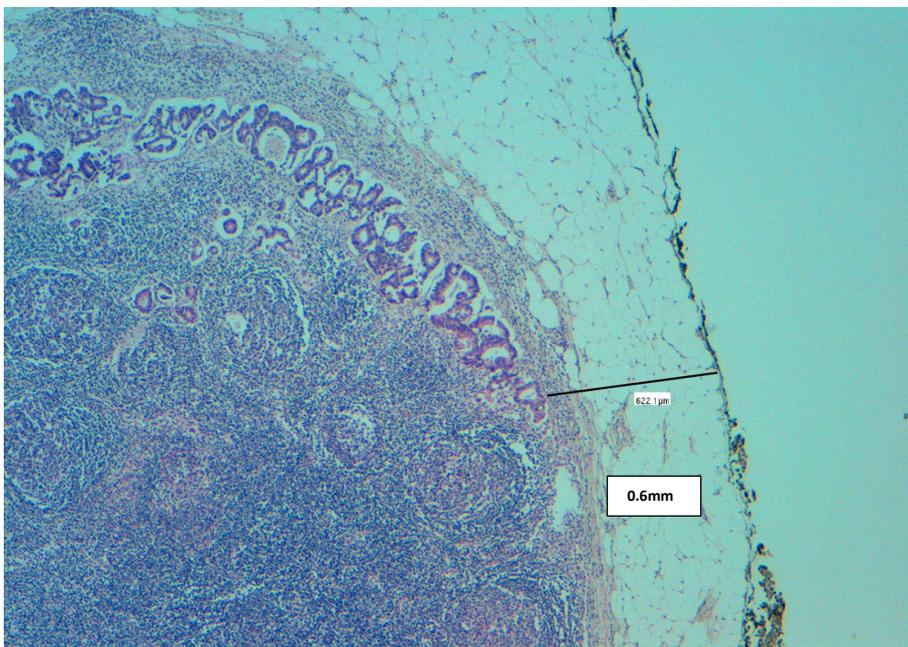


Figura 27: Imagen al microscopio óptico 4X, tinción H&E donde se observa adenopatía infiltrada por tumor sin rotura capsular, a menos de 1mm (0,6 mm) de distancia del peritoneo visceral pintado con tinta china.

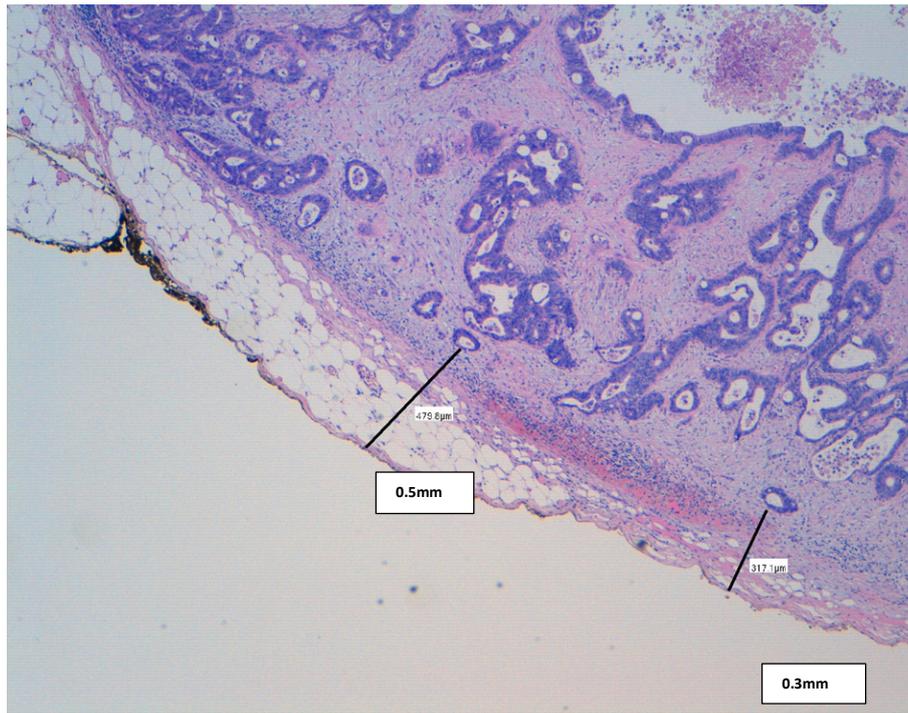


Figura 28: Imagen al microscopio óptico 40X, tinción H&E donde se observa adenopatía infiltrada por tumor sin rotura capsular, a menos de 1mm (0,3mm) de distancia del peritoneo visceral pintado con tinta china.

3.1.7 SEGUIMIENTO:

En el caso de cirugía electiva, 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 y el posible tratamiento adyuvante. En el caso de pacientes intervenidos de forma urgente se incorporaban al circuito asistencial del GMD en el postoperatorio desde la Unidad de Coloproctología. Los pacientes fueron seguidos de forma protocolizada 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. El protocolo de seguimiento incluía: revisión clínica y exploración física, así como analítica sanguínea con 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, consolidándose 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, 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 locorreregionales: 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 transcurrido entre el tratamiento quirúrgico 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 de la paciente causada por el cáncer; por tanto, aquellos pacientes que mueren por otras causas se consideran censurados en esta medida. Se consideró supervivencia global (SG) el tiempo entre el tratamiento quirúrgico y el exitus del paciente, ya fuera por complicación postoperatoria, recidiva de la enfermedad o muerte por cualquier otra causa ajena a la enfermedad oncológica.

3.1.8 VARIABLES DE ESTUDIO:

- Variables demográficas del paciente (se han disociado los datos sensibles para preservar la privacidad de los pacientes).
- Variables anatomopatológicas: T (3/4a), N (0/1/2), M (0), estadio tumoral (5ª edición TNM y 7ª edición TNM), bordes de resección (libres/afectos), tipo de adenocarcinoma (adenocarcinoma convencional/ con rasgos mucinosos (<50% mucina) /mucinoso (>50% mucina)/células en anillo de sello), grado de diferenciación (bien diferenciado/ moderadamente diferenciado/ pobremente diferenciado/indiferenciado), ganglios linfáticos (aislados/ afectos), infiltración linfática (si/no), infiltración vascular (si/no), infiltración perineural (si/no), Clasificación de Shepherd (Shepherd, Baxter & Love, 1997) (1/2/3/4/NV), Infiltración grasa de los pT3 (distancia en milímetros).
- Variables operatorias: fecha de cirugía, tipo de cirugía (programada/urgente), localización del tumor (ciego/colon ascendente/ángulo hepático/colon transverso/ángulo esplénico/colon descendente/sigma/ unión recto-sigma), abordaje quirúrgico (abierto/laparoscópico/laparoscopia convertida), hallazgos intraoperatorios (tumor libre/ tumor localmente avanzado resecable/ localmente avanzado irresecable), perforación (si/no), obstrucción (si/no), procedimiento quirúrgico (hemicolecotomía derecha/hemicolecotomía izquierda/ colectomía subtotal/ sigmoidectomía/ colectomía total/resección anterior de recto).
- Variables del seguimiento oncológico: fecha de última revisión (última revisión/pérdida de seguimiento), exitus (si/no), fecha de exitus, causa de exitus (relacionado con el tumor/no relacionado con el tumor), recidiva (si/no), fecha de recidiva, localización de la recidiva (local/ sistémica/ ambas), carcinomatosis (local/ difusa), recidiva sistémica (hígado, pulmón,

múltiples órganos, otra localización), tratamiento quimioterápico adyuvante (si/no), diagnóstico de la recidiva (TAC/PET/Colonoscopia/CEA).

Los datos de los pacientes han sido recogidos en la Base de Datos de la Unidad de Coloproctología del Grupo Multidisciplinar (GMD) de Cáncer Colorrectal de manera prospectiva.

Figura 29: Imagen de la Base de Datos de la Unidad de Coloproctología (1ª parte).

Neoplasias Buscar NHC:

Diagnóstico-Estadificación

Antecedentes familiares Enema Opaco: Endoscopia:

Distancia margen ano rectoscopia: Eco hepática Eco transrectal RNM:

CEA preop. Tto. oncológico preop.

Factores operatorios

Hallazgos intraop.: Colonoscopia IO Intención: L. avanz.

Perforación tumoral: Tto. mesorrecto Resección extendida: Metástasis hepáticas
 Carcinomatosis
 Obstrucción

Factores Anatomía Patológica

NºAP: Ganglios aislados/ afectos: Pólipos

Infiltración: Infiltración: Vascular Linfática Neural

Grado diferenciación: Bordes de resección: distal Circunferenciales:

Seguimiento / Recidiva

Tto. oncológico POST. Recidiva: Fecha recidiva: Localización recidiva

Técnica diagnóstico recidiva: Clínica Rectoscopia Colonoscopia TAC Eco EER RNM

Indicación recidiva: Procedimiento: CIE9:

Figura 30: Imagen de la Base de Datos de la Unidad de Coloproctología (2ª parte).

3.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los análisis estadísticos fueron realizados con la ayuda del paquete IBM SPSS (*SPSS: Statistical Package for the Social Sciences*) en su versión 20.

En primer lugar, se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar si las variables del estudio se ajustaban a la curva normal, aquellas variables cuya significación era superior a 0,05 se consideraron normales.

En segundo lugar, se realizó un análisis descriptivo del conjunto de variables con la finalidad de conocer la composición de la muestra, para el análisis descriptivo se utilizaron tablas de frecuencia con porcentajes para las variables categóricas y, para las variables cuantitativas, la media y desviación típica para aquellas que se ajustaban a la normal y la mediana e intervalo intercuartílico para las no normales.

En tercer lugar, se realizó la prueba de Kruskal-Wallis para determinar si las variables independientes cuantitativas tenían relación con la dependiente (Clasificación de Shepherd y la infiltración tumoral de la grasa en el T3) y la prueba de Chi cuadrado para comprobar si existía una relación de dependencia entre las

variables independientes categóricas y las categorías de Shepherd e infiltración tumoral de la grasa; además se realizó un análisis multivariante con la regresión de Cox tomando en cuenta las variables con significación menor a 0,05 de las pruebas anteriores.

Por último, para estudiar la supervivencia se utilizó la curva de Kaplan-Meier que ha sido comparada con el test Log-Rank (Mantel-Cox).

4. RESULTADOS

Resultado (del latín: re- saltare; saltar hacia atrás, rebotar, ser devuelto)

“Lo que rebota”

«Efecto y consecuencia de un hecho, operación o deliberación»

4.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y DEL TUMOR:

Desde enero de 1993 hasta diciembre de 2014 se llevaron a cabo 1590 intervenciones quirúrgicas de cáncer de colon y de la unión rectosigmoidea con intención curativa que fueron recogidas en la Base de Datos del GMD. Tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión anteriormente expuestos, fueron 713 pacientes con cáncer de colon pT3 y pT4a M0 los que pudieron ser estudiados finalmente al microscopio, tal y como se muestra en el diagrama de flujo (Fig.31).

Aproximadamente el 52,9% de los pacientes eran varones y el 47,1% fueron mujeres, siendo la edad media de los pacientes de 70,6 años (DE 11,9) (Tabla2).

Características demográficas		N (%)
Edad (media; DE)		70.60 ± 11.9
Sexo	Mujer	336 (47.1)
	Hombre	377 (52.9)

Tabla 2: Características demográficas de la muestra.

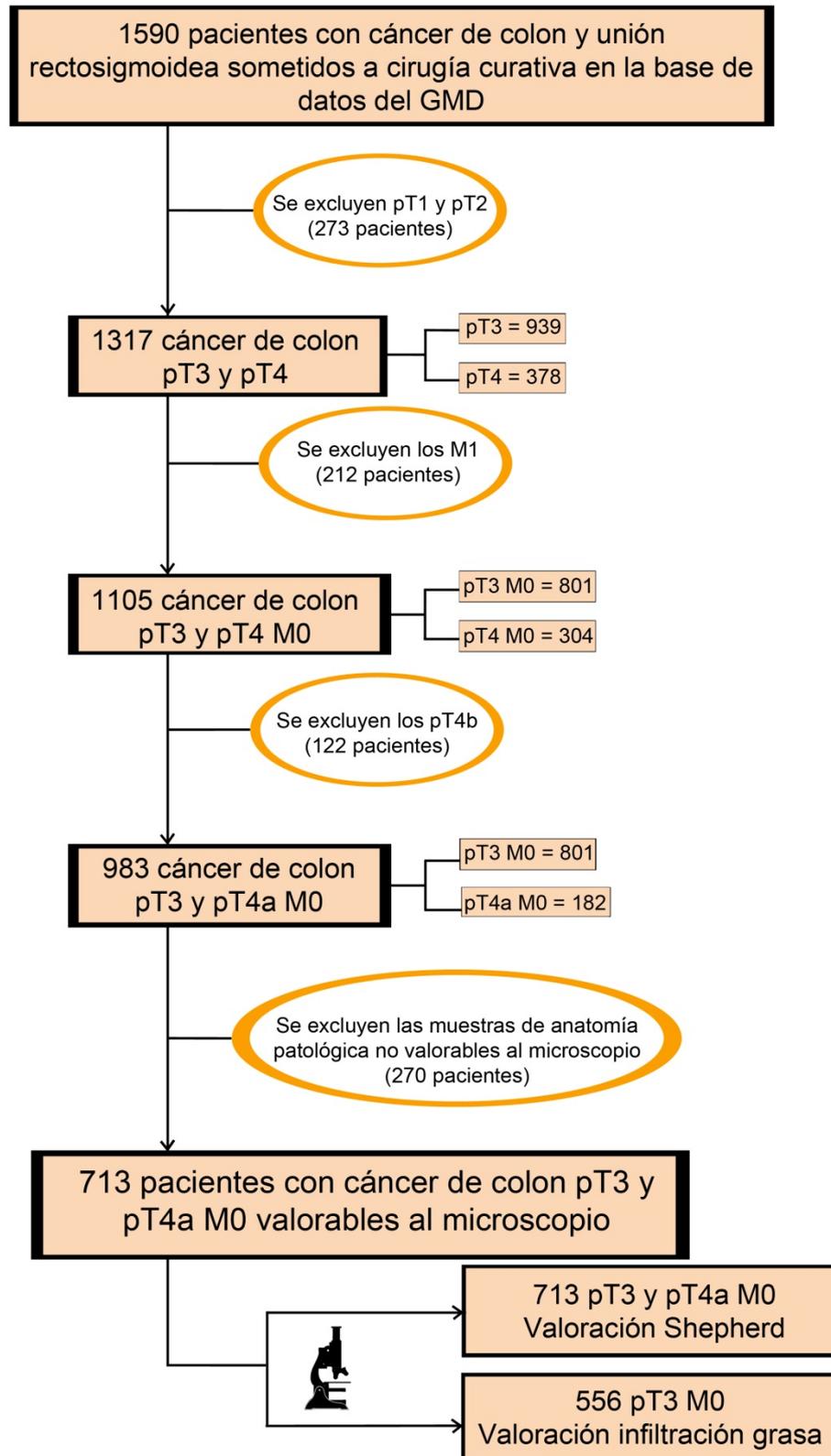


Figura 31: Diagrama de la selección de los pacientes para la valoración de Shepherd y de la infiltración tumoral en la grasa mesocólica.

Podemos observar en la Tabla 3 las características anatomopatológicas de los tumores analizados. El 78% de las muestras correspondían con tumores pT3 y el 22% fueron tumores pT4a. Respecto a la localización tumoral, el mayor porcentaje de neoplasias se localizaron en el colon izquierdo (55,5%), y dentro de éstas la mayoría se localizaron en el sigma y unión rectosigmoidea (43,6%). Seguidamente continuarían en frecuencia las de colon derecho (35,8%) y en un número mucho menor encontraríamos las neoplasias de colon transversal representadas con un 8,7% del total.

Características anatomopatológicas		N(%)
T	pT3	556 (78)
	pT4a	157 (22)
Localización tumoral	Ciego y colon ascendente	211 (29,6)
	Ángulo hepático	43 (6)
	Colon transversal	63 (8,8)
	Ángulo esplénico	40 (5,6)
	Colon descendente	45 (6,3)
	Sigma y unión rectosigmoidea	311 (43,7)
Shepherd	1	274 (38,4)
	2	256 (35,9)
	3	122 (17,1)
	4	61 (8,6)
Infiltración grasa (media \pm DE)		4,11 \pm 3,001
Grado de diferenciación tumoral	Bien diferenciado	144 (20,2)
	Moderadamente diferenciado	447 (62,7)
	Pobremente diferenciado	116 (16,3)
	Indiferenciado	6 (0,8)

Tipo histológico	Adenocarcinoma convencional		592 (83)
	Rasgos mucinosos (< 50 % mucina)		55 (7,7)
	Mucinoso (> 50 % mucina)		52 (7,3)
	Células en anillo de sello		11 (1,5)
Estadio tumoral	II		425 (59,6)
	III		288 (40,4)
Adenopatías	pN0		428 (59,8)
	pN1		197 (27,5)
	pN2		91 (12,7)
Infiltración	Sí		316 (44,3)
	No		376 (52,7)
Tipo de infiltración	Linfática	Sí	205 (28,8)
		No	508 (71,2)
	Vascular	Sí	217 (30,4)
		No	496 (69,6)
	Perineural	Sí	170 (23,8)
		No	543 (76,2)

Tabla 3: Características anatomopatológicas de la muestra.

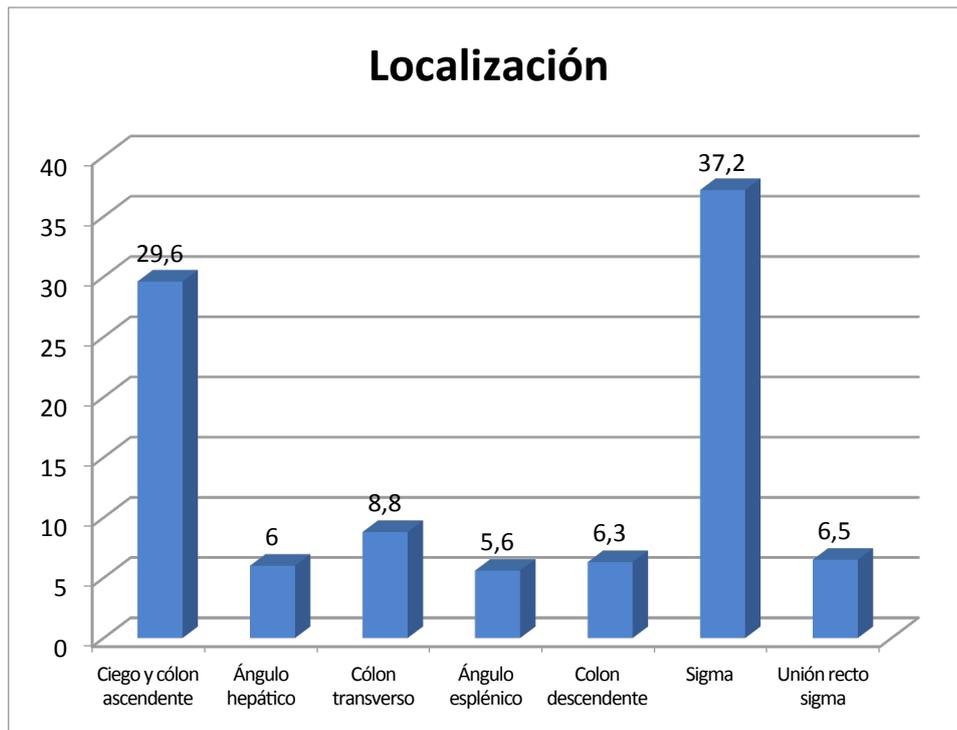


Figura 32 : Localizaci6n de los adenocarcinomas de colon en la muestra analizada(%).

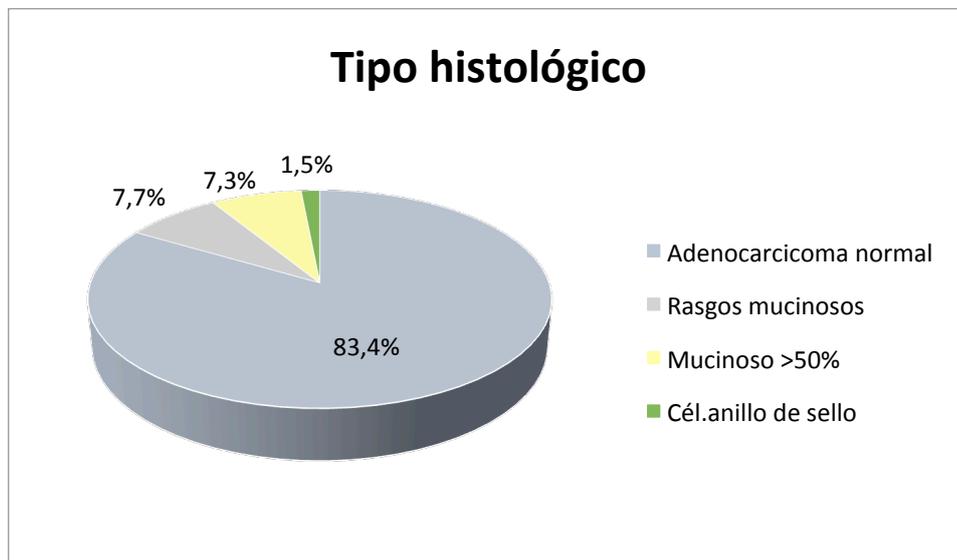


Figura 33: Tipos histol6gicos de adenocarcinomas en la muestra analizada(%).

En el momento del diagn6stico el 20,8% de los pacientes presentaban obstrucci6n debido al tumor, mientras que la mayoría de los pacientes de nuestra serie no tenían clínica obstructiva (79,2%).

De manera similar, la perforación tumoral fue encontrada en el 10,1% de los casos, mientras que el 89,9% restante no estaban perforados. El 59,6% de los pacientes se encontraban en estadio tumoral II mientras que el 40,4% de los pacientes presentaban un estadio III con afectación ganglionar en el momento de la cirugía.

4.2 DATOS ANATOMOPATOLÓGICOS Y QUIRÚRGICOS:

Al aplicar la Clasificación de Shepherd (Shepherd, Baxter & Love, 1997) (Fig.34) podemos observar cómo de los 713 adenocarcinomas analizados al microscopio, el grupo mayoritario corresponde a pacientes con Shepherd Tipo1 con un 38,4% de los casos seguido del Shepherd Tipo 2 con el 35,9%. Sin embargo, respecto al Shepherd Tipo 3, donde encontramos la superficie peritoneal claramente infiltrada por el tumor, la cifra representada en nuestra muestra es del 17,1%. Finalmente, el Shepherd Tipo 4 definido por las células tumorales libres y ulceración de la serosa, se ha observado en el 8,6% de los pacientes estudiados (Tabla 3).

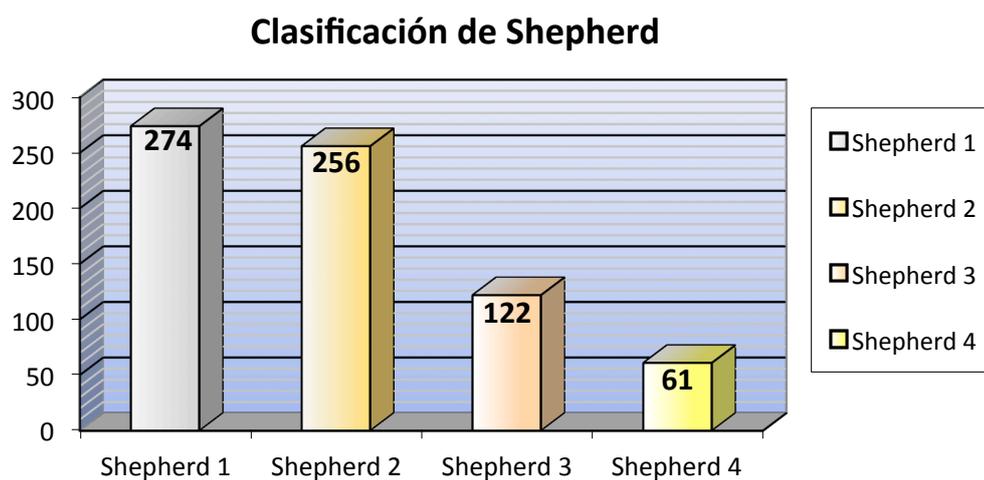


Figura 34: Clasificación de Shepherd en la muestra analizada (valores netos).

El grado de diferenciación tumoral se estructuró de la siguiente manera: en 144 pacientes (20,2%) los tumores estaban bien diferenciados, el grupo mayormente representado de la muestra con 448 pacientes (62,7%) con tumores moderadamente diferenciados, en 118 pacientes (16,3%) se encontraron tumores pobremente diferenciados y solo en 6 pacientes (0,8%) hallamos tumores indiferenciados (Tabla 3).

Igualmente, en la Tabla 3 podemos observar la distribución del tipo histológico tumoral, siendo claramente el grupo más representado los adenocarcinomas convencionales en el 83% de las muestras, con un total de 592 pacientes, y en menor proporción los pacientes con adenocarcinomas con rasgos mucinosos con el 7,7%, los adenocarcinomas mucinosos con un 7,3% del total y tan sólo 11 pacientes con adenocarcinomas con células en anillo de sello (1,5%).

Los resultados revelan que respecto a la afectación ganglionar cerca el 60% de los pacientes no tuvieron infiltración tumoral de las adenopatías (59,8%), es decir 428 pacientes fueron pN0, en cambio, el 27,5% de los pacientes fueron pN1 con infiltración de 1 a 3 ganglios y el 12,7% fueron pacientes pN2 con 4 o más ganglios afectados por el tumor. Por lo tanto, y en correlación a lo anterior, un 59,6% de la muestra fueron pacientes en estadio II y un 40,4% de los pacientes presentaban un estadio III en el momento de la cirugía con intención curativa (Fig.35).

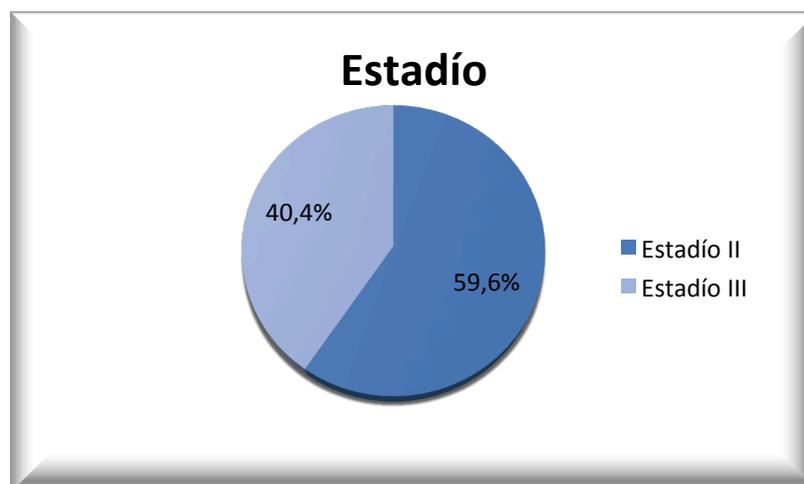


Figura 35: Diagrama de sectores para la variable estadio tumoral (%).

Analizando detalladamente al microscopio la infiltración tumoral de las diferentes estructuras, podemos observar que el 44,3% de los pacientes presentaron alguna de las tres infiltraciones, ya fuese venosa, linfática o perineural, frente un 52,7% de pacientes que no presentaron ninguna de las tres infiltraciones.

Asimismo, observando las infiltraciones de manera individual según la estructura afecta, los datos reflejan que el sistema mayoritariamente infiltrado es el vascular con una representación del 30,4%, seguida de la infiltración linfática con un 28,8% y en último lugar la infiltración neural con un 23,9% (Fig.36) (Tabla 3).

Finalmente, la medición microscópica en los tumores pT3 de la distancia de la infiltración tumoral en la grasa del mesocolon, revela una distancia media de infiltración tumoral de 4.11mm (DE \pm 3,001) en los 556 pacientes analizados.

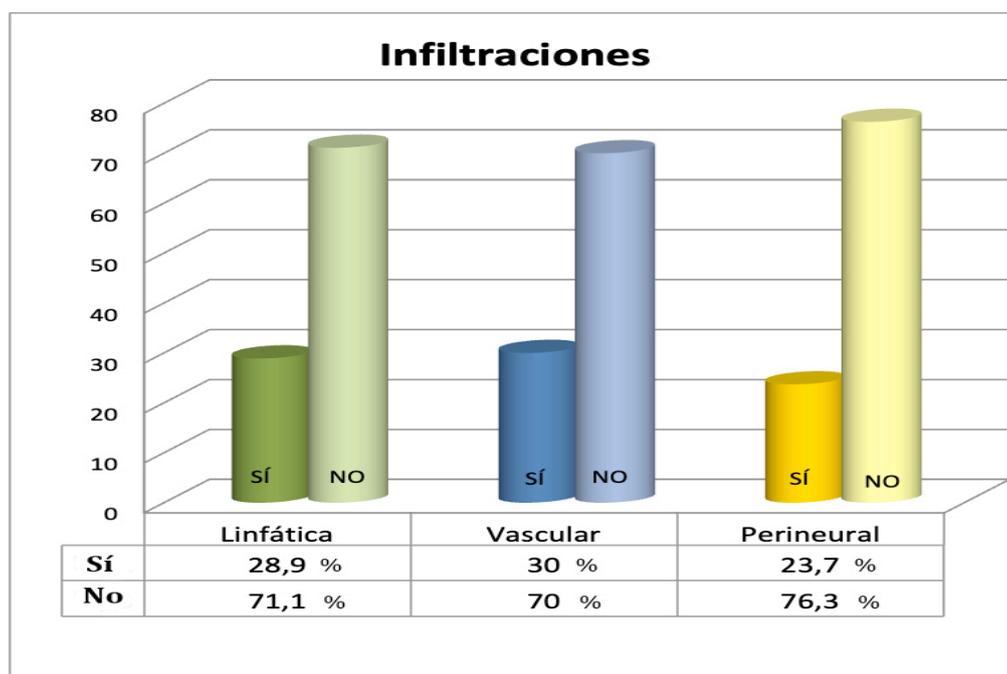


Figura 36: Características de infiltración tumoral (linfática, vascular, perineural) y su presencia en la muestra (%).

4.3 CARACTERÍSTICAS OPERATORIAS Y RESULTADOS ONCOLÓGICOS:

Características operatorias:

La mayor parte de las intervenciones quirúrgicas se llevaron a cabo de manera programada (73,5%) en cambio, un 26,5% se realizaron de manera urgente.

El abordaje más frecuente fue el abierto (90,4%), el abordaje laparoscópico se realizó en un 7,7% de los casos y en 12 pacientes se convirtió a cirugía abierta un abordaje laparoscópico inicial (1,9%).

Tal y como se muestra en la Tabla 4, presentaban perforación tumoral 72 pacientes (10,6%), siendo la perforación de origen espontáneo en el 10% de los casos y en el 0,6% de los casos de origen iatrogénico (Fig.37).

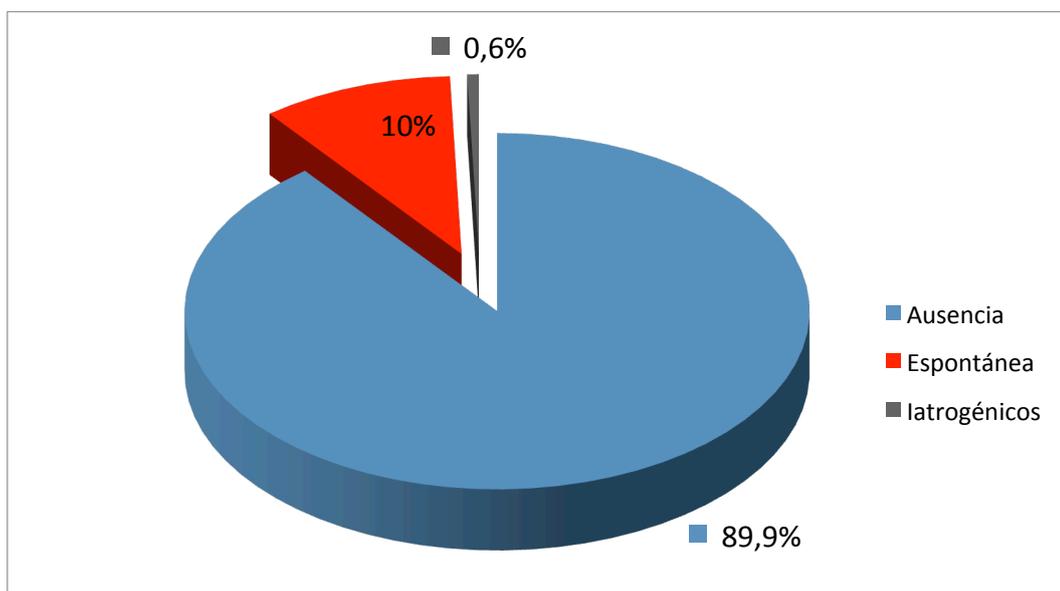


Figura 37: Diagrama de sectores para la perforación tumoral (ausencia/presencia) y tipo de perforación en la muestra (espontánea o iatrogénica).

Así mismo, observamos que la obstrucción tumoral se presentó en 148 pacientes (20,8%).

Características operatorias		N = 713 (%)
Origen	Cirugía programada	465 (73,5 %)
	Cirugía urgente	168 (26,5 %)
Tipo de cirugía	Abierta	572 (90,4 %)
	Laparoscópica	49 (7,7 %)
	Convertida	12 (1,9 %)
Perforación	No	638 (89,5 %)
	Espontáneas	71 (10 %)
	Iatrogénicas	4 (0,6 %)
Obstrucción	Sí	148 (20,8 %)
	No	565 (79,2 %)

Tabla 4: Características operatorias.

Seguimiento y aparición de recidivas:

La mediana de seguimiento del total de la muestra fue de 54,23 meses, teniendo en cuenta que, según el momento de la intervención quirúrgica algunos pacientes han tenido un seguimiento oncológico mayor a los 23 años y otros de dos años. Se administró quimioterapia adyuvante en 296 pacientes (41,6%).

Durante el periodo de seguimiento, el porcentaje de recidiva total de la muestra es del 22,1%, es decir, 157 pacientes presentaron algún tipo de recidiva tumoral, ya sea recidiva local o sistémica.

En la Tabla 5 podemos observar que la recidiva local ha sido del 6,9%, y dentro de ella, la carcinomatosis representa el 3,2%, diagnosticada en 23 casos del total de la muestra analizada con 713 pacientes.

En cambio, destacamos que el porcentaje de recidiva sistémica es del 15,6% (más del doble que la recidiva local), afectando a 111 pacientes. Tal y como se

muestra en la Tabla 5, la mayor parte de las recidivas sistémicas se han producido a nivel hepático (52,3%), seguida en frecuencia por los pacientes con múltiples metástasis, es decir, en varios órganos simultáneamente (23,4%), así mismo los pacientes que han desarrollado metástasis pulmonares representan un 18% y finalmente los pacientes con metástasis en otras localizaciones un 6,3% de los casos (Tabla 5).

Respecto a la evolución de la enfermedad oncológica, al analizar el total de la muestra, el tiempo medio de recidiva (cualquier recidiva) es de 60,08 meses ($\pm 49,97$), lo que equivale a 5 años. La primera que se produce es la recidiva sistémica con una media de 61,21 meses ($\pm 48,37$), unos 5 años, incluyendo aquí la aparición de cualquier tipo de metástasis sistémica (hepática, pulmonar, ambas o en cualquier otra localización sistémica), seguida de la recidiva local que se produce a los 63,46 meses ($\pm 48,11$). Por último, dentro de las recidivas locales, analizamos en concreto la carcinomatosis y ésta se produce en la muestra analizada a los 64,30 meses ($\pm 47,63$) siendo, por tanto, la última recidiva en manifestarse en nuestro estudio (Tabla 5).

Seguimiento oncológico		N = 713 (%)
Tratamiento adyuvante	Sí	296 (41,6 %)
	No	415 (58,4 %)
Recidiva	Sí	157 (22,1 %)
	No	553 (77,9 %)
Recidiva local	Sí	49 (6,9 %)
	No	661 (93,1 %)
Tipo de recidiva local	Línea de sutura	2 (0,3 %)
	Locorregional	23 (3,2 %)
	Carcinomatosis	23 (3,2 %)
Recidiva sistémica	Sí	111 (15,6 %)
	No	599 (84,4 %)
Tipo de recidiva	Metástasis hepática	58 (52,3 %)

sistémica	Metástasis pulmonar	20 (18 %)
	Múltiples metástasis	26 (23,4 %)
	Otras metástasis	7 (6,3 %)

Tabla 5: Seguimiento oncológico y recidivas.

Recidiva tumoral	Tiempo(meses)
Tiempo de Recidiva (cualquier recidiva) (media \pm DE)	60,08 (\pm 48,97)
Tiempo de Recidiva Local (media \pm DE)	63,46 (\pm 48,11)
Tiempo de Carcinomatosis (media \pm DE)	64,30 (\pm 50,08)
Tiempo de Recidiva Sistémica (media \pm DE)	61,21 (\pm 48,37)

Tabla 6: Tiempo medio hasta la aparición de recidivas.

En cuanto al exitus producido por cáncer, en la muestra analizada se produce a los 60,3 meses (\pm 48,45) de media, 5 años.

4.4 RESULTADOS ONCOLÓGICOS SEGÚN LOS GRADOS DE LA CLASIFICACIÓN DE SHEPHERD:

4.4.1 SUPERVIVENCIA GLOBAL:

Al efectuar el análisis univariante con la regresión de Cox se observa que las variables asociadas a la supervivencia global son la edad, la clasificación de Shepherd, la N positiva, la infiltración vascular, la infiltración perineural, la cirugía de urgencia y el tratamiento adyuvante posterior a la cirugía ($p < 0.05$) (Tabla7).

SUPERVIVENCIA GLOBAL. ANÁLISIS UNIVARIANTE				
Variables	n (%)		Supervivencia global n (%)	p-valor
Edad			-	<0.0001
Sexo	Hombre	376 (53.5)	172 (23.8)	0.111
	Mujer	336 (46.5)	143 (19.8)	
T	pT3	556 (78)	258 (36.2)	0.091
	pT4a	156 (21.9)	57 (8)	
Clasificación de Shepherd	1	274 (38.4)	135 (18.9)	0.046
	2	256 (35.9)	100 (14)	
	3	122 (17.1)	53 (7.4)	
	4	60 (8.4)	27 (3.8)	
N	pN0	425 (59.7)	156 (21.9)	<0.0001
	pN1	197 (27.6)	106 (14.8)	
	pN2	90 (12.6)	53 (7.4)	
Grado de diferenciación	Bien	144 (20.2)	63 (8.8)	0.054
	Moderado	446 (62.6)	187 (26.2)	
	Pobre	116 (16.2)	62 (8.7)	
	Indif	6 (0.7)	3 (0.4)	
Tipo histológico	Convencional	591 (83)	264 (37)	0.993
	Rasgos M	55 (7.7)	20 (2.8)	
	Mucinoso	52 (7.3)	25 (3.5)	
	A. sello	11 (1.5)	5 (0.7)	
Invasión linfática	205 (28.8)		85 (11.9)	0.126
Invasión vascular	217 (30.5)		104 (14.6)	<0.0001
Invasión perineural	170 (23.8)		77 (10.8)	0.014
Perforación tumoral	No	637 (89.4)	286 (40.1)	0.847
	Espontáneo	71 (9.9)	29 (4.1)	
	Iatrogénica	4 (0.6)		

Origen cirugía	Programada	465 (66.1)	198 (27.8)	<0.0001
	Urgente	168 (33.9)	104 (14.6)	
Tratamiento adyuvante		296 (41.5)	94 (13.2)	<0.0001

Tabla 7: Análisis univariante con regresión de Cox de la supervivencia global y variables asociadas como la clasificación de Shepherd.

Las variaciones de la supervivencia global relacionada con la Clasificación de Shepherd, analizando los 713 pacientes de la muestra, son significativas ($p < 0,05$). En el gráfico se observa que los pacientes con mejor pronóstico son los clasificados como Shepherd 1 y 2 ya que a los 5 años han fallecido el 44,2% y 53,13% respectivamente, mientras que en los grados 3 y 4 a los 5 años han fallecido el 79,51% y 76,67% respectivamente (Fig. 38).

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7,863	3	,049

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los diferentes grados de Shepherd.

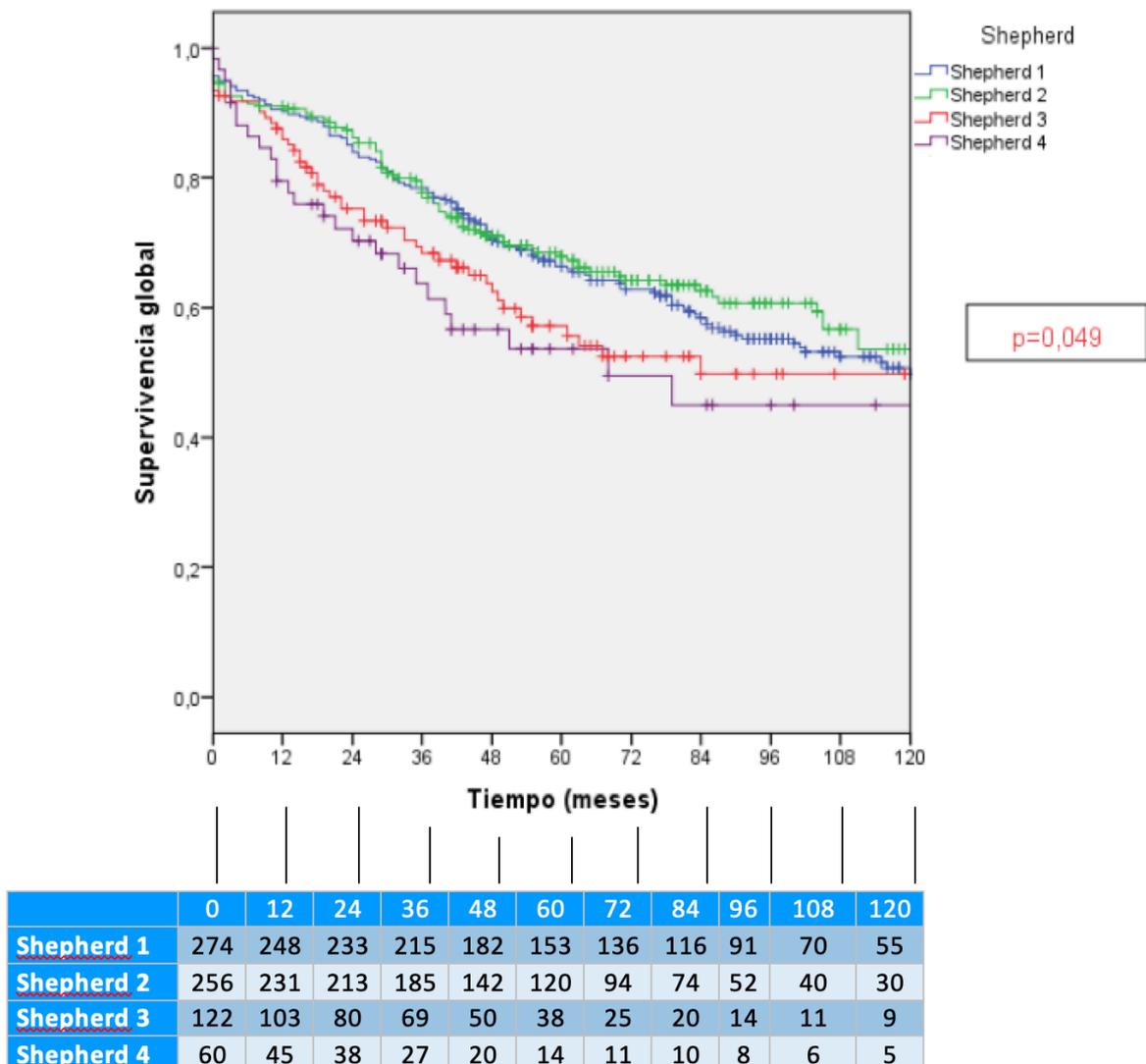


Figura 38: Curva de supervivencia Kaplan-Meier de supervivencia global para los diferentes grados de la clasificación de Shepherd.

En el análisis multivariante, llevado a cabo con la regresión de Cox, se introdujeron como factores de confusión la edad, el sexo, la T, el tipo de adenocarcinoma, las infiltraciones linfática, vascular y perineural así como el origen de la cirugía y el tratamiento adyuvante. El grado de Shepherd no resultó ser factor independiente para la supervivencia global, en cambio, sí encontramos significación ($p < 0.05$) para el sexo, edad, estadio N, infiltración vascular, origen de la cirugía y tratamiento adyuvante. La tasa actuarial a 5 años para la supervivencia global era del 64,6%.

SUPERVIVENCIA GLOBAL. ANÁLISIS MULTIVARIANTE						
Variables	n (%)	HR	95% IC para HR		p-valor *	Tasa actuarial 5 años
			Inferior	Superior		
Edad		1.047	1.034	1.061	<0.0001	-
Sexo	Hombre 376 (53.5)	1	-	-	0.008	36
	Mujer 336 (46.5)	1.370	1.085	1.731		41
T	pT3 556 (78)	1	-	-	0.102	39
	pT4a 156 (21.9)	0.714	0.477	1.069		36
Clasificación de Shepherd	1 274 (38.4)	1	-	-	0.740	36
	2 256 (35.9)	1.165	0.640	2.119		45
	3 122 (17.1)	1.000	0.563	1.774		37
	4 60 (8.4)	1.100	0.585	1.890		34
N	pN0 425 (59.7)	1	-	-	<0.0001	45
	pN1 197 (27.6)	0.386	0.265	0.563		31
	pN2 90 (12.6)	0.753	0.527	1.076		28
Grado de diferenciación	Bien 144 (20.2)	1	-	-	0.097	43
	Moderado 446 (62.6)	1.757	0.535	5.766		39
	Pobre 116 (16.2)	1.739	0.542	5.577		33
	Indif 6 (0.7)	2.457	0.752	8.033		40
Tipo histológico	Convencional 591(83)	-	-	-	-	-
	Rasgos M 55 (7.7)	-	-	-		-
	Mucinoso 52 (7.3)	-	-	-		-
	A. sello 11 (1.5)	-	-	-		-
Invasión linfática	205 (28.8)	1.122	0.840	1.498	0.435	43
Invasión vascular	217 (30.5)	0.594	0.420	0.840	0.003	36
Invasión perineural	170 (23.8)	1.281	0.891	1.842	0.182	41
Perforación tumoral	No 637 (89.4)	-	-	-	-	-
	Esponáneo 71 (9.9)	-	-	-		-
	Iatrogénica 4 (0.6)	-	-	-		-
Origen cirugía	Programada 465	1	-	-	0.004	43

	(66.1)					
	Urgente	168 (33.9)	0.695	0.541	0.893	26
Tratamiento adyuvante		296 (41.5)	1.534	1.132	2.079	0.006
						53

Tabla 8: Análisis multivariante con regresión de Cox de la supervivencia global y variables asociadas.

4.4.2 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD/RECIDIVA GLOBAL:

El análisis univariante respecto a la supervivencia libre de enfermedad establece que existe una relación significativa ($p < 0.05$) para la T, el grado de Shepherd, la N positiva, el grado de diferenciación tumoral, los tres tipos de infiltración (linfática, vascular y perineural), el origen de la cirugía y la administración de tratamiento adyuvante.

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD/RECIDIVA GLOBAL. ANÁLISIS UNIVARIANTE			
Variables	n (%)	Supervivencia libre de enfermedad/Recidiva global. n (%)	p-valor
Edad			0.515
Sexo	Hombre	346 (51.8)	81 (12.1)
	Mujer	322 (48.2)	76 (11.3)
T	pT3	522 (78.1)	117 (7)
	pT4a	146 (21.9)	40 (5.9)
Clasificación de Shepherd	1	260 (38.9)	48 (7.2)
	2	240 (35.9)	57 (8.5)
	3	113 (16.9)	36 (5.4)
	4	55 (8.2)	16 (2.4)
N	pN0	403 (60.3)	50 (7.5)
	pN1	182 (27.2)	67 (10)
	pN2	83 (12.4)	40 (5.9)
Grado de	Bien	136 (20.4)	26 (3.9)

diferenciación	Moderado	424 (63.5)	91 (13.6)	
	Pobre	103 (15.4)	38 (5.7)	
	Indif	5 (0.7)	2 (0.3)	
Tipo histológico	Convencional	556 (83.2)	134 (20)	0.180
	Rasgos M	52 (7.8)	14 (2.1)	
	Mucinoso	48 (7.2)	4 (0.6)	
	A. sello	11 (1.5)	3 (0.4)	
Invasión linfática		193 (28.8)	62 (9.3)	<0.0001
Invasión vascular		200 (29.9)	62 (9.3)	<0.0001
Invasión perineural		158 (23.6)	50 (7.5)	<0.0001
Perforación tumoral	No	601 (89.9)	142 (21.2)	0.465
	Espontáneo	63 (9.4)	15 (2.2)	
	Iatrogénica	4 (0.6)		
Origen cirugía	Programada	442 (66.1)	93 (13.9)	0.004
	Urgente	152 (33.9)	49 (7.3)	
Tratamiento adyuvante		294 (44)	88 (13.2)	<0.0001

Tabla 9: Análisis univariante con regresión de Cox de la supervivencia libre de enfermedad (SLE)/recidiva global y variables asociadas como la clasificación de Shepherd.

La supervivencia libre de enfermedad (tiempo de supervivencia hasta desarrollar cualquier recidiva) con respecto a la clasificación de Shepherd, analizada con el test Log Rank, indica que existen diferencias estadísticamente significativas según la clasificación de Shepherd ($p < 0.05$). La gráfica muestra en los grados 3 y 4 una recidiva más temprana (Fig. 39).

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	16,999	3	,001

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los diferentes grados de Shepherd.

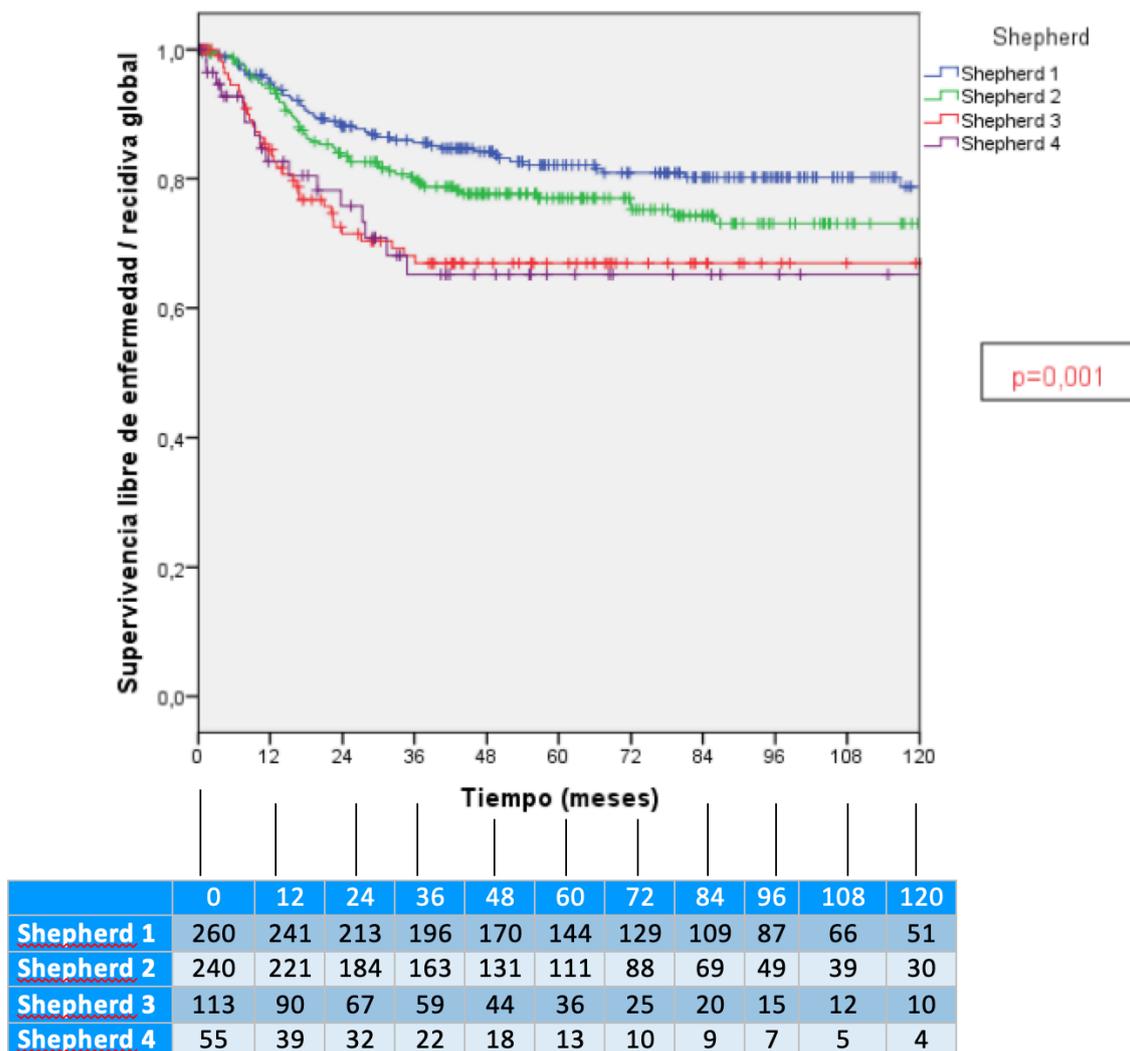


Figura 39: Curva de supervivencia Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad (SLE)/recidiva global, relacionada con los diferentes grados de la clasificación de Shepherd.

Al introducir los factores de confusión para efectuar el análisis multivariante mediante regresión de Cox, obtenemos significación ($p < 0,05$) únicamente para N y el origen de la cirugía. El grado de afectación de la serosa según la clasificación de Shepherd no parece ser relevante en el análisis multivariante. La tasa actuarial para la supervivencia libre de enfermedad a 5 años es del 76,5%.

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD/RECIDIVA GLOBAL. ANÁLISIS MULTIVARIANTE						
Variables	n (%)	HR	95% IC para HR		p-valor *	Tasa actuarial 5 años
			Inferior	Superior		
Edad		-	-	-	-	-
Sexo	Hombre 346 (51.8)	-	-	-	-	-
	Mujer 322 (48.2)	-	-	-		-
T	pT3 522 (78.1)	1	-	-	0.239	72
	pT4a 146 (21.9)	0.726	0.426	1.238		62
Clasificación de Shepherd	1 260 (38.9)	1	-	-	0.859	76
	2 240 (35.9)	0.919	0.399	2.112		69
	3 113 (16.9)	1.017	0.471	2.198		60
	4 55 (8.2)	1.141	0.515	2.529		65
N	pN0 403 (60.3)	1	-	-	<0.0001	82
	pN1 182 (27.2)	0.243	0.145	0.405		56
	pN2 83 (12.4)	0.721	0.467	1.113		42
Grado de diferenciación	Bien 136 (20.4)	1	-	-	0.581	79
	Moderado 424 (63.5)	0.928	0.207	4.165		71
	Pobre 103 (15.4)	0.889	0.206	3.844		58
	Indif 5 (0.7)	1,201	0.278	5.197		48
Tipo histológico	Convencional 556 (83.2)	1	-	-	0.549	69
	Rasgos M 52 (7.8)	0.551	0.162	1.874		72
	Mucinoso 48 (7.2)	0.606	0.160	2.292		91
	A. sello 11 (1.5)	0.323	0.066	1.572		66
Invasión linfática	193 (28.8)	0.858	0.581	1.269	0.442	59
Invasión vascular	200 (29.9)	0.790	0.499	1.252	0.316	64
Invasión perineural	158 (23.6)	1.142	0.714	1.826	0.579	66
Perforación	No 601 (89.9)	-	-	-	-	-

tumoral	Espontáneo 63 (9.4)	-	-	-		-
	Iatrogénica 4 (0.6)	-	-	-		-
Origen cirugía	Programada 442 (66.1)	1	-	-	0.043	74
	Urgente 152 (33.9)	0.687	0.477	0.988		61
Tratamiento adyuvante 294 (44)		1.001	0.689	1.453	0.998	64

Tabla 10: Análisis multivariante con regresión de Cox de la supervivencia libre de enfermedad (SLE)/recidiva global y variables asociadas.

4.4.3 SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA POR CÁNCER:

El análisis univariante para la supervivencia específica por cáncer (Tabla 11) se ha realizado con la regresión de Cox utilizando la variable exitus por cáncer obteniendo significación ($p < 0.05$) para la T, los grados de Shepherd, la N, el grado de diferenciación tumoral, los tres tipos de infiltración (linfática, vascular y perineural) así como el origen de la cirugía.

SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA POR CÁNCER. ANÁLISIS UNIVARIANTE			
Variables	n (%)	Supervivencia específica por cáncer n (%)	p-valor
Edad		-	0.193
Sexo	Hombre 348 (51.9)	65 (9.7)	0.909
	Mujer 322 (48)	64 (9.5)	
T	pT3 522 (78.1)	96 (14.3)	0.001
	pT4a 148 (21.9)	33 (4.9)	
Clasificación de Shepherd	1 260 (38.9)	41 (5.7)	0.002
	2 240 (35.9)	46 (6.8)	
	3 113 (16.9)	28 (4.2)	
	4 55 (8.2)	14 (2.1)	
N	pN0 403 (60.3)	38 (5.6)	<0.0001

	pN1	182 (27.2)	58 (8.6)	
	pN2	83 (12.4)	33 (4.9)	
Grado de diferenciación	Bien	136 (20.4)	24 (3.6)	0.044
	Moderado	424 (63.5)	74 (11)	
	Pobre	103 (15.4)	29 (4.3)	
	Indif	5 (0.7)	2 (0.3)	
Tipo histológico	Convencional	556 (83.2)	113 (16.8)	0.318
	Rasgos M	52 (7.8)	10 (1.5)	
	Mucinoso	48 (7.2)	4 (0.6)	
	A. sello	11 (1.5)	1 (0.14)	
Invasión linfática		193 (28.8)	43 (6.4)	0.016
Invasión vascular		200 (29.9)	52 (7.7)	<0.0001
Invasión perineural		158 (23.6)	43 (6.4)	<0.0001
Perforación tumoral	No	601 (89.9)	118 (17.6)	0.973
	Espontáneo	63 (9.4)	11(1.6)	
	Iatrogénica	4 (0.6)		
Origen cirugía	Programada	442 (66.1)	78 (11.6)	0.002
	Urgente	152 (33.9)	44 (6.5)	
Tratamiento adyuvante		294 (44)	62 (9.2)	0.180

Tabla 11: Análisis univariante con regresión de Cox de la supervivencia específica por cáncer (SEC) y variables asociadas como la clasificación de Shepherd.

Con respecto a el análisis de la supervivencia específica por cáncer demuestra que la clasificación de Shepherd es un factor con significación estadística ($p < 0,01$). En la gráfica puede observarse que los pacientes con mejor pronóstico son los clasificados como Shepherd 1 seguidos de Shepherd 2.

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	15,585	3	,001

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los diferentes grados de Shepherd.

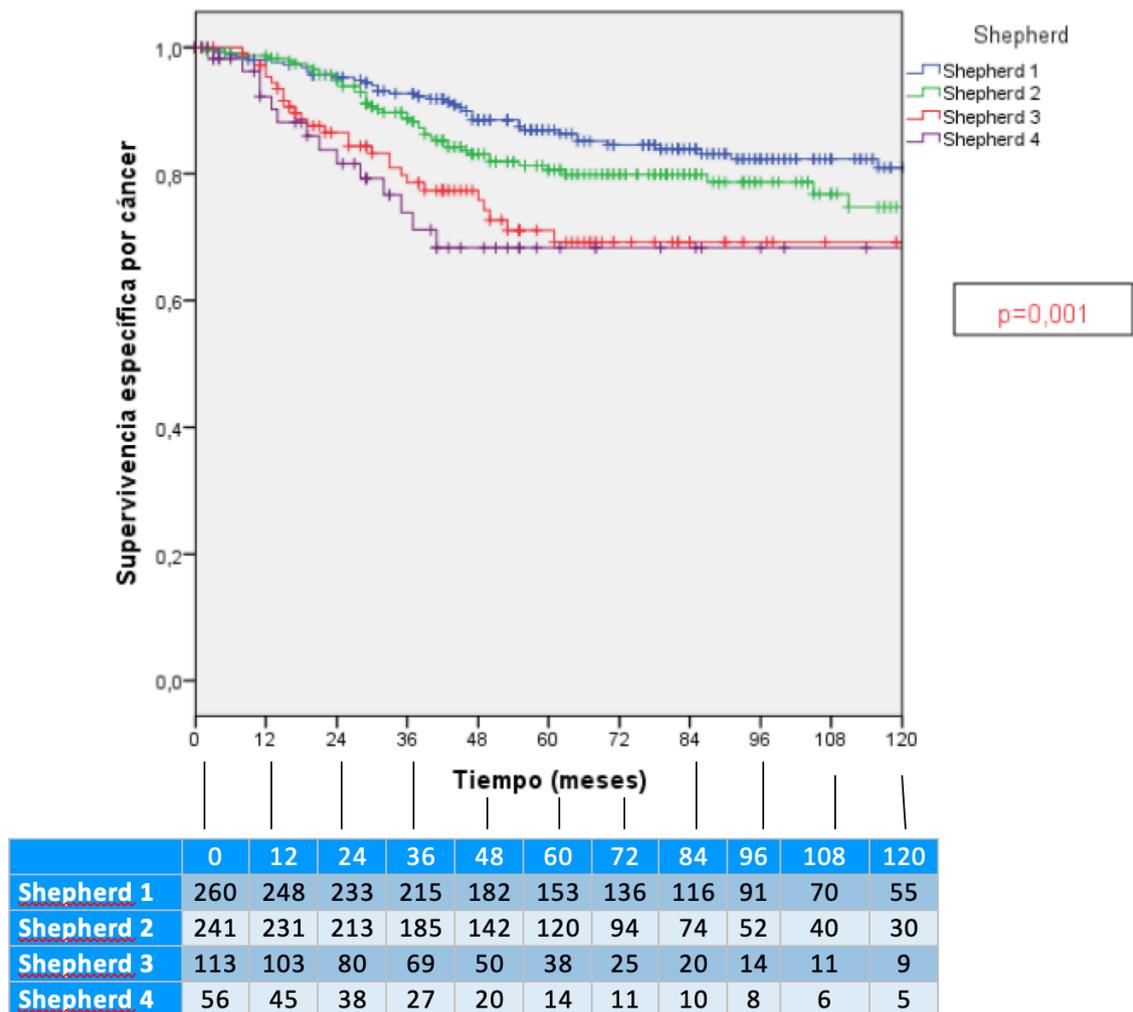


Figura 40: Curva de supervivencia Kaplan-Meier de la supervivencia específica por cáncer (SEC) relacionada con los diferentes grados de la clasificación de Shepherd.

En el análisis multivariante para la supervivencia específica por cáncer, introducidos los factores de confusión, obtenemos significación ($p < 0.05$) solamente para T y N. Los grados de Shepherd no alcanzan significación estadística. La tasa actuarial a 5 años para la supervivencia específica por cáncer es del 71%.

SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA POR CÁNCER. ANÁLISIS MULTIVARIANTE						
Variables	n (%)	HR	95% IC para HR		p-valor *	Tasa actuarial 5 años
			Inferior	Superior		
Edad		-	-	-	-	-
Sexo	Hombre 346 (51.8)	-	-	-	-	-
	Mujer 322 (48.2)	-	-	-		-
T	pT3 522 (78.1)	1	-	-	0.017	73
	pT4a 146 (21.9)	0.526	0.311	0.890		63
Clasificación de Shepherd	1 260 (38.9)	1	-	-	0.783	75
	2 240 (35.9)	1.265	0.536	2.986		72
	3 113 (16.9)	1.363	0.615	3.020		63
	4 55 (8.2)	1.476	0.655	3.326		68
N	pN0 403 (60.3)	1	-	-	<0.0001	84
	pN1 182 (27.2)	0.203	0.120	0.344		55
	pN2 83 (12.4)	0.713	0.452	1.125		47
Grado de diferenciación	Bien 136 (20.4)	1	-	-	0.685	77
	Moderado 424 (63.5)	1.004	0.229	4.401		72
	Pobre 103 (15.4)	0.872	0.209	3.634		64
	Indif 5 (0.7)	1.145	0.268	4.886		48
Tipo histológico	Convencional 556 (83.2)	-	-	-	-	-
	Rasgos M 52 (7.8)	-	-	-		-
	Mucinoso 48 (7.2)	-	-	-		-
	A. sello 11 (1.5)	-	-	-		-
Invasión linfática	193 (28.8)	1.194	0.786	1.814	0.407	66
Invasión vascular	200 (29.9)	0.666	0.401	1.105	0.116	63
Invasión perineural	158 (23.6)	1.129	0.674	1.891	0.646	63
Perforación tumoral	No 601 (89.9)	-	-	-	-	-
	Espontáneo 63 (9.4)	-	-	-		-
	Iatrogénica 4 (0.6)	-	-	-		-

Origen cirugía	Programada 442 (66.1)	1	-	-	0.059	75
	Urgente 152 (33.9)	0.687	0.465	1.014		61
Tratamiento adyuvante	294 (44)	-	-	-	-	-

Tabla 12: Análisis multivariante con regresión de Cox de la supervivencia específica por cáncer (SEC) y variables asociadas como la clasificación de Shepherd.

4.4.4 RECIDIVA LOCAL:

El análisis univariante para la recidiva local mediante regresión de Cox muestra como variables significativas ($p < 0.05$) la T, la N, el grado de diferenciación tumoral, la infiltración linfática y la infiltración perineural. Los grados de Shepherd no alcanzan significación estadística ($p = 0.209$) (Tabla 13).

RECIDIVA LOCAL. ANÁLISIS UNIVARIANTE			
Variables	n (%)	Recidiva LOCAL n (%)	p-valor
Edad		-	0.783
Sexo	Hombre 346 (51.8)	19 (2.8)	0.065
	Mujer 322 (48.2)	30 (4.5)	
T	pT3 522 (78.1)	31 (4.6)	0.001
	pT4a 146 (21.9)	18 (2.7)	
Clasificación de Shepherd	1 260 (38.9)	13 (1.9)	0.209
	2 240 (35.9)	22 (3.2)	
	3 113 (16.9)	10 (1.5)	
	4 55 (8.2)	4 (0.6)	
N	pN0 403 (60.3)	17 (2.5)	<0.0001
	pN1 182 (27.2)	19 (2.8)	
	pN2 83 (12.4)	13 (1.9)	
Grado de	Bien 136 (20.4)	10 (1.5)	0.002

diferenciación	Moderado	424 (63.5)	22 (3.2)	
	Pobre	103 (15.4)	17 (2.5)	
	Indif	5 (0.7)	0 (0)	
Tipo histológico	Normal	556 (83.2)	41 (6.1)	0.192
	Rasgos M	52 (7.8)	4 (0.6)	
	Mucinoso	48 (7.2)	1 (0.1)	
	A. sello	11 (1.5)	2 (0.3)	
Invasión linfática		193 (28.8)	22 (3.2)	0.004
Invasión vascular		200 (29.9)	17 (2.5)	0.272
Invasión perineural		158 (23.6)	17 (2.5)	0.037
Perforación tumoral	No	601 (89.9)	41 (6.1)	0.235
	Espontáneo	63 (9.4)	8 (1.2)	
	Iatrogénica	4 (0.6)		
Origen cirugía	Programada	442 (66.1)	28 (4.2)	0.099
	Urgente	152 (33.9)	15 (2.2)	
Tratamiento adyuvante		294 (44)	27 (4)	0.090

Tabla 13: Análisis univariante con regresión de Cox de la recidiva local y variables asociadas como la clasificación de Shepherd.

El análisis actuarial de la recidiva local con el test Log Rank, indica que no existen diferencias estadísticamente significativas para los distintos grados de la clasificación de Shepherd ($p > 0.05$).

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,714	3	,194

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los diferentes grados de Shepherd.

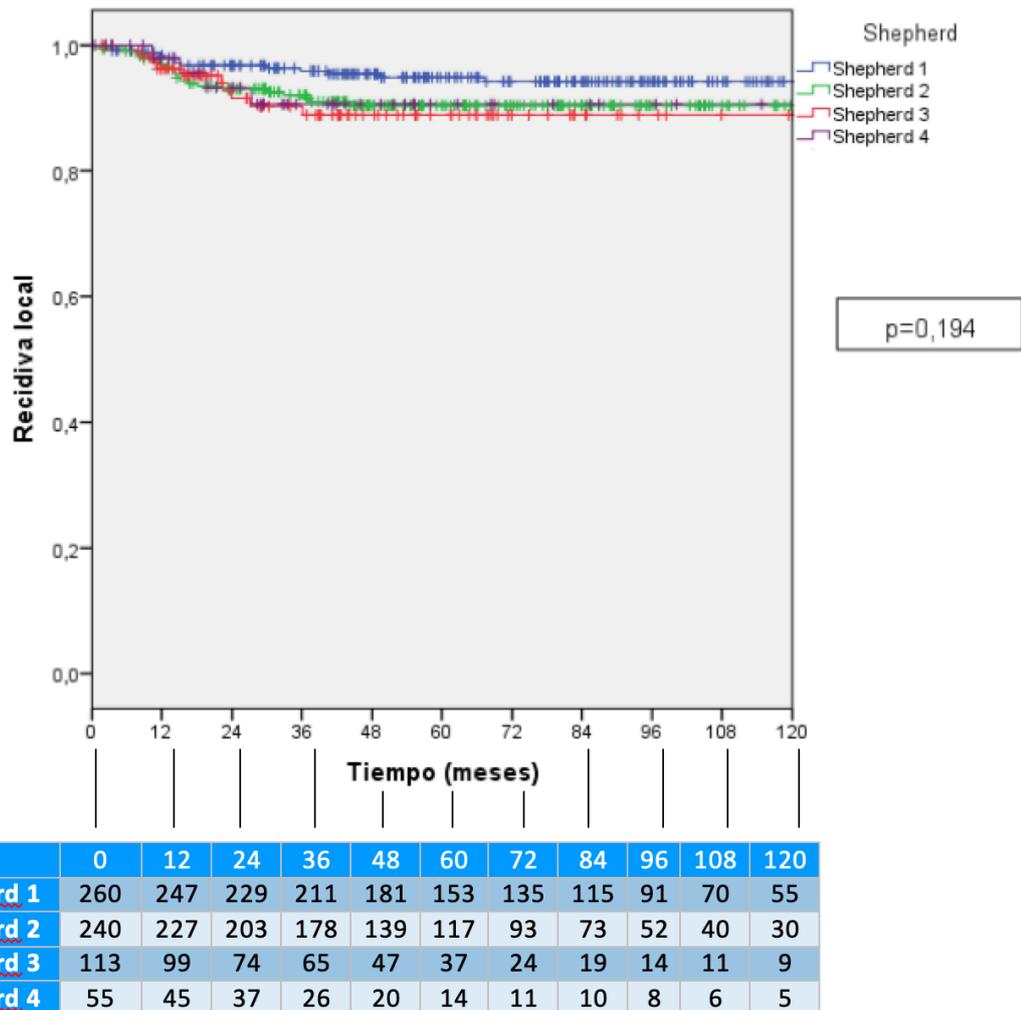


Figura 41: Curva de supervivencia Kaplan-Meier de la recidiva local relacionada con los diferentes grados de la clasificación de Shepherd.

El análisis multivariante fue realizado mediante la regresión de Cox después de haber introducido los factores de confusión. Encontramos que solo la T es significativa ($p < 0.05$) para éste resultado oncológico (recidiva local). La clasificación de Shepherd no obtiene significación estadística ($p = 0.564$). La tasa actuarial a 5 años para la recidiva local es del 7,3%.

RECIDIVA LOCAL. ANÁLISIS MULTIVARIANTE						
Variables	n (%)	HR	95% IC para HR		p-valor *	Tasa actuarial 5 años
			Inferior	Superior		
Edad		-	-	-	-	-
Sexo	Hombre 346 (51.8)	1	-	-	0.062	8
	Mujer 322 (48.2)	0.539	0.282	1.031		11
T	pT3 522 (78.1)	1	-	-	0.009	7
	pT4a 146 (21.9)	0.316	0.133	0.749		24
Clasificación de Shepherd	1 260 (38.9)	1	-	-	0.564	7
	2 240 (35.9)	2.758	0.494	15.403		13
	3 113 (16.9)	3.109	0.670	15.102		12
	4 55 (8.2)	2.530	0.486	13.176		1
N	pN0 403 (60.3)	1	-	-	0.126	7
	pN1 182 (27.2)	0.420	0.155	1.140		13
	pN2 83 (12.4)	0.881	0.372	2.089		19
Grado de diferenciación	Bien 136 (20.4)	1	-	-	0.165	8
	Moderado 424 (63.5)	2759.419	0.000	2.380E+054		8
	Pobre 103 (15.4)	1928.619	0.000	1.662E+054		22
	Indif 5 (0.7)	4647.742	0.000	4.003E+054		0
Tipo histológico	Convencional 556 (83.2)	1	-	-	0.369	9
	Rasgos M 52 (7.8)	0.265	0.055	1.283		9
	Mucinoso 48 (7.2)	0.381	0.061	2.375		3
	A. sello 11 (1.5)	0.191	0.015	2.408		25
Invasión linfática	193 (28.8)	0.611	0.295	1.265	0.185	14
Invasión vascular	200 (29.9)	1.182	0.494	2.827	0.707	11
Invasión perineural	158 (23.6)	0.880	0.367	2.113	0.775	13
Perforación tumoral	No 601 (89.9)	1	-	-	0.501	8
	Espontáneo 63 (9.4)	1130.403	0.000	5.990E+105		15

	Iatrogénica 4 (0.6)	2035.738	0.000	1.080E+106		0
Origen cirugía	Programada 442 (66.1)	1	-	-	0.397	9
	Urgente 152 (33.9)	0.676	0.441	1.037		12
Tratamiento adyuvante	294 (44)	0.989	0.492	1.989	0.976	1

Tabla 14: Análisis multivariante con regresión de Cox de la recidiva local (RL) y variables asociadas como la clasificación de Shepherd.

4.4.5 CARCINOMATOSIS PERITONEAL:

El análisis univariante efectuado mediante la regresión de Cox (Tabla 15) indica que las variables relacionadas de manera significativa ($p < 0.05$) con la carcinomatosis son la T, la N y las tres infiltraciones (linfática, vascular y perineural), no siendo significativo para la clasificación de Shepherd ($p = 0.104$).

CARCINOMATOSIS. ANÁLISIS UNIVARIANTE			
Variables	n (%)	Recidiva carcinomatosis n (%)	p-valor
Edad		-	0.668
Sexo	Hombre 346 (51.8)	9 (1.3)	0.232
	Mujer 322 (48.2)	14 (2.1)	
T	pT3 522 (78.1)	13 (1.9)	0.002
	pT4a 146 (21.9)	10 (1.5)	
Clasificación de Shepherd	1 260 (38.9)	4 (0.6)	0.143
	2 240 (35.9)	11 (1.6)	
	3 113 (16.9)	6 (0.9)	
	4 55 (8.2)	2 (0.3)	
N	pN0 403 (60.3)	5 (0.7)	<0.0001

	pN1	182 (27.2)	9 (1.3)	
	pN2	83 (12.4)	9 (1.3)	
Grado de diferenciación	Bien	136 (20.4)	4 (0.6)	0.072
	Moderado	424 (63.5)	11 (1.6)	
	Pobre	103 (15.4)	8 (1.2)	
	Indif	5 (0.7)	0 (0)	
Tipo histológico	Normal	556 (83.2)	19 (2.8)	0.913
	Rasgos M	52 (7.8)	3 (0.4)	
	Mucinoso	48 (7.2)	0 (0)	
	A. sello	11 (1.5)	0 (0)	
Invasión linfática		193 (28.8)	14 (2.1)	<0.0001
Invasión vascular		200 (29.9)	13 (1.9)	0.003
Invasión perineural		158 (23.6)	10 (1.5)	0.016
Perforación tumoral	No	601 (89.9)	20 (2.9)	0.827
	Espontáneo	63 (9.4)	3 (0.4)	
	Iatrogénica	4 (0.6)		
Origen cirugía	Programada	442 (66.1)	12 (1.8)	0.099
	Urgente	152 (33.9)	8 (1.2)	
Tratamiento adyuvante		294 (44)	13 (1.9)	0.192

Tabla 15: Análisis univariante con regresión de Cox de la carcinomatosis y variables asociadas como la clasificación de Shepherd.

El análisis de la recidiva por carcinomatosis, relacionada con los distintos grados de clasificación de Shepherd, no muestra diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) (Fig. 42).

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6,169	3	,104

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los diferentes grados de Shepherd.

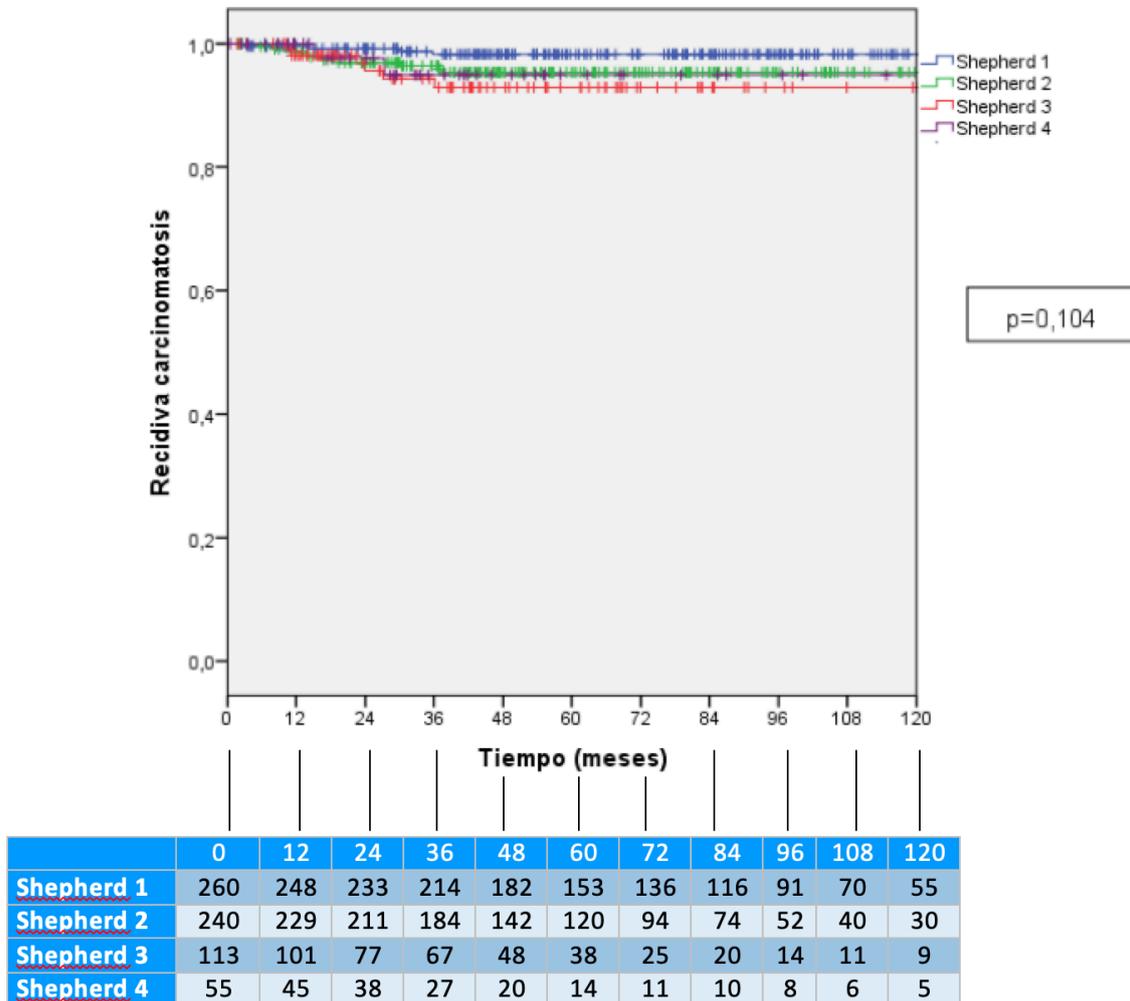


Figura 42: Curva de supervivencia Kaplan-Meier de la carcinomatosis relacionada con los diferentes grados de la clasificación de Shepherd.

Introducidos los factores de confusión el análisis multivariante mediante regresión de Cox muestra significación ($p < 0.05$) para la T y la N. La tasa actuarial a 5 años para la carcinomatosis es del 3,4%.

CARCINOMATOSIS. ANÁLISIS MULTIVARIANTE							
Variables	n (%)	HR	95% IC para HR		p-valor *	Tasa actuarial 5 años	
			Inferior	Superior			
Edad							
Sexo	Hombre 346 (51.8)	1	-	-	0.294	3	
	Mujer 322 (48.2)	0.585	0.214	1.595		5	
T	pT3 522 (78.1)	1	-	-	0.007	3	
	pT4a 146 (21.9)	0.230	0.079	0.670		16	
Clasificación de Shepherd	1 260 (38.9)	1	-	-	0.352	1	
	2 240 (35.9)	2.751	0.219	34.505		7	
	3 113 (16.9)	5.470	0.583	51.309		7	
	4 55 (8.2)	3.675	0.356	37.994		5	
N	pN0 403 (60.3)	1	-	-	0.037	3	
	pN1 182 (27.2)	0.163	0.041	0.651		10	
	pN2 83 (12.4)	0.546	0.194	1.536		22	
Grado de diferenciación	Bien 136 (20.4)	1	-	-	0.287	11	
	Moderado 424 (63.5)	2825.308	0.000	3.703E+102		5	
	Pobre 103 (15.4)	1863.140	0.000	2.438E+102		15	
	Indif 5 (0.7)	5144.950	0.000	6.735E+102		0	
Tipo histológico	Convencional 556 (83.2)	-	-	-	-	-	
	Rasgos M 52 (7.8)	-	-	-		-	
	Mucinoso 48 (7.2)	-	-	-		-	
	A. sello 11 (1.5)	-	-	-		-	
Invasión linfática		193 (28.8)	0.417	0.149	1.167	0.096	9
Invasión vascular		200 (29.9)	0.597	0.173	2.055	0.414	11
Invasión perineural		158 (23.6)	0.942	0.302	2.939	0.918	8
Perforación tumoral	No 601 (89.9)	-	-	-	-	-	
	Espontáneo 63 (9.4)	-	-	-		-	
	Iatrogénica 4 (0.6)	-	-	-		-	

Origen cirugía	Programada 442 (66.1)	1	-	-	0.513	4
	Urgente 152 (33.9)	0.727	0.280	1.887		6
Tratamiento adyuvante	294 (44)	1.322	0.493	3.548	0.579	5

Tabla 16: Análisis multivariante con regresión de Cox de la carcinomatosis y variables asociadas como la clasificación de Shepherd.

4.4.6 RECIDIVA SISTÉMICA:

El análisis univariante llevado a cabo con la regresión de Cox indica que las variables relacionadas de manera significativa ($p < 0.05$) son la clasificación de los grados de Shepherd ($p = 0.001$), la N, los tres tipos de infiltración (linfática, vascular y perineural), el origen de la cirugía y el tratamiento oncológico posterior (Tabla 17).

RECIDIVA SISTÉMICA. ANÁLISIS UNIVARIANTE			
VARIABLES	n (%)	Recidiva sistémica n (%)	p-valor
Edad		-	0.585
Sexo	Hombre 346 (51.8)	63 (9.4)	0.207
	Mujer 322 (48.2)	48 (7.1)	
T	pT3 522 (78.1)	86 (5.6)	0.152
	pT4a 146 (21.9)	25 (11.5)	
Clasificación de Shepherd	1 260 (38.9)	35 (5.2)	0.001
	2 240 (35.9)	36 (5.3)	
	3 113 (16.9)	26 (3.9)	
	4 55 (8.2)	14 (2.1)	
N	pN0 403 (60.3)	33 (4.9)	<0.0001
	pN1 182 (27.2)	49 (7.3)	

	pN2	83 (12.4)	29 (4.3)	
Grado de diferenciación	Bien	136 (20.4)	16 (2.4)	0.074
	Moderado	424 (63.5)	70 (10.5)	
	Pobre	103 (15.4)	23 (3.4)	
	Indif	5 (0.7)	2 (0.3)	
Tipo histológico	Convencional	556 (83.2)	96 (14.4)	0.361
	Rasgos M	52 (7.8)	10 (7.3)	
	Mucinoso	48 (7.2)	3 (0.4)	
	A. sello	11 (1.5)	1 (0.1)	
Invasión linfática		193 (28.8)	43 (6.4)	0.001
Invasión vascular		200 (29.9)	46 (6.9)	<0.0001
Invasión perineural		158 (23.6)	35 (5.2)	0.008
Perforación tumoral	No	601 (89.9)	104 (15.5)	0.552
	Espontáneo	63 (9.4)	7 (1)	
	Iatrogénica	4 (0.6)		
Origen cirugía	Programada	442 (66.1)	65 (9.7)	0.009
	Urgente	152 (33.9)	35 (5.2)	
Tratamiento adyuvante		294 (44)	64 (9.5)	0.001

Tabla 17: Análisis univariante con regresión de Cox de la recidiva sistémica y variables asociadas como la clasificación de Shepherd.

El análisis de la recidiva sistémica en relación a los grados de Shepherd con el test de Log-Rank demuestra que hay diferencias significativas ($p < 0,05$). Así, a los 5 años de seguimiento la recidiva sistémica se presenta en el 55,38% del grupo 1, mientras que en el grupo 4 ocurre en el 76,37% de los pacientes (Fig.42).

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	16,837	3	,001

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los diferentes grados de Shepherd.

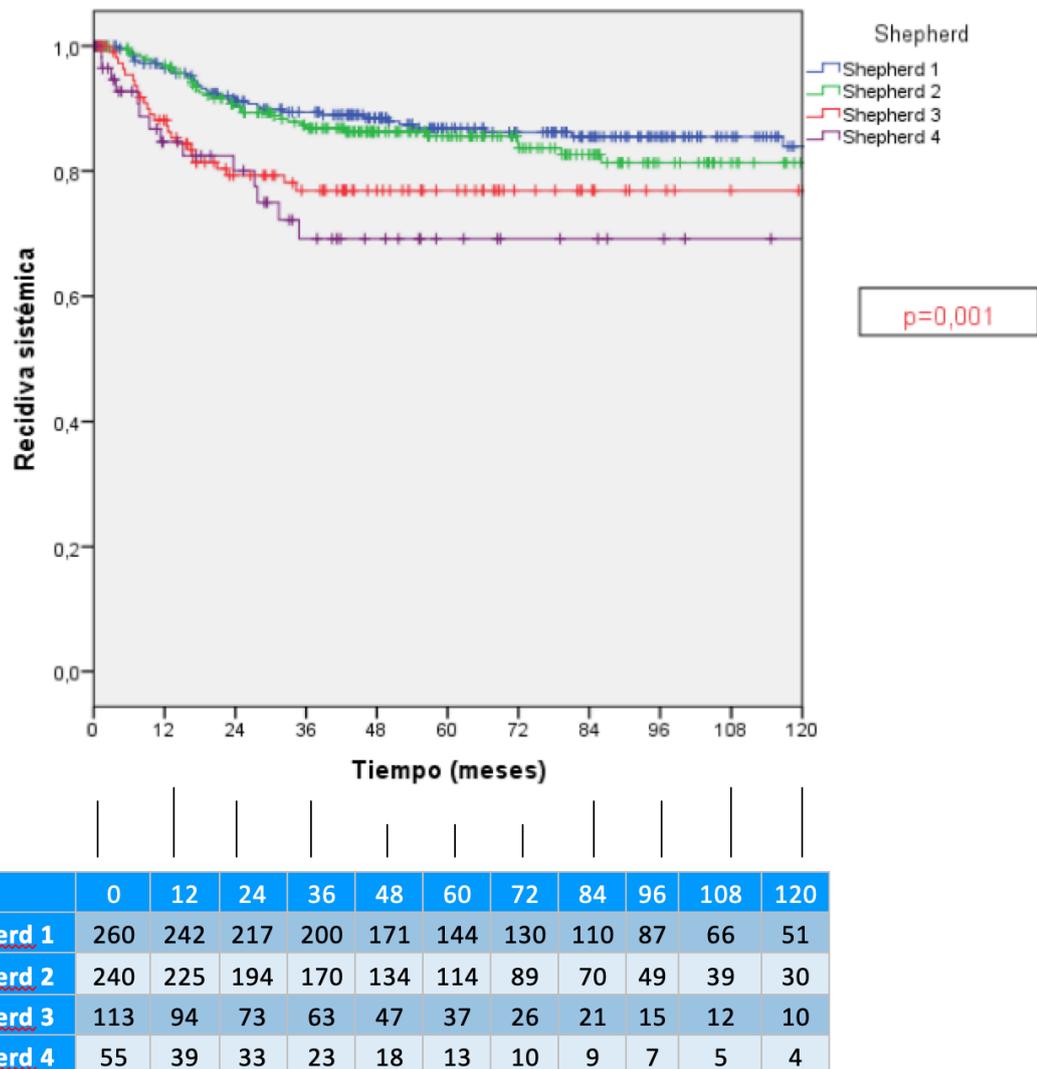


Figura 42: Curva de supervivencia Kaplan-Meier de la recidiva sistémica relacionada con los diferentes grados de la clasificación de Shepherd.

El análisis multivariante con la regresión de Cox (Tabla 18), una vez introducidos los factores de confusión, nos indica que sólo la N presenta significación ($p < 0.05$). Los grados de Shepherd no alcanzan significación estadística en el análisis multivariante ($p = 0.316$). La tasa actuarial a 5 años para la recidiva sistémica es del 22%.

RECIDIVA SISTÉMICA. ANÁLISIS MULTIVARIANTE						
Variables	n (%)	HR	95% IC para HR		p-valor *	Tasa actuarial 5 años
			Inferior	Superior		
Edad		-	-	-	-	-
Sexo	Hombre 346 (51.8)	-	-	-	-	-
	Mujer 322 (48.2)	-	-	-		-
T	pT3 522 (78.1)	1	-	-	0.388	24
	pT4a 146 (21.9)	1.377	0.666	2.845		23
Clasificación de Shepherd	1 260 (38.9)	1	-	-	0.316	2
	2 240 (35.9)	0.476	0.189	1.195		24
	3 113 (16.9)	0.453	0.189	1.083		35
	4 55 (8.2)	0.597	0.244	1.461		34
N	pN0 403 (60.3)	1	-	-	<0.0001	13
	pN1 182 (27.2)	0.200	0.110	0.366		4
	pN2 83 (12.4)	0.633	0.382	1.049		61
Grado de diferenciación	Bien 136 (20.4)	1	-	-	0.878	15
	Moderado 424 (63.5)	0.569	0.126	2.559		26
	Pobre 103 (15.4)	0.646	0.153	2.723		3
	Indif 5 (0.7)	0.694	0.159	3.034		6
Tipo histológico	Convencional 556 (83.2)	-	-	-	-	-
	Rasgos M 52 (7.8)	-	-	-		-
	Mucinoso 48 (7.2)	-	-	-		-
	A. sello 11 (1.5)	-	-	-		-
Invasión linfática	193 (28.8)	0.986	0.626	1.552	0.950	36
Invasión vascular	200 (29.9)	0.664	0.387	1.140	0.137	3
Invasión perineural	158 (23.6)	1.266	0.725	2.211	0.408	26
Perforación	No 601 (89.9)	-	-	-	-	-

tumoral	Espontáneo 63 (9.4)	-	-	-	0.065	-
	Iatrogénica 4 (0.6)	-	-	-		-
Origen cirugía	Programada 442 (66.1)	1	-	-	0.065	21
	Urgente 152 (33.9)	0.667	0.433	1.025		33
Tratamiento adyuvante 294 (44)		0.974	0.628	1.511	0.906	32

Tabla 18: Análisis multivariante con regresión de Cox de la recidiva sistémica y variables asociadas como la clasificación de Shepherd.

4.5 RESULTADOS ONCOLÓGICOS SEGÚN LA INFILTRACIÓN TUMORAL DE LA GRASA EN pT3:

Para poder determinar el mejor punto de corte de la infiltración tumoral en la grasa mesocólica en los adenocarcinomas pT3 tanto para la predicción de cualquier recidiva como para la supervivencia se utilizó el análisis con curva ROC. Este análisis nos permite encontrar el punto con un mejor balance entre sensibilidad y especificidad, mediante el cual podemos, con mayor precisión, clasificar a los pacientes en distintos grupos según el grado de infiltración tumoral. Así pues, analizamos el área bajo la curva señalando el punto que represente la máxima sensibilidad y especificidad.

4.5.1 CURVAS ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*) DE LA INFILTRACIÓN TUMORAL DE LA GRASA EN EL pT3 Y CÁLCULO DEL ÁREA BAJO LA CURVA.

En el análisis realizado el área bajo la curva ROC de la infiltración de la grasa mesocólica fue de 0,655 para la recidiva local, 0,627 para la recidiva

sistémica y 0,651 para la recidiva global (cualquier tipo de recidiva: local, sistémica o ambas); así mismo se obtuvo 0,545 para la supervivencia (Figuras 44, 45 y 46).

El valor en milímetros (mm) de la infiltración del tumor en la grasa mesocólica con mejor predicción de recidiva local, recidiva global y mortalidad fue de 5mm. Por tanto, se estableció el valor 5 mm como punto de corte y así, se establecieron 3 grupos según la infiltración tumoral: <5 mm, 5-10 mm, >10 mm.

De tal modo, la muestra de los tumores T3 queda subdividida en: 349 pacientes (62,77%) <5 mm, 146 pacientes (28,06%) entre 5 y 10 mm y 31 pacientes (5,58%) >10 mm (Figura 43).

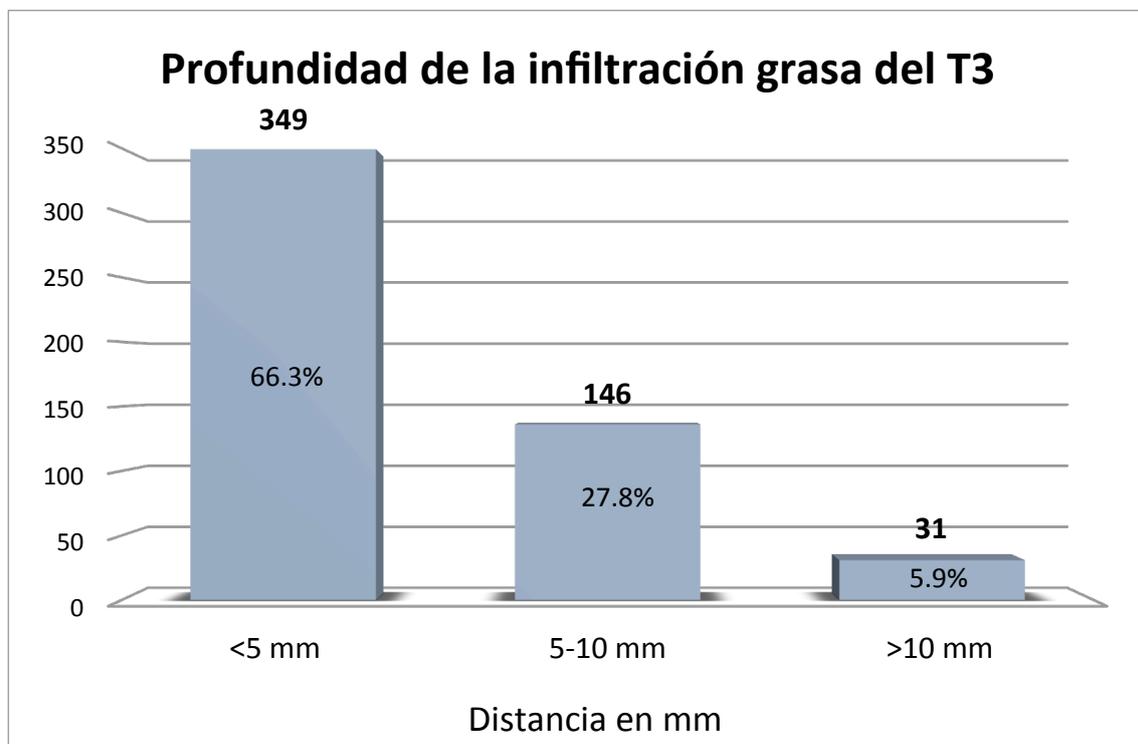


Figura 43: Subdivisión de los pT3 según su la infiltración tumoral de la grasa (<5 mm, 5-10 mm y >10 mm), valores netos y % de la muestra analizada.

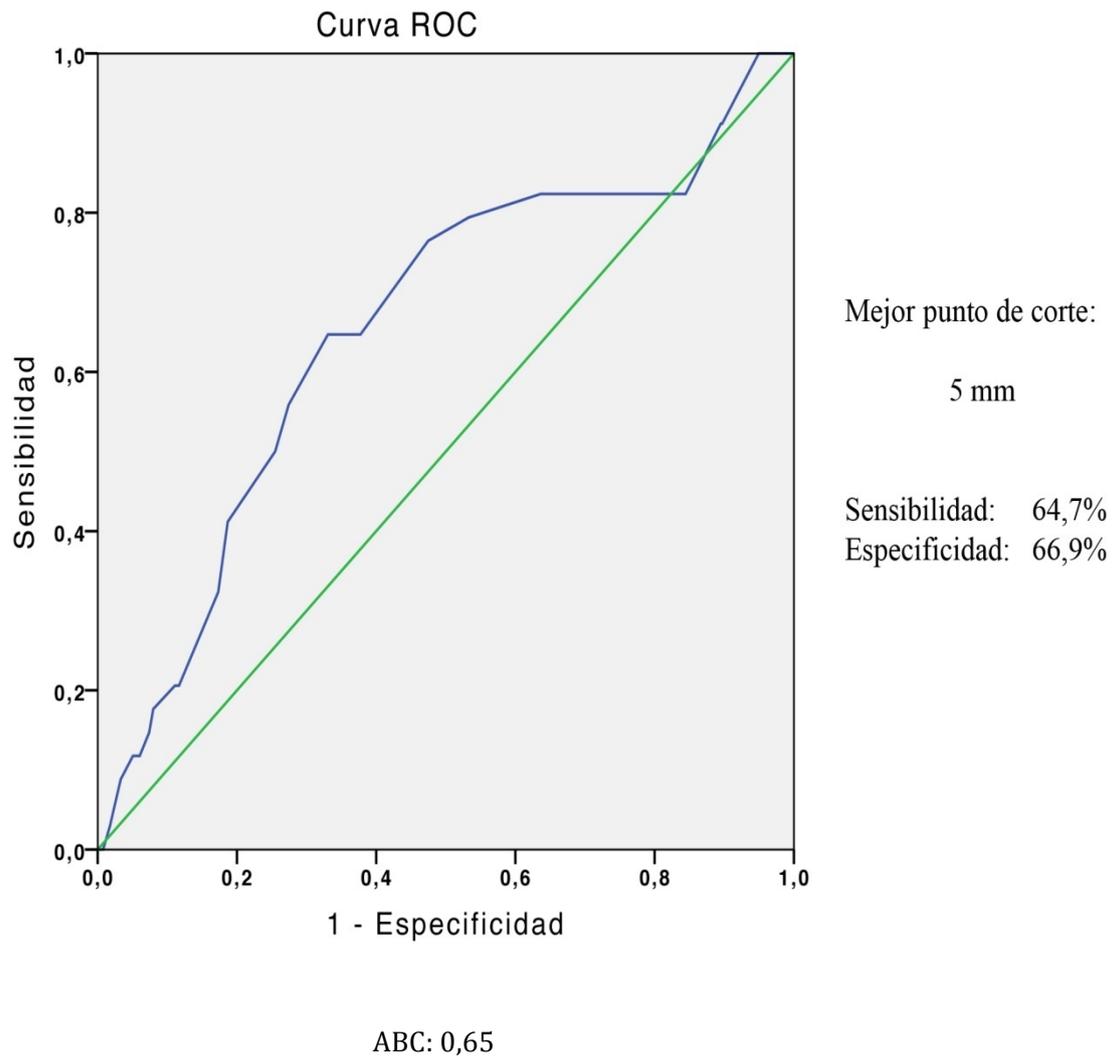


Figura 44: Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*) del valor en milímetros de la infiltración tumoral en la grasa mesocólica para la recidiva local. Área bajo la curva (ABC): 0,65.

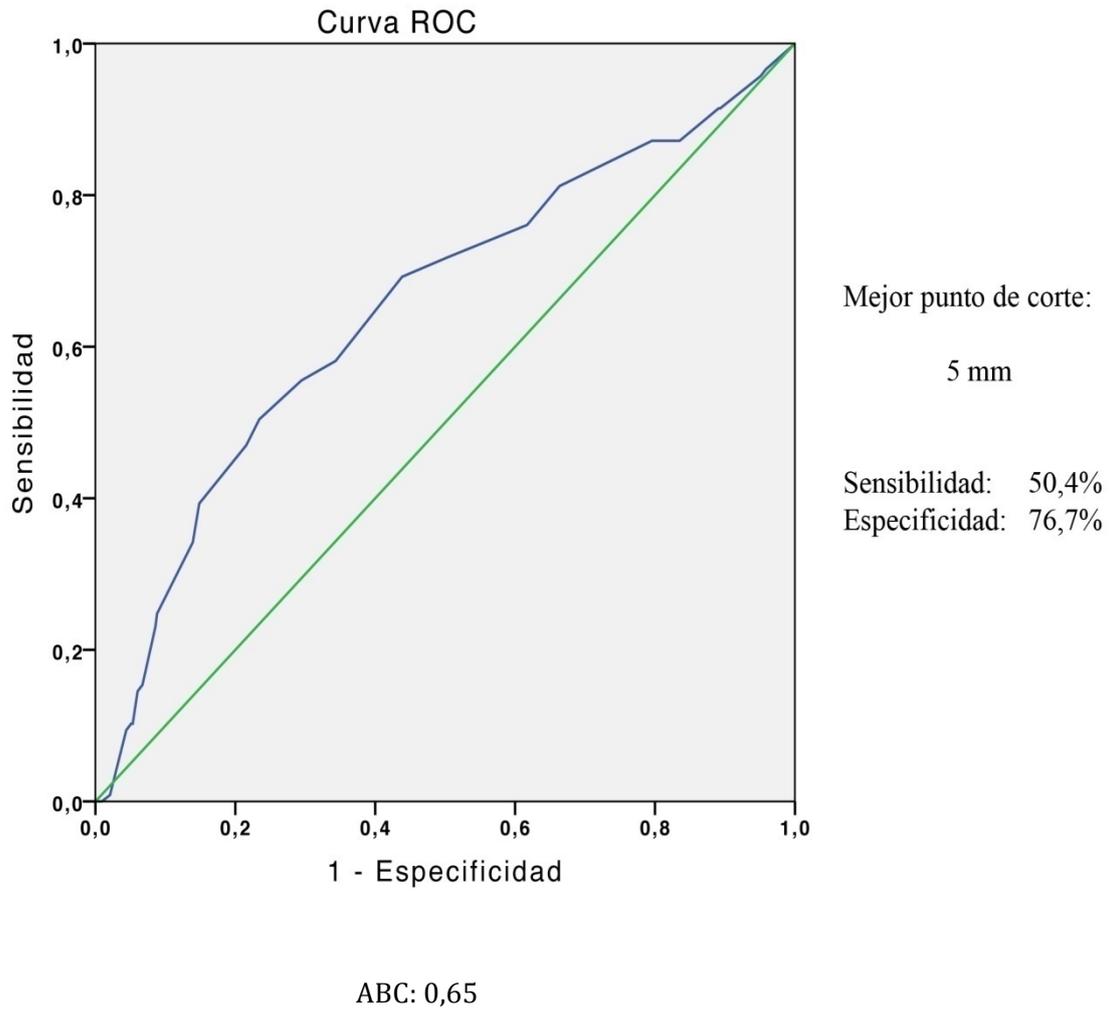


Figura 45: Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*) del valor en milímetros de la infiltración tumoral en la grasa mesocólica para la recidiva global. Área bajo la curva (ABC): 0,65.

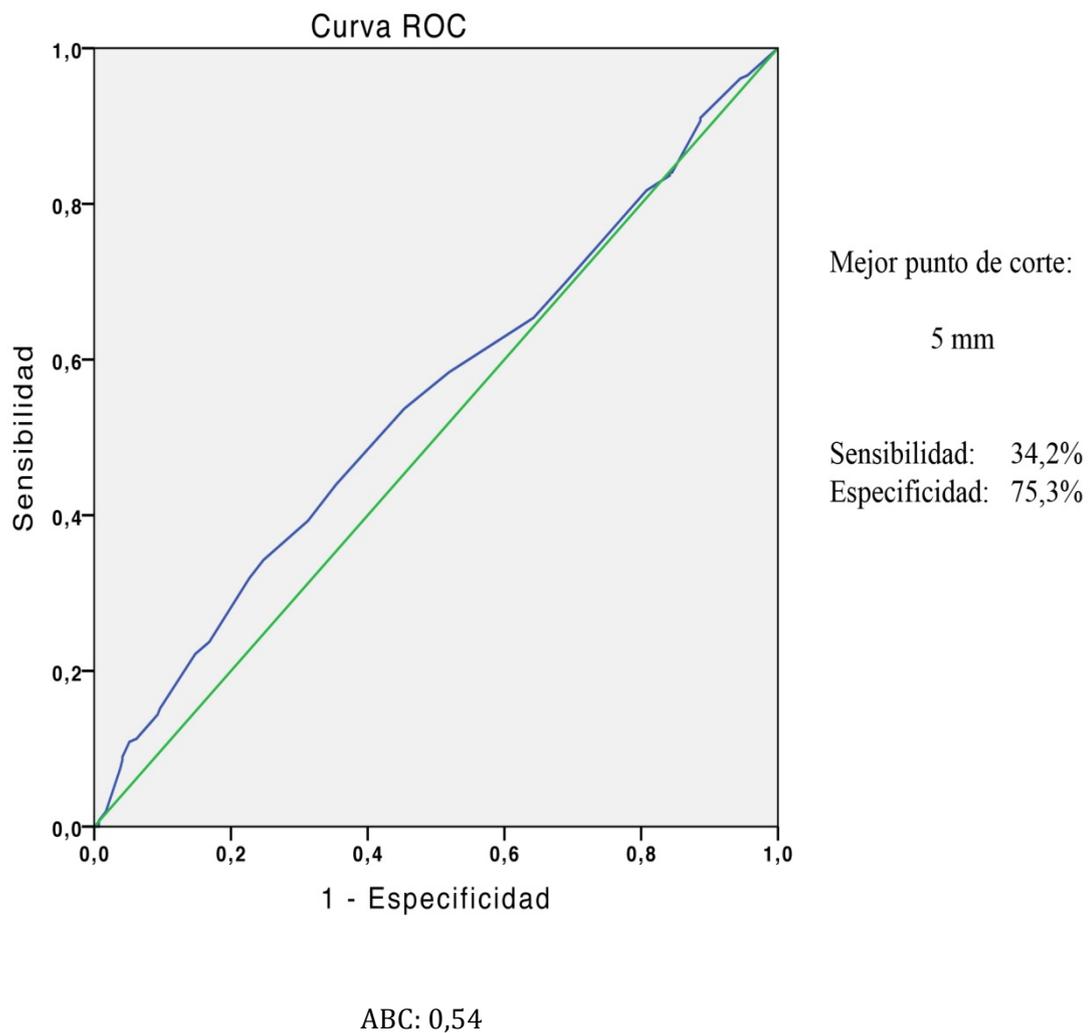


Figura 46: Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*) del valor en milímetros de la infiltración tumoral en la grasa mesocólica para la supervivencia global. Área bajo la curva (ABC): 0,54.

4.5.2 SUPERVIVENCIA GLOBAL:

El análisis univariante de la supervivencia mediante regresión de Cox, incluidos los pacientes fallecidos en la intervención quirúrgica o en el postoperatorio inmediato, indica que las variables con una relación significativa ($p < 0.05$) son la edad, el sexo, la profundidad de la infiltración en el T3, N, la

infiltración vascular, la infiltración perineural, el origen de la cirugía (urgente o programada) y el tratamiento adyuvante administrado (Tabla 19).

SUPERVIVENCIA GLOBAL ANÁLISIS UNIVARIANTE			
Variables	n (%)	Supervivencia global n (%)	p-valor
Edad		-	<0.0001
Sexo	Hombre 293 (52.7)	145 (26.1)	0.020
	Mujer 263 (47.3)	113 (20.3)	
Profundidad de infiltración tumoral en el T3	<5mm 349 (66.3)	151 (28.7)	<0.0001
	5-10mm 146 (27.8)	73 (13.9)	
	>10mm 31 (5.9)	20 (3.8)	
N	pN0 341 (61.3)	136 (24.5)	<0.0001
	pN1 151 (27.2)	82 (14.7)	
	pN2 64 (11.5)	40 (7.2)	
Grado de diferenciación	Bien 107 (20.5)	23 (3.3)	0.120
	Moderado 328 (62.8)	69 (13.2)	
	Pobre 84 (16.1)	30 (5.7)	
	Indif 3 (0.6)	1 (0.2)	
Tipo histológico	Convencional 455 (82.3)	214 (38.7)	0.839
	Rasgos M 51 (9.2)	20 (3.6)	
	Mucinoso 40 (7.2)	20 (3.6)	
	A. sello 7 (1.3)	3 (0.5)	
Invasión linfática	150 (27)	68 (12.2)	0.096
Invasión vascular	172 (30.9)	91 (16.4)	<0.0001
Invasión perineural	131 (23.6)	62 (11.2)	0.017
Perforación tumoral	No 528 (95)	246 (44.4)	0.991
	Espontáneo 26 (4.7)	12 (2.2)	
	Iatrogénica 2 (0.4)		

Origen cirugía	Programada	422 (75.9)	178 (32)	0.001
	Urgente	134 (24.1)	80 (14.4)	
Tratamiento adyuvante		210 (37.8)	74(13.3)	0.002

Tabla 19: Análisis univariante con regresión de Cox de la supervivencia global y variables asociadas como el grado de infiltración tumoral del T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

Al analizar la supervivencia global con respecto a la profundidad de la infiltración tumoral de la grasa en el pT3, mediante el test de Log Rank, se obtiene un resultado estadísticamente significativo ($p < 0,05$). En la gráfica constatamos que dependiendo de la profundidad de la infiltración tumoral, la evolución de los pacientes es diferente. El mejor pronóstico lo presentan aquellos pacientes con infiltraciones menores de 5 mm (<5 mm) mientras que los que tienen un peor pronóstico son los pacientes con una infiltración tumoral de la grasa mesocólica superior a los 10 mm (>10 mm).

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	16,368	2	,000

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de profundidad de la infiltración tumoral en la grasa mesocólica en los pT3.

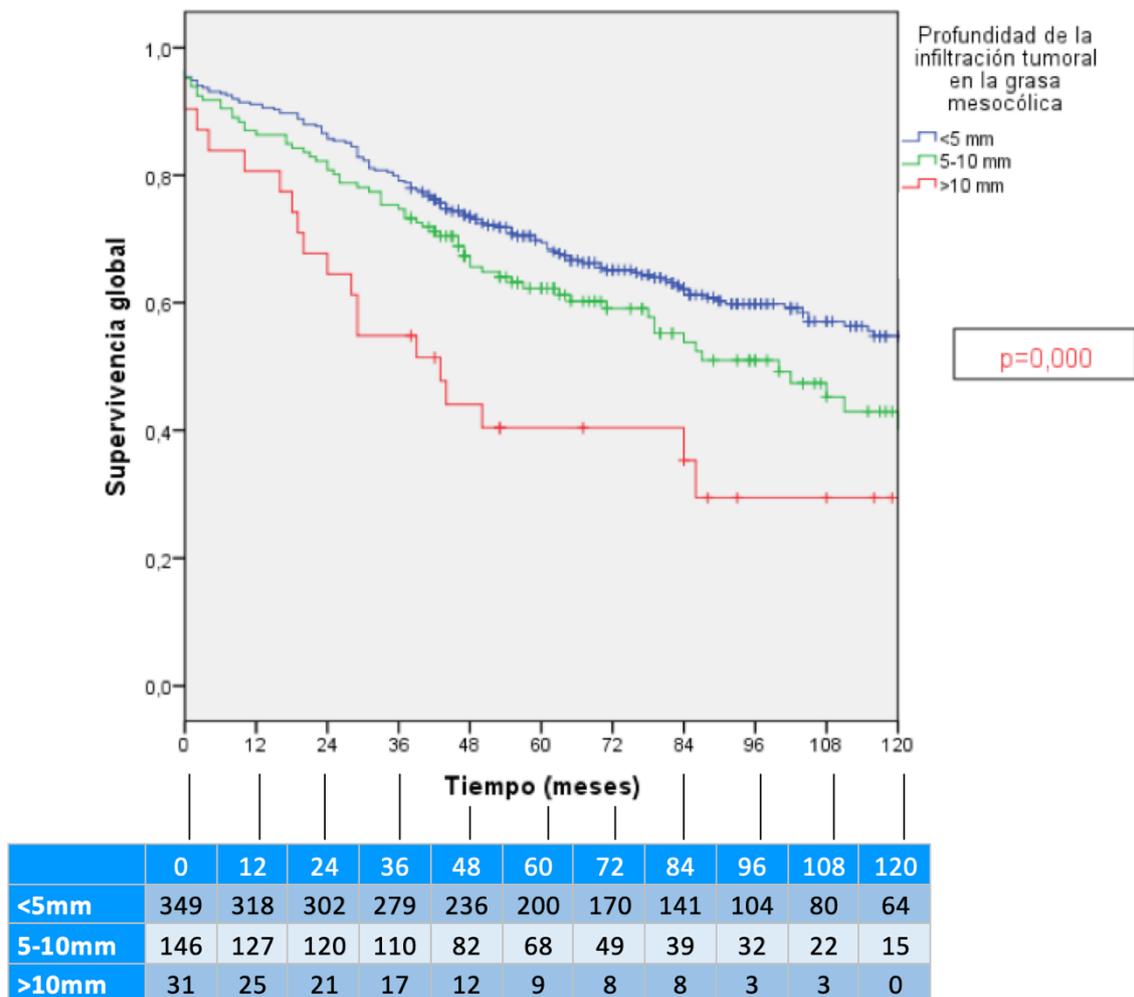


Figura 47: Curva de supervivencia Kaplan-Meier de la supervivencia global relacionada con la profundidad de la infiltración tumoral de la grasa en el T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

El análisis multivariante tras introducir los factores de confusión indica que las variables significativas ($p < 0.05$) son la edad, el sexo, la N, la infiltración vascular y el origen de la cirugía (urgente o programada). Sin embargo, en este análisis no alcanza significación estadística la profundidad de la infiltración tumoral en el pT3 ($p = 0.138$). La tasa actuarial para la supervivencia global es del 60% (Tabla 20).

SUPERVIVENCIA GLOBAL. ANÁLISIS MULTIVARIANTE						
Variables	n (%)	HR	95% IC para HR		p-valor *	Tasa actuarial 5 años
			Inferior	Superior		
Edad		1.055	1.039	1.071	<0.0001	-
Sexo	Hombre 293 (52.7)	1	-	-	0.002	36
	Mujer 263 (47.3)	1.504	1.156	1.958		43
Profundidad de infiltración tumoral en el T3	<5mm 349 (66.3)	1	-	-	0.138	43
	5-10mm 146 (27.8)	0.675	0.408	1.117		34
	>10mm 31 (5.9)	0.851	0.512	1.447		26
N	pN0 341 (61.3)	1	-	-	<0.0001	44
	pN1 151 (27.2)	0.368	0.240	0.566		32
	pN2 64 (11.5)	0.570	0.377	0.861		30
Grado de diferenciación	Bien 107 (20.5)	1	-	-	0.064	44
	Moderado 328 (62.8)	2.057	0.476	8.887		39
	Pobre 84 (16.1)	2.126	0.504	8.967		35
	Indif 3 (0.6)	3.202	0.747	13.725		38
Tipo histológico	Convencional 455 (82.3)	-	-	-	-	-
	Rasgos M 51 (9.2)	-	-	-		-
	Mucinoso 40 (7.2)	-	-	-		-
	A. sello 7 (1.3)	-	-	-		-
Invasión linfática	150 (27)	1.242	0.894	1.725	0.196	42
Invasión vascular	172 (30.9)	1.678	1.156	2.437	0.007	33
Invasión perineural	131 (23.6)	0.754	0.509	1.118	0.160	41
Perforación tumoral	No 528 (95)	-	-	-	-	-
	Espontáneo 26 (4.7)	-	-	-		-
	Iatrogénica 2 (0.4)	-	-	-		-
Origen cirugía	Programada 422	1	-	-	0.014	44

	(75.9)					
	Urgente	134 (24.1)	0.698	0.525	0.929	27
Tratamiento adyuvante		210 (37.8)	0.706	0.498	1.001	0.051
						53

Tabla 20: Análisis multivariante con regresión de Cox de la supervivencia global y variables asociadas como el grado de infiltración tumoral del T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

4.5.3 SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD/RECIDIVA GLOBAL:

El análisis univariante de la supervivencia libre de enfermedad realizado con la regresión de Cox indica que las variables que presentan una relación significativa ($p < 0.05$) son la profundidad de la infiltración tumoral en la grasa del pT3 ($p < 0.0001$), la N, el grado de diferenciación tumoral, los tres tipos de infiltración (linfática, vascular y perineural), el origen de la cirugía y el tratamiento adyuvante (Tabla 21).

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD/RECIDIVA GLOBAL. ANÁLISIS UNIVARIANTE			
Variables	n (%)	Supervivencia libre de enfermedad/Recidiva global. n (%)	p-valor
Edad		-	0.671
Sexo	Hombre	271 (51.9)	65 (12.5)
	Mujer	251 (48.1)	52 (9.9)
Profundidad de infiltración tumoral en el T3	<5mm	329 (38.9)	51 (9.7)
	5-10mm	138 (35.9)	47 (9)
	>10mm	27 (16.9)	11 (2.1)
N	pN0	324 (62.1)	41 (7.85)
	pN1	139 (26.6)	49 (9.4)
	pN2	59 (11.3)	27 (5.2)
Grado de	Bien	107 (20.5)	17 (3.3)

diferenciación	Moderado	328 (62.8)	69 (13.2)	
	Pobre	84 (16.1)	30 (5.7)	
	Indif	3 (0.6)	1 (0.2)	
Tipo histológico	Convencional	427 (81.8)	95 (18.2)	0.062
	Rasgos M	48 (9.2)	14 (2.7)	
	Mucinoso	27 (5.2)	3 (0.6)	
	A. sello	7 (1.3)	3 (0.6)	
Invasión linfática		143 (27.4)	45 (8.6)	0.002
Invasión vascular		158 (30.3)	51 (9.7)	<0.0001
Invasión perineural		122 (23.3)	36 (6.9)	0.023
Perforación tumoral	No	496 (95)	20 (3.8)	0.715
	Espontáneo	24 (4.6)	3 (0.6)	
	Iatrogénica	2 (0.4)		
Origen cirugía	Programada	399 (76.4)	77 (14.7)	0.002
	Urgente	123 (23.6)	40 (7.6)	
Tratamiento adyuvante		209 (40)	64(12.3)	<0.0001

Tabla 21: Análisis univariante con regresión de Cox de la supervivencia libre de enfermedad (SLE)/recidiva global y variables asociadas como el grado de infiltración tumoral del T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

El análisis con el test Log Rank de la supervivencia libre de enfermedad relacionada con la profundidad de la infiltración tumoral de la grasa en el pT3 es estadísticamente muy significativa. Gráficamente se observa una gran diferencia entre los tres tipos de infiltración tumoral en el mesocolon (Fig. 48).

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	20,287	2	,000

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de profundidad de la infiltración tumoral en la grasa mesocólica de los pT3.

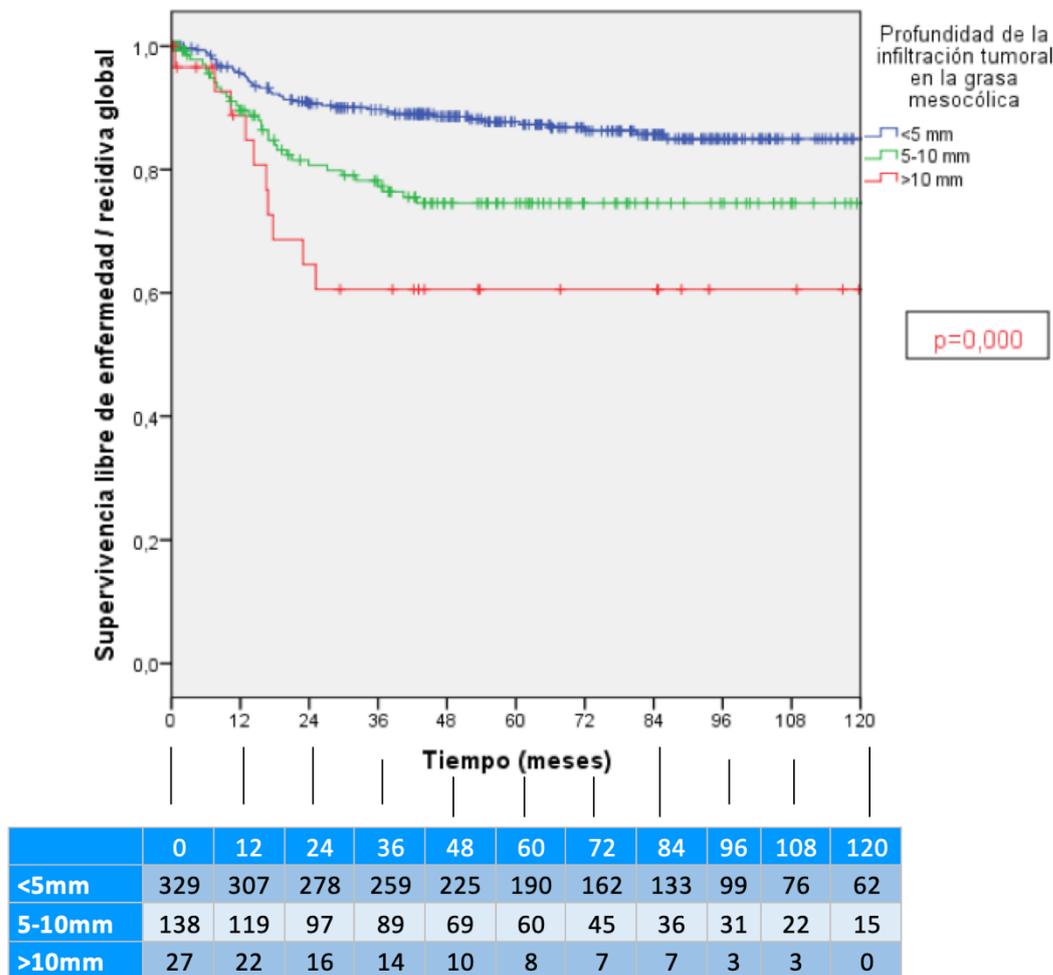


Figura 48: Curva de supervivencia Kaplan-Meier de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) relacionada con la profundidad de la infiltración tumoral de la grasa en el T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

El análisis multivariante de la supervivencia libre de enfermedad/recidiva global establece que las variables que presentan una relación significativa ($p < 0.05$) son la profundidad de la infiltración tumoral en el T3 ($p < 0.0001$) y la N. El HR (*Hazard ratio*) para la profundidad de la infiltración tumoral indica que los pacientes con infiltraciones tumorales de entre 5-10 mm y superiores a 10 mm tienen respectivamente un 0.342 y 0.754 más de posibilidades de presentar recidiva global respecto a los pacientes con infiltraciones inferiores a 5 mm (Tabla 22). Respecto a la N, los grupos pN1 y pN2 tienen respectivamente 0.268 y 0.586 más de posibilidades de tener recidiva global respecto a los pacientes pN0. La tasa actuarial a 5 años de supervivencia libre de enfermedad es del 77,3%.

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD/RECIDIVA GLOBAL. ANÁLISIS MULTIVARIANTE						
Variables	n (%)	HR	95% IC para HR		p-valor *	Tasa actuarial 5 años
			Inferior	Superior		
Edad		-	-	-	-	-
Sexo	Hombre 271 (51.9)	1	-	-	0.119	60
	Mujer 251 (48.1)	1.372	0.922	2.043		72
Profundidad de infiltración tumoral en el T3	<5mm 329 (38.9)	1	-	-	<0.0001	74
	5-10mm 138 (35.9)	0.342	0.169	0.694		51
	>10mm 27 (16.9)	0.754	0.376	1.510		47
N	pN0 324 (62.1)	1	-	-	<0.0001	78
	pN1 139 (26.6)	0.268	0.146	0.491		48
	pN2 59 (11.3)	0.586	0.346	0.004		40
Grado de diferenciación	Bien 107 (20.5)	1	-	-	0.349	78
	Moderado 328 (62.8)	1.474	0.187	11.620		66
	Pobre 84 (16.1)	1.522	0.202	11.483		52
	Indif 3 (0.6)	2.289	0.295	17.745		50
Tipo histológico	Normal 427 (81.8)	1	-	-	0.585	66
	Rasgos M 48 (9.2)	0.970	0.281	3.341		57
	Mucinoso 27 (5.2)	1.116	0.292	4.263		91
	A. sello 7 (1.3)	0.449	0.084	2.393		48
Invasión linfática	143 (27.4)	0.825	0.530	1.283	0.392	48
Invasión vascular	158 (30.3)	1.636	0.977	2.738	0.061	53
Invasión perineural	122 (23.3)	0.864	0.511	1.459	0.584	58
Perforación tumoral	No 496 (95)	-	-	-	-	
	Espontáneo 24 (4.6)	-	-	-		
	Iatrogénica 2 (0.4)	-	-	-		
Origen cirugía	Programada 399 (76.4)	1	-	-	0.059	70

	Urgente	123 (23.6)	0.667	0.437	1.016		53
Tratamiento adyuvante		209 (40)	0.936	0.597	1.469	0.774	54

Tabla 22: Análisis multivariante con regresión de Cox de la supervivencia libre de enfermedad (SLE)/recidiva global y variables asociadas como el grado de infiltración tumoral del T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

4.5.4 SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA POR CÁNCER:

En el análisis univariante de la supervivencia específica por cáncer las variables significativas ($p < 0.05$) son la profundidad de la infiltración tumoral en la grasa del T3 ($p < 0.0001$), la N, el grado de diferenciación tumoral, la infiltración vascular, la infiltración perineural, el origen de la cirugía y el tratamiento adyuvante.

SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA POR CÁNCER. ANÁLISIS UNIVARIANTE			
Variables	n (%)	Supervivencia específica por cáncer. n (%)	p-valor
Edad		-	0.325
Sexo	Hombre	271 (51.9)	53 (10.2)
	Mujer	251 (48.1)	43 (8.2)
Profundidad de infiltración tumoral en el T3	<5mm	329 (38.9)	46 (9.3)
	5-10mm	138 (35.9)	33 (6.7)
	>10mm	27 (16.9)	10 (2)
N	pN0	324 (62.1)	32 (6.1)
	pN1	139 (26.6)	40 (7.7)
	pN2	59 (11.3)	24 (4.6)
Grado de diferenciación	Bien	107 (20.5)	23 (3.3)
	Moderado	328 (62.8)	69 (13.2)
	Pobre	84 (16.1)	30 (5.7)

	Indif	3 (0.6)	1 (0.2)	
Tipo histológico	Convencional	427 (81.8)	81 (15.6)	0.395
	Rasgos M	48 (9.2)	10 (1.9)	
	Mucinoso	27 (5.2)	3 (0.6)	
	A. sello	7 (1.3)	1 (0.2)	
Invasión linfática		143 (27.4)	32 (6.1)	0.149
Invasión vascular		158 (30.3)	42 (8)	0.001
Invasión perineural		122 (23.3)	30 (5.7)	0.043
Perforación tumoral	No	496 (95)	92 (17.6)	0.776
	Espontáneo	24 (4.6)	4 (0.8)	
	Iatrogénica	2 (0.4)		
Origen cirugía	Programada	399 (76.4)	62 (11.9)	0.002
	Urgente	123 (23.6)	34 (6.5)	
Tratamiento adyuvante		209 (40)	47(9)	0.048

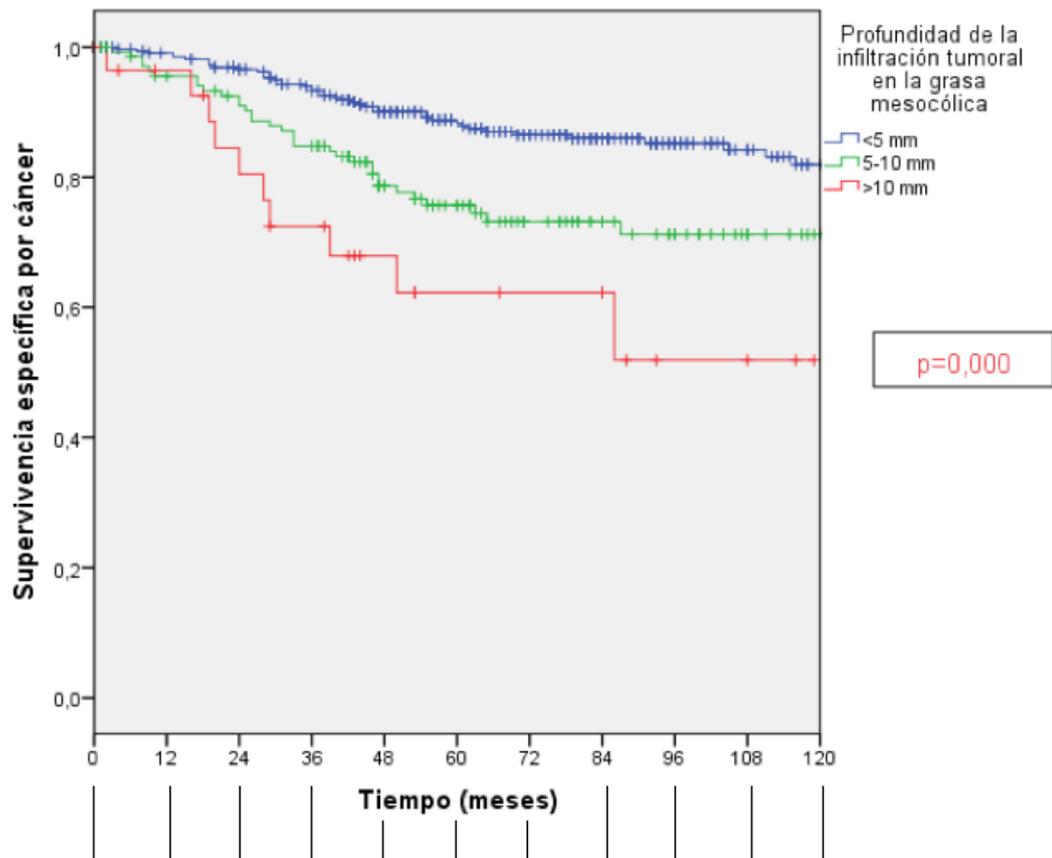
Tabla 23: Análisis univariante con regresión de Cox de la supervivencia específica por cáncer (SEC) y variables asociadas como el grado de infiltración tumoral del T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

Al analizar la supervivencia específica por cáncer en relación al grado de infiltración tumoral grasa del T3, con el test de Log Rank encontramos que existen diferencias estadísticamente muy significativas entre los grados de infiltración establecidos (Fig. 49).

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	20,252	2	,000

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de profundidad de la infiltración tumoral en la grasa mesocólica en los pT3.



	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
<5mm	329	318	302	279	236	200	170	141	104	80	64
5-10mm	138	127	120	110	82	68	49	39	32	22	15
>10mm	27	25	21	17	12	9	8	8	3	3	0

Figura 49: Curva de supervivencia Kaplan-Meier de la supervivencia específica por cáncer (SEC) relacionada con la profundidad de la infiltración tumoral de la grasa en el T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

En el análisis multivariante, tras introducir los factores de confusión, se obtienen como significativas las siguientes variables: la profundidad de la infiltración tumoral en el T3 ($p=0.032$), la N y el origen de la cirugía. En cuanto al HR (*Hazard ratio*) para la infiltración tumoral se observa que los pacientes con una infiltración tumoral de entre 5-10mm y mayor de 10mm tienen respectivamente

un 0.422 y un 0.654 más de posibilidades de exitus por cáncer. También los pacientes pN1 y pN2 tienen respectivamente un 0.206 y un 0.553 más de posibilidades de exitus por cáncer respecto a los pacientes pN0. Por último, los pacientes operados de urgencia tienen 627 posibilidades más de tener exitus por cáncer respecto a los que se operaron de manera programada. La tasa actuarial a 5 años para la supervivencia específica por cáncer es del 73%.

SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA POR CÁNCER. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.						
Variables	n (%)	HR	95% IC para HR		p-valor *	Tasa actuarial 5 años
			Inferior	Superior		
Edad		-	-	-	-	-
Sexo	Hombre 271 (51.9)	-	-	-	-	-
	Mujer 251 (48.1)	-	-	-		-
Profundidad de infiltración tumoral en el T3	<5mm 329 (38.9)	1	-	-	0.032	78
	5-10mm 138 (35.9)	0.422	0.205	0.868		69
	>10mm 27 (16.9)	0.654	0.316	1.354		49
N	pN0 324 (62.1)	1	-	-	<0.0001	84
	pN1 139 (26.6)	0.206	0.108	0.395		59
	pN2 59 (11.3)	0.553	0.318	0.963		47
Grado de diferenciación	Bien 107 (20.5)	1	-	-	0.452	81
	Moderado 328 (62.8)	1.479	0.184	11.898		73
	Pobre 84 (16.1)	1.472	0.193	11.216		65
	Indif 3 (0.6)	2.190	0.281	17.099		50
Tipo histológico	Normal 427 (81.8)	-	-	-	-	-
	Rasgos M 48 (9.2)	-	-	-		-
	Mucinoso 27 (5.2)	-	-	-		-
	A. sello 7 (1.3)	-	-	-		-
Invasión linfática	143 (27.4)	1.173	0.720	1.911	0.523	67
Invasión vascular	158 (30.3)	1.764	0.990	3.143	0.054	63
Invasión perineural	122 (23.3)	0.826	0.455	1.501	0.530	65

Perforación tumoral	No 496 (95)	-	-	-	-	-
	Espontáneo 24 (4.6)	-	-	-		-
	Iatrogénica 2 (0.4)	-	-	-		-
Origen cirugía	Programada 399 (76.4)	1	-	-	0.047	77
	Urgente 123 (23.6)	627	0.395	0.993		61
Tratamiento adyuvante	209 (40)	0.800	0.495	1.293	0.362	69

Tabla 24: Análisis multivariante con regresión de Cox de la supervivencia específica por cáncer (SEC) y variables asociadas como el grado de infiltración tumoral del T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

4.5.5 RECIDIVA LOCAL:

El análisis univariante sobre la recidiva local demuestra que existe una significación estadística muy significativa con la profundidad de la infiltración tumoral en la grasa del T3 ($p=0.001$), la N y el grado de diferenciación tumoral.

RECIDIVA LOCAL. ANÁLISIS UNIVARIANTE			
Variables	n (%)	Recidiva Local. n (%)	p-valor
Edad		-	0.953
Sexo	Hombre 271 (51.9)	14 (2.7)	0.501
	Mujer 251 (48.1)	17 (3.3)	
Profundidad de infiltración tumoral en el T3	<5mm 329(38.9)	11 (2.2)	0.001
	5-10mm 138 (35.9)	15 (3)	
	>10mm 27 (16.9)	4 (0.8)	
N	pN0 324 (62.1)	12 (2.3)	0.011
	pN1 139 (26.6)	13 (2.5)	
	pN2 59 (11.3)	6 (1.1)	

Grado de diferenciación	Bien	107 (20.5)	23 (3.3)	0.007
	Moderado	328 (62.8)	69 (13.2)	
	Pobre	84 (16.1)	30 (5.7)	
	Indif	3 (0.6)	1 (0.2)	
Tipo histológico	Convencional	427 (81.8)	23 (4.4)	0.056
	Rasgos M	48 (9.2)	4 (0.8)	
	Mucinoso	27 (5.2)	1 (0.2)	
	A. sello	7 (1.3)	2 (0.4)	
Invasión linfática		143 (27.4)	12 (2.3)	0.096
Invasión vascular		158 (30.3)	11 (2.1)	0.350
Invasión perineural		122 (23.3)	9 (1.7)	0.355
Perforación tumoral	No	496 (95)	27 (5.3)	0.084
	Espontáneo	24 (4.6)	4 (0.8)	
	Iatrogénica	2 (0.4)		
Origen cirugía	Programada	399 (76.4)	20 (3.8)	0.072
	Urgente	123 (23.6)	11 (2.1)	
Tratamiento adyuvante		209 (40)	15(2.9)	0.321

Tabla 25: Análisis univariante con regresión de Cox de la recidiva local y variables asociadas como el grado de infiltración tumoral del T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

La recidiva local resulta significativa para la profundidad de la infiltración tumoral en la grasa del T3 al ser contrastada con el test Log Rank ($p < 0,05$). En la gráfica puede observarse que los pacientes que mejor pronóstico tienen son los que presentan una menor infiltración tumoral de la grasa (<5 mm) y el peor pronóstico lo presentan los pacientes con una infiltración tumoral de la grasa mayor a 10 mm (Fig.50).

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	15,376	2	,000

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de profundidad de la infiltración tumoral en la grasa mesocólica del pT3.

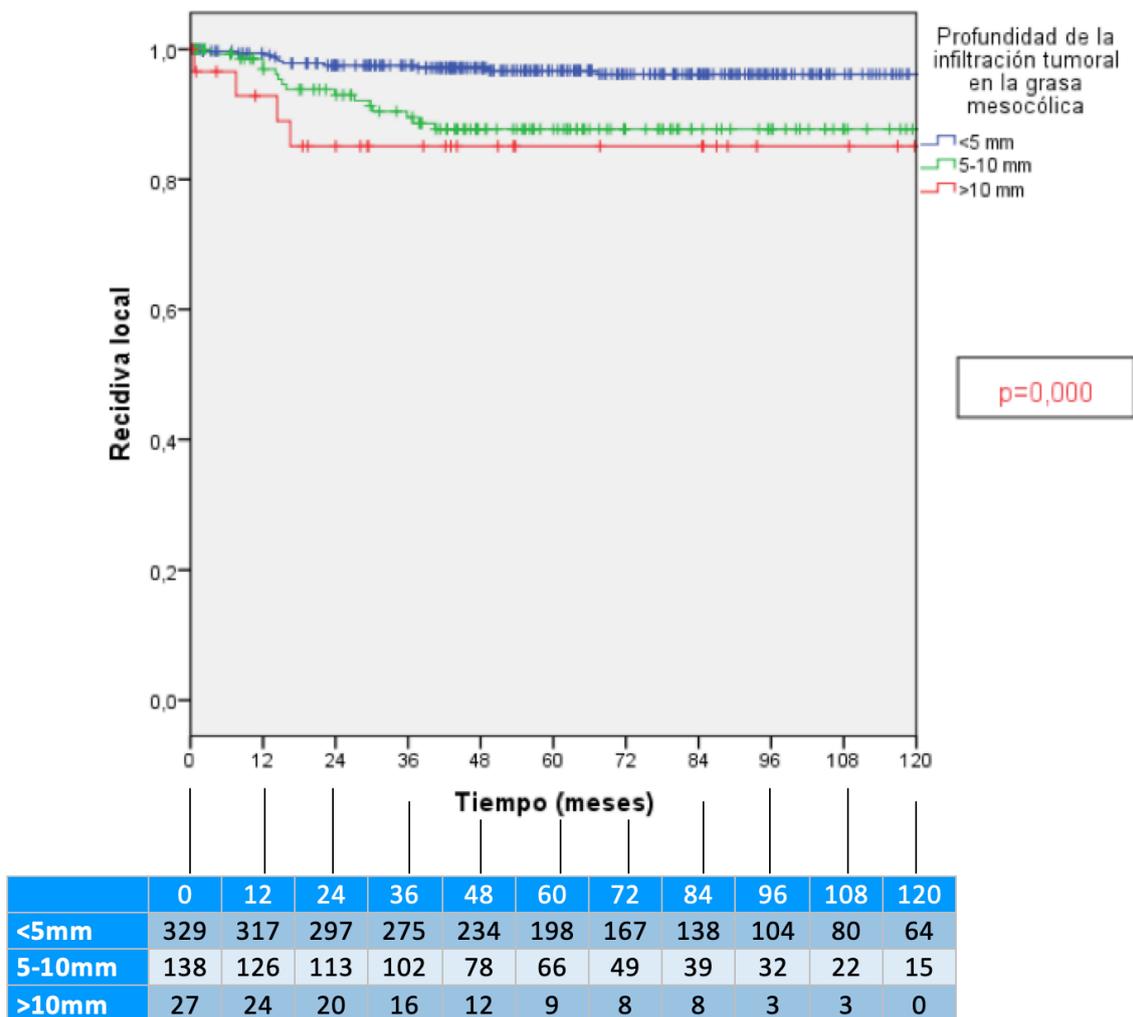


Figura 50: Curva de supervivencia Kaplan-Meier de la recidiva local relacionada con la profundidad de la infiltración tumoral de la grasa en el T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

El análisis multivariante con la regresión de Cox demuestra que la profundidad de la infiltración tumoral en la grasa del T3 y la perforación tumoral son estadísticamente significativas ($p < 0.05$). En cuanto a la profundidad de la infiltración tumoral en el T3 el HR (*Hazard ratio*) indica que cuando la distancia de infiltración tumoral de los pacientes es de 5-10 mm y mayor de 10 mm existe un 0,265 y un 0,743 respectivamente más de probabilidades de presentar recidiva local respecto a los pacientes que tienen menos de 5 mm de infiltración tumoral del mesocolon. El HR para la perforación tumoral indica que cuando la perforación es espontánea hay 1378 veces más posibilidades de presentar recidiva local que

cuando no hay perforación, y que cuando la perforación es iatrogénica las posibilidades de presentar recidiva local son 9366 veces más que cuando no hay perforación. La tasa actuarial a 5 años para la recidiva local en los pT3 es del 5,9%.

RECIDIVA LOCAL. ANÁLISIS MULTIVARIANTE						
Variables	n (%)	HR	95% IC para HR		p-valor *	Tasa actuarial 5 años
			Inferior	Superior		
Edad		-	-	-	-	-
Sexo	Hombre 271 (51.9)	-	-	-	-	-
	Mujer 251 (48.1)	-	-	-		-
Profundidad de infiltración tumoral en el T3	<5mm 329 (38.9)	1	-	-	0.038	4
	5-10mm 138 (35.9)	0.265	0.069	1.017		12
	>10mm 27 (16.9)	0.743	0.217	2.547		14
N	pN0 324 (62.1)	1	-	-	0.153	5
	pN1 139 (26.6)	0.323	0.093	1.123		11
	pN2 59 (11.3)	0.713	0.242	2.104		11
Grado de diferenciación	Bien 107 (20.5)	1	-	-	0.214	5
	Moderado 328 (62.8)	3116.814	0.000	4.074E+060		5
	Pobre 84 (16.1)	2870.419	0.000	3.741E+060		18
	Indif 3 (0.6)	7568.878	0.000	9.886E+060		0
Tipo histológico	Convencional 427 (81.8)	1	-	-	0.686	6
	Rasgos M 48 (9.2)	0.477	0.092	2.467		9
	Mucinoso 27 (5.2)	0.737	0.109	5.008		3
	A. sello 7 (1.3)	0.326	0.026	4.101		30
Invasión linfática	143 (27.4)	0.554	0.237	1.295	0.173	10
Invasión vascular	158 (30.3)	0.741	0.272	2.019	0.558	9
Invasión perineural	122 (23.3)	0.787	0.267	2.321	0.664	9
Perforación	No 496 (95)	1	-	-	0.007	6

tumoral	Espontáneo 24 (4.6)	1378.613	0.000	2.571E+099	0.389	18
	Iatrogénica 2 (0.4)	9366.238	0.000	1.749E+100		0
Origen cirugía	Programada 399 (76.4)	1	-	-	0.389	6
	Urgente 123 (23.6)	0.704	0.317	1.565		11
Tratamiento adyuvante 209 (40)		-	-	-	-	-

Tabla 26: Análisis multivariante con regresión de Cox de la recidiva local y variables asociadas como el grado de infiltración tumoral del T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

4.5.6 CARCINOMATOSIS PERITONEAL:

El análisis univariante efectuado con la regresión de Cox (Tabla 27) indica que las variables relacionadas con la recidiva por carcinomatosis son la profundidad de la infiltración tumoral en el T3 ($p = 0.025$), la N, el grado de diferenciación tumoral, la infiltración linfática y la infiltración vascular.

CARCINOMATOSIS. ANÁLISIS UNIVARIANTE			
Variables	n (%)	Recidiva CARCINOMATOSIS. n (%)	p-valor
Edad		-	0.410
Sexo	Hombre 271 (51.9)	6 (1.1)	0.726
	Mujer 251 (48.1)	7 (1.3)	
Profundidad de infiltración tumoral en el T3	<5mm 329(38.9)	4 (0.8)	0.025
	5-10mm 138 (35.9)	7 (1.4)	
	>10mm 27 (16.9)	2 (0.4)	
N	pN0 324 (62.1)	3 (0.6)	0.011
	pN1 139 (26.6)	6 (1.1)	
	pN2 59 (11.3)	4 (0.8)	
Grado de	Bien 107 (20.5)	23 (3.3)	0.043

diferenciación	Moderado	328 (62.8)	69 (13.2)	
	Pobre	84 (16.1)	30 (5.7)	
	Indif	3 (0.6)	1 (0.2)	
Tipo histológico	Convencional	427 (81.8)	9 (1.7)	0.460
	Rasgos M	48 (9.2)	3 (0.6)	
	Mucinoso	27 (5.2)	0 (0)	
	A. sello	7 (1.3)	0 (0)	
Invasión linfática		143 (27.4)	7 (1.3)	0.027
Invasión vascular		158 (30.3)	8 (1.5)	0.011
Invasión perineural		122 (23.3)	5 (1.0)	0.164
Perforación tumoral	No	496 (95)	12 (2.3)	0.848
	Espontáneo	24 (4.6)	1 (0.2)	
	Iatrogénica	2 (0.4)		
Origen cirugía	Programada	399 (76.4)	9 (1.7)	0.432
	Urgente	123 (23.6)	4 (0.8)	
Tratamiento adyuvante		209 (40)	7(1.3)	0.310

Tabla 27: Análisis univariante con regresión de Cox de la carcinomatosis y variables asociadas como el grado de infiltración tumoral del T3 (<5mm, 5-10mm, >10mm).

El análisis actuarial de la recidiva por carcinomatosis y la profundidad de la infiltración grasa en el T3, con el test Log Rank, indica que existen diferencias estadísticamente significativas según el grado de infiltración tumoral ($p > 0.05$) (Fig. 51).

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	9,224	2	,010

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de profundidad de la infiltración tumoral en la grasa mesocólica de el pT3.

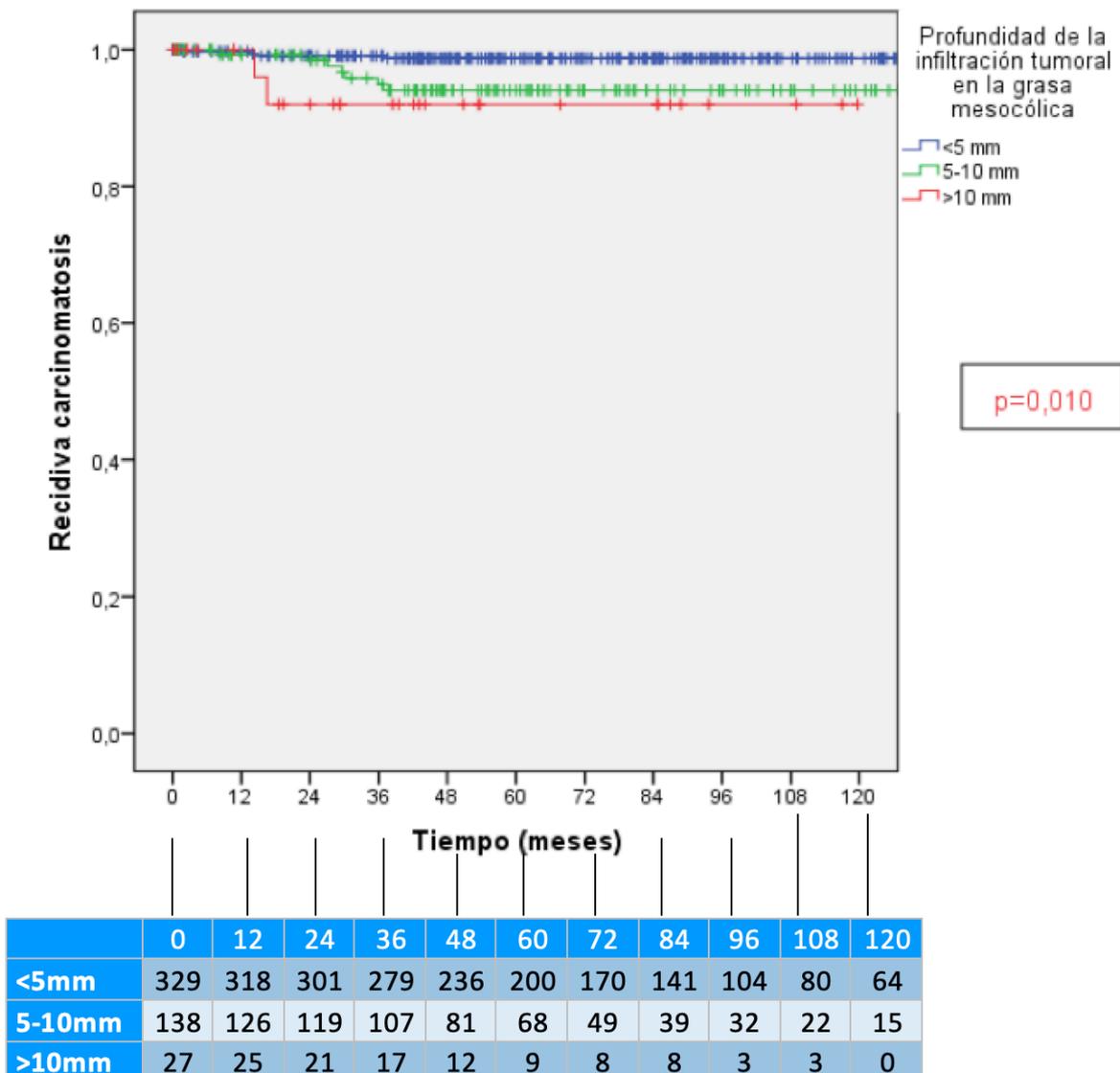


Figura 51: Curva de supervivencia Kaplan-Meier de la carcinomatosis relacionada con la profundidad de la infiltración tumoral de la grasa en el T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

El análisis multivariante con regresión de Cox para la carcinomatosis, introducidos los factores de confusión, determina que solamente la profundidad de la infiltración grasa en el T3 tiene significación estadística ($p=0.039$). El HR (*Hazard ratio*) de la infiltración tumoral del pT3 nos indica que los pacientes que tienen una profundidad de infiltración tumoral del mesocolon de entre 5 y 10 mm

y mayor a 10 mm tienen respectivamente 0.100 y 0.476 más posibilidades de presentar recidiva por carcinomatosis en relación a los que tienen una infiltración menor a 5 mm. La tasa actuarial a 5 años para la carcinomatosis es del 2,5% (Tabla 28).

CARCINOMATOSIS. ANÁLISIS MULTIVARIANTE						
Variables	n (%)	HR	95% IC para HR		p-valor *	Tasa actuarial 5 años
			Inferior	Superior		
Edad		-	-	-	-	-
Sexo	Hombre 271 (51.9)	-	-	-	-	-
	Mujer 251 (48.1)	-	-	-		-
Profundidad de infiltración tumoral en el T3	<5mm 329 (38.9)	1	-	-	0.039	1
	5-10mm 138 (35.9)	0.100	0.014	0.723		6
	>10mm 27 (16.9)	0.476	0.086	2.651		8
N	pN0 324 (62.1)	1	-	-	0.068	1
	pN1 139 (26.6)	0.112	0.017	1.592		5
	pN2 59 (11.3)	0.370	0.086	1.588		8
Grado de diferenciación	Bien 107 (20.5)	1	-	-	0.530	2
	Moderado 328 (62.8)	4440.050	0.000	1.029E+118		2
	Pobre 84 (16.1)	2543.969	0.000	5.882E+117		9
	Indif 3 (0.6)	6773.384	0.000	1.567E+118		0
Tipo histológico	Normal (81.8) 427	1	-	-	0.434	2
	Rasgos M 48 (9.2)	2529.920	0.000	1.015E+068		7
	Mucinoso 27 (5.2)	8418.131	0.000	3.394+068		0
	A. sello 7 (1.3)	0.436	0.082	1.000+070		0
Invasión linfática	143 (27.4)	0.420	0.111	1.588	0.201	6
Invasión vascular	158 (30.3)	2.175	0.495	9.559	0.304	6
Invasión perineural	122 (23.3)	0.379	0.084	1.717	0.208	5

Perforación tumoral	No 496 (95)	-	-	-	-	-
	Espontáneo 24 (4.6)	-	-	-		-
	Iatrogénica 2 (0.4)	-	-	-		-
Origen cirugía	Programada 399 (76.4)	-	-	-	-	-
	Urgente 123 (23.6)	-	-	-		-
Tratamiento adyuvante	209 (40)	0.315	0.070	1.413	0.131	4

Tabla 28: Análisis multivariante con regresión de Cox de la carcinomatosis y variables asociadas como el grado de infiltración tumoral del T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

4.5.7 RECIDIVA SISTÉMICA:

El análisis univariante realizado con la regresión de Cox (Tabla 29) para la recidiva sistémica indica que la profundidad de la infiltración tumoral de la grasa en el T3 ($p= 0.001$), la N, el tipo histológico, los tres tipos de infiltración (linfática, vascular y perineural) así como el origen de la cirugía y recibir tratamiento adyuvante son estadísticamente significativas para este resultado oncológico ($p < 0.05$).

RECIDIVA SISTÉMICA. ANÁLISIS UNIVARIANTE			
Variables	n (%)	Recidiva Sistémica. n (%)	p-valor
Edad		-	0.506
Sexo	Mujer 251 (48.1)	35 (6.7)	0.079
	Hombre 271 (51.9)	51 (9.8)	
Profundidad de infiltración tumoral en el T3	<5mm 329 (38.9)	40 (8.1)	0.001
	5-10mm 138 (35.9)	32 (6.5)	
	>10mm 27 (16.9)	7 (1.4)	
N	pN0 324 (62.1)	29 (5.6)	<0.0001
	pN1 139 (26.6)	36 (6.9)	

	pN2	59 (11.3)	21 (4)	
Grado de diferenciación	Bien	107 (20.5)	23 (3.3)	0.186
	Moderado	328 (62.8)	69 (13.2)	
	Pobre	84 (16.1)	30 (5.7)	
	Indi	3 (0.6)	1 (0.2)	
Tipo histológico	Convencional	427 (81.8)	72 (13.9)	0.257
	Rasgos M	48 (9.2)	10 (1.9)	
	Mucinoso	27 (5.2)	2 (0.4)	
	A. sello	7 (1.3)	1 (0.2)	
Invasión linfática		143 (27.4)	33 (6.3)	0.013
Invasión vascular		158 (30.3)	40 (7.7)	<0.0001
Invasión perineural		122 (23.3)	27 (5.2)	0.054
Perforación tumoral	No	496 (95)	84 (16.1)	0.443
	Espontáneo	24 (4.6)	2 (0.4)	
	Iatrogénica	2 (0.4)		
Origen cirugía	Programada	399 (76.4)	57 (10.9)	0.015
	Urgente	123 (23.6)	29 (5.6)	
Tratamiento adyuvante		209 (40)	49(9.4)	<0.0001

Tabla 29: Análisis univariante con regresión de Cox de la recidiva sistémica y variables asociadas como el grado de infiltración tumoral del T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

El análisis de supervivencia efectuado con Kaplan-Meier y el test Log-Rank para la recidiva sistémica con respecto al grado de infiltración tumoral de la grasa en el T3, determina que es estadísticamente significativa ($p < 0,05$). En la gráfica se aprecia que los pacientes con una menor infiltración tumoral (<5 mm) siguen una mejor evolución y presentan, por tanto, un mejor pronóstico dado que tienen recidiva sistémica de una forma más tardía con respecto a los grupos con mayor infiltración tumoral. Así pues, el peor pronóstico lo tienen los pacientes con infiltración tumoral de la grasa del mesocolon mayores de 10 mm pues presentan recidiva sistémica con mayor rapidez ($p=0.001$).

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	15,194	2	,001

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de profundidad de la infiltración tumoral en la grasa mesocólica de el pT3.

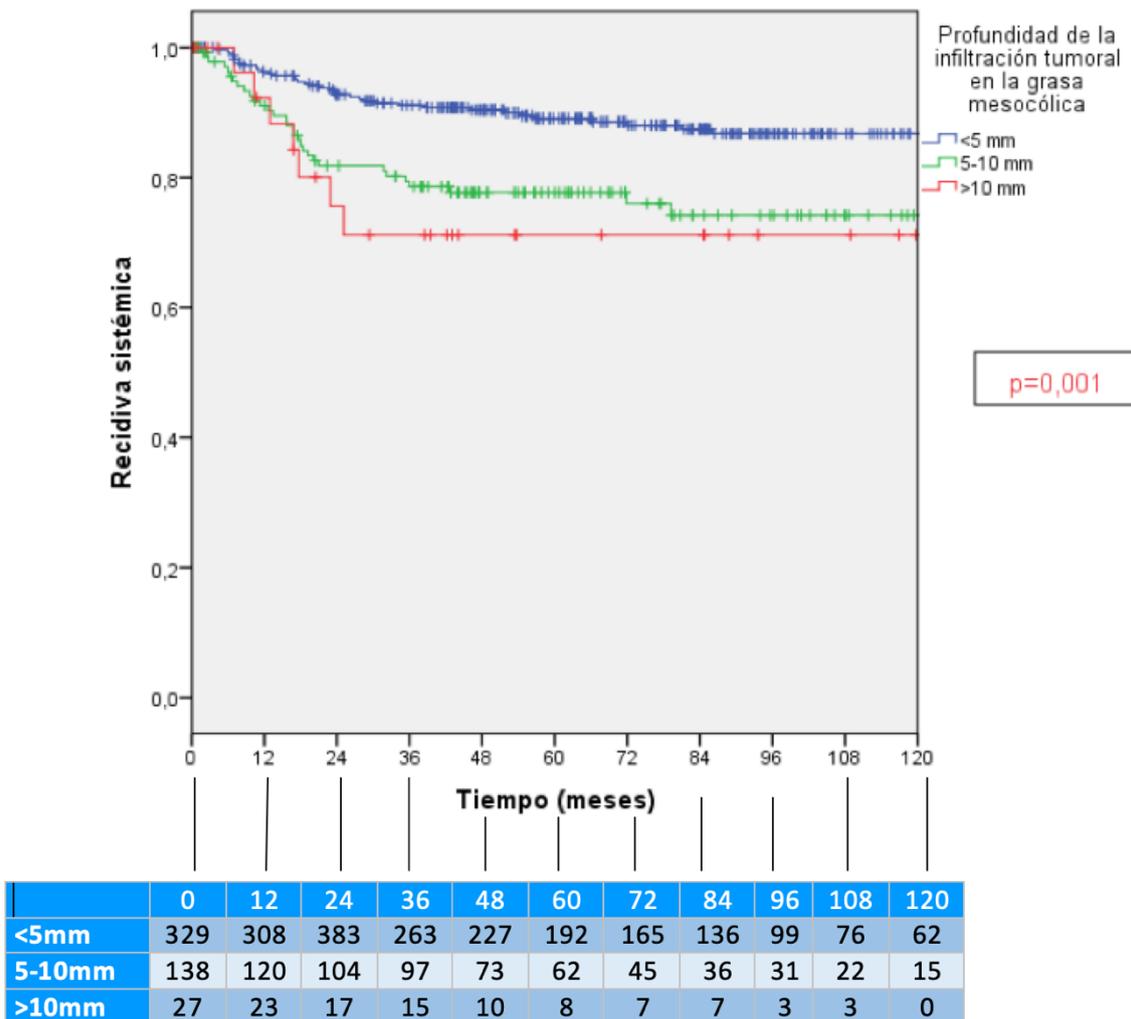


Figura 52: Curva de supervivencia Kaplan-Meier de la recidiva sistémica relacionada con la profundidad de la infiltración tumoral de la grasa en el T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

El análisis multivariante realizado con la regresión de Cox (tabla 30) establece que, introduciendo los factores de confusión, existe significación estadística ($p < 0.05$) para la profundidad de la infiltración tumoral de la grasa mesocólica en el T3 ($p = 0.049$), la N y el origen de la cirugía. El HR para la

profundidad de la infiltración indica que los pacientes con infiltración tumoral de la grasa de entre 5-10 mm y mayores a 10 mm tienen respectivamente 0.560 y 1.011 más posibilidades de presentar recidiva sistémica con respecto a los pacientes con una infiltración tumoral del mesocolon menor a 5 mm. También se observa que los pacientes de los grupos pN1 y pN2 tienen respectivamente 0.206 y 0.553 más posibilidades de recidiva sistémica con respecto a los pacientes pN0. Además, los resultados indican que los pacientes operados de urgencia tienen un 0.651 más de posibilidades de presentar recidiva sistémica. La tasa actuarial a 5 años para la recidiva sistémica es del 17%.

RECIDIVA SISTÉMICA. ANÁLISIS MULTIVARIANTE						
Variables	n (%)	HR	95% IC para HR		p-valor *	Tasa actuarial 5 años
			Inferior	Superior		
Edad		-	-	-	-	-
Sexo	Hombre 271 (51.9)	1	-	-	0.068	26
	Mujer 251 (48.1)	1.542	0.969	2.454		18
Profundidad de infiltración tumoral en el T3	<5mm 329 (38.9)	1	-	-	0.049	17
	5-10mm 138 (35.9)	0.560	0.236	1.326		29
	>10mm 27 (16.9)	1.011	0.428	2.388		29
N	pN0 324 (62.1)	1	-	-	<0.0001	13
	pN1 139 (26.6)	0.206	0.108	0.395		32
	pN2 59 (11.3)	0.553	0.318	0.963		48
Grado de diferenciación	Bien 107 (20.5)	1	-	-	0.968	13
	Moderado 328 (62.8)	0.737	0.090	6.041		23
	Pobre 84 (16.1)	0.746	0.096	5.811		26
	Indif 3 (0.6)	0.843	0.105	6.799		50
Tipo histológico	Convencional 427 (81.8)	-	-	-	-	-
	Rasgos M 48 (9.2)	-	-	-		-
	Mucinoso 27 (5.2)	-	-	-		-

	A. sello	7 (1.3)	-	-	-	-	-
Invasión linfática		143 (27.4)	0.928	0.553	1.555	0.776	32
Invasión vascular		158 (30.3)	1.738	0.958	3.150	0.069	30
Invasión perineural		122 (23.3)	0.791	0.430	1.455	0.451	24
Perforación tumoral	No	496 (95)	-	-	-	-	-
	Espontáneo	24 (4.6)	-	-	-		-
	Iatrogénica	2 (0.4)	-	-	-		-
Origen cirugía	Programada	399 (76.4)	1	-	-	0.086	19
	Urgente	123 (23.6)	0.651	0.399	1.063		31
Tratamiento adyuvante		209 (40)	1.199	0.722	1.989	0.483	29

Tabla 30: Análisis multivariante con regresión de Cox de la recidiva sistémica y variables asociadas como el grado de infiltración tumoral del T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

5. DISCUSIÓN

Discutir (Del lat. discutĕre; -dis 'separación', -quere 'sacudir')

“Sacudir algo para separarlo”

“Examinar atenta y particularmente una materia”

El presente estudio observacional es un análisis retrospectivo con seguimiento prospectivo de una amplia serie de pacientes con cáncer de colon avanzado sin afectación sistémica de la enfermedad (pT3 y pT4a M0) a los que se les ha realizado el tratamiento quirúrgico con intención curativa, en un Hospital terciario con un grupo multidisciplinar especializado en cáncer colorrectal. De igual manera, se ha realizado un amplio seguimiento oncológico de los pacientes.

Se trata de una serie de pacientes con cáncer de colon localmente avanzado que muestra una tasa actuarial de RL a los 5 años del 7,3% y de carcinomatosis del 3,4% para el total de la muestra analizada de pT3 y pT4a M0. Analizando de manera independiente los grupos de pacientes sólo para el grupo de pT3 la tasa de RL es del 5,9% y la de carcinomatosis del 2,5%, en cambio, para el grupo pT4a la tasa de RL es del 12,3% y la de carcinomatosis del 6,8%.

Así mismo, la tasa actuarial de recidiva sistémica a los 5 años fue del 17% para el total de la muestra (pT3 y pT4a M0), y analizando de manera independiente los grupos, la RS fue del 16% para los pT3, y del 22% para los pT4a. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) en el presente estudio fue del 76,5% y la supervivencia global (SG) de los pacientes fue del 64,4%, cifras similares a las descritas en la literatura para cáncer de colon estadio II y III (O'Connell *et al.*, 2004; Gill *et al.*, 2004; Ju *et al.*, 2007).

El desarrollo de una recidiva local depende esencialmente de dos factores, por un lado, de la biología tumoral y por otro de la calidad de la resección quirúrgica. Las tasas de recidiva local en la cirugía curativa del cáncer de colon varían ampliamente entre tasas del 2,4% (Biondo *et al.*, 2005) y del 18% (Staib *et al.*, 2002). En el presente estudio se analizan los resultados oncológicos de un subgrupo de pacientes con cáncer de colon localmente avanzado (sólo tumores pT3 y pT4) de alto riesgo de recidiva local y con cirugías realizadas tanto electivas como urgentes. Pero a pesar de ello las cifras de RL son muy inferiores a otras series que incluyen tumores con mejor pronóstico (T1 y T2) (Read *et al.*, 2002 y Yun *et al.*, 2008) o no incluyen la cirugía de urgencia (Harris *et al.*, 2002, Read *et al.*, 2002; Staib *et al.*, 2002; Manfredi *et al.*, 2006).

Como se ha señalado, en el presente estudio la tasa de RL es del 7,3% y la de carcinomatosis del 3,4% (muestra de pT3 y pT4a M0), siendo nuestros resultados comparables a los publicados por Hohenberger *et al.* que publica tasas de recidiva local del 6,5% que descienden hasta el 3,6% cuando se implanta la resección completa del mesocolon (5,2% RL para los T3 y 10,7% RL para los T4 a los 5 años de supervivencia) (Hohenberger *et al.*, 2009), y este hecho reafirma la importancia de la calidad de la cirugía realizada por cirujanos individuales con formación adecuada en cirugía colorrectal.

El presente estudio aborda en profundidad sus dos objetivos más importantes que son la valoración del impacto pronóstico de la subdivisión del estadio pT3 y las implicaciones pronósticas de los distintos grados de afectación de la serosa peritoneal según los grados de Shepherd (Shepherd, Baxter & Love, 1997).

5.1 HETEROGENEIDAD DEL T3:

La categoría actual de pT3 en el TNM incluye adenocarcinomas que invaden a través de la muscular propia en la subserosa o en tejidos pericólicos o perirrectales no peritonealizados que no invaden directamente otros órganos o estructuras ni perforan el peritoneo visceral. La heterogeneidad pronóstica de pacientes con carcinoma rectal pT3 ha sido señalada y discutida en diversos estudios (Cawthorn *et al.*, 1990; Willett *et al.*, 1999, Merkel *et al.*, 2001a; Bori *et al.*, 2009; Miyoshi *et al.*, 2006; Compton, 2006).

El presente estudio confirma, en una amplia muestra, la implicación pronóstica de la extensión de infiltración tumoral en los pacientes con tumores de colon pT3M0. El análisis multivariante demuestra que es un factor de riesgo independiente para recidiva local ($p=0,0001$, OR 1,10 por mm), carcinomatosis peritoneal ($p=0,010$, OR 1,10 por mm), recidiva sistémica ($p<0,001$), peor supervivencia libre de enfermedad (SLE) ($p<0,0001$, OR 1,10 por mm) y peor supervivencia global (SG) ($p=0,004$ OR 1,06 por mm). El valor en milímetros de la

infiltración del tumor en la grasa mesocólica que mejor predijo la recidiva local, la recidiva sistémica y la mortalidad fue de 5 mm.

Por tanto, según los resultados del presente estudio, en el cáncer de colon pT3M0, la profundidad de la penetración del tumor en la grasa del mesocolon, puede estratificar el riesgo de recidiva local, carcinomatosis, recidiva sistémica y determinar una peor supervivencia. Por ello, debería ser uno de los factores a tener en cuenta a la hora de determinar el pronóstico oncológico en pacientes con adenocarcinoma de colon y podría ser un indicador muy útil para valorar el uso de terapia adyuvante. Recientemente en semejantes términos se expresa Glynne-Jones en un editorial, pero refiriéndose al cáncer de recto, ante las evidencias que existen acerca de la heterogeneidad de los tumores T3 de recto (Glynne-Jones 2018).

Los tumores pT3 son el grupo más numeroso de cáncer de colon intervenido quirúrgicamente, pero son heterogéneos en términos de pronóstico. La mayoría de los estudios sobre los adenocarcinomas pT3 y su heterogeneidad, han sido realizados en tumores pT3 del recto o de forma conjunta con los del colon (Merkel *et al.*, 2001a; Bori *et al.*, 2009; Miyoshi *et al.*, 2006).

La heterogeneidad pronóstica del adenocarcinoma pT3 en el cáncer de recto fue estudiada retrospectivamente por Merkel *et al.* en el año 2001. Subdividieron los datos de 853 pacientes del *Erlangen Registry for Colo-Rectal Carcinomas (ERCRC)* y de 600 pacientes del *Study Group for Colo-Rectal Carcinoma (SGCRC)*, pertenecientes a estadios I-III, tratados solo con cirugía radical. La categoría pT3 fue subdividida histopatológicamente de acuerdo con la invasión tumoral más allá de la muscular propia en: pT3a (hasta 5 mm) y pT3b (más de 5 mm). En este estudio, en la serie del ERCRC realizada con implantación progresiva de la cirugía de ETM, la tasa de RL fue del 10.4% para el grupo pT3a y 26.3% para el pT3b, con diferencias muy significativas. Asimismo, la diferencia en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) (85.4% para pT3a y 54.1 % para pT3b) también era estadísticamente muy significativa con independencia de la afectación ganglionar. Además constataron que la supervivencia en los subgrupos pT3a y pT2 con ganglios negativos era muy semejante (91.2% vs. 93.6%,

respectivamente) y también en los mismos subgrupos cuando los ganglios estaban afectados (pT3a: 77.8% y pT2: 82.8%). Por otro lado, el análisis de la serie SGCRC, realizada con cirugía denominada convencional, demostró que las cifras de RL eran muy elevadas en ambos subgrupos y al compararlas no existían diferencias estadísticamente significativas (pT3a: 25.5% vs pT3b: 33.1% respectivamente). Por ello, en base a los resultados obtenidos en la serie del ERCRC propusieron una clasificación extendida de pT (pT1, pT2, pT3a, pT3b, pT4), acorde con las orientaciones la UICC respecto a la posible subdivisión del TNM para la investigación, que permitiría mejorar la predicción pronóstica e identificar un subgrupo del estadio II (pT3a pN0) en el que podría obviarse el tratamiento adyuvante (Merkel *et al.*, 2001a). En este estudio se analizaron pacientes con cáncer de recto pT3 y se demostró que la profundidad de invasión del mesorrecto (PIM) (PIM >5 mm) era un factor de riesgo independiente para la recurrencia mostrando la falta de homogeneidad de la categoría pT3. Hay una diferencia significativa entre pT3a y pT3b (10,4% frente a 26,3%, P <0,0001). Esta diferencia se observa tanto en pacientes con ganglios linfáticos negativos como en pacientes con ganglios linfáticos positivos (Merkel *et al.*, 2001a).

En realidad, la profundidad de invasión más allá del límite exterior de la muscular propia es una variable continua, que debe transformarse en una escala ordinal para poder valorar de una manera más precisa la categoría pT3. Podemos observar como los autores que han realizado estudios sobre este tema, han utilizado diferentes puntos de corte en sus publicaciones para poder definir y clasificar esta variabilidad pronóstica existente en los tumores pT3.

Por ejemplo, en el estudio de Merkel citado anteriormente (cáncer de recto), se utilizó un punto de corte de 5 mm de invasión más allá del borde externo de la muscular propia para subdividir pT3 en pT3a y pT3b (Merkel *et al.*, 2001a). Igualmente en el Suplemento del UICC (*Union Internationale contre le cancer*) TNM de 2003 señala el mismo punto de corte (Wittekind C, Greene F, Hutter R.V.P, Sobin L.H, Henson D.E., 2003).

También Merkel *et al.*, en otra publicación sobre los factores de riesgo del cáncer de colon estadio II, analiza 305 pacientes del ERCRC con cáncer de colon exclusivamente pT3 y pT4 N0 M0, localizados a más de 16 cm del margen anal. En este estudio la subdivisión de la categoría de tumor patológico pT3 se realizó en base a mediciones histológicas (en mm) de la invasión tumoral máxima más allá del borde externo de la muscular propia. Inicialmente, las medidas se dividieron en tres categorías de la siguiente manera: ≤ 5 mm, (>5 mm a ≤ 15 mm), y >15 mm. Para este análisis, se combinaron pacientes con mediciones de invasión tumoral en las dos primeras categorías, y se dividieron a los pacientes finalmente en dos grupos de acuerdo con las mediciones de invasión tumoral: pT3 ≤ 15 mm (invasión hasta 15 mm) y pT3 >15 mm (invasión >15 mm). Tras el análisis, los autores determinan que la presentación de una cirugía urgente, la ubicación del tumor primario y la profundidad de la invasión fueron los principales factores de riesgo que determinan la metástasis a distancia metacrónicas y la supervivencia relacionada con la enfermedad en pacientes con carcinoma de colon en estadio II. Concluyendo que los pacientes en el grupo de alto riesgo (n= 63 pacientes; 20.7%) con cirugía urgente y / o dos factores de riesgo (pT3 > 15 mm / pT4, localización del tumor primario en el colon izquierdo) tenían un riesgo significativamente mayor de desarrollar metástasis a distancia (p=0.0002) y una menor tasa de supervivencia relacionada con la enfermedad (p=0.0003) en comparación con pacientes en el grupo de bajo riesgo (n= 242 pacientes; 79.3%) con no más de un factor de riesgo (Merkel *et al.*, 2001b).

Sin embargo, en la publicación de Merkel *et al.* en 2001 anteriormente citada, aunque también incluye sólo cáncer de colon y abarca tanto cirugías urgentes como programadas, tiene una menor muestra analizada de pacientes que esta tesis y abarca pacientes pT3 y pT4 M0 (n=305). Sin embargo, la muestra que se presenta en esta tesis, analiza la penetración de la infiltración tumoral en la grasa del mesocolon de 556 pacientes, exclusivamente en tumores pT3 M0. De igual forma, el estudio de Merkel *et al.* incluye pacientes sólo con ganglios negativos (pN0) en estadio II, mientras que en nuestro estudio incluimos pacientes también con infiltración linfática positiva (estadio II y estadio III). Finalmente en el presente estudio hemos realizando un análisis más específico y amplio de la

infiltración tumoral (en mm) del pT3, subdividiéndolo en tres categorías de infiltración (<5 mm, 5-10 mm y >10 mm) y analizando posteriormente la evolución oncológica de cada una de ellas, tanto para la recurrencia local como sistémica de la enfermedad, para la supervivencia y para la mortalidad.

Por otro lado, en el estudio publicado en Lancet por Cawthorn *et al.* en 1990 sobre el cáncer de recto, usaron 4 mm como punto de corte en el estudio histopatológico de medición del margen infiltración lateral del mesorrecto. La extensión de la infiltración tumoral más allá de la muscular propia (infiltración mesorrectal) se midió en muestras de 167 pacientes consecutivos. La supervivencia a 5 años fue significativamente mayor en pacientes con infiltración mesorrectal pequeña (4 mm o menos) que en aquellos con diseminación mesorrectal más extensa (55% vs 25%) (Cawthorn *et al.*, 1990).

Sin embargo, Willett *et al.* analizaron la influencia de la extensión de la invasión tumoral en la grasa mesorrectal de pacientes con cáncer de recto en estadio T3N0 sometidos a resección con intención curativa y ningún paciente recibió irradiación o quimioterapia neoadyuvante o adyuvante. Después de la cirugía, se evaluó el curso clínico de estos pacientes para el control local, las metástasis a distancia y la tasa de supervivencia. Éste autor construye tres subgrupos de profundidad de la invasión tumoral: <2 mm, 2-8 mm, y > 8 mm. La supervivencia libre de recurrencia en 113 pacientes con carcinoma rectal pT3 pN0 fue significativamente diferente: 87% vs, 57% vs. 36%, respectivamente (Willett *et al.*, 1999).

Otro enfoque para subdividir la categoría pT3 en el carcinoma rectal fue el utilizado por Krook *et al.* en 1991 (Krook *et al.*, 1991), en un estudio sobre el tratamiento adyuvante para el carcinoma rectal de alto riesgo. Distinguieron los T3 en tres categorías: el T3A: invasión microscópica a la grasa perirrectal, T3B: invasión evidente de la grasa perirrectal y el T3C: adherencia a órganos adyacentes. La profundidad de la invasión de la lesión primaria y el grado de afectación ganglionar fueron considerados como variables independientes determinantes de recidiva ($p=0,013$ y $p <0,0001$) respectivamente, para

metástasis a distancia, mientras que sólo la afectación ganglionar fue una variable pronóstica independiente para la recidiva local (Krook *et al.*, 1991).

Bori *et al.* en 2009, estudiaron 429 tumores pT3 colorrectales clasificados prospectivamente como tumores pT3a (invasión hasta un máximo de 5 mm más allá de la muscular propia) y tumores pT3b (invasión > 5 mm). Los tumores categorizados como pT3a, comparados con los pT3b, tuvieron tasas significativamente menores de afectación ganglionar, invasión venosa y metástasis a distancia. Se observaron diferencias significativas en estas variables pronósticas entre los cánceres pT3a y pT3b tanto para los carcinomas de colon como para los del recto. Tales diferencias no fueron obvias en otros 66 casos de carcinoma rectal que recibieron tratamiento neoadyuvante antes de la cirugía. El estudio concluye que los tumores pT3a se asocian con un mejor pronóstico y que esta subdivisión puede ser útil tanto en el pronóstico como en la planificación del tratamiento (Bori *et al.*, 2009).

Por otro lado, en el año 2012, Shin *et al.* estudiaron 291 pacientes con cáncer de recto ypT3 intervenidos con cirugía curativa. Sus resultados mostraron que la profundidad de invasión del mesorrecto fue un factor pronóstico significativo. En éste estudio concluyeron que la subclasificación según la profundidad de invasión del mesorrecto >5 mm, era un parámetro superior a la infiltración ganglionar (ypN) en la predicción de recidiva de la enfermedad en pacientes con cáncer de recto ypT3 (Shin *et al.*, 2012).

Recientemente, Ogura *et al.* estudia la importancia pronóstica de la profundidad de la invasión mesorrectal (PIM) en pacientes con cáncer rectal ypT3. Se evaluaron un total de 168 pacientes con pT3, de los cuales 93 recibieron tratamiento neoadyuvante preoperatorio y 75 se sometieron a cirugía sola. Los pacientes se subdividieron en dos grupos según la profundidad de la invasión mesorrectal (T3ab = PIM ≤5 mm y T3cd = PIM >5 mm). Los resultados oncológicos se compararon entre los grupos T3ab y T3cd y los grupos ypT3ab e ypT3cd (Ogura *et al.*, 2017).

Los hallazgos de este estudio señalan que la supervivencia libre de enfermedad fue significativamente diferente entre los grupos pT3ab y pT3cd, pero

no entre los grupos que habían recibido tratamiento neoadyuvante ypT3ab y ypT3cd. El análisis multivariante mostró que la profundidad de la invasión mesorrectal (PIM) fue un predictor independiente de recurrencia en pacientes con pT3 (Odds ratio = 2.980, con un intervalo de confianza del 95% 1.227-7.025; P = 0.0169). En este estudio concluyen que la profundidad de la invasión mesorrectal es un factor predictivo independiente para la recurrencia en pacientes con cáncer de recto que se sometieron a cirugía de manera directa, sin haber tenido tratamiento preoperatorio, pero no para los pacientes tratados con quimiorradioterapia preoperatoria ypT3 (Ogura *et al.*, 2017).

Hay que tener en cuenta que en este estudio de Ogura *et al.* se excluyeron los pacientes con margen circunferencial positivo para garantizar que la significación pronóstica de la profundidad de invasión mesorrectal (PIM) fuera más precisa y, por lo tanto, no hubo pacientes con margen circunferencial positivo en su estudio (Ogura *et al.*, 2017).

En la misma línea, el estudio MERCURY mostró que la cirugía sola tuvo un buen resultado en pacientes con cáncer de recto T3 con PIM ≤ 5 mm, definido por la RM de alta resolución (MERCURY Study Group, 2006).

Por último, Zinicola en una reciente revisión bibliográfica publicada en 2017, realiza una amplia búsqueda bibliográfica donde se evalúan todos los estudios publicados sobre la diseminación extramural de los tumores T3 y su relación con la supervivencia y recurrencia local. Señala que la categoría T3 de la clasificación TNM incluye más del 60% de todos los tumores rectales y abarca la mayor variedad que cualquier otra categoría T, y sorprende que las últimas ediciones 7^a y 8^a del manual de estadificación del cáncer del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) no dividan los tumores T3 en subgrupos que reflejen la variabilidad pronóstica de ésta categoría de adenocarcinomas de una manera más sensible. El principal objetivo del estudio fue revisar la literatura para evaluar la influencia del grado de extensión extramural del cáncer rectal T3 en la recurrencia local y la supervivencia. El autor, resalta la ausencia de consideración de este parámetro (heterogeneidad del T3) en las últimas ediciones del TNM e igualmente el propio autor manifiesta que "Un artículo escrito por los autores fue aceptado para su publicación pero fue retirado inmediatamente después de

enterarse de la publicación de la 4^a edición del Suplemento TNM de la Unión Internacional para el Control del Cáncer, de 2012, y por lo tanto no fue accesible por el sistema de búsqueda utilizado". Este artículo trataba de la subdivisión de la categoría T3, aunque ésta no estaba incluida en las directrices más recientes del AJCC y se declaró que era "completamente opcional" (Zinicola *et al.*, 2017).

Zinicola *et al.*, recopilan todos los estudios que habían investigado en cáncer de recto el grado de diseminación extramural de los T3 y su relación con la supervivencia y la recurrencia local. Se identificaron 22 estudios, de los cuales 12 evaluaron el grado de diseminación extramural histopatológica medida en milímetros (Figura 53). En 18 de los 22 estudios, el grado de diseminación extramural fue un factor pronóstico estadísticamente significativo para la supervivencia y la recidiva local (Zinicola *et al.*, 2017).

El análisis de los estudios indicó que la subdivisión de cáncer de recto de categoría T3 en dos subgrupos de diseminación extramural ≤ 5 mm o >5 mm presentó diferentes tasas de supervivencia y recurrencia local, aunque los datos fueron insuficientes para permitir la validación de cualquier subdivisión mayor. La extensión de la propagación extramural en T3 del cáncer rectal medido en milímetros es un poderoso factor pronóstico y una subdivisión del T3 en T3a y T3b: menor de, igual o mayor de 5 mm, parece dar la mayor discriminación de recurrencia local y supervivencia. Así mismo, la subdivisión preoperatoria T3 por RM tiene la misma sensibilidad que el examen histopatológico del espécimen resecado (Zinicola *et al.*, 2017).

Por tanto, dada la necesidad clínica de la clasificación previa al tratamiento de la categoría T3 para la planificación del tratamiento oncológico, la evidencia indica claramente que la subdivisión de la categoría T3 por RM debe considerarse formalmente como parte del sistema de estadificación TNM para el cáncer de recto.

Table 2 Studies reporting histologically measured extramural spread in millimetres and 5-year survival.

First author, reference	Type of study	No. of patients	Cut-off (mm)	Survival % below cut-off	Survival % above cut-off	P
Willett [18]	R	113	2 mm	92	62	< 0.05
Tokoro [19]	R	26	3 mm	90.9	32	0.023
Picon [20]	R	108		80	86	NS
Morris [21]	R	407		76	60	< 0.0001
Cawthorn [16]	R	167	4 mm	55	25	< 0.001
Kiyohito [22]	R	100		86.7	60.6	< 0.001
Katsumata [23]	R	39		72.4	30	< 0.0256
Akagi (2012) [24]	R	975		76	55	< 0.00001
Merkel [17]	R	853	5 mm	85.4	54.1	< 0.0001
Shin [25]	R	200		77.6	55.2	< 0.001
Pollheimer [26]	R	85		73	33	0.03
Morris [21]	R	407		54	74	< 0.0001
Miyoshi (2006) [5]	R	443	6 mm	77	50	< 0.01
Willett [18]	R	113	8 mm	73	45	< 0.05

R, retrospective.

Figura 53: Estudios retrospectivos sobre la subdivisión del T3 evaluados en la publicación de Zinicola *et al.* en 2017 (Zinicola *et al.*, 2017).

Finalmente hay que destacar que actualmente no existen estudios que acrediten y manifiesten de manera determinante la importancia que tiene de la heterogeneidad del T3 en el adenocarcinoma de colon y esto es un hecho que destaca el interés del presente estudio de esta tesis, ya que se ha realizado con cáncer de colon exclusivamente.

En éste momento, un punto de corte de 5 mm parece útil y factible para subdividir la categoría actual pT3 en dos subcategorías; pT3a y pT3b. La mayoría de los autores escogen los 5 mm como punto de corte y éste hecho es coincidente con los resultados del presente trabajo que hemos realizado.

Por lo tanto, la subdivisión propuesta en nuestro estudio de los pT3M0 es importante no solo para predecir la supervivencia, sino que también podría ayudar a diferenciar la variabilidad pronóstica que existe dentro de los adenocarcinomas pT3 de colon, así como la posibilidad de indicar un tratamiento adyuvante en estos pacientes con peor pronóstico.

Por el momento, en las guías de la práctica clínica ESMO (*ESMO: European Society for Medical Oncology*) para el cáncer de colon se recomienda administrar el tratamiento adyuvante sólo en los estadio 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)(Labianca *et al.*, 2010a).

Actualmente, la guía ESMO (*ESMO: European Society for Medical Oncology*) (Labianca *et al.*, 2010a) subdivide la categoría T3 del cáncer de recto, según la RM, y es un factor a tener en cuenta para la selección de la neoadyuvancia. Sin embargo, en estas guías no se establece esa subdivisión para el cáncer de colon T3 y por tanto es considerada como una única categoría.

Los resultados del presente estudio reflejan la variabilidad pronóstica del cáncer de colon pT3, para las recidivas locorregionales, las recidivas sistémicas, la supervivencia de la enfermedad y la mortalidad. Todo ello, podría apoyar y argumentar un cambio de estrategia en el tratamiento de estos pacientes así como su clasificación, ya que además representan por su frecuencia el mayor número de pacientes con adenocarcinoma de colon de la práctica clínica diaria.

5.2 EVALUACIÓN DEL T4 Y AFECTACIÓN SEROSA:

El presente estudio analiza la importancia pronóstica de la afectación de la serosa. El análisis univariante refleja la asociación estadísticamente significativa entre los distintos grados de la clasificación de Shepherd (Grado 1, 2, 3 y 4) con la recidiva sistémica ($p=0,001$), supervivencia global ($p=0,046$), la supervivencia libre de enfermedad ($p=0,0001$) y la supervivencia específica por cáncer (SEC) ($p=0,002$), pero no se encontró asociación significativa con la recidiva local ($p=0,209$) ni con la carcinomatosis($p=0,143$).

Sin embargo, al realizar el análisis multivariante, encontramos que los grados de Shepherd no resultaron ser un factor de riesgo independiente para la recidiva local, carcinomatosis, ni tampoco para la recidiva sistémica, supervivencia global ni para la supervivencia libre de enfermedad.

No es así en el estudio de Shepherd *et al.* que publica en 1997, donde obtiene resultados diferentes (Shepherd, Baxter & Love, 1997). Analizando posibles diferencias entre ambos estudios podemos observar que el estudio de Shepherd fue realizado con una muestra más pequeña y heterogénea que la del presente estudio y la mediana de seguimiento de los pacientes también fue menor. Shepherd *et al.* analizó 412 pacientes con cáncer de colon y en su muestra se incluyeron tanto cirugías curativas como las paliativas, así como pacientes M1 con enfermedad metastásica, (a diferencia del presente estudio donde sólo se han incluido las resecciones curativas y se han excluido los pacientes con enfermedad metastásica). La mediana de seguimiento del estudio de Shepherd *et al.* fue de 36 meses (mucho menor que en nuestro estudio cuya mediana es de 53 meses) y en su estudio refiere que los diferentes grados de afectación serosa (Grado 1, 2, 3 y 4) representan un factor pronóstico independiente de recidiva intraperitoneal, lo cual no es coincidente con nuestros resultados.

Así mismo, respecto a la aplicación de la clasificación de Shepherd hay que tener en cuenta la variabilidad de la interpretación subjetiva entre patólogos, lo que la hace poco reproducible y tal vez por ello los resultados distan de ser significativos. Así mismo, hay que reflejar también, el escaso muestreo de algunas de las piezas estudiadas, lo que limita en nuestro caso los resultados.

Actualmente se acepta que los tumores de colon con invasión de la capa serosa (T4a) tienen mayor riesgo para el desarrollo de carcinomatosis peritoneal (PC: *Peritoneal carcinomatosis*), secundaria a la exfoliación intraabdominal de células cancerígenas que invadieron todo el espesor pared de colon y su serosa. Este hecho se pone en evidencia en el presente estudio. Shepherd *et al.* (Shepherd, Baxter & Love, 1997) señalaron la importancia de la invasión a través de la serosa, con compromiso peritoneal como un factor de riesgo significativo para la recurrencia de la enfermedad intraperitoneal en el CCR. De manera coincidente con Shepherd, autores como Lennon *et al.* y Keshaba *et al.* apoyan este mismo concepto en sus estudios publicados en 2003 y 2007 respectivamente (Lennon *et al.*, 2003; Keshava *et al.*, 2007).

También en 1996 se publicaron los hallazgos de Newland *et al.* del Grupo australiano de estadificación clínico-patológica (ACPS: *Australian Clinico-*

pathological Staging System), que demostró un mal pronóstico en los pacientes con cáncer de recto con afectación libre de la superficie serosa (Newland *et al.*, 1994), así como el estudio de Park *et al.* en 1999, donde también mostró que la profundidad de la invasión de la pared intestinal es un factor de riesgo significativo para un peor pronóstico en cáncer de recto (Park *et al.*, 1999).

En la misma línea, Snaebjornsson *et al.* publica en 2014 (Snaebjornsson *et al.*, 2014) un estudio retrospectivo con 889 pacientes indicando que el 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 (Shepherd, Baxter & Love, 1997).

En el presente estudio es evidente que los tumores catalogados globalmente como pT4a por afectación de la serosa en sus distintas formas tienen peor pronóstico que los considerados como pT3, sin embargo la subdivisión según los grados de Shepherd no ha demostrado ser una variable pronóstica independiente.

Williams en 2002 señala que cuando se evalúan cuidadosamente, los factores independientes altamente predictivos de los resultados son: la perforación del tumor, la afectación peritoneal, la diseminación venosa y la afectación del margen quirúrgico; y propuso considerar la terapia intraperitoneal para los pacientes que presentaran estas características (Williams, 2002). La quimioterapia intraperitoneal hipertérmica 'adyuvante' (*HIPEC: Hyperthtermic Intraperitoneal Chemotherapy*) se plantea como una estrategia para reducir el riesgo de carcinomatosis peritoneal (*PC: Peritoneal carcinomatosis*) y aumentar la supervivencia en pacientes en estadio II y III T4a, aunque la literatura actual sobre este problema es escasa y muestra controversia.

En este sentido, Hompes *et al.* (Hompes *et al.*, 2012) publica un estudio clínico cuyo objetivo fue evaluar la carcinomatosis peritoneal y el beneficio potencial de HIPEC en los tumores de colon T4. Entre 2004 y 2007, se incluyeron 379 pacientes: 39 estadio I, 126 estadio II, 89 estadio III y 116 estadio IV enfermedad. La mediana de seguimiento fue de 34.8 meses. Las tasas de

supervivencia global a 3 y 5 años fueron del 68,4% y del 60,3%. El análisis de recidiva se restringió a estadios II-III T3 (N=154) y tumores T4 (N= 19), de los cuales 13.2% desarrollaron carcinomatosis peritoneal. El estudio concluye que el 50% de T4a y el 20% de T4b desarrollaron carcinomatosis peritoneal. El porcentaje de carcinomatosis peritoneal a 1 y 3 años fue significativamente menor para los T3 (4.5% y 9.3%) que para los tumores T4 (15.6% y 36.7%) (P = 0.008). Los autores concluyen que los tumores de colon T4a tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar carcinomatosis peritoneal y esto podría definir la posible oportunidad para que la HIPEC adyuvante evite la carcinomatosis peritoneal (Hompes *et al.*, 2012).

En el presente estudio la tasa de carcinomatosis peritoneal es del 3,4% para el total de la muestra (pT3: 1,9% y pT4a: 1,9%) y al analizar los grupos de manera independiente (ya que la muestra no es homogénea), en el total de pacientes pT3 la tasa de carcinomatosis sería del 2,5% y del 6,8% en los tumores pT4a, muy inferior a la señalada por estos autores. Además está claramente relacionada con la penetración de la grasa en mm y con la afectación de la serosa, pero no con los grados de Shepherd.

En resumen, en el presente estudio se demuestra que la profundidad de invasión del frente tumoral en la grasa mesocólica de los pacientes pT3M0, se presenta como factor de riesgo independiente en el análisis multivariante para recidiva local, carcinomatosis, recidiva sistémica, y determina peor supervivencia libre de enfermedad (SLE) y peor supervivencia global (SG). Por ello, la infiltración en mm en la grasa mesocólica debería de ser uno de los factores a tener en cuenta a la hora de determinar el pronóstico oncológico de los pacientes con cáncer de colon.

Así mismo, en el presente estudio se demuestra que en los tumores T4a existe una asociación entre la infiltración del peritoneo visceral, según la clasificación de Shepherd, y los resultados oncológicos referentes a la recidiva sistémica, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG), sin embargo dicha clasificación no supone ser un factor pronóstico

independiente para la recidiva local, carcinomatosis y supervivencia global ni específica.

6. CONCLUSIONES

Conclusión (Del lat. conclusio, -ōnis, y este del gr. ἐπίλογος)

“Decisión o consecuencia fruto del estudio y examen de una serie de datos”

“Fin y terminación de algo”

En el presente estudio se demuestra que:

1. La penetración del tumor en la grasa del mesocolon en milímetros (mm) permite subdividir los tumores pT3M0 y estratificar el riesgo de recurrencia y supervivencia. El punto de corte para esta subdivisión se establece en 5 mm de invasión tumoral.
2. En el cáncer de colon pT3M0 la penetración en milímetros (mm) del tumor en la grasa mesocólica, es un factor de riesgo independiente de recurrencia local, carcinomatosis, recurrencia sistémica y de mortalidad.
3. El cáncer de colon pT3M0 la infiltración en la grasa mayor a 5 mm implica mayor probabilidad de recidiva local, carcinomatosis, recidiva sistémica, así como una menor supervivencia global y específica.
4. El grado pT4a es una variable independiente de mal pronóstico para la recidiva local, carcinomatosis y la supervivencia específica por cáncer.
5. El grado de afectación tumoral de la serosa según la clasificación de Shepherd (Shepherd, Baxter & Love, 1997) se asocia a un peor pronóstico. Los grados 3 y grado 4 de la clasificación de Shepherd presentan una menor supervivencia (SG y SLE), mayor mortalidad por cáncer (SEC) y un mayor desarrollo de recidiva sistémica; sin embargo, no es una variable pronóstica independiente.

7. ANEXO

Anexo (Del lat. annexus -ad (hacia) y nexus (junto, contrato que liga)

“ Unido, ligado, enlazado”

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS:

A. sello: Anillo de sello.

ABC: Área bajo la curva.

ACM: Adenocarcinoma mucinoso.

ACPS: Australian Clinico-pathological Staging System (Grupo Australiano de Estadificación Clínico-Patológica).

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

AJCC: American Joint Committee on Cancer (Comité Americano sobre el Cáncer).

APC: Adenomatous Polyposis Coli (Poliposis Adenomatosa Coli).

ASA: American Society of Anesthesiologist (Sociedad Americana de Anestesiología).

ASCRS: American Society of Colon and Rectal Surgeons (Sociedad Americana de Cirujanos de Colon y Recto).

CAP: College of American Pathologists (Colegio Americano de Patólogos).

CCR: Cáncer colorrectal.

CEA: Carcinoembryonic antigen (Antígeno carcinoembrionario).

CIMP: CpG island methylator phenotype.

CME: Complete Mesocolic Excision (Resección mesocólica completa) o CME: Complete Mesorectal Excision (Resección mesorrectal completa).

DE: Desviación estándar.

DNA MMD: Mismatch Repair (Reparadores del desajuste en el ADN).

Ed: Edición.

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (Receptor del factor de crecimiento epidérmico).

ESMO: *European Society for Medical Oncology (Sociedad Europea de Oncología Médica)*.

Estudio CLASICC (*MRC CLASICC trial: Multicentre, randomised controlled trial: Conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer*) (*Ensayo controlado aleatorizado multicéntrico: Cirugía convencional versus cirugía laparoscópica asistida en pacientes con cáncer colorrectal*).

Estudio SEER: *Surveillance, Epidemiology and End Results (Estudio de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales)*.

ERCRC: *Erlangen Registry for Colo-Rectal Carcinomas (Registro Erlangen de datos de carcinoma colorrectal)*.

Fig.: Figura.

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

GMD: Grupo multidisciplinar.

HIPEC: *Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (Quimioterapia hipertérmica intraperitoneal)*.

HR: *Hazard ratio*.

H & E: Hematoxilina y eosina.

IC: Intervalo de confianza.

Indif: Indiferenciado.

JSCCR: *Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum guideline (Guía de la Asociación Japonesa para el Cáncer de Colon y Recto)*.

LPI: *Local peritoneal involvement*.

µm: Micrómetros.

ml: Mililitro.

mm: Milímetros.

MSI: *Microsatellite Instability (Inestabilidad de microsatélites).*

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network. (Red Nacional del Cáncer).*

NCI: *National Cancer Institute (Instituto Nacional del Cáncer).*

ng: Nanogramos.

NHGRI: *National Human Genome Research Institute (Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano).*

NV: No valorables.

OR: Odds ratio.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PC: *Peritoneal carcinomatosis (Carcinomatosis peritoneal).*

PET-TC: *Positron Emission Tomography (Tomografía por emisión de positrones).*

PIM: Profundidad de invasión mesorrectal.

Rasgos M: Rasgos mucinosos.

RL: Recidivas locales.

RM/RMN: Resonancia magnética nuclear.

ROC: *Receiver Operating Characteristic Curve (Curva característica de funcionamiento del receptor).*

SEC: Supervivencia específica por cáncer.

SGCRC: *Study Group for Colo-Rectal Carcinoma (Grupo de Estudio para el Carcinoma Colorrectal).*

SLE: Supervivencia libre de enfermedad.

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences (Paquete estadístico para ciencias sociales).*

TC: Tomografía computarizada.

TCGA: *The Cancer Genome Atlas (Atlas del Genoma del Cáncer)*.

TME: *Total Mesorectal Excision (Resección mesorrectal completa)*.

TNM: Clasificación tumoral (*Tumor (T)*: profundidad tumoral), (*Node (N)*: adenopatías, ganglios linfáticos) y (*Metastasis (M)*: metástasis).

UICC: *International Union Against Cancer (Unión Internacional contra el cáncer)*.

VEGFA: *Vascular endothelial growth factor A (Factor de crecimiento endotelial vascular A)*.

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS:**FIGURAS:**

Figura 1: Representación de los ganglios linfáticos del nivel D2 (azul) y nivel D3 (amarillo) para el cáncer de colon (*JSCR: Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Classification of Colorectal, Appendiceal, and Anal Carcinoma: the 3d English Edition.*

Figura 2: Representa la subclasificación pT4a y pT4b en la 7ª y 8ª Edición TNM (Edge & Compton, 2010; AJCC, n.d.).

Figura 3: N1 se define como metástasis en un ganglio linfático regional. N1b se define como metástasis en 2 o 3 ganglios linfáticos regionales. N2a se define como metástasis de 4 a 6 ganglios linfáticos regionales. N2b se define como metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales (AJCC, n.d.).

Figura 4: Microscopio óptico (Modelo Leica® DM 2500) multivisión pentacabezal.

Figura 5: Muestras anatomopatológicas de tinciones con hematoxilina-eosina (H&E) de los pT3 y pT4a de CCR preparadas para su observación siguiendo los protocolos establecidos.

Figura 6: Imagen al microscopio óptico 10X tinción H&E de Shepherd 1 (invasión peritoneal ausente).

Figura 7: Imagen al microscopio óptico 10X tinción H&E de Shepherd 2 (Reacción inflamatoria con el tumor próximo, pero sin invadir la capa peritoneal).

Figura 8: Imagen al microscopio óptico 10X, tinción H&E de Shepherd 3 (Infiltración de la capa y la superficie peritoneal sin signos de ulceración).

Figura 9: Imagen al microscopio óptico 2X, tinción H&E de Shepherd 3 (Infiltración de la capa y la superficie peritoneal sin signos de ulceración).

Figura 10: Imagen al microscopio óptico 10X, tinción H&E de Shepherd 4 (Invasión peritoneal con ulceración y células tumorales libres en el peritoneo).

Figura 11: Imagen al microscopio óptico 10X, tinción H&E de Shepherd 4 (Invasión peritoneal con ulceración y células tumorales libres en el peritoneo).

Figura 12: Imagen al microscopio óptico 2X, tinción H&E. Se señala la distancia de la infiltración tumoral a través de la grasa del mesocolon desde el margen externo de la capa muscular propia.

Figura 13: Imagen al microscopio óptico 4X, tinción H&E. Se señala la distancia de la infiltración tumoral a través de la grasa del mesocolon desde el margen externo de la capa muscular propia.

Figura 14: Imagen al microscopio óptico 4X, tinción H&E de adenocarcinoma bien diferenciado.

Figura 15: Imagen al microscopio óptico 10X, tinción H&E de adenocarcinoma bien diferenciado.

Figura 16: Imagen al microscopio óptico 4X, tinción H&E de adenocarcinoma moderadamente diferenciado.

Figura 17: Imagen al microscopio óptico 10X, tinción H&E de adenocarcinoma moderadamente diferenciado.

Figura 18: Imagen al microscopio óptico 10X, tinción H&E de adenocarcinoma pobremente diferenciado.

Figura 19: Imagen al microscopio óptico 10X, tinción H&E de adenocarcinoma pobremente diferenciado.

Figura 20: Imagen al microscopio óptico 4X, tinción H&E de adenocarcinoma mucinoso (>50% mucina).

Figura 21: Imagen al microscopio óptico 4X, tinción H&E de adenocarcinoma con rasgos mucinosos (<50% mucina).

Figura 22: Imagen al microscopio óptico 4X, tinción H&E de adenocarcinoma de células en anillo de sello.

Figura 23: Imagen al microscopio óptico 20X, tinción H&E donde se observa células neoplásicas en el interior de los vasos de la pared del colon (Infiltración vascular).

Figura 24: Imagen al microscopio óptico 40X, tinción H&E donde se observa células neoplásicas en el interior de los vasos de la pared del colon (Infiltración vascular).

Figura 25: Imagen al microscopio óptico 40X, tinción H&E donde se observa células neoplásicas en el interior de los vasos linfáticos de la pared del colon (Infiltración linfática).

Figura 26: Imagen al microscopio óptico 2,5X, tinción H&E donde se observa adenopatía infiltrada por tumor sin rotura capsular.

Figura 27: Imagen al microscopio óptico 4X, tinción H&E donde se observa adenopatía infiltrada por tumor sin rotura capsular, a menos de 1 mm (0,6 mm) de distancia del peritoneo visceral pintado con tinta china.

Figura 28: Imagen al microscopio óptico 40X, tinción H&E donde se observa adenopatía infiltrada por tumor sin rotura capsular, a menos de 1 mm (0,3 mm) de distancia del peritoneo visceral pintado con tinta china.

Figura 29: Imagen de la Base de Datos de la Unidad de Coloproctología (1ª parte).

Figura 30: Imagen de la Base de Datos de la Unidad de Coloproctología (2ª parte).

Figura 31: Diagrama de la selección de los pacientes para la valoración de Shepherd y de la infiltración tumoral en la grasa mesocólica en nuestro estudio.

Figura 32 : Localización de los adenocarcinomas de colon (%) en la muestra analizada.

Figura 33: Tipos histológicos de adenocarcinomas en la muestra analizada(%).

Figura 34: Clasificación de Shepherd en la muestra analizada (valores netos).

Figura 35: Diagrama de sectores para la variable estadio tumoral (%).

Figura 36: Tipos de infiltración tumoral (linfática, vascular, perineural) y su presencia en la muestra.

Figura 37: Diagrama de sectores para la perforación tumoral (ausencia/presencia) y tipo de perforación en la muestra (espontánea o iatrogénica).

Figura 38: Curva de supervivencia Kaplan-Meier de supervivencia global para los diferentes grados de la clasificación de Shepherd.

Figura 39: Curva de supervivencia Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad (SLE) relacionada con los diferentes grados de la clasificación de Shepherd.

Figura 40: Curva de supervivencia Kaplan-Meier de la supervivencia específica por cáncer (SEC) relacionada con los diferentes grados de la clasificación de Shepherd.

Figura 41: Curva de supervivencia Kaplan-Meier de la recidiva local relacionada con los diferentes grados de la clasificación de Shepherd.

Figura 42: Curva de supervivencia Kaplan-Meier de la carcinomatosis relacionada con los diferentes grados de la clasificación de Shepherd.

Figura 43: Subdivisión de los pT3 según su la infiltración tumoral de la grasa (<5 mm, 5-10 mm y >10 mm), valores netos y % de la muestra analizada.

Figura 44: Curva ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) del valor en milímetros de la infiltración tumoral en la grasa mesocólica para la recidiva local. Área bajo la curva (ABC): 0,65

Figura 45: Curva ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) del valor en milímetros de la infiltración tumoral en la grasa mesocólica para la recidiva global. Área bajo la curva (ABC): 0,65

Figura 46 Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*) del valor en milímetros de la infiltración tumoral en la grasa mesocólica para la supervivencia global. Área bajo la curva (ABC): 0,54.

Figura 47: Curva de supervivencia Kaplan-Meier de la supervivencia global relacionada con la profundidad de la infiltración tumoral de la grasa en el T3 (<5 mm, 5- 10 mm , >10 mm).

Figura 48: Curva de supervivencia Kaplan-Meier de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) relacionada con la profundidad de la infiltración tumoral de la grasa en el T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

Figura 49: Curva de supervivencia Kaplan-Meier de la supervivencia específica por cáncer (SEC) relacionada con la profundidad de la infiltración tumoral de la grasa en el T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

Figura 50: Curva de supervivencia Kaplan-Meier de la recidiva local relacionada con la profundidad de la infiltración tumoral de la grasa en el T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

Figura 51: Curva de supervivencia Kaplan-Meier de la carcinomatosis relacionada con la profundidad de la infiltración tumoral de la grasa en el T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

Figura 51: Curva de supervivencia Kaplan-Meier de la carcinomatosis relacionada con la profundidad de la infiltración tumoral de la grasa en el T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

Figura 52: Curva de supervivencia Kaplan-Meier de la recidiva sistémica relacionada con la profundidad de la infiltración tumoral de la grasa en el T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

Figura 53: Estudios retrospectivos sobre la subdivisión del T3 evaluados en la publicación de Zinicola et al en 2017 (Zinicola et al., 2017).

TABLAS:

Tabla 1: Categoría T en la 5^a, 6^a, 7^a y 8^a edición TNM y sus modificaciones (AJCC, 1997; Anon, 2002; Edge & Compton, 2010; AJCC, n.d.).

Tabla 2: Características demográficas de la muestra.

Tabla 3: Características anatomopatológicas de la muestra.

Tabla 4: Características operatorias.

Tabla 5: Seguimiento oncológico y recidivas.

Tabla 6: Tiempo medio hasta la aparición de recidivas.

Tabla 7: Análisis univariante con regresión de Cox de la supervivencia global y variables asociadas como la clasificación de Shepherd.

Tabla 8: Análisis multivariante con regresión de Cox de la supervivencia global y variables asociadas.

Tabla 9: Análisis univariante con regresión de Cox de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y variables asociadas como la clasificación de Shepherd.

Tabla 10: Análisis multivariante con regresión de Cox de la supervivencia libre de enfermedad (SLE)/Recidiva global y variables asociadas.

Tabla 11: Análisis univariante con regresión de Cox de la supervivencia específica por cáncer (SEC) y variables asociadas como la clasificación de Shepherd.

Tabla 12: Análisis multivariante con regresión de Cox de la supervivencia específica por cáncer (SEC) y variables asociadas como la clasificación de Shepherd.

Tabla 13: Análisis univariante con regresión de Cox de la recidiva local y variables asociadas como la clasificación de Shepherd.

Tabla 14: Análisis multivariante con regresión de Cox de la recidiva local (RL) y variables asociadas como la clasificación de Shepherd.

Tabla 15: Análisis univariante con regresión de Cox de la carcinomatosis y variables asociadas como la clasificación de Shepherd.

Tabla 16: Análisis multivariante con regresión de Cox de la carcinomatosis y variables asociadas como la clasificación de Shepherd.

Tabla 17: Análisis univariante con regresión de Cox de la recidiva sistémica y variables asociadas como la clasificación de Shepherd.

Tabla 18: Análisis multivariante con regresión de Cox de la recidiva sistémica y variables asociadas como la clasificación de Shepherd.

Tabla 19: Análisis univariante con regresión de Cox de la supervivencia global y variables asociadas como el grado de infiltración tumoral del T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

Tabla 20: Análisis multivariante con regresión de Cox de la supervivencia global y variables asociadas como el grado de infiltración tumoral del T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

Tabla 21: Análisis univariante con regresión de Cox de la supervivencia libre de enfermedad (SLE)/Recidiva global y variables asociadas como el grado de infiltración tumoral del T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

Tabla 22: Análisis multivariante con regresión de Cox de la supervivencia libre de enfermedad (SLE)/Recidiva global y variables asociadas como el grado de infiltración tumoral del T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

Tabla 23: Análisis univariante con regresión de Cox de la supervivencia específica por cáncer (SEC) y variables asociadas como el grado de infiltración tumoral del T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

Tabla 24: Análisis multivariante con regresión de Cox de la supervivencia específica por cáncer (SEC) y variables asociadas como el grado de infiltración tumoral del T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

Tabla 25: Análisis univariante con regresión de Cox de la recidiva local y variables asociadas como el grado de infiltración tumoral del T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

Tabla 26: Análisis multivariante con regresión de Cox de la recidiva local y variables asociadas como el grado de infiltración tumoral del T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

Tabla 27: Análisis univariante con regresión de Cox de la carcinomatosis y variables asociadas como el grado de infiltración tumoral del T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

Tabla 28: Análisis multivariante con regresión de Cox de la carcinomatosis y variables asociadas como el grado de infiltración tumoral del T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

Tabla 29: Análisis univariante con regresión de Cox de la recidiva sistémica y variables asociadas como el grado de infiltración tumoral del T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

Tabla 30: Análisis multivariante con regresión de Cox de la recidiva sistémica y variables asociadas como el grado de infiltración tumoral del T3 (<5 mm, 5-10 mm, >10 mm).

8. BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía (Del gr. «βιβλιον» (biblion) libro y del sufijo «γραφια» (graphia) escritura)

“Relación de textos procedentes de libros, catálogos o diversos soportes, referentes a una materia determinada y utilizados como fuente documental”

-
- AJCC. AJCC 5th Ed. Cancer Staging Manual.(American Joint Committee on Cancer). 5th ed. Lippincott-Raven; 1997.
- AJCC. AJCC 8th Ed. Cancer Staging Manual.(American Joint Committee on Cancer). 8th ed. Springer 2017; n.d.
- Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, Hamilton SR, Hammond EH, Hayes DF, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009;27:2091–6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.21.9170>.
- Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, Berger DL. Association of Radial Margin Positivity With Colon Cancer. *JAMA Surg* 2015;150:890. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.1525>.
- Angelova M, Charoentong P, Hackl H, Fischer ML, Snajder R, Krogsdam AM, et al. Characterization of the immunophenotypes and antigenomes of colorectal cancers reveals distinct tumor escape mechanisms and novel targets for immunotherapy. *Genome Biol* 2015;16:64. <https://doi.org/10.1186/s13059-015-0620-6>.
- AJCC 6th Ed. Cancer Staging Manual.(American Joint Committee on Cancer). 6th Ed. Springer; 2002.
- 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:CD005391. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005391.pub3>.

- Azzoni C, Bottarelli L, Campanini N, Di Cola G, Bader G, Mazzeo A, 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. <https://doi.org/10.1007/s00384-006-0093-x>.
- Baguena G, Pellino G, Frasson M, Roselló S, Cervantes A, García-Granero A, et al. Prognostic Impact of pT Stage and Peritoneal Invasion in Locally Advanced Colon Cancer: *Dis Colon Rectum* 2019;62:684–93. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001367>.
- 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. <https://doi.org/10.1002/jso.22154>.
- Bayar S, Saxena R, Emir B, Salem RR. Venous invasion may predict lymph node metastasis in early rectal cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2002;28:413–7. <https://doi.org/10.1053/ejso.2002.1254>.
- Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, Brennan MF. Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. *JAMA* 1998;280:1747–51. <https://doi.org/10.1001/jama.280.20.1747>.
- Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H, et al. 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. <https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181c703a4>.
- Benson AB, Venook AP, Cederquist L, Chan E, Chen Y-J, Cooper HS, et al. Colon Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN* 2017;15:370–98.
- Bertelsen CA, Kirkegaard-Klitbo A, Nielsen M, Leotta SMG, Daisuke F, Gögenur I. Pattern of Colon Cancer Lymph Node Metastases in Patients Undergoing

- Central Mesocolic Lymph Node Excision: A Systematic Review. *Dis Colon Rectum* 2016;59:1209–21. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000658>.
- 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. <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e31822c67ea>.
- Bilimoria KY, Palis B, Stewart AK, Bentrem DJ, Freil AC, Sigurdson ER, et al. Impact of tumor location on nodal evaluation for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2008;51:154–61. <https://doi.org/10.1007/s10350-007-9114-2>.
- Biondo S, Martí-Ragué J, Kreisler E, Parés D, Martín A, Navarro M, et al. A prospective study of outcomes of emergency and elective surgeries for complicated colonic cancer. *Am J Surg* 2005;189:377–83. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.01.009>.
- Bori R, Sejben I, Svébis M, Vajda K, Markó L, Pajkos G, et al. Heterogeneity of pT3 colorectal carcinomas according to the depth of invasion. *Pathol Oncol Res POR* 2009;15:527–32. <https://doi.org/10.1007/s12253-009-9149-x>.
- Brown SD, Warren RL, Gibb EA, Martin SD, Spinelli JJ, Nelson BH, et al. Neo-antigens predicted by tumor genome meta-analysis correlate with increased patient survival. *Genome Res* 2014;24:743–50. <https://doi.org/10.1101/gr.165985.113>.
- de Burlet KJ, van den Hout MFCM, Putter H, Smit VTHBM, Hartgrink HH. Total number of lymph nodes in oncologic resections, is there more to be found? *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract* 2015;19:943–8. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-2764-9>.
- Buunen M, Veldkamp R, Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group, Hop WCJ, Kuhry E, Jeekel J, et al. Survival after laparoscopic surgery

versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10:44–52. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70310-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70310-3).

Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012;487:330–7. <https://doi.org/10.1038/nature11252>.

Cawthorn SJ, Parums DV, Gibbs NM, A'Hern RP, Caffarey SM, Broughton CI, et al. Extent of mesorectal spread and involvement of lateral resection margin as prognostic factors after surgery for rectal cancer. *Lancet Lond Engl* 1990;335:1055–9. [http://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92631-q](http://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92631-q).

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. <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e3182567e13>.

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. <https://doi.org/10.1093/jnci/djk092>.

Chapuis PH, Dixon MF, Fielding LP, Gordon PH, Hermanek P, Kyriakos M, et al. Staging of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1987;2:123–38. <https://doi.org/10.1007/BF01647994>.

Cianchi F, Messerini L, Comin CE, Boddi V, Perna F, Perigli G, et al. Pathologic determinants of survival after resection of T3N0 (Stage IIA) colorectal cancer: proposal for a new prognostic model. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1332–41. <https://doi.org/10.1007/s10350-007-0222-9>.

Ciardello F, Normanno N, Maiello E, Martinelli E, Troiani T, Pisconti S, et al. Clinical activity of FOLFIRI plus cetuximab according to extended gene mutation status

- by next-generation sequencing: findings from the CAPRI-GOIM trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2014;25:1756–61. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu230>.
- Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000;88:1739–57. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(20000401\)88:7<1739::aid-cnrc30>3.0.co;2-t](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(20000401)88:7<1739::aid-cnrc30>3.0.co;2-t).
- Compton CC. Key issues in reporting common cancer specimens: problems in pathologic staging of colon cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:318–24. [https://doi.org/10.1043/1543-2165\(2006\)130\[318:KIIRCC\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/1543-2165(2006)130[318:KIIRCC]2.0.CO;2).
- Consorti F, Lorenzotti A, Midiri G, Di Paola M. Prognostic significance of mucinous carcinoma of colon and rectum: a prospective case-control study. *J Surg Oncol* 2000;73:70–4. [http://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9098\(200002\)73:2<70::aid-jso3>3.0.co;2-j](http://doi.org/10.1002/(sici)1096-9098(200002)73:2<70::aid-jso3>3.0.co;2-j).
- Derwinger K, Gustavsson B. Variations in demography and prognosis by colon cancer location. *Anticancer Res* 2011;31:2347–50.
- Donehower LA, Creighton CJ, Schultz N, Shinbrot E, Chang K, Gunaratne PH, et al. MLH1-silenced and non-silenced subgroups of hypermutated colorectal carcinomas have distinct mutational landscapes. *J Pathol* 2013;229:99–110. <https://doi.org/10.1002/path.4087>.
- Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol* 1932;35:323–32. <https://doi.org/10.1002/path.1700350303>.
- Edge SB, Compton CC. *AJCC 7th Ed. Cancer Staging Manual and the future of TNM.*(American Joint Committee on Cancer). vol. 17. 7th Ed. Springer; 2010.

- Eisenberg SB, Kraybill WG, Lopez MJ. Long-term results of surgical resection of locally advanced colorectal carcinoma. *Surgery* 1990;108:779-785-786.
- Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, Chen Y-J, Choti MA, Cooper HS, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: colon cancer. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN* 2009;7:778-831. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2009.0056>.
- Eveno C, Lefevre JH, Svrcek M, Bennis M, Chafai N, Tiret E, et al. Oncologic results after multivisceral resection of clinical T4 tumors. *Surgery* 2014;156:669-75. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.03.040>.
- Farhat MH, Barada KA, Tawil AN, Itani DM, Hatoum HA, Shamseddine AI. Effect of mucin production on survival in colorectal cancer: a case-control study. *World J Gastroenterol* 2008;14:6981-5. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.6981>.
- Feinberg AE, Chesney TR, Acuna SA, Sammour T, Quereshy FA. Oncologic Outcomes Following Laparoscopic versus Open Resection of pT4 Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2017;60:116-25. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000641>.
- Fernández-Cebrián JM, Gil Yonte P, Jimenez-Toscano M, Vega L, Ochando F. Laparoscopic colectomy for transverse colon carcinoma: a surgical challenge but oncologically feasible. *Colorectal Dis* 2013;15:e79-83. <https://doi.org/10.1111/codi.12067>.
- Fielding LP, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Kearney G. Anastomotic integrity after operations for large-bowel cancer: a multicentre study. *Br Med J* 1980;281:411-4. <https://doi.org/10.1136/bmj.281.6237.411>.
- 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;22:3395-407. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.03.087>.

- 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. <https://doi.org/10.1002/jso.10308>.
- Gezen C, Kement M, Altuntas YE, Okkabaz N, Seker M, Vural S, et al. Results after multivisceral resections of locally advanced colorectal cancers: an analysis on clinical and pathological t4 tumors. *World J Surg Oncol* 2012;10. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-10-39>.
- Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thomé 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;22:1797–806. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.09.059>.
- Glynn-Jones R. Watch and wait in rectal cancer: is it time to subclassify cT3? *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:814–5. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30309-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30309-1).
- Gouvas N, Agalianos C, Papaparaskeva K, Perrakis A, Hohenberger W, Xynos E. Surgery along the embryological planes for colon cancer: a systematic review of complete mesocolic excision. *Int J Colorectal Dis* 2016;31:1577–94. <https://doi.org/10.1007/s00384-016-2626-2>.
- Govindarajan A, Fraser N, Cranford V, Wirtzfeld D, Gallinger S, Law CHL, et al. Predictors of Multivisceral Resection in Patients with Locally Advanced Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1923–30. <https://doi.org/10.1245/s10434-008-9930-1>.
- van de Graaf FW, Lange MM, Menon AG, O'Mahoney PRA, Milsom JW, Lange JF. Imaging for Quality Control: Comparison of Systematic Video Recording to the

Operative Note in Colorectal Cancer Surgery. A Pilot Study. *Ann Surg Oncol* 2016;23:798–803. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5563-y>.

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: Conventional *versus* laparoscopically assisted surgery for colonic and rectal cancer. *Br J Surg* 2013;100:75–82. <https://doi.org/10.1002/bjs.8945>.

Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2010;28:264–71. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.0952>.

Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart A. Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2010;28:256–63. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.9194>.

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. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-6-200209170-00012>.

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.

Harris GJC, Senagore AJ, Lavery IC, Church JM, Fazio VW. Factors affecting survival after palliative resection of colorectal carcinoma. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel* 2002;4:31–5. <https://doi.org/10.1046/j.1463-1318.2002.00304.x>.

- Hashiguchi Y, Hase K, Ueno H, Mochizuki H, Shinto E, Yamamoto J. Optimal margins and lymphadenectomy in colonic cancer surgery. *Br J Surg* 2011;98:1171–8. <https://doi.org/10.1002/bjs.7518>.
- 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;9:33–49, vi.
- Hida J, Okuno K, Yasutomi M, Yoshifuji T, Uchida T, Tokoro T, et al. Optimal ligation level of the primary feeding artery and bowel resection margin in colon cancer surgery: the influence of the site of the primary feeding artery. *Dis Colon Rectum* 2005;48:2232–7. <https://doi.org/10.1007/s10350-005-0161-2>.
- 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;29:563–9. <https://doi.org/10.1007/s00384-013-1826-2>.
- Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation - technical notes and outcome. *Colorectal Dis* 2009;11:354–64. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2008.01735.x>.
- Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Prognostic value of perineural invasion in patients with stage II colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2066–72. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-0982-7>.
- 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. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31823785f6>.
- Hyingstrom JR, Hu C-Y, Xing Y, You YN, Feig BW, Skibber JM, 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. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2321-7>.
- 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 Off J Assoc Coloproctology G B Irel* 2007;9:28–37. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2006.01100.x>.
- Iversen LH, Harling H, Laurberg S, Wille-Jørgensen P, Danish Colorectal Cancer Group. Influence of caseload and surgical speciality on outcome following surgery for colorectal cancer: a review of evidence. Part 2: long-term outcome. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel* 2007;9:38–46. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2006.01095.x>.
- Izbicki JR, Hosch SB, Knoefel WT, Passlick B, Bloechle C, Broelsch CE. Extended resections are beneficial for patients with locally advanced colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1995;38:1251–6. <https://doi.org/10.1007/BF02049148>.
- Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2012;17:1–29. <https://doi.org/10.1007/s10147-011-0315-2>.
- Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Classification of Colorectal, Appendiceal, and Anal Carcinoma: the 3d English Edition [Secondary Publication]. *J Anus Rectum Colon* 2019;3:175–95. <https://doi.org/10.23922/jarc.2019-018>.
- Ju J-H, Chang S-C, Wang H-S, Yang S-H, Jiang J-K, Chen W-C, et al. Changes in disease pattern and treatment outcome of colorectal cancer: a review of 5,474 cases in 20 years. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:855–62. <https://doi.org/10.1007/s00384-007-0293-z>.

- Kanemitsu Y, Komori K, Kimura K, Kato T. D3 Lymph Node Dissection in Right Hemicolectomy with a No-touch Isolation Technique in Patients With Colon Cancer. *Dis Colon Rectum* 2013;56:815–24. <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e3182919093>.
- Kawada H, Kurita N, Nakamura F, Kawamura J, Hasegawa S, Kotake K, et al. Incorporation of apical lymph node status into the seventh edition of the TNM classification improves prediction of prognosis in stage III colonic cancer. *Br J Surg* 2014;101:1143–52. <https://doi.org/10.1002/bjs.9548>.
- Kelemen LE, Köbel M. Mucinous carcinomas of the ovary and colorectum: different organ, same dilemma. *Lancet Oncol* 2011;12:1071–80. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70058-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70058-4).
- Keshava A, Chapuis PH, Chan C, Lin BPC, Bokey EL, Dent OF. 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 Off J Assoc Coloproctology G B Irel* 2007;9:609–18. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2006.01136.x>.
- Khan MAS, Hakeem AR, Scott N, Saunders RN. Significance of R1 resection margin in colon cancer resections in the modern era. *Colorectal Dis* 2015;17:943–53. <https://doi.org/10.1111/codi.12960>.
- Killeen S, Mannion M, Devaney A, Winter DC. Complete mesocolic resection and extended lymphadenectomy for colon cancer: a systematic review. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel* 2014;16:577–94. <https://doi.org/10.1111/codi.12616>.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.09.012>.

-
- 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 Off J Eur Soc Med Oncol* 2010;21 Suppl 5:v70-77. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq168>.
- Lehnert T, Methner M, Pollok A, Schaible A, Hinz U, Herfarth C. Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients. *Ann Surg* 2002;235:217–25. <https://doi.org/10.1097/00000658-200202000-00009>.
- Lennon AM, Mulcahy HE, Hyland JMP, Lowry C, White A, Fennelly D, et al. Peritoneal involvement in stage II colon cancer. *Am J Clin Pathol* 2003;119:108–13. <https://doi.org/10.1309/J6BD-TWM2-M792-TN2V>.
- LH Sobin, MK Gospodarowicz, C Wittekind. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. New York: Wiley-Blackwell; n.d.
- Liang J-T, Lai H-S, Huang J, Sun C-T. Long-term oncologic results of laparoscopic D3 lymphadenectomy with complete mesocolic excision for right-sided colon cancer with clinically positive lymph nodes. *Surg Endosc* 2015;29:2394–401. <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3940-9>.
- 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 Off J Am Soc Clin Oncol* 2009;27:5131–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.4949>.
- Link K-H, Kornmann M, Staib L, Redenbacher M, Kron M, Begler HG, et al. 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. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000171033.65639.a9>.

- Lisovsky M, Schutz SN, Drage MG, Liu X, Suriawinata AA, Srivastava A. Number of Lymph Nodes in Primary Nodal Basin and a “Second Look” Protocol as Quality Indicators for Optimal Nodal Staging of Colon Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141:125–30. <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0401-OA>.
- Luft HS, Bunker JP, Enthoven AC. Should operations be regionalized? The empirical relation between surgical volume and mortality. 1979. *Clin Orthop* 2007;457:3–9. <https://doi.org/10.1097/BLO.0b013e318034285e>.
- Manfredi S, Bouvier AM, Lepage C, Hatem C, Dancourt V, Faivre J. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population. *Br J Surg* 2006;93:1115–22. <https://doi.org/10.1002/bjs.5349>.
- Maniar RL, Hochman DJ, Wirtzfeld DA, McKay AM, Yaffe CS, Yip B, et al. Documentation of quality of care data for colon cancer surgery: comparison of synoptic and dictated operative reports. *Ann Surg Oncol* 2014;21:3592–7. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3741-3>.
- Maniar RL, Sytnik P, Wirtzfeld DA, Hochman DJ, McKay AM, Yip B, et al. Synoptic operative reports enhance documentation of best practices for rectal cancer. *J Surg Oncol* 2015;112:555–60. <https://doi.org/10.1002/jso.24039>.
- Mamounas EP. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer:the time has come. *Eur J Surg Oncol EJSO* 2000;26:725–9. <https://doi.org/10.1053/ejso.2000.0992>.
- Maupoey Ibáñez J, Pàmies Guilabert J, Frasson M, Boscà Robledo A, Giner Segura F, García-Granero Ximénez E. Accuracy of CT colonography in the preoperative staging of colon cancer: a prospective study of 217 patients. *Colorectal Dis* 2019;21:1151–63. <https://doi.org/10.1111/codi.14724>.

- 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;93:483–8. <https://doi.org/10.1002/bjs.5269>.
- 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. <https://doi.org/10.1245/s10434-008-0015-y>.
- Mekenkamp LJM, Heesterbeek KJ, Koopman M, Tol J, Teerenstra S, Venderbosch S, et al. Mucinous adenocarcinomas: poor prognosis in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2012;48:501–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.12.004>.
- Merkel S, Mansmann U, Siassi M, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P. The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis* 2001a;16:298–304. <https://doi.org/10.1007/s003840100309>.
- Merkel S, Wein A, Günther K, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P. High-risk groups of patients with Stage II colon carcinoma. *Cancer* 2001b;92:1435–43. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010915\)92:6<1435::aid-cncr1467>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010915)92:6<1435::aid-cncr1467>3.0.co;2-n).
- Merrie AE, Phillips LV, Yun K, McCall JL. Skip metastases in colon cancer: assessment by lymph node mapping using molecular detection. *Surgery* 2001;129:684–91. <https://doi.org/10.1067/msy.2001.113887>.
- Mescoli C, Albertoni L, Pucciarelli S, Giacomelli L, Russo VM, Fassan M, et al. Isolated Tumor Cells in Regional Lymph Nodes as Relapse Predictors in Stage I and II Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:965–71. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.9539>.
- 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. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-8-200310210-00008>.
- Mistrangelo M, Allaix ME, Cassoni P, Giraudo G, Arolfo S, Morino M. Laparoscopic versus open resection for transverse colon cancer. *Surg Endosc* 2015;29:2196–202. <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3921-z>.
- Miyoshi M, Ueno H, Hashiguchi Y, Mochizuki H, Talbot IC. Extent of mesorectal tumor invasion as a prognostic factor after curative surgery for T3 rectal cancer patients. *Ann Surg* 2006;243:492–8. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000205627.05769.08>.
- Morris EJA, Maughan NJ, Forman D, Quirke P. Identifying stage III colorectal cancer patients: the influence of the patient, surgeon, and pathologist. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2007;25:2573–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.0445>.
- Munkedal DLE, Rosenkilde M, Nielsen DT, Sommer T, West NP, Laurberg S. Radiological and pathological evaluation of the level of arterial division after colon cancer surgery. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel* 2017;19:0238–45. <https://doi.org/10.1111/codi.13756>.
- Nagtegaal ID, Quirke P. Colorectal tumour deposits in the mesorectum and pericolon; a critical review. *Histopathology* 2007;51:141–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2007.02720.x>.
- Nakajima K, Inomata M, Akagi T, Etoh T, Sugihara K, Watanabe M, et al. Quality control by photo documentation for evaluation of laparoscopic and open colectomy with D3 resection for stage II/III colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0404. *Jpn J Clin Oncol* 2014;44:799–806. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyu083>.

National Cancer Institut. National Cancer Institut (Instituto Nacional del Cáncer)[Internet]. Natl Cancer Inst 2012. <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/colorrectal>.

Navarro S, Musulén-Palet E, Cuatrecasas M, Landolfi S, Ramón y Cajal S, García-Carbonero R, et al. Actualización de la recomendación para la determinación de biomarcadores en el carcinoma colorrectal. Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. Rev Esp Patol 2015;48:14–24. <https://doi.org/10.1016/j.patol.2014.09.004>.

Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. J Natl Cancer Inst 2001;93:583–96. <https://doi.org/10.1093/jnci/93.8.583>

Nelson H, Sargent DJ, Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group, Wieand HS, Fleshman J, Anvari M, et al. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. N Engl J Med 2004;350:2050–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032651>.

Nerad E, Lambregts DMJ, Kersten ELJ, Maas M, Bakers FCH, van den Bosch HCM, et al. MRI for Local Staging of Colon Cancer: Can MRI Become the Optimal Staging Modality for Patients With Colon Cancer? Dis Colon Rectum 2017;60:385–92. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000794>.

Newland RC, Chapuis PH, Smyth EJ. The prognostic value of substaging colorectal carcinoma. A prospective study of 1117 cases with standardized pathology. Cancer 1987;60:852–7. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19870815\)60:4<852::AID-CNCR2820600422>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19870815)60:4<852::AID-CNCR2820600422>3.0.CO;2-5).

Nissan A, Protic M, Bilchik AJ, Howard RS, Peoples GE, Stojadinovic A. United States Military Cancer Institute Clinical Trials Group (USMCI GI-01) randomized controlled trial comparing targeted nodal assessment and ultrastaging with

- standard pathological evaluation for colon cancer. *Ann Surg* 2012;256:412–27. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31826571c8>.
- O’Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1420–5. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh275>.
- Otchy D, Hyman NH, Simmang C, Anthony T, Buie WD, Cataldo P, et al. Practice parameters for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1269–84. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-0598-8>.
- Ouchi K, Sugawara T, Ono H, Fujiya T, Kamiyama Y, Kakugawa Y, et al. Histologic features and clinical significance of venous invasion in colorectal carcinoma with hepatic metastasis. *Cancer* 1996;78:2313–7. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19961201\)78:11<2313::aid-cnrc7>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19961201)78:11<2313::aid-cnrc7>3.0.co;2-n).
- Papagiorgis P, Oikonomakis I, Karapanagiotou I, Wexner SD, Nikiteas N. The impact of tumor location on the histopathologic expression of colorectal cancer. *J BUON Off J Balk Union Oncol* 2006;11:317–21.
- Paquette IM, Madoff RD, Sigurdson ER, Chang GJ. Impact of Proximal Vascular Ligation on Survival of Patients with Colon Cancer. *Ann Surg Oncol* 2018;25:38–45. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5720-3>.
- Peracchia A, Sarli L, Carreras F, Pietra N, Longinotti E, Gafà M. [Locoregional recurrences following curative surgery for colon cancer]. *Ann Ital Chir* 1991;62:37-42-44.
- Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. KRAS as prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab: a pooled analysis of 12 published trials. *Med Oncol Northwood Lond Engl* 2013;30:650. <https://doi.org/10.1007/s12032-013-0650-4>.

- Posner MR, Bleday R, Huberman M, Jessup JM, Busse P, Steele G. Impact of combined modality therapy on the treatment of adenocarcinoma of the colon. *Semin Surg Oncol* 1993;9:33–8. <https://doi.org/10.1002/ssu.2980090107>.
- Prystowsky JB, Bordage G, Feinglass JM. Patient outcomes for segmental colon resection according to surgeon's training, certification, and experience. *Surgery* 2002;132:663-670-672. <https://doi.org/10.1067/msy.2002.127550>.
- Puppa G, Ueno H, Kayahara M, Capelli P, Canzonieri V, Colombari R, et al. Tumor deposits are encountered in advanced colorectal cancer and other adenocarcinomas: an expanded classification with implications for colorectal cancer staging system including a unifying concept of in-transit metastases. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc* 2009;22:410–5. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2008.198>.
- Quah H-M, 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. <https://doi.org/10.1007/s10350-008-9246-z>.
- Rahbari NN, Bork U, Motschall E, Thorlund K, Büchler MW, Koch M, et al. Molecular Detection of Tumor Cells in Regional Lymph Nodes Is Associated With Disease Recurrence and Poor Survival in Node-Negative Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:60–70. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.9504>.
- 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. [https://doi.org/10.1016/s1072-7515\(02\)01224-3](https://doi.org/10.1016/s1072-7515(02)01224-3).
- Reinbach D, McGregor JR, Dahill SW, Docherty JG, O'Dwyer PJ. Collagen promotes perianastomotic tumour growth in an experimental animal model. *J Surg Oncol* 1995;60:112–5. <https://doi.org/10.1002/jso.2930600209>.

-
- Rørvig S, Schlesinger N, Mårtensson NL, Engel S, Engel U, Holck S. Is the longitudinal margin of carcinoma-bearing colon resections a neglected parameter? *Clin Colorectal Cancer* 2014;13:68–72. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2013.11.007>.
- van Rossen ME, Hofland LJ, van den Tol MP, van Koetsveld PM, Jeekel J, Marquet RL, et al. Effect of inflammatory cytokines and growth factors on tumour cell adhesion to the peritoneum. *J Pathol* 2001;193:530–7. [https://doi.org/10.1002/1096-9896\(2000\)9999:9999<::AID-PTH805>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1096-9896(2000)9999:9999<::AID-PTH805>3.0.CO;2-O).
- Saltz LB, Minsky B. Adjuvant therapy of cancers of the colon and rectum. *Surg Clin North Am* 2002;82:1035–58. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(02\)00041-5](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(02)00041-5).
- Sato T, Ueno H, Mochizuki H, Shinto E, Hashiguchi Y, Kajiwara Y, et al. Objective criteria for the grading of venous invasion in colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2010;34:454–62. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181d296ef>.
- 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. <https://doi.org/10.1001/jama.284.23.3028>.
- 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;83:68-78-79. <https://doi.org/10.1002/jso.10244>.
- Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. *Gastroenterology* 1997;112:1096–102. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(97\)70119-7](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(97)70119-7).

- Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67:177–93. <https://doi.org/10.3322/caac.21395>.
- Sjövall A, Granath F, Cedermark B, Glimelius B, Holm T. Loco-regional recurrence from colon cancer: a population-based study. *Ann Surg Oncol* 2007;14:432–40. <https://doi.org/10.1245/s10434-006-9243-1>.
- Sloothaak DAM, Sahami S, van der Zaag-Loonen HJ, van der Zaag ES, Tanis PJ, Bemelman WA, et al. The prognostic value of micrometastases and isolated tumour cells in histologically negative lymph nodes of patients with colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol EJSO* 2014;40:263–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.12.002>.
- Smith NJ, Bees N, Barbachano Y, Norman AR, Swift RI, Brown G. Preoperative computed tomography staging of nonmetastatic colon cancer predicts outcome: implications for clinical trials. *Br J Cancer* 2007;96:1030–6. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603646>.
- Sobin LH. TNM, sixth edition: new developments in general concepts and rules. *Semin Surg Oncol* 2003;21:19–22. <https://doi.org/10.1002/ssu.10017>.
- Staib L, Link KH, Blatz A, Beger HG. Surgery of colorectal cancer: surgical morbidity and five- and ten-year results in 2400 patients--monoinstitutional experience. *World J Surg* 2002;26:59–66. <https://doi.org/10.1007/s00268-001-0182-5>.
- Steel MCA, Woods R, Mackay JM, Chen F. Extent of mesorectal invasion is a prognostic indicator in T3 rectal carcinoma. *ANZ J Surg* 2002;72:483–7. <https://doi.org/10.1046/j.1445-2197.2002.02457.x>.
- Stipa S, Nicolanti V, Botti C, Cosimelli M, Mannella E, Stipa F, et al. Local recurrence after curative resection for colorectal cancer: frequency, risk factors and

treatment. *J Surg Oncol Suppl* 1991;2:155–60. <https://doi.org/10.1002/jso.2930480532>.

Suzuki A, Togashi K, Nokubi M, Koinuma K, Miyakura Y, Horie H, 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;33:1601–7. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181ae29d6>.

Tan KY, Kawamura YJ, Mizokami K, Sasaki J, Tsujinaka S, Maeda T, et al. Distribution of the first metastatic lymph node in colon cancer and its clinical significance. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel* 2010;12:44–7. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2009.01924.x>.

Tie J, Wang Y, Tomasetti C, Li L, Springer S, Kinde I, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med* 2016;8:346ra92–346ra92. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf6219>.

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. <https://doi.org/10.1046/j.0007-1323.2001.01810.x>.

Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A, ESMO Guidelines Working Group. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2010;21 Suppl 5:v93–97. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq222>.

Verhulst J, Ferdinande L, Demetter P, Ceelen W. Mucinous subtype as prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pathol* 2012;65:381–8. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2011-200340>.

Vogel JD, Eskicioglu C, Weiser MR, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of

-
- Colon Cancer: Dis Colon Rectum 2017;60:999–1017.
<https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000926>.
- Washington MK, Berlin J, Branton PA, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons PL, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinomas of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1182–93.
[https://doi.org/10.1043/1543-2165\(2008\)132\[1182:PFTEOS\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/1543-2165(2008)132[1182:PFTEOS]2.0.CO;2).
- Washington MK, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons PL, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1539–51.
<https://doi.org/10.1043/1543-2165-133.10.1539>.
- Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2012;17:1–29.
<https://doi.org/10.1007/s10147-011-0315-2>.
- Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES, King J, LoConte N, Kennedy G, et al. Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results--Medicare data. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2011;29:4401–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.4414>.
- Wells KO, Hawkins AT, Krishnamurthy DM, Dharmarajan S, Glasgow SC, Hunt SR, et al. Omission of Adjuvant Chemotherapy Is Associated With Increased Mortality in Patients With T3N0 Colon Cancer With Inadequate Lymph Node Harvest. *Dis Colon Rectum* 2017;60:15–21.
<https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000729>.
- West NP, Hohenberger W, Weber K, Perrakis A, Finan PJ, 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 Off J Am Soc Clin Oncol 2010;28:272–8.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.1448>.
- West NP, 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;9:857–65.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70181-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70181-5).
- Willetts CG, Badizadegan K, Ancukiewicz M, Shellito PC. Prognostic factors in stage T3N0 rectal cancer: do all patients require postoperative pelvic irradiation and chemotherapy? *Dis Colon Rectum* 1999;42:167–73. <https://doi.org/10.1007/BF02237122>.
- Wittekind C, Greene F, Hutter R.V.P, Sobin L.H, Henson D.E. *TNM Supplement: A Commentary on Uniform Use*, 3rd Ed. 3rd Ed. 2003.
- Wittekind C, International Union against Cancer, editors. *TNM supplement: a commentary on uniform use*. 2nd ed. New York: Wiley-Liss; 2001.
- Wood CB, Gillis CR, Hole D, Malcolm AJ, Blumgart LH. Local tumour invasion as a prognostic factor in colorectal cancer. *Br J Surg* 1981;68:326–8.
<https://doi.org/10.1002/bjs.1800680512>.
- Wright FC, Law CHL, Last L, Khalifa M, Arnaout A, Naseer Z, et al. Lymph node retrieval and assessment in stage II colorectal cancer: a population-based study. *Ann Surg Oncol* 2003;10:903–9. <https://doi.org/10.1245/aso.2003.01.012>.
- Wu Q, Wei M, Ye Z, Bi L, Zheng E, Hu T, et al. Laparoscopic Colectomy Versus Open Colectomy for Treatment of Transverse Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2017;27:1038–50.
<https://doi.org/10.1089/lap.2017.0031>.

-
- Yamauchi M, Morikawa T, Kuchiba A, Imamura Y, Qian ZR, Nishihara R, 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. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300865>.
- Yun HR, Lee LJ, Park JH, Cho YK, Cho YB, Lee WY, et al. Local recurrence after curative resection in patients with colon and rectal cancers. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:1081–7. <https://doi.org/10.1007/s00384-008-0530-0>.
- Zeng W, Liu M, Zhou Z, Hou H, Liang J, Wang Z, et al. Outcome of Laparoscopic Versus Open Resection for Transverse Colon Cancer. *J Gastrointest Surg* 2015;19:1869–74. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-2891-3>.
- Zeng Z, Cohen AM, Hajdu S, Sternberg SS, Sigurdson ER, Enker W. Serosal cytologic study to determine free mesothelial penetration of intraperitoneal colon cancer. *Cancer* 1992;70:737–40. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19920815\)70:4<737::aid-cncr2820700404>3.0.co;2-s](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19920815)70:4<737::aid-cncr2820700404>3.0.co;2-s).