

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA
MÁSTER UNIVERSITARIO
“INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA”



TRABAJO FIN DE MASTER

***“CUMPLIMIENTO DE LOS ESTÁNDARES DE CALIDAD ACTUALES
EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LOS PACIENTES
INTERVENIDOS POR CÁNCER DE COLON EN ESTADIO II
EN BASE AL NÚMERO DE GANGLIOS RESECADOS EN LA
INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA”***

CRISTINA VALLEJO BERNAD

Zaragoza, 2014

ÍNDICE

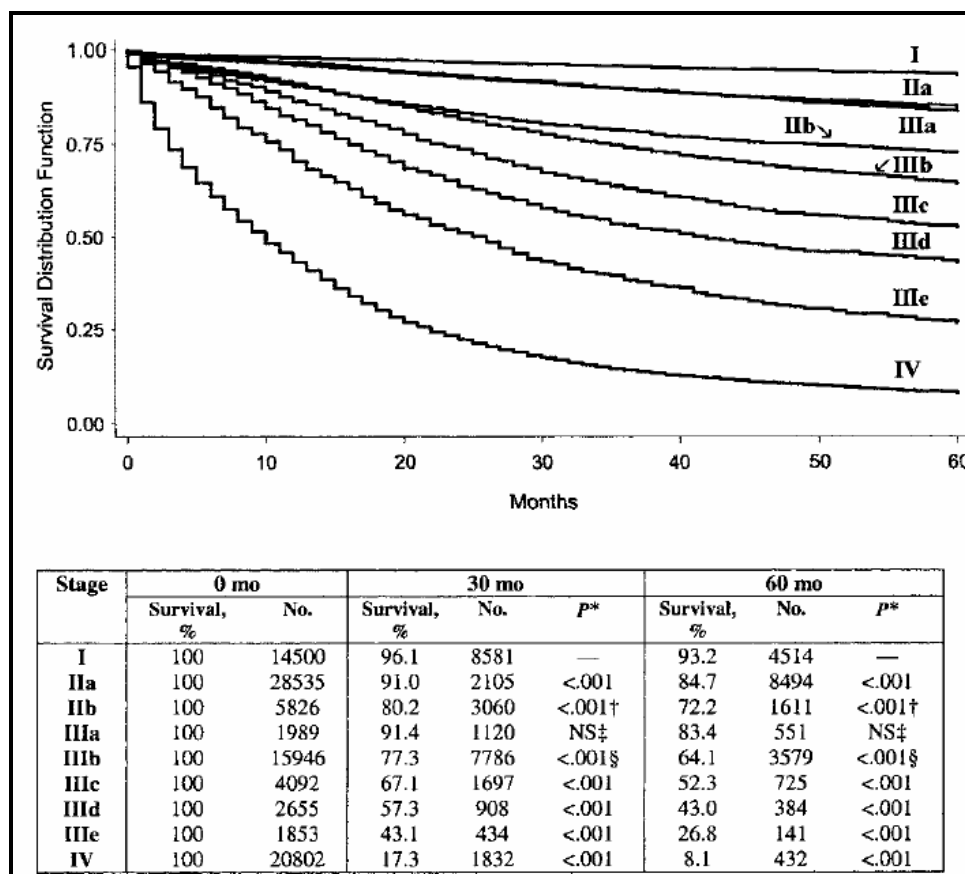
ÍNDICE	1
CAPÍTULO I.- INTRODUCCIÓN	3
CAPÍTULO II.- OBJETIVOS	11
CAPÍTULO III.- MATERIAL Y MÉTODOS	13
CAPÍTULO IV.- RESULTADOS	21
CAPÍTULO V.- DISCUSIÓN	24
CAPÍTULO VI.- CONCLUSIONES	34
CAPÍTULO VII.- BIBLIOGRAFÍA	36

I. INTRODUCCIÓN

El estudio de los factores pronósticos es de capital importancia en el campo de la oncología, para el conocimiento de la historia natural, la toma de decisiones, la valoración de la eficiencia asistencial y la planificación terapéutica^{1,2}.

La supervivencia media sin tener en cuenta el estadio tumoral de los pacientes con CCR a los 5 años de la cirugía oscila entre el 40 y el 60% en la mayoría de las series^{2,4} y la supervivencia actuarial (supervivencia global, supervivencia actual, SG) a 5 años puede variar entre el 8.1% y el 93.2% si se tiene en cuenta el estadio⁴. La recurrencia local y/o la afectación de ganglios regionales son los responsables de más del 90% de los fracasos por lo que de los múltiples factores que determinan el pronóstico de los pacientes con este cáncer estos dos son los más importantes^{1-3, 5, 6}.

Figura 1.- Supervivencia según la American Joint Committee on Cancer 6th edition con los estadios tumorales basados en la afectación ganglionar (N stages)^{4¶}.



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

¶ Fuente: O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. J Natl Cancer Inst. 2004; 96: 1423.

Las características del tumor primario son las más importantes desde un punto de vista pronóstico. El tamaño, la afectación ganglionar, la localización (colon/recto) y el estadio avanzado (Dukes o UICC) se correlacionan con cifras menores de supervivencia en algunas series⁷⁻¹⁴. El estadio tumoral es un factor predictor de gran relevancia que combina criterios de extensión local, regional y a distancia. Ha tenido un importante valor pronóstico ya desde los esquemas originales propuestos por Dukes¹⁵, Astler y Coller¹⁶ y Denoix¹⁷. Sin embargo, además del estadio tumoral, existen otras variables con valor pronóstico que influyen en el resultado oncológico como determinadas características patológicas del tumor primario, la administración de tratamiento adyuvante y, por supuesto, la calidad de la cirugía⁵.

La afección ganglionar es, después de la metástasis a distancia, el factor que se ha relacionado de una manera más directa con la supervivencia y el intervalo libre de enfermedad^{2, 6, 18-23}. En un trabajo publicado en 2013 por nuestro grupo²⁴, la afectación ganglionar N2 ($p=0.024$) y la localización en el colon del tumor primario ($p=0.011$) fueron factores pronósticos sobre la supervivencia de 250 pacientes intervenidos quirúrgicamente por metástasis hepáticas adenocarcinoma colorrectal (MHCCR). La importancia de la afección ganglionar en el pronóstico es conocida desde hace décadas y este concepto ha formado parte de la mayoría de las clasificaciones a lo largo de la historia¹. En ese sentido, esta variable, número de ganglios obtenidos y analizados, ha sido considerada como parámetro que evaluar en el proceso de control de calidad de los servicios médicos¹. En el análisis univariante²⁴, la afectación ganglionar N2 en el CCR primario (metástasis en 4 ó más ganglios linfáticos regionales), fue factor de mal pronóstico para nosotros ($p=0.024$) y para algunos autores^{8-10, 25}, no se repite en otras series^{11, 26-29}. Para Nordlinger et al⁸, la afectación ganglionar fue factor de mal pronóstico, al igual que para Fong et al⁹ y Rees et al³⁰. El comportamiento tumoral agresivo se considera un factor pronóstico negativo y se caracteriza por la infiltración de estructuras adyacentes o afectación de los ganglios linfáticos por el tumor primario o por las MH^{7-9, 14}.

Nuestro grupo también publicó recientemente¹ que el análisis de los ganglios linfáticos regionales es el factor más importante para la toma de decisiones terapéuticas, al haberse demostrado en diversas ocasiones el beneficio significativo de la QT sobre los pacientes con ganglios positivos²⁴. En este contexto, donde la afección ganglionar tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas, la mayoría de las sociedades científicas recomiendan el análisis de, al menos, 12 ganglios linfáticos para poder asegurar que un paciente con ganglios negativos se encuentra realmente libre de enfermedad^{31, 41}. Por tanto, los resultados de nuestro grupo²⁴, refuerzan la idea de que la afectación ganglionar N2, debería considerarse una indicación

protocolizada para la adyuvancia tras la colectomía y para la neoadyuvancia previa a la hepatectomía, ayudándonos adicionalmente a seleccionar los mejores candidatos para la resección hepática, excluyendo a aquellos pacientes con neoplasias rápidamente progresivas¹⁴.

En cuanto al tamaño del tumor, Ackerman y Rosai⁴² consideran que cuando más grande es el tumor peor es el pronóstico, si bien reconocen que existen notables excepciones. Otros autores encuentran que el pronóstico es independiente del tamaño siempre que éste sea resecable⁴³. Ackerman y Rosai⁴² consideran que cuando más grande es el tumor peor es el pronóstico, si bien reconocen que existen notables excepciones. Otros autores encuentran que el pronóstico es independiente del tamaño siempre que éste sea resecable mientras que otros afirman que existe una sutil relación entre el tamaño tumoral y la incidencia de afectación ganglionar⁴³. Se ha demostrado relación entre el tamaño tumoral y la incidencia de metástasis ganglionares².

Respecto al tipo histológico, en general se acepta que los carcinomas mucinosos, carcinomas de células en anillo de sello y anaplásicos tienen peor pronóstico que el carcinoma convencional; y el carcinoma medular tiene mejor pronóstico^{2, 43}. Considerado de forma global, parece que el tipo histológico tiene una importancia pronóstica secundaria, observándose que el tipo de tumor no añade información pronóstica útil por encima de otros parámetros como las metástasis en ganglios linfáticos, extensión del tumor, carácter del margen invasivo e infiltración linfocítica peritumoral. No obstante, el Colegio Americano de Patólogos (CAP) acepta que los carcinomas de células en anillo de sello, carcinoma de células pequeñas y carcinomas indiferenciados son de alto grado, aunque los únicos tipos histológicos que han demostrado tener significación pronóstica adversa independiente del estadio tumoral son el carcinoma de célula en anillo de sello y el carcinoma de célula pequeña^{43, 44}.

La angiogénesis tumoral se expresa como un aumento de la densidad vascular en el seno y en los bordes del tumor, que se produce por inducción y por la liberación por parte de las células tumorales de múltiples moléculas angiogénicas. La angiogénesis tumoral es un predictor de mayor recurrencia y se relaciona con una disminución de la supervivencia².

La presencia de invasión vascular empeora marcadamente el pronóstico^{2, 23, 43}. Cuando se detecta invasión venosa la supervivencia a los 5 años disminuye considerablemente. Su presencia, aunque no significa de forma inevitable diseminación metastásica, sí se correlaciona con una mayor frecuencia de ésta. En diversos estudios realizados, la invasión venosa se ha mostrado como factor adverso independiente, tanto en análisis uni como multivariantes^{2, 43}, mientras que otros no han podido confirmarlo; y lo mismo ocurre con la invasión linfática. Varios estudios han demostrado

que la invasión vascular en general (linfática o venosa) tiene significación pronóstica, así como la localización de dicha invasión². Si bien parece que la supervivencia sólo se afecta cuando el margen infiltrante del tumor invade las venas localizadas más allá de la pared muscular intestinal⁴³.

Se ha postulado que la invasión venosa estaba relacionada con la invasión local, así como con el grado de diferenciación del tumor, observándose más frecuentemente en los carcinomas que se extendían ampliamente más allá de la pared rectal y en los pobremente diferenciados⁴³. A pesar de la presencia de vasos linfáticos en la mucosa colorrectal, la diseminación linfática no ocurre a menos que la “muscularis mucosae” esté sobrepasada y la submucosa invadida⁴³. La afectación de venas y vénulas que son tributarias de la vena porta en el colon y de la vena cava en el recto contribuyen a una diseminación hematológica⁴³. Se cree que la disparidad de resultados en estos estudios sobre la invasión vascular está directamente relacionada con la dificultad para valorar este hallazgo².

La invasión perineural es un signo de enfermedad avanzada y se suele considerar como criterio histológico diagnóstico de tipo de borde tumoral infiltrante con peor pronóstico^{2, 45}.

La afectación del margen quirúrgico radial es el factor predictor de recurrencia más importante en el CCR². La cirugía es el tratamiento principal en la mayoría de los CCR y se realiza una escisión completa de todo el tumor detectable. Los márgenes de las piezas de resección de un CCR son el proximal, distal, mesentérico, y en algunos casos, el margen radial². Cuando la distancia del tumor al margen transversal más cercano (proximal o distal) es superior a 5 cm, las recurrencias en la anastomosis son muy raras². En las piezas de resección anterior baja por carcinomas rectales, dada las particulares limitaciones anatómicas, se acepta como adecuado un margen distal de 2 cm, que puede ser de 1 cm en tumores T1 y T2². En el carcinoma rectal, el margen radial ha demostrado ser el factor de riesgo más importante para las recurrencias locales, lo que a su vez se relaciona directamente con la supervivencia². Estudios más recientes sugieren que existe una relación similar entre el margen radial en colon y las recurrencias locales, por lo que se recomienda que se mida e informe el margen radial en todos los CCR². Las últimas recomendaciones indican que un margen radial de 2 mm o inferior debe ser considerado positivo dado que el riesgo de recurrencias locales baja cuando este margen es superior a 2 mm².

En cuanto a las características del margen de crecimiento tumoral^{2, 10, 43, 46} nos podemos encontrar ante un patrón de crecimiento expansivo (margen bien definido rechazando en su crecimiento por empuje a las estructuras vecinas) o infiltrante (crecimiento irregular que diseca y separa los elementos contiguos de los tejidos que invade). Este aspecto histológico del tumor representa una información pronóstica adicional y ya ha sido estudiado por nuestro grupo anteriormente⁴⁷⁻⁴⁹. Los pacientes con tumores de margen infiltrante presentan, en general, menor supervivencia que los de bordes bien definidos o expansivos y confiere a este parámetro un valor de gran relevancia para la gradación histológica de malignidad del tumor⁴³. Para Ackerman y Rosai⁴², la presencia de unos márgenes tumorales infiltrantes conlleva una mayor incidencia de metástasis linfáticas o a distancia.

Respecto al grado histológico del CCR es un factor con significación pronóstica demostrada, que en los análisis multivariantes se ha mostrado como factor pronóstico adverso independiente del estadio, mostrando un claro descenso de la supervivencia conforme empeora la malignidad histológica del tumor (peor pronóstico en los adenocarcinomas de alto grado)^{6, 43, 50}. Tradicionalmente se ha mantenido como un índice pronóstico adicional a la hora de evaluar histológicamente a los CCR⁵¹⁻⁶¹ y se ha relacionado el nivel de diferenciación del tumor con su capacidad metastásica, de manera que la incidencia de metástasis en ganglios linfáticos es claramente menor en los bien diferenciados que en los pobremente diferenciados^{6, 43}. Algunos autores aprecian influencia del grado histológico sobre la supervivencia sólo en carcinomas en estadio C de Dukes⁴³. Encuentran que el valor pronóstico de este parámetro es debido, en su mayor parte, a los tumores pobremente diferenciados, ya que entre los moderadamente y bien diferenciados la probabilidad de supervivencia es similar⁴³. Quizás, estos resultados divergentes sean simplemente atribuibles a la variedad de criterios⁵¹⁻⁶¹ entre patólogos y a la subjetividad que conllevan la mayoría de ellos por lo que puede invalidar en gran parte la importancia predictiva de este factor^{2, 6, 43}.

En un estudio más reciente (2010), Nabi et al⁶² estudian la relación entre el grado, el tipo histológico y el estadio en 100 CCR. En esta ocasión los tumores fueron divididos según el grado histológico en 3 categorías: bien diferenciados o G1, moderadamente diferenciados o G2, y pobremente diferenciados o G3. A la vista de los resultados obtenidos los autores concluyeron que los pacientes del grupo G3 mostraron más infiltración de la pared y metástasis ganglionares que los de los grupos G1 y G2.

En 2012, Ueno et al⁶³ publican un estudio en el que revisan 500 pacientes intervenidos de CCR con estadios II y III, desde el año 2000 hasta el año 2005. Establecieron el grado histológico en base al número de acúmulos o agregados de células pobremente diferenciados en el tumor (G1: <5; G2: 5-9; y G3: >10). La media de supervivencia a los 5 años para los distintos grupos fue de 96%, 85% y 59% ($p < 0.0001$). Concluyeron que la presencia de clusters pobremente diferenciados en el tumor afecta a la supervivencia independientemente del estadio, y además este sistema de clasificación mostró una mejor correlación interobservador que los convencionales.

En 2013, Nozoe et al⁶⁴ publicaron un estudio de 357 pacientes con CCR a los que aplican un sistema de puntos basado en 5 parámetros histopatológicos, y su implicación pronóstica. Los parámetros utilizados fueron: invasión de la pared, afectación ganglionar, invasión vascular, invasión linfática y grado histológico. En este estudio el grado histológico se dividió en 2 categorías (tumores diferenciados y tumores indiferenciados). A cada paciente se le asignó un punto por cada uno de los parámetros desfavorables presentes. El rango del sistema de puntos fue de 0-5 y en el estudio de supervivencia a 5 años se observaron diferencias significativas entre los pacientes de los grupos con 0 y 1 puntos con los de los grupos 2 y 3 puntos; y 4 y 5 puntos.

Se han sugerido un gran número de sistemas de clasificación para el CCR. Pero en la actualidad, la mayoría de los sistemas de estratificación de los tumores gradan en 3 ó 4 grados en base a la formación de estructuras glandulares^{43, 44} y en base a las características arquitecturales y citológicas del tumor². Según la última actualización del Colegio Americano de Patólogos (CAP)⁴⁴, los criterios usados para asignar cada una de las categorías son los siguientes: adenocarcinoma bien diferenciado o grado 1 (túbulos simples o complejos, polaridad celular, núcleos basales con tamaño uniforme); adenocarcinoma moderadamente diferenciado o grado 2 (presencia de diferenciación tubular, escasa polaridad celular); adenocarcinoma pobremente diferenciado o grado 3 (ausencia de formación glandular, pérdida total de polaridad nuclear); y adenocarcinoma indiferenciado o grado 4 (ausencia total de diferenciación).

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

Significativamente en la mayoría de estudios que señalan el grado tumoral como factor pronóstico, el número de grados fue reducido a 2⁶: adenocarcinoma de bajo grado (equivalente a los grados 1 y 2) y adenocarcinoma de alto grado (equivalente a los grados 3 y 4). En la mayoría de

estudios que documentan la potencia pronóstica del grado tumoral, el número de grados ha sido reunificado para producir una estratificación en 2 niveles^{2, 43, 44}. Por tanto, existe relación entre el grado tumoral y el pronóstico, especialmente si los tumores se estratifican en dos grados (alto y bajo grado)². Esta división mantiene el valor pronóstico y tiene mayor reproductibilidad interobservador pero por su valor pronóstico, relativa simplicidad y reproducibilidad, actualmente el sistema recomendado por el Colegio Americano de Patólogos⁴⁴ es: bajo grado con >50% formación de glándulas y alto grado con <50% formación de glándulas. El criterio a seguir para la estratificación en 2 grados se limita a la formación de glándulas, sin valorar características nucleares.

A pesar de un importante grado de variabilidad entre observadores, el grado histológico ha sido demostrado repetidamente por análisis multivariantes como un factor pronóstico independiente^{6, 65}.

El adenocarcinoma mucinoso o el de células en anillo de sello se consideran pobremente diferenciados (con peor pronóstico) siempre que no estén asociados a alta inestabilidad de microsatélites⁴³. Los adenocarcinomas y los carcinomas indiferenciados que tienen una alta inestabilidad de microsatélites, son considerados de bajo grado⁴³.

En cuanto al grado nuclear⁴⁷⁻⁴⁹, actualmente los datos sobre su significación pronóstica son limitados. Existen estudios en los que ha demostrado tener valor pronóstico en relación a la supervivencia libre de enfermedad, datos morfométricos como la desviación estándar de la distancia núcleo-membrana basal²; y otros estudios han mostrado que el alto grado nuclear es un factor pronóstico adverso por análisis multivariantes, pero los criterios usados no son uniformes².

II. OBJETIVOS

- 1.- Comprobar si en nuestra unidad de cirugía coloproctológica se cumplen los estándares de calidad actuales en el tratamiento quirúrgico de los pacientes intervenidos por cáncer de colon en estadio II, en base al número de ganglios resecados en la intervención quirúrgica.

- 2.- Determinar las características clínicas y patológicas de los pacientes con cáncer de colon en estadio II relacionadas con una estadificación subóptima (número de ganglios resecados en la intervención quirúrgica menos 12).

III. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio retrospectivo a partir de una base de datos completada de forma prospectiva^{33, 36} con los datos de 142 pacientes intervenidos quirúrgicamente de cualquier tipo de resección de colon con intención curativa, desde Octubre de 2008 hasta Enero de 2012 y con su posterior seguimiento ambulatorio. Preoperatoriamente, todos los pacientes se habían diagnosticado de adenocarcinoma de colon confirmado histológicamente (tanto en nuestro hospital como en otros centros) y presentaban CC considerado resecable en el momento de la decisión quirúrgica. Postoperatoriamente, todos los pacientes tuvieron confirmación anatomopatológica en el estudio histológico de adenocarcinoma de colon en estadio II^{33, 41}.

Como punto de partida para la recogida de datos, se asumió el momento del diagnóstico del CC, realizando desde Octubre de 2008 un muestreo consecutivo para no introducir sesgos de selección muestral y evitar así la selección de los casos más favorables[§].

Para la realización de este estudio ha sido necesaria la colaboración multidisciplinar, además del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, de los servicios de Anatomía Patológica, Oncología, Radiología, Anestesiología, Medicina Nuclear, Digestivo, Microbiología y Bioquímica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

El Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza es un centro hospitalario de referencia de tercer nivel, y cubre las Áreas de Salud de Aragón I, II, IV y V. Atiende de forma directa a una población aproximada de 530500 personas.

Este trabajo ha sido el inicio de un estudio multidisciplinar a largo plazo, que continúa en la actualidad dentro de la Unidad de Cirugía Coloproctológica del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo en colaboración con el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y por el que se pretende seguir estudiando las consecuencias del CCR y de su abordaje en un hospital de las características ya descritas.

Fueron **criterios de exclusión del estudio** los pacientes intervenidos con enfermedad colorrectal benigna; los pacientes con CCR intervenidos de urgencia por CCR complicado con hemorragia, perforación u obstrucción (no subsidiario de colocación de stent); los pacientes con cáncer de recto-CR localizados hasta 15 cm del margen anal medido con el endoscopio (incluidos los candidatos a cirugía endoanal-TEM) por considerarse otra entidad del CCR^{31-36, 40, 41, 66-73}; los

§ Todas las laparotomías/laparoscopias se realizaron con “intención de tratar” y la cirugía sólo se consideró en los casos en los que a priori, se consideraba factible una resección del tumor. Han quedado excluidos del estudio, 2 pacientes en los que tras realizar la laparotomía/laparoscopia se evidenció carcinomatosis peritoneal y no se realizó ningún tipo de resección y que consideramos que no son el objetivo de este trabajo.

pacientes con diagnóstico inicial de CC primario en estadios I, III y IV^{32, 33, 41}; los pacientes con estadio II y recurrencia colorrectal³³ sin recurrencia hepática y/o extrahepática asociada y los pacientes con CCR intervenidos en otros centros o en otras unidades del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza que no fuese la Unidad de Cirugía Coloproctológica.

Una vez descartada la existencia de contraindicación para la cirugía mayor así como de enfermedad tumoral diseminada, el único criterio para la selección de enfermos fue la posibilidad de llevar a cabo la resección completa-R0 de toda la enfermedad tumoral.

Los pacientes fueron informados en todo momento de la utilización de los datos de su historia clínica para la realización del estudio, obteniendo una respuesta masiva y positiva, no encontrándose ninguna abstención ni negativa a su inclusión en el trabajo. Todos los datos referentes al paciente, así como las exploraciones complementarias diagnósticas, los aspectos relacionados con la técnica quirúrgica y el seguimiento se incluyeron en un protocolo diseñado de forma prospectiva.

Las variables estudiadas se numeraron correlativamente, así como también las posibles respuestas de las mismas. Todas las variables fueron independientes o aisladas, sin existir respuestas coincidentes dentro de una misma variable.

Tras valorar todos los parámetros se llevó a cabo una codificación general con **8 variables**. Se realizó una ficha en soporte informático y que se encuentran reunidas bajo cuatro apartados fundamentales:

A. DATOS DE FILIACIÓN/COMORBILIDAD DEL PACIENTE

B. DATOS DE LA RESECCIÓN DEL CÁNCER DE COLON EN ESTADIO II

C. DATOS DEL ANÁLISIS HISTOLÓGICO DEL CÁNCER DE COLON EN ESTADIO II

D. DATOS DE LA QT ADYUVANTE/POSTCOLECTOMÍA

A. DATOS DE FILIACIÓN/COMORBILIDAD DEL PACIENTE

1. **Edad** (años hasta la fecha de la resección del cáncer de colon-CC)
2. **Sexo**
 - *Hombre: 0*
 - *Mujer: 1*

B. DATOS DE LA RESECCIÓN DEL CÁNCER DE COLON EN ESTADIO II

1. **Localización cáncer de colon-CC**
 - *Válvula ileocecal-ciego: 0*
 - *Colon ascendente-Derecho: 1*
 - *Colon Transverso: 2*
 - *Colon descendente-Izquierdo: 3*
 - *Sigma: 4*
2. **Tipo de intervención sobre el CCR**
 - *Hemicolectomía derecha (incluyendo hemicolectomía derecha ampliada): 0*
 - *Hemicolectomía izquierda: 1*
 - *Intervención tipo Hartmann: 2*
 - *Colectomía total: 3*
 - *Sigmoidectomía (incluyendo resección anterior recto-sigma): 4*
3. **Tipo de abordaje**⁷¹
 - *Laparotomía: 0*
 - *Laparoscopia: 1*

C. DATOS ANÁLISIS HISTOLÓGICO DEL CÁNCER DE COLON EN ESTADIO II

1. **Invasión tumoral en profundidad** (T de la clasificación TNM del cáncer de colon, AJCC/UICC, 2010)[¶]
 - *T3: 0*
 - *T4: 1*
2. **Número de nódulos linfáticos resecaados** (con estadiaje N0 en la clasificación TNM del cáncer de colon, AJCC/UICC, 2010)[¶]

D. DATOS DE LA QT ADYUVANTE/POSTCOLECTOMÍA

- QT adyuvante postcolectomía**⁴¹
- *No: 0*
 - *Sí: 1*

[¶] Desde 2004 hemos empleado la clasificación TNM según la American Joint Committee on Cancer-American Cancer Society 6th ed. Green FL et al. *Part III: Digestive System. Colon and Rectum*. Green FL et al editors. 2002. New York, NY: Springer-Verlag, 2002. p. 113-124. Sin embargo, desde 2010 hemos reproducido la de la AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed.: *Colon and rectum*. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. editors. New York, NY: Springer-Verlag, 2010. p. 143-164^{24, 48, 74}.

Los datos del análisis histológico, inmunohistoquímico y molecular del cáncer de colon en estadio II, son referentes a la pieza quirúrgica obtenida tras realizar la primera resección de colon. Para minimizar sesgos o discrepancias en las observaciones^{48, 75, 76}, el mismo patólogo fue quien revisó sistemáticamente y de forma retrospectiva^{37, 48, 75, 77-81} la totalidad de las muestras, realizando en las piezas de resección de nuestros pacientes un análisis histológico con técnicas de tinción de hematoxilina eosina^{2, 10, 43, 48, 49, 77, 81}.

El análisis histológico convencional^{2, 43, 48, 49} se ha realizado mediante fijación en parafina del tejido con paraformaldehído (PFA) al 4% durante al menos 24 horas y posterior tinción con hematoxilina eosina^{2, 10, 43, 48, 49, 75-78, 81-84}. Hemos realizado cortes desde el centro hasta la periferia de la lesión con un grosor de 5 mm^{48, 49, 75, 77-79, 83-85}, seleccionando cortes de todas las áreas macroscópicamente significativas. Las muestras se han tomado en el punto de máxima penetración del tumor y también se han tomado muestras de la zona de transición entre el tumor y la pared no tumoral, así como del peritoneo visceral de la zona tumoral. En todas las muestras representativas se pudo diferenciar: componente del tumor superficial, zona profunda y mucosa sana adyacente al tumor. Hemos empleado un microscopio óptico convencional multilente Carl Zeiss Axioskop 40[®] (×25, ×40, ×100, ×400 y ×1000 aumentos)^{48, 49}.

La **invasión tumoral en profundidad**^{32-34, 40, 67, 71} (pT de la clasificación TNM[§] del cáncer de colon, AJCC/UICC, 2010) hace referencia al nivel máximo de invasión del tumor en profundidad (de las tres medidas tridimensionales recogidas) descrito en el examen macroscópico de la pieza de resección colónica^{2, 43}. Hemos clasificado al tumor como **T3** cuando atraviesa la muscular propia e invade la subserosa o los tejidos pericólicos no recubiertos por el peritoneo. Si la extensión extramural es ≤5 mm se considera T3ab y si es >5 mm se considera T3cd^{50¶}. Hemos clasificado al tumor como **T4** cuando invade estructuras adyacentes (T4a) o perfora el peritoneo visceral (T4b). La invasión directa en T4 incluye macroscópicamente la infiltración a otros órganos o estructuras o la invasión de otros segmentos del tracto colorrectal, por ejemplo, invasión del colon sigmoide por un carcinoma del ciego.

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

¶ Una propuesta de subdivisión de pT3 según el tumor invadiese menos de 1 mm. más allá de la muscular propia (pT3a), de 1 a 5 mm. (pT3b), entre 5 y 15 mm. (pT3c) y más de 15 mm. (pT3d) fue apoyada por el Colegio Americano de Patólogos (en su protocolo para el estudio de los carcinomas de colon y recto)⁵⁰. Se hacía especial hincapié en los 5 mm. como punto de corte de mayor interés pronóstico (pT3ab frente a pT3bc).

En referencia al **número de ganglios-nódulos linfáticos loco-regionales resecados**, es necesario examinar un mínimo de 12 ganglios³¹⁻⁴¹ linfáticos para establecer el estadio del cáncer de colon. Los pacientes con estadio II y que tienen N0 pero se han examinado menos de 12 ganglios deben ser considerados de alto riesgo (estadificación subóptima). Se recomienda el estudio de 12 ganglios linfáticos, pero el número de ganglios recuperados en una resección depende de varios factores: de la técnica quirúrgica, del tamaño de la pieza y de factores del paciente (edad, variaciones anatómicas), así como de la intensidad de la búsqueda. Son más difíciles de identificar en pacientes obesos o ancianos. Estas han sido las razones por las que se han cuantificado de inicio sin utilizar ningún punto de corte concreto. Puesto que se ha observado que con frecuencia se encuentran metástasis de CCR en ganglios linfáticos pequeños (<5 mm. de diámetro) se requiere una búsqueda intensiva en la pieza operatoria. Si se identifican menos de 12 ganglios se debería reexaminar la pieza con o sin técnicas de aumento.

Se ha definido como ganglios linfáticos positivos (y por tanto pacientes excluidos del estudio por no tener un estadio II) a las estructuras glandulares neoplásicas de localización subcapsular o bien tejido glandular neoplásico ocupando y desestructurando parcial/completamente el parénquima ganglionar, con o sin presencia de rebasamiento capsular^{2, 43}. Cualquier nódulo tumoral en el tejido adiposo sin evidencia de tejido linfoide residual deberá ser considerado como un ganglio linfático regional metastásico siempre que tenga la forma y las irregularidades de contorno de un nódulo linfático^{2, 43}. La regionalidad de los ganglios depende de la localización anatómica del tumor^{2, 32, 43}. Tumor en válvula ileocecal/Ciego: ganglios cecales anteriores, posteriores, ileocólicos y cólicos derechos. Colon ascendente: ileocólicos, cólicos derechos y cólicos medios. Ángulo hepático: cólicos derechos y cólicos medios. Colon transversal: cólicos medios. Ángulo esplénico: cólicos medios, izquierdos, mesentéricos inferiores. Colon descendente: cólicos izquierdos, mesentéricos inferiores, sigmoides. Colon sigmoide: mesentéricos inferiores, recto-sigmoides superiores, mesentéricos sigmoides. Los ganglios linfáticos no regionales se clasificarán como metástasis (pM1). Estos ganglios se deberán remitir por separado, especificando su localización. Los ganglios de las cadenas ilíaca externa e ilíaca primitiva no se consideran regionales en ninguna localización, y su invasión tumoral se clasifica como metástasis a distancia (M1). Los nódulos tumorales aislados en la grasa pericólica en los que no se identifican restos de ganglio linfático en el examen histológico, se incluirán en la categoría N si son de contorno liso y redondeado. Si son de contorno irregular se considerarán extensión extramural discontinua del tumor primario y se asignarán a la categoría T.

Para comprobar qué pacientes con CC en estadio II fueron considerados de alto riesgo (por haber examinado menos de 12 ganglios), dentro de la totalidad de los pacientes (n=142), hemos dividido la muestra en **2 cohortes o grupos** de pacientes en función de si se examinaron **menos de 12 ganglios** (pacientes con estadificación subóptima; n=58, 40.8%) ó **12 o más ganglios** (pacientes con estadificación óptima; n=84, 59.2%). Ambas cohortes también **se compararon para detectar diferencias** en cuanto a sus **variables clínicas e histopatológicas**.

En cuanto al estudio estadístico, todos los resultados se han registrado en una ficha personal e introducidos en una base de datos creada con el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS®) versión 15.0 para Windows XP®*.

Una vez introducidos los diferentes parámetros en la base de datos, los resultados se analizan de tal forma que, en primer lugar se constituya el estudio estadístico descriptivo. Posteriormente se ha llevado a cabo un análisis como variables independientes, para obtener así, el estudio estadístico inferencial, utilizando el correspondiente test de correlación según la naturaleza, cualitativa o cuantitativa, de cada variable^{24, 47, 48, 74, 86, 87}.

La redacción y confección del presente trabajo se ha realizado siguiendo las recomendaciones del Consejo de Editores de Biología^{24, 47, 48, 74, 86, 88}.

Dentro de la estadística básica hemos procedido a la descripción de las variables, diferenciando las cuantitativas de las cualitativas^{24, 47, 48, 74, 86, 87}.

Respecto a las variables cuantitativas se ha obtenido una descripción de todas ellas mediante el cálculo de la medida de tendencia central (media [X] o mediana [Me]) y su medida de dispersión correspondiente (desviación típica [DT] o recorrido intercuartílico [RI]) con un intervalo de confianza del 95%^{24, 47, 48, 74, 86, 87}. Para emplear una u otra (media [X] o mediana [Me]) hemos valorado la distribución de dicha variable con respecto a la “normal” mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov^{24, 47, 48, 74, 86, 87}. Si la variable cuantitativa sigue una distribución “normal” (*p*-valor $p > 0.05$) hemos empleado como medida de tendencia central la media [X] y como medida de dispersión la desviación típica [DT]. En caso contrario (*p*-valor $p < 0.05$) hemos empleado como medida de tendencia central la mediana [Me] y como medida de dispersión el recorrido intercuartílico [RI].

* Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS®) versión 15.0 (Octubre 2007) para Windows XP® (2008 SPSS Inc®. Headquarters, 233 S. Wacker Drive, 11th floor. Chicago, Illinois 60606. Copyright 1995, 1996, 1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008 SPSS Inc. All Rights Reserved) con licencia de uso 3736243792.

Para las variables cualitativas, se han calculado sus valores absolutos de frecuencias, así como sus porcentajes^{24, 47, 48, 74, 86, 87}.

Una vez obtenidos los datos es preciso mostrarlos de una forma ordenada y comprensible. La forma más sencilla es colocarlos en una tabla, donde se muestran las variables, las categorías de cada variable y el número de eventos de cada categoría^{24, 47, 48, 74, 86, 87}.

Las variables categóricas-cualitativas se compararon por test- χ^2 y las continuas con test-T-Student para detectar diferencias entre los dos grupos^{24, 47, 48, 74, 86, 87}. Se ha asumido un nivel de significación α del 0.05, debido a que es el que mejor se adapta a las pruebas de contraste de hipótesis de la estadística inferencial en las Ciencias Biomédicas^{24, 47, 48, 74, 86, 87} porque conjuga los riesgos antagónicos alfa y beta. Consideramos que los valores de probabilidad “ p ”, para pruebas de dos colas, como estadísticamente significativos según un *pvalor* $p < 0.05$ ^{24, 47, 48, 74, 86, 87}.

Para facilitar el manejo práctico de la ficha de recogida de datos, se crearon dos tipos de soportes, el soporte papel y el informático (Base de datos Microsoft® Office Excel 2003 para Windows XP® número ID del producto: 73961-640-7472555-57368 y Microsoft® Office Excel 2008 para Mac® número ID del producto: 92726-496-0000007-12558).

IV. RESULTADOS

IV.1.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

		Muestra global
		Casos, n (%)
Factores dependientes del paciente		
Edad[¶] (años) (n=142)		142 (73.3±23)
Sexo (n=142)		
	Hombre	76 (53.5%)
	Mujer	66 (46.5%)
Riesgo ASA (n=141)		
	ASA 1-2	72 (51.1%)
	ASA 3-4	69 (48.9%)
Factores dependientes del tumor primario-CC		
Localización CC (n=141)		
	Válvula ileocecal-ciego	27 (19.1%)
	Colon ascendente-Derecho	28 (19.9%)
	Colon Transverso	16 (11.3%)
	Colon descendente-Izquierdo	17 (12.1%)
	Sigma	53 (37.6%)
Tipo de intervención sobre el CC (n=141)		
	Hemicolectomía derecha (incluyendo hemicolectomía derecha ampliada)	65 (46.1%)
	Hemicolectomía izquierda	23 (16.3%)
	Intervención tipo Hartmann	1 (0.7%)
	Colectomía total	4 (2.8%)
	Sigmoidectomía (incluyendo intervención tipo Hartmann)	48 (34%)
Tipo de abordaje (n=141)		
	Laparoscopia	43 (30.5%)
	Laparotomía	98 (69.5%)
Factores dependientes de la QT adyuvante		
QT adyuvante postcolectomía (n=141)		
	No	115 (81.6%)
	Sí	26 (18.4%)
Factores Histológicos		
T CCR (n=142)		
	T3	127 (89.4%)
	T4	15 (10.6%)
Nº de ganglios linfáticos resecados[§] (n=142)		
	<12	58 (40.8%)
	≥12	84 (59.2%)

[¶] La variable “edad” sigue una distribución “normal” (*p*-valor $p>0.05$) mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov por lo que hemos empleado como medida de tendencia central la media [**X**] y como medida de dispersión la desviación típica [**DT**].

[§] La variable “Nº de ganglios resecados” sigue una distribución “no normal” (*p*-valor $p<0.05$) mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov por lo que hemos empleado como medida de tendencia central la mediana [**Me**] y como medida de dispersión el recorrido intercuartílico [**RI**]. En el periodo del estudio la mediana de ganglios resecados fue de 13 ± 10 . Asimismo, el percentil 10 de esta variable se situó en 7 ganglios por lo que en el 90% de los pacientes se obtuvo un nº de ganglios igual o superior a esta cifra.

IV.2.- ANÁLISIS UNIVARIANTE

		Muestra global	Grupo < 12 ganglios	Grupo ≥ 12 ganglios	<i>P</i>
		Casos, n (%)	Casos, n (%)	Casos, n (%)	
Factores dependientes del paciente					
Edad (años) (n=142)		142 (73.3±23)	58 (74.6±22.6)	84 (72.35±23.2)	0.265
Sexo (n=142)					
Hombre		76 (53.5%)	27 (46.6%)	49 (58.3%)	0.166
Mujer		66 (46.5%)	31 (53.4%)	35 (41.7%)	
Riesgo ASA (n=141)					
ASA 1-2		72 (51.1%)	33 (56.9%)	39 (46.4%)	0.220
ASA 3-4		69 (48.9%)	25 (43.1%)	45 (53.6%)	
Factores dependientes del tumor primario-CC					
Localización CC (n=142)					
Válvula ileocecal-ciego-Colon ascendente-derecho-Transverso		71 (50%)	22 (37.9%)	49 (58.3%)	0.017
Colon descendente-Izquierdo-Sigma		71 (50%)	36 (62.1%)	35 (41.7%)	
Tipo de intervención sobre el CC (n=138)					
Hemicolectomía derecha (incluyendo hemicolectomía derecha ampliada)		65 (47.1%)	22 (38.6%)	43 (53.1%)	0.049
Hemicolectomía izquierda-Hartmann-Sigmoidectomía		73 (52.9%)	35 (61.4%)	38 (46.9%)	
Tipo de abordaje (n=142)					
Laparoscopia		43 (30.3%)	22 (37.9%)	21 (25%)	0.099
Laparotomía		99 (69.7%)	36 (62.1%)	63 (75%)	
Factores dependientes de la QT adyuvante					
QT adyuvante postcolectomía (n=141)					
No		115 (81.6%)	48 (82.8%)	67 (80.7%)	0.759
Sí		26 (18.4%)	10 (17.2%)	16 (19.3%)	
Factores Histológicos					
T CCR (n=142)					
T3		127 (89.4%)	51 (87.9%)	76 (90.5%)	0.628
T4		15 (10.6%)	7 (12.1%)	8 (9.5%)	

* Si la variable cuantitativa sigue una distribución "normal" (*p*-valor $p > 0.05$) mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov hemos empleado como medida de tendencia central la media [X] y como medida de dispersión la desviación típica [DT]. Para muestras independientes, realizamos una prueba de Levene para la igualdad de varianzas. Si el *p*-valor $p < 0.05$, la prueba de la T para la igualdad de varianzas no asumirá varianzas iguales para esa variable. Si el *p*-valor $p > 0.05$, la prueba de la T para la igualdad de varianzas asumirá varianzas iguales para esa variable.

V. DISCUSIÓN

En España, el cáncer colorrectal (CCR) es el tercero en frecuencia con una incidencia aproximada de 28550 casos al año (16670 hombres, 13.9% del total; y 11880 mujeres, 15.4% del total), representando alrededor del 14.5% de todos los tumores malignos diagnosticados en nuestro país^{24, 47, 48, 89-92}. En nuestro medio, el CCR provoca un número de muertes cada año que supera las 14300 (en hombres 8310, un 12.7% del total; y en mujeres de 5990, 15.6% del total) y equivale al 14.5% de muertes por cáncer^{24, 47, 48, 89-92}. Dentro del CCR, el cáncer de colon (CC) representa un 60% en los hombres y un 70% en las mujeres y el cáncer de recto (CR), un 40% en los hombres y un 30% en las mujeres^{24, 47, 48, 89-92}.

Los factores pronósticos más aceptados del CC en estadio II son los anatomopatológicos^{31-37, 40, 41, 66-71, 73, 93-112}, como muestra el hecho de que las clasificaciones de estadificación del CC se basen en la invasión de la pared intestinal y de los ganglios linfáticos, además de en la presencia de metástasis^{19, 24, 32, 99}.

En el CCR el análisis de los ganglios linfáticos regionales es el factor más importante para la toma de decisiones terapéuticas, al haberse demostrado el beneficio significativo de la quimioterapia (QT) adyuvante en los pacientes con ganglios positivos⁵. En este contexto, donde la afección ganglionar tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas, la mayoría de las sociedades científicas^{38, 39} recomiendan el análisis de, al menos, 12 ganglios linfáticos para poder asegurar que un paciente con ganglios negativos se encuentra realmente libre de enfermedad. De este modo, y considerando esta cifra como referencia, nos planteamos en este trabajo comprobar si en nuestra Unidad de Cirugía Coloproctológica se estaban cumpliendo los estándares de calidad actuales en el tratamiento quirúrgico de los pacientes intervenidos por CC en estadio II, en base al número de ganglios resecaos en la intervención quirúrgica.

Han sido muchos los estudios que, por diferentes procedimientos, han intentado dar respuesta a la cuestión de si hay un número mínimo de ganglios que se debe analizar en la cirugía del CC⁵. En el año 1998, Caplin et al¹¹³ recomendaron obtener un mínimo de 7 ganglios linfáticos. Law et al¹¹⁴ estudiaron la supervivencia en 115 pacientes con CC en estadio II y también recomendaron un mínimo 7 ganglios linfáticos. En el estudio multicéntrico de Prandi et al¹¹⁵ aseguraron que se debe obtener un mínimo de 7 ganglios para que el estudio sea adecuado dado que los pacientes con menos de 7 ganglios analizados tenían un pronóstico significativamente peor. No obstante, estos autores comparten la idea de obtener tantos ganglios como sea posible y no recomendaron obtener 7 ganglios. En consonancia con estos autores en el periodo en el que se

desarrolló nuestro estudio, el percentil 10 de esta variable se situó en 7 ganglios por lo que en el 90% de los pacientes se obtuvo un nº de ganglios igual o superior a esta cifra.

Maurel et al¹¹⁶ asumieron que el número mínimo de ganglios recomendable es 8. Cianchi et al¹¹⁷ estudiaron la supervivencia de los pacientes con menos de 9 ganglios analizados comparándola con la de los que tenían 9 o más ganglios analizados. La supervivencia en este segundo grupo fue significativamente mejor, por lo que concluyeron que se debe analizar, al menos, 9 ganglios linfáticos. Cserni et al¹¹⁸ añadieron el tamaño ganglionar al número de ganglios y según estos autores, analizando los 7 ganglios linfáticos más grandes la probabilidad de estadificar correctamente a pacientes con ganglios negativos es del 98%. El estudio llevado a cabo por Gumus et al¹¹⁹, en el año 2005, con un total de 179 pacientes, encontraron diferencias significativas en la supervivencia a los 3 años con menos de 9 ganglios analizados. Estos autores, sin embargo, no recomendaron obtener 9 ganglios, sino tantos como fuera posible. También en 2005, Yoshimatsu et al¹²⁰ encontraron que la supervivencia en pacientes con 9 o más ganglios analizados era mejor que con menos de 9 ganglios, por lo que recomendaron este número como el mínimo que se debería obtener. En 2006, Jha et al¹²¹ demostraron que sería necesario analizar 8.4 ganglios para tener un ganglio afectado, por lo que su recomendación fue estudiar un mínimo de 9 ganglios.

Kim et al¹²² realizaron un estudio sobre 151 pacientes y llegaron a la conclusión de que estudiando 10 ganglios linfáticos se evitaría la subestadificación en pacientes con CCR. Berberoglu et al¹²³ propuso estudiar un mínimo de 11 ganglios linfáticos.

Swanson et al¹²⁴, con un número muy elevado de pacientes (35787 pacientes), crearon 3 grupos según el número de ganglios analizados y valoraron la supervivencia en cada uno de ellos. Cuando el número de ganglios obtenidos era mayor que 13, la proporción de ganglios positivos no se incrementaba, por lo que consideraron que 13 era el número mínimo de ganglios necesario. En 2004, se publicó el trabajo de Carloss et al¹²⁵, en el que, mediante el Kentucky Cancer Registry, se encontró una diferencia significativa en la supervivencia de los pacientes con menos de 13 ganglios analizados en comparación con la de aquellos con 13 o más ganglios.

Wong et al¹²⁶, al comparar sus resultados con las tasas de positividad del National Cancer Data Base, estimaron la proporción de pacientes con al menos un ganglio positivo según el número de ganglios extraídos. Así, a medida que aumentaba el número de ganglios analizados lo hacía también el número de ganglios positivos. No obstante, esta proporción no aumentaba cuando se analizaban más de 14 ganglios, por lo que aseguraron que 14 era el número mínimo de ganglios que se debe analizar. Estos mismos autores publicaron unos años más tarde el impacto de

este número de ganglios en la supervivencia, y demostraron que los pacientes con menos de 14 ganglios linfáticos analizados tenían menor supervivencia¹²⁷. En el año 2001, Burdy et al⁷³, coincidieron con el número propuesto por Wong et al¹²⁶. Adell et al¹²⁸ también encontraron que 14 sería el número mínimo de ganglios para analizar.

Le Voyer et al¹²⁹ en 2003 concluyeron que el número de ganglios que se debería analizar es, al menos, 20 ganglios. Según Joseph et al¹³⁰ se debería obtener un mínimo de 30 ganglios para que la probabilidad de estadificación correcta alcanzase el 85%.

Goldstein et al¹³¹ aseguraron en un trabajo publicado en 2002 que no hay un número mínimo de ganglios que se debe analizar y que se debe estudiar tantos ganglios como sea posible. No obstante, este autor y sus colaboradores habían defendido años antes que el mayor número de metástasis ganglionares se producía en los pacientes cuando se analizaban entre 17 y 20 ganglios y que 17 era el número mínimo de ganglios que se debería analizar¹³². Turner et al¹³³ publicaron un estudio según el cual no habría un número mínimo de ganglios que se debe analizar, ya que cuantos más ganglios linfáticos negativos se analicen mayor será la probabilidad de una estadificación ganglionar correcta. Cserni et al¹³⁴, en un estudio sobre más de 8000 pacientes, llevado a cabo en Hungría con la base de datos SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), aseguraron que no hay un número mínimo de ganglios.

En el estudio sueco de Jestin et al¹³⁵, se valoró la supervivencia de los pacientes con estadio II y con 12 o más ganglios analizados, y se encontró diferencias en el pronóstico y la supervivencia cuando se analizaba, al menos, 12 ganglios. En 1990, según los estudios de Hermanek¹³⁶ y Scott et al¹³⁷, durante el Congreso Mundial de Gastroenterología celebrado en Sydney (Australia), se recomendó, de manera formal, obtener un mínimo de 12 ganglios linfáticos para estadificar correctamente a los pacientes con CCR¹³⁸. Posteriormente, este número fue aceptado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC)^{19, 24, 48, 74} y por la International Union Against Cancer (UICC)⁵, que también recomendaron obtener, al menos, 12 ganglios y si no se consigue llegar a este número, realizar pruebas más específicas para localizar ganglios linfáticos. El sistema de estadificación TNM (promovido por estas dos sociedades)^{24, 48, 74} ha sido aceptado por la mayoría de las asociaciones científicas, las que han recomendado también este número de ganglios^{6, 50, 139, 140}. España no ha sido una excepción a esta corriente y en la Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos¹⁴¹ se afirma que la obtención de al menos 12 ganglios linfáticos es una exigencia para la estadificación adecuada del CCR. Estas han sido las razones por las que en nuestro estudio se ha considerado como punto de corte esta cifra.

Aunque parece haber consenso en que el punto de corte en el número de ganglios linfáticos obtenidos en el CC es de 12, los trabajos que hemos descrito y que han estudiado de forma específica esta cuestión, han encontrado resultados muy dispares, desde los 6 ganglios de Hernanz et al¹⁴² hasta los 30 de Leibl et al¹⁴³. La falta de acuerdo entre los diferentes estudios orienta a que, probablemente, no haya un número óptimo de ganglios linfáticos que se debe analizar y sería difícil aceptar que 12 sea el número óptimo de ganglios exigibles tras cirugía por CC.

En el periodo del estudio la mediana de ganglios resecados fue de 13 ± 10 . Esta cifra es superponible a lo publicado en la literatura¹⁴⁴⁻¹⁴⁷ incluso es superior a la mostrada por otros grupos^{112, 148}. En nuestro trabajo el porcentaje de pacientes en los que resecaron 12 ganglios o más fue del 59.2% cifra que aunque es claramente mejorable, no difiere de la publicada por Fan et al¹⁴⁷ y otras series^{129, 149} provenientes de centros asistenciales de referencia y que plantean estudios con criterios de selección solapables a los nuestros. En la serie de Bannura et al¹⁵⁰ el promedio de ganglios examinados por paciente fue 16.2 y el 58% de la serie tuvo un recuento de 12 o más ganglios evaluados. El requisito de un número mínimo de 12 ganglios examinados, se cumplió sólo en el 37% de los casos en la serie SEER que analiza 116995 pacientes con un promedio de 9 ganglios por paciente¹⁵¹. Cifras similares encontraron en el estudio americano de la National Cancer Database (40% en 31515 pacientes estadio II)¹²⁴, en el Registro Canadiense de Cáncer de Ontario (27% de 1789 casos estadio II)¹⁵² y en el estudio poblacional francés de Maurel et al¹¹⁶ (19% de 851 pacientes). Del mismo modo, en el estudio del Hospital Valle de Hebrón (Rivadulla-Serrano et al¹¹², 2010) el porcentaje de pacientes en los que resecaron 12 ganglios o más fue ostensiblemente inferior a la mostrada por nuestro estudio (35.1% *vs* 59.2%).

En este contexto, en nuestra opinión y en la de otros autores^{5, 112, 153}, esta discrepancia en la literatura, y hasta disponer de resultados concluyentes, parece recomendable intentar obtener la mayor cantidad posible de ganglios linfáticos, tanto durante el acto quirúrgico como durante el estudio anatomopatológico, para intentar evitar así los graves perjuicios de una estadificación incorrecta en estos pacientes. Además, en la última edición del sistema TNM^{24, 48, 74}, debemos hacer la puntualización que en él no se recoge en ningún momento la obtención de tal número de ganglios y propone obtener entre 7 y 14. Como hemos comentado anteriormente, en el periodo en el que se desarrolló nuestro estudio, el percentil 10 de esta variable se situó en 7 ganglios por lo que en el 90% de los pacientes se obtuvo un n° de ganglios igual o superior a esta cifra por lo que en la mayoría de nuestros pacientes se cumplieron también los estándares de calidad exigidos por la última edición del sistema TNM^{24, 48, 74}.

Si bien la afección ganglionar se relaciona con un peor pronóstico de la enfermedad tumoral, continúa siendo controvertido el motivo por el que la exéresis de tejido aparentemente sano (ganglios negativos) se relaciona con un mejor pronóstico planteándose en la bibliografía diferentes teorías^{5, 73, 112, 113, 129, 130, 135, 144-149, 153-155}. Según la migración de estadio^{5, 112, 144, 147}, el empeoramiento del pronóstico al analizar pocos ganglios linfáticos se relacionaría con errores en el proceso de estadificación. Así, cuando el número de ganglios linfáticos analizado es bajo, hay mayor probabilidad de estadificar equivocadamente a un paciente que cuando el número de ganglios analizados es mayor. Esta falsa estadificación supondría asignarle un mejor pronóstico del que realmente tiene, por lo que este paciente con un menor número de ganglios analizados tendrá una menor supervivencia que el resto de su grupo. Así, el mal pronóstico en relación con un bajo número de ganglios obtenido en pacientes con estadio II podría ser por la migración en la estadificación, donde la supervivencia por estadio mejora como consecuencia de una mejor clasificación, aunque no se produzcan cambios en el resultado final para un individuo concreto. Según la teoría de la adecuación técnica e institucional^{5, 145}, el empeoramiento del pronóstico al analizar pocos ganglios linfáticos estaría relacionado con la técnica quirúrgica y el estudio anatomopatológico (características del centro y del personal que realiza las diferentes técnicas). El interés de los médicos (cirujanos y anatomopatólogos), así como su experiencia, se asociaría tanto con una mejor técnica quirúrgica como con un estudio más exhaustivo del espécimen. Según la teoría de la de la relación huésped-tumor⁵ desarrollada por algunos autores como Caplin et al¹¹³ McPartland et al¹⁴⁶, Sarli et al¹⁴⁵ y más recientemente por Budde et al¹⁵⁶ (2014), algunos factores tumorales podrían estimular el crecimiento ganglionar, facilitando así su detección por parte de los anatomopatólogos.

Para Martínez-Ramos et al⁵ y otros grupos como Sarli et al¹⁴⁵, los factores que modifican el número de ganglios analizados dependen de la anatomía o de las condiciones biológicas del paciente, de la técnica quirúrgica y del estudio anatomopatológico.

Dentro de la **anatomía y condiciones biológicas del paciente**, el número de ganglios linfáticos varía dependiendo de la localización anatómica del tumor y, en consecuencia, de la resección anatómica correspondiente. Así, en el estudio de la Asociación de Coloproctología de Gran Bretaña e Irlanda¹⁵⁷, en la hemicolectomía derecha y en la colectomía subtotal se obtuvo, como promedio, el mayor número de ganglios linfáticos, mientras que la colectomía transversa y la amputación abdominoperineal del recto se asociaron con una menor obtención de ganglios (el 48 y el 33%, respectivamente)¹⁵⁷. Del mismo modo, otros autores^{115, 123, 142, 151, 158} han confirmado que el número de ganglios obtenidos en el colon derecho es significativamente mayor que en otras

localizaciones, posiblemente porque las piezas de resección quirúrgica son más grandes y contienen más estaciones linfáticas mesentéricas en las colectomías derechas que en las izquierdas. Nuestros resultados nos hacen entrar en consonancia con estos autores^{115, 123, 142, 151, 157-159} dado que las características clínicas y patológicas de los pacientes con cáncer de colon en estadio II relacionadas con una estadificación subóptima (número de ganglios reseçados en la intervención quirúrgica menos de 12), fueron la localización del CC en colon descendente-sigma ($p=0.017$) y la realización de una hemicolectomía izquierda, una intervención tipo Hartmann o una sigmoidectomía ($p=0.049$).

Otras circunstancias relacionadas con el acto quirúrgico no analizadas en nuestro trabajo y que potencialmente pueden influir también en el número de ganglios linfáticos reseçados son las cirugías paliativas que obtienen, normalmente, especímenes de resección quirúrgica más pequeños que las cirugías con intención curativa, por lo que la cantidad de tejido ganglionar es también menor¹⁵⁹. El mismo proceso podría explicar la obtención de menos ganglios linfáticos cuando la cirugía es urgente en comparación con la cirugía programada¹⁶⁰.

Por otro lado, existen estudios como el del grupo americano de McPartland et al¹⁴⁶ y el del grupo holandés de Kelder et al¹⁴⁸, que han demostrado que el número de ganglios linfáticos analizados está relacionado con la categoría pT de la clasificación TNM. Para Moug et al¹⁶¹ el factor T sugiere un recuento mínimo de 1, 4, 13 y 21 ganglios para tumores T1, T2, T3 Y T4, respectivamente. En el estudio de Leibl et al¹⁴³, el número medio de ganglios linfáticos obtenidos se incrementó de 12, en los pacientes con estadio T1, hasta 23, en los pacientes con tumores en estadio T4. Otros autores^{144, 162, 163} también demostraron que cuanto más grande era un tumor más ganglios linfáticos se obtenían. Sin embargo, nuestro trabajo al igual que el de Sarli et al¹⁴⁵, no pudo demostrar diferencias en cuanto a la categoría pT de la clasificación TNM ($p=0.628$).

La edad del paciente ha demostrado que puede modificar el número de ganglios linfáticos obtenidos^{144, 147}, con una reducción del 6.8% por cada incremento de 10 años de edad^{151, 154, 157}. Prandi et al¹¹⁵ explicaron este fenómeno mediante la hipótesis de que el cirujano realiza resecciones menos extensas en pacientes de mayor riesgo quirúrgico (mayores de 65 años). Ni nosotros, ni Berberoglu et al¹²³ ni Sarli et al¹⁴⁵, hemos podido demostrar diferencias en el número de ganglios según la edad de los pacientes ($p=0.265$). Nuestro estudio al igual que el de Sarli et al¹⁴⁵, no pudo demostrar diferencias ni en cuanto al número de ganglios según el sexo de los pacientes ($p=0.166$) ni en cuanto a su riesgo anestésico ASA ($p=0.220$). Fan et al¹⁴⁷ sí evidenció diferencias en cuanto al sexo basadas en un mayor número de ganglios reseçados en mujeres (OR=2.425) basadas en potenciales diferencias hormonales respecto a los varones. Para Kelder et al¹⁴⁸ los pacientes con

edad avanzada y con comorbilidad pueden presentar una respuesta inmune disminuida respecto al resto de pacientes por lo que correlativamente se desarrollarían menos ganglios en las cadenas o estaciones de drenaje linfático del CC.

Dentro de la **técnica quirúrgica**, se han demostrado variaciones significativas en los resultados según el cirujano que efectúe la intervención y según el centro en el que se realice^{112, 154, 164-168}. Así, Reinbach et al¹⁶⁹ encontraron que los cirujanos con un especial interés por la cirugía coloproctológica obtenían piezas quirúrgicas más grandes y, como consecuencia, un mayor número de ganglios que los cirujanos generales o con mayor interés por otras áreas de la cirugía. En el trabajo llevado a cabo por McArdle et al¹⁶⁶, los cirujanos con mayor número de casos tuvieron mejores resultados que los cirujanos con un volumen medio; sin embargo, al igual que otros autores^{166, 170, 171}, no encontraron diferencias significativas con los que tenían un volumen escaso de intervenciones. Miller et al¹⁵⁴, sobre más de 300 pacientes, encontraron que se obtenía menor cantidad de ganglios linfáticos en los hospitales con menos volumen de pacientes intervenidos de CC que en los hospitales con un gran volumen de casos. Sin embargo, al no estudiar específicamente el factor cirujano sino el factor hospital, es difícil saber cuál fue la variable con mayor peso sobre los resultados. Desde nuestro punto de vista, la cuestión del “cirujano especialista en coloproctología” es compleja ya que no hay criterios nacionales ni internacionales que lo definan, por lo que los resultados deben interpretarse con cautela. Las diferencias en la técnica quirúrgica pueden modificar la extensión de la resección tumoral y, en consecuencia, modificar también el número de ganglios obtenidos. Al igual que el grupo italiano de Parma de Sarli et al¹⁴⁵, creemos que el cirujano, y posiblemente el hospital, debería alcanzar cierto grado de especialización para obtener el mayor número de ganglios linfáticos posible.

En cuanto al tipo de abordaje (cirugía laparoscópica *vs* cirugía convencional-abierta), uno de los resultados más importantes encontrados en nuestro trabajo es que las diferencias entre ambas técnicas en cuanto al número de ganglios resecaos del CC (tomando como punto de corte 12 ganglios) no fueron significativas ($p= 0.099$). Esta variable, número de ganglios obtenidos y analizados, ha sido considerada como parámetro que evaluar en el proceso de control de calidad de los servicios médicos y en base a nuestros resultados, la técnica laparoscópica realizada cumple los criterios exigibles de calidad de la pieza quirúrgica. En este sentido, Del Campo et al¹⁷² en 2013 realizó recientemente un estudio en nuestro hospital con el objetivo de valorar el impacto del abordaje laparoscópico frente al abordaje abierto (laparotomía), en 112 pacientes intervenidos por presentar CC. Al igual que en nuestro estudio las diferencias entre ambas técnicas basadas en el número de ganglios resecaos del CC tampoco fueron significativas (14.9 *vs* 14.6, $p= 0.835$).

Nuestra cifra de ganglios resecados por cirugía laparoscópica (13 ganglios, resultados no mostrados) fue inferior a la de González-Contreras et al¹⁷³ pero superior al publicado por el grupo de Tobalina et al¹⁷⁴ en pacientes con CC (10.7 ganglios).

Muchos autores consideran que si se asume que la cirugía se realiza de forma estandarizada, el anatomopatólogo y su **estudio anatomopatológico** tendrían la mayor responsabilidad en el número definitivo de ganglios linfáticos analizados^{132, 134, 145, 175}. Actualmente, la técnica estándar para la obtención de ganglios linfáticos en el CCR es la conocida como técnica manual o técnica clásica^{50, 145, 176}. Esta técnica se basa en la identificación visual o mediante palpación de los ganglios, para su posterior disección e individualización. Se trata de un proceso tedioso y difícil que requiere de tiempo y dedicación. Además, si se tiene en cuenta que hasta en el 70% de las ocasiones los ganglios linfáticos metastásicos pueden medir menos de 5 mm¹⁷⁵⁻¹⁷⁸, un número considerable de ganglios linfáticos puede pasar fácilmente inadvertido durante el procedimiento clásico de disección. Aunque nuestro trabajo no se ha centrado en desarrollar este apartado, igual que sucede con los resultados quirúrgicos, el volumen de pacientes de cada hospital, las características del laboratorio y el interés del anatomopatólogo por la patología colorrectal podrían condicionar el estudio anatomopatológico, de modo que en los hospitales con un escaso volumen de pacientes se producirían más errores en la estadificación^{139, 154, 160, 179}. Con el objetivo de mejorar la identificación de los ganglios linfáticos, e incrementar así el número de ganglios analizados, se han desarrollado diferentes técnicas de análisis anatomopatológico^{50, 160, 180-182}. No obstante, por diferentes motivos, especialmente organizativos y económicos, estas técnicas no se realizan de forma sistemática en la mayoría de los centros incluyendo el nuestro.

Nuestro estudio, al igual que los de otros autores^{112, 144, 146-148, 156}, tiene varias **limitaciones** que debemos puntualizar. Este estudio es una revisión retrospectiva de nuestra base de datos prospectiva, y se observan ciertos sesgos de selección¹⁸³.

Primero, la centralización de esta patología en centros de referencia de cirugía colorrectal como el nuestro, hace que la generalización de nuestros resultados a hospitales de menor tamaño (validez externa) esta en cierta forma sesgada.

Segundo, a diferencia de los estudios randomizados prospectivos^{130, 184-188}, nuestro trabajo al ser un estudio retrospectivo uno de sus inconvenientes ha sido el que los grupos no se compararon al mismo tiempo.

Tercero, a pesar de que nuestro trabajo plantea una muestra de 142 pacientes, superior a la del grupo americano de McPartland et al¹⁴⁶ nuestro trabajo presenta un número de pacientes

limitado tanto si nos comparamos con estudios nacionales¹¹² e internacionales^{144, 145, 147, 148}. Esta diferencia es mucho más evidente si tenemos en cuenta los estudios multicéntricos. En 1998 del grupo francés de Maurel et al¹¹⁶ con 851 pacientes realizaron un estudio sobre los resultados de la base de datos FRANCIM (network of French cancer registries); en 2002 el del grupo italiano de Prandi et al¹¹⁵ con 3648 pacientes y 5 hospitales del INTACC-01/02 (National Intergroup for Adjuvant Therapy on Colon Cancer); también en 2002 el del grupo de Cserni et al¹³⁴ con 8574 pacientes y sobre la base de datos SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results); el estudio prospectivo multicéntrico grupo americano de Joseph et al¹³⁰ en 2003 con 1585 pacientes sobre los resultados del ensayo multicéntrico INT-0089 (Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group y el Cancer Leukemia Group B); en ese mismo año el del grupo también americano de Le Voyer et al¹²⁹ con 3411 pacientes y sobre ese mismo ensayo INT-0089; en 2003 el del grupo americano ya comentado de Swanson et al¹²⁴ con 35787 pacientes sobre la base de datos NCDB (National Cancer Data Base). Nuestro grupo considera que para evaluar la aplicabilidad general de las conclusiones de los distintos estudios sobre los factores pronósticos en los pacientes con CC en estadio II, es necesaria la validación externa (no sólo la interna) de todos ellos. Desde nuestro punto de vista, es recomendable la creación de registros nacionales e internacionales con los diferentes especialistas implicados en el tratamiento de estos pacientes. No obstante y dado que en el futuro tenemos intención de continuar esta línea de investigación y ampliar el periodo de seguimiento de los pacientes, progresivamente se irá minimizando este sesgo.

Cuarto, nuestro estudio como el de otros^{112, 144-146} ha sido unicéntrico. Desde nuestro punto de vista, los estudios unicéntricos cuentan con la ventaja de reducir las posibles diferencias en las técnicas quirúrgicas y en el estudio anatomopatológico, y puede considerarse que éstos son constantes o, como mínimo, muy similares. Sin embargo, estos estudios cuentan frecuentemente con un número reducido de pacientes, lo que disminuye su potencia estadística como hemos comentado anteriormente. Por el contrario, los estudios multicéntricos^{115, 116, 124, 125, 129, 130, 134} incluyen normalmente grandes series de pacientes, por lo que sus resultados son, en la mayoría de las ocasiones, estadísticamente satisfactorios. No obstante, asumen ciertas diferencias, a veces muy considerables, entre los distintos centros participantes en cuanto a la técnica quirúrgica y/o al estudio anatomopatológico, lo que aumenta la probabilidad de sesgos incontrolados.

Quinto, en nuestro estudio a diferencia del de otros autores^{112, 144, 145, 150, 156}, no se realizó un análisis estadístico multivariante por lo que los resultados del análisis univariante no fueron validados. En un futuro, con una muestra más amplia de pacientes este tipo de estudio estadístico se podrá realizar.

VI. CONCLUSIONES

- 1.- En base al número de ganglios resecados en la intervención quirúrgica (12 o más ganglios linfáticos), en nuestra Unidad de Cirugía Coloproctológica se cumplen los estándares de calidad actuales en el tratamiento quirúrgico de los pacientes intervenidos por cáncer de colon en estadio II.
- 2.- Las características clínicas y patológicas de los pacientes con cáncer de colon en estadio II relacionadas con una estadificación subóptima (número de ganglios resecados en la intervención quirúrgica menos de 12), fueron la localización del CC en colon descendente-sigma y la realización de una hemicolectomía izquierda, una intervención tipo Hartmann o una sigmoidectomía. No hubo diferencias significativas en cuanto al resto de variables analizadas en el estudio.
- 3.- La falta de acuerdo entre los diferentes estudios orienta a que, probablemente, no haya un número óptimo de ganglios linfáticos que se debe analizar y sería difícil aceptar que 12 sea el número óptimo de ganglios exigibles tras cirugía por CC.
- 4.- En nuestra opinión, esta discrepancia en la literatura, y hasta disponer de resultados concluyentes, parece recomendable intentar obtener la mayor cantidad posible de ganglios linfáticos, tanto durante el acto quirúrgico como durante el estudio anatomopatológico, para intentar evitar así los graves perjuicios de una estadificación incorrecta en estos pacientes.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Borrego-Estella V, Serrablo A, Artigas JM. *Tratamiento quirúrgico del cáncer colorectal primario*. Rev Cancer. 2011; 25: 91-9.
2. García-Muñoz I. Tesis Doctoral: *Estudio de la supervivencia en el cáncer colorrectal en relación con el grado arquitectural sumatorio y topográfico*. Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Málaga (SPICUM). Departamento de Histología y Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. Málaga, 2013.
3. O'Connell MJ, Campbell ME, Goldberg RM, Grothey A, Seitz JF, Benedetti JK, André T, Haller DG, Sargent DJ. *Survival following recurrence in stage II and III colon cancer: findings from the ACCENT data set*. J Clin Oncol. 2008; 26: 2336-41.
4. 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.
5. Martínez-Ramos D, Escrig-Sos JM, Miralles-Tena J et al. *¿Existe un número mínimo de ganglios linfáticos que se debe analizar en la cirugía del cáncer colorectal?* Cir Esp. 2008; 83: 108-17.
6. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR et al. *Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists consensus statement*. Arch Pathol Lab Med. 2000; 124: 979-94.
7. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. *Resection of colorectal liver metastases*. World J Surg. 1995; 19: 59-71.
8. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P et al. *Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie*. Cancer. 1996; 77: 1254-62.
9. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. *Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases*. Ann Surg. 1999; 230: 309-18.
10. Nagashima I, Oka T, Hamada C, Naruse K, Osada T, Muto T. *Histopathological prognostic factors influencing long-term prognosis after surgical resection for hepatic metastases from colorectal cancer*. Am J Gastroenterol. 1999; 94: 739-43.
11. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T et al. *Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long term results*. Ann Surg. 2000; 231: 487-99.
12. Tamandl D, Gruenberger B, Herberger B, Schoppmann S, Bodingbauer M, Schindl M, Puhalla H, Fleischmann E, Schima W, Jakesz R, Laengle F, Gruenberger T. *Selective resection of colorectal liver metastases*. Eur J Surg Oncol. 2007; 33: 174-82.
13. Laporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P. *A population based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer*. Br J Surg. 2006; 93: 465-74.
14. Capussotti L, Vigano L, Ferrero A, Lo Tesoriere R et al. *Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: proposal of prognosis-based decisional model*. Ann Surg Oncol. 2007; 14: 1143-50.

15. Dukes CE. *The surgical pathology of rectal cancer*. J clin Patohl. 1949, 2: 95-8.
16. Astler VB, Collier FA. *The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum*. Ann Surg. 1954; 139: 846-52.
17. Denoix PF. *Enquete permanente dans les centres anticancereaux*. Bull Inst Nat Hyg. 1946; 1: 70-5.
18. Xingmao Z, Hongying W, Zhixiang Z, Zheng W. *Analysis on the correlation between number of lymph nodes examined and prognosis in patients with stage II colorectal cancer*. Med Oncol. 2013; 30: 371.
19. Kim KH, Yang SS, Yoon YS, Lim SB, Yu CS, Kim JC. *Validation of the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis (AJCC TNM) staging in patients with stage II and stage III colorectal carcinoma: analysis of 2511 cases from a medical centre in Korea*. Colorectal Dis. 2011; 13: 220-6.
20. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Kubota K. *Insufficient lymph node dissection is an independent risk factor for postoperative cancer death in patients undergoing surgery for stage II colorectal cancer*. Eur Surg Res. 2011; 46: 57-64.
21. Peeples C, Shellnut J, Wasvary H, Riggs T, Sacksner J. *Predictive factors affecting survival in stage II colorectal cancer: is lymph node harvesting relevant?* Dis Colon Rectum. 2010; 53: 1517-23.
22. Davies M, Arumugam PJ, Shah VI, Watkins A, Roger Morgan A, Carr ND, Beynon J. *The clinical significance of lymph node micrometastasis in stage I and stage II colorectal cancer*. Clin Transl Oncol. 2008; 10: 175-9.
23. Tsai HL, Cheng KI, Lu CY, Kuo CH, Ma CJ, Wu JY, Chai CY, Hsieh JS, Wang JY. *Prognostic significance of depth of invasion, vascular invasion and numbers of lymph node retrievals in combination for patients with stage II colorectal cancer undergoing radical resection*. J Surg Oncol. 2008; 97: 383-7.
24. Molinos-Arruebo I. *Surgical treatment of patients with colorectal liver metastases in a third level hospital. Study of the survival prognostic factors*. University of Zaragoza Editions. 2013, 31. ISSN: 2254-7606.
25. Laurent C, Sa Cunha A, Rullier E et al. *Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastasis*. J Am Coll Surg. 2004; 198: 884-91.
26. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S et al. *Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors*. Surgery. 1994; 116: 703-10.
27. Jaeck D, Nakano H, Bachellier P, Inoue K, Weber JC, Oussoultzoglou E et al. *Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study*. Ann Surg Oncol. 2002; 9: 430-8.
28. Marín C, Robles R, Pérez D, López A et al. *Factores pronósticos tras resección hepática de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal*. Cir Esp. 2009; 85: 32-9.
29. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, Al-Mukhtar A, Prasad KR, Toogood GJ, Lodge JP. *Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases*. Eur J Surg Oncol. 2008; 34: 55-60.

30. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. *Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients*. Ann Surg. 2008; 247: 125-35.
31. Santos C, López-Doriga A, Navarro M, Mateo J, Biondo S, Martínez Villacampa M, Soler G, Sanjuan X, Paules MJ, Laquente B, Guinó E, Kreisler E, Frago R, Germà JR, Moreno V, Salazar R. *Clinicopathological risk factors of Stage II colon cancer: results of a prospective study*. Colorectal Dis. 2013; 15: 414-22.
32. Sato H, Maeda K, Sugihara K, Mochizuki H, Kotake K, Teramoto T, Kameoka S, Saito Y, Takahashi K, Hirai T, Ohue M, Shirouzu K, Sakai Y, Watanabe T, Hirata K, Hatakeyama K. *High-risk stage II colon cancer after curative resection*. J Surg Oncol. 2011; 104: 45-52.
33. Quah HM, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schrag D, Landmann RG, Guillem JG, Paty PB, Temple LK, Wong WD, Weiser MR. *Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy*. Dis Colon Rectum. 2008; 51: 503-7.
34. Lin CC, Lin JK, Chang SC, Wang HS, Yang SH, Jiang JK, Chen WS, Lin TC. *Is adjuvant chemotherapy beneficial to high risk stage II colon cancer? Analysis in a single institute*. Int J Colorectal Dis. 2009; 24: 665-76.
35. Cakar B, Varol U, Junushova B, Muslu U, Gursoy Oner P, Gokhan Surmeli Z, Cirak Y, Karaca B, Sezgin C, Karabulut B, Uslu R. *Evaluation of the efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with high-risk stage II colon cancer*. J Buon. 2013; 18: 372-6.
36. Gertler R, Rosenberg R, Schuster T, Friess H. *Defining a high-risk subgroup with colon cancer stages I and II for possible adjuvant therapy*. Eur J Cancer. 2009; 45: 2992-9.
37. Gianchi F, Messerini L, Comin CE, Boddi V, Perna F, Perigli G, Cortesini C. *Pathologic determinants of survival after resection of T3N0 (Stage IIA) colorectal cancer: proposal for a new prognostic model*. Dis Colon Rectum. 2007; 50: 1332-41.
38. Vicuna B, Benson AB 3rd. *Adjuvant therapy for stage II colon cancer: prognostic and predictive markers*. J Natl Compr Canc Netw. 2007; 5: 927-36.
39. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ et al. *American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer*. J Clin Oncol. 2004; 22: 3408-19.
40. Hashimoto T, Itabashi M, Ogawa S, Hirosawa T, Bamba Y, Shimizu S, Kameoka S. *Subclassification of Stage II colorectal cancer based on clinicopathological risk factors for recurrence*. Surg Today. 2013. In press.
41. McKenzie S, Nelson R, Mailey B, Lee W, Chung V, Shibata S, Garcia-Aguilar J, Kim J. *Adjuvant chemotherapy improves survival in patients with American Joint Committee on Cancer stage II colon cancer*. Cancer. 2011; 117: 5493-9.
42. Rosai and Ackerman's. *Surgical Pathology*. 9ª ed. Rosai and Ackerman's editors. USA: Mosby. 2004. Vol 1. p. 799-825.

43. Prieto-Cuadra JD. Tesis Doctoral: *Marcadores patobiológicos y supervivencia en el cáncer colo-rectal. Estudio molecular y topográfico de la beta-catenina, p53 y proteínas reparadoras*. Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Málaga (SPICUM). Departamento de Histología y Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. Málaga, 2013.
44. College of American Pathologist (CAP). [Consultado en Agosto, 2014]. Disponible en: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2012/Colon_12protocol_3200.pdf
45. 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.
46. Mia-Jan K, Jung SY, Kim IY, Oh SS, Choi E, Chang SJ, Kang TY, Cho MY. *CD133 expression is not an independent prognostic factor in stage II and III colorectal cancer but may predict the better outcome in patients with adjuvant therapy*. BMC Cancer. 2013; 13: 166-76.
47. Borrego-Estella VM. *Study of liver metastases of colorectal cancer with surgical rescue in a third level hospital. Identification of biological prognostic markers*. VITOR Colección. Borrego-Estella VM, editor. University of Salamanca Editions; 2010. ISBN: 978-84-7800-205-4.
48. Saudí-Moro S. *New clinical and histological prognostic factors in the study of colorectal liver metastases*. University of Zaragoza Editions. 2013, 92. ISSN: 2254-7606.
49. Borrego-Estella VM, Hörndler-Argarate C, Molinos-Arruebo I, Ramia-Ángel JM, Esarte-Muniaín JM, Serrablo A. *Histology and immunohistochemical analysis in patients with liver metastases for colorectal cancer based on tissue microarrays*. J Gastroenterol Hepatol Res. 2012; 1: 294-301.
50. Compton CC. *Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix: a basis for checklists*. Cancer Committee. Arch Pathol Lab Med. 2000; 124: 1016-25.
51. Stewart FW, Spies JW. *Biopsy histology in the grading of rectal carcinoma*. Am J Pathol. 1929; 5: 109-15.
52. MacCarthy WC. *Principles of prognosis in cancer*. Jour Am Med Asso. 1931; 96: 30-33.
53. Dukes CE. *The classification of cancer of the rectum*. J Pathol Bact. 1932; 35: 323-32.
54. Wood WQ, Wikie DPD. *Carcinoma of the rectum. An anatomico-pathological study*. Edin Med Jour. 1933; 40: 321-43.
55. Raiford TS. *Carcinomas of the large bowel*. Ann Surg. 1935; 101: 863-85.
56. Grinnell RS. *The grading and prognosis of carcinoma of the colon and rectum*. Ann Surg. 1939; 109: 500-33.
57. Dukes CE, Bussey HJR. *The spread of rectal cancer and its effect on prognosis*. Br J Cancer. 1958; 12: 309-20.
58. Blenkinsopp WK, Stewart-Brown S, Blesovsky L et al. *Histopathology reporting in large bowel cancer*. J Clin Pathol. 1981; 34: 509-13.

59. Chung CK, Zaino RJ, Stryker JA. *Colorectal carcinoma: evaluation of histological grade and factors influencing prognosis*. J Surg Oncol. 1982; 21: 143-8.
60. Ming SC. Gastric carcinoma. *A pathobiological classification*. Cancer. 1977; 39: 2475-85.
61. Jass JR, Atkin WS, Cuzick J, Bussey HJR et al. *The grading of rectal cancer. Historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases*. Histopathology. 1986; 10: 437-59.
62. Nabi U, Nagi AH, Riaz S. *Morphological evaluation of colorectal carcinoma with grading staging and histological types*. J Pak Med Assoc. 2010; 60: 998-1001.
63. Ueno H, Kajiwara Y, Shimazaki H et al. *New criteria for histologic grading of colorectal cancer*. Am J Surg Pathol. 2012; 36: 139-201.
64. Nozoe T, Kohno M, Iguchi T. *Five-point scoring system based on clinicopathological data: A convenient criterion to determine prognosis of patients with colorectal carcinoma*. Oncol Lett. 2013; 5: 978-82.
65. Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, Pestalozzi BC, Clavien PA. *Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe?* Ann Surg. 2012; 255: 237-47.
66. Hirose T, Itabashi M, Bamba Y, Ogawa S, Sirotani N, Kameoka S. *Study of a high-risk group of stage II colon cancer*. Int Surg. 2009; 94: 130-5.
67. Stor Z, Frković GS, Bracko M, Repse S. *Prognostic value of clinical, pathological and immunohistochemical markers in stage II colon cancer patients*. Acta Chir Jugosl. 2008; 55: 39-44.
68. Ogata Y, Torigoe S, Matono K, Sasatomi T, Ishibashi N, Shida S, Ohkita A, Mizobe T, Ikeda S, Ogou S, Ozasa H, Shirouzu K. *Prognostic factors after potentially curative resection in stage II or III colon cancer*. Kurume Med J. 2005; 52: 67-71.
69. O'Connor ES, Greenblatt DY, LoConte NK, Gangnon RE, Liou JI, Heise CP, Smith MA. *Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features*. J Clin Oncol. 2011; 29: 3381-8.
70. Gill S, Loprinzi C, Kennecke H, Grothey A, Nelson G, Woods R, Speers C, Alberts SR, Bardia A, O'Connell MJ, Sargent DJ. *Prognostic web-based models for stage II and III colon cancer: A population and clinical trials-based validation of numeracy and adjuvant! online*. Cancer. 2011; 117: 4155-65.
71. Koebrugge B, Vogelaar FJ, Lips DJ, Pruijt JF, van der Linden JC, Ernst MF, Bosscha K. *The number of high-risk factors is related to outcome in stage II colonic cancer patients*. Eur J Surg Oncol. 2011; 37: 964-70.
72. Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. *Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis*. Int J Cancer. 2009; 124: 2406-15.
73. Burdy G, Panis Y, Alves A, Nemeth J, Lavergne-Slove A, Valleur P. *Identifying patients with T3-T4 node-negative colon cancer at high risk of recurrence*. Dis Colon Rectum. 2001; 44: 1682-8.
74. Moya-Andía JL. *Study of clinical-pathological features and its influence on short- and long-term outcomes in elderly patients with surgery for adenocarcinoma colorectal liver metastases in a specialized unit*. University of Zaragoza Editions. 2014, 64. ISSN: 2254-7606.

75. Blazer DG 3rd, Kishi Y, Maru DM, Kopetz S, Chun YS, Overman MJ, Fogelman D, Eng C, Chang DZ, Wang H, Zorzi D, Ribero D, Ellis LM, Glover KY, Wolff RA, Curley SA, Abdalla EK, Vauthey JN. *Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases*. J Clin Oncol. 2008; 26: 5344-51.
76. Rajaganeshan R, Prasad R, Guillou PJ, Poston G, Scott N, Jayne DG. *The role of hypoxia in recurrence following resection of Dukes' B colorectal cancer*. Int J Colorectal Dis. 2008; 23: 1049-55.
77. Maru DM, Kopetz S, Boonsirikamchai P, Agarwal A, Chun YS, Wang H, Abdalla EK, Kaur H, Charnsangavej C, Vauthey JN, Loyer EM. *Tumor thickness at the tumor-normal interface: a novel pathologic indicator of chemotherapy response in hepatic colorectal metastases*. Am J Surg Pathol. 2010; 34: 1287-94.
78. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, Andres A, Audard V, Sartoretti P, Dousset B, Majno PE, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B. *Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery*. Ann Oncol. 2007; 18: 299-304.
79. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Aloia T, Lévi F, Paule B, Guettier C, Kunstlinger F, Delvart V, Azoulay D, Castaing D. *Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality?* J Clin Oncol. 2008; 26: 1635-41.
80. Poultides GA, Bao F, Servais EL, Hernandez-Boussard T, DeMatteo RP, Allen PJ, Fong Y, Kemeny NE, Saltz LB, Klimstra DS, Jarnagin WR, Shia J, D'Angelica MI. *Pathologic response to preoperative chemotherapy in colorectal liver metastases: fibrosis, not necrosis, predicts outcome*. Ann Surg Oncol. 2012; 19: 2797-804.
81. Abengózar M, Fernández-Aceñero MJ, Chaves S, Celdrán A. *Prognostic utility of tumor thickness at the tumor-normal interface in chemotherapy-treated hepatic colorectal metastasis*. Pathol Res Pract. 2012; 208: 235-9.
82. Van den Eynden GG, Bird NC, Majeed AW, Van Laere S, Dirix LY, Vermeulen PB. *The histological growth pattern of colorectal cancer liver metastases has prognostic value*. Clin Exp Metastasis. 2012; 29: 541-9.
83. Klinger M, Tamandl D, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Kaczirek K, Dorfmeister M, Gruenberger B, Gruenberger T. *Bevacizumab improves pathological response of colorectal cancer liver metastases treated with XELOX/FOLFOX*. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 2059-65.
84. Gervaz P, Rubbia-Brandt L, Andres A, Majno P, Roth A, Morel P, Mentha G. *Neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IV colorectal cancer: a comparison of histological response in liver metastases, primary tumors, and regional lymph nodes*. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 2714-9.
85. Chan G, Hassanain M, Chaudhury P, Vrochides D, Neville A, Cesari M, Kavan P, Marcus V, Metrakos P. *Pathological response grade of colorectal liver metastases treated with neoadjuvant chemotherapy*. HPB (Oxford). 2010; 12: 277-84.
86. Inaraja-Pérez GC. *Peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV: epidemiologic, morphologic and microbiologic factors*. University of Zaragoza Editions. 2013, 99. ISSN: 2254-7606.
87. Colton T et al. *Estadística en Medicina*. Brown, editor; Barcelona: Ediciones Masson-Salvat. 1999.

88. Council of Biology Editors. *Guía para autores, editores y revisores en el campo de la medicina y la biología*. Style Manual Committee, editors. Barcelona: Salvat, 1987.
89. International Agency for research on cancer: GLOBOCAN 2008 data. World Health Organization (WHO). *Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008*. [Consultado en Agosto, 2014]. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr>
90. Jemal A, Bray F, Center M, Ferlay J, Ward E, Forman D. *Global Cancer Statistics*. CA Cancer J Clin. 2011; 61: 69-90.
91. American Cancer Society. *Global cancer facts and figures*. Atlanta GA: American Cancer Society; 2011 [Consultado en Agosto, 2014]. Disponible en: <http://www.cancer.org>
92. Bezerra de Souza DL, Bernal MM, Gómez FJ, Gómez GJ. *Predictions and estimations of colorectal cancer mortality, prevalence and incidence in Aragon, Spain, for the period 1998-2022*. Rev Esp Enferm Dig. 2012; 104: 518-523.
93. Nakamura T, Mitomi H, Kanazawa H, Ohkura Y, Watanabe M. *Tumor budding as an index to identify high-risk patients with stage II colon cancer*. Dis Colon Rectum. 2008; 51: 568-72.
94. Bukholm IR, Bondi J, Wiik P, Nesland JM, Andersen SN, Bakka A, Bukholm G. *Presence of isolated tumour cells in mesenteric lymph nodes predicts poor prognosis in patients with stage II colon cancer*. Eur J Surg Oncol. 2003; 29: 862-6.
95. Van Schaik PM, Hermans E, van der Linden JC, Pruijt JR, Ernst MF, Bosscha K. *Micro-metastases in stages I and II colon cancer are a predictor of the development of distant metastases and worse disease-free survival*. Eur J Surg Oncol. 2009; 35: 492-6.
96. Meropol NJ. *Ongoing challenge of stage II colon cancer*. J Clin Oncol. 2011; 29: 3346-8.
97. Horcic M, Koelzer VH, Karamitopoulou E, Terracciano L, Puppa G, Zlobec I, Lugli A. *Tumor budding score based on 10 high-power fields is a promising basis for a standardized prognostic scoring system in stage II colorectal cancer*. Hum Pathol. 2013; 44: 697-705.
98. Karamitopoulou E, Zlobec I, Kölzer V, Kondi-Pafiti A, Patsouris ES, Gennatas K, Lugli A. *Proposal for a 10-high-power-fields scoring method for the assessment of tumor budding in colorectal cancer*. Mod Pathol. 2013; 26: 295-301.
99. Betge J, Kornprat P, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Schlemmer A, Rehak P, Vieth M, Langner C. *Tumor budding is an independent predictor of outcome in AJCC/UICC stage II colorectal cancer*. Ann Surg Oncol. 2012; 19: 3706-12.
100. Grizzi F, Celesti G, Basso G, Laghi L. *Tumor budding as a potential histopathological biomarker in colorectal cancer: hype or hope?* World J Gastroenterol. 2012; 18: 6532-6.
101. Zlobec I, Molinari F, Martin V, Mazzucchelli L, Saletti P, Trezzi R, De Dosso S, Vlahjnic T, Frattini M, Lugli A. *Tumor budding predicts response to anti-EGFR therapies in metastatic colorectal cancer patients*. World J Gastroenterol. 2010; 16: 4823-31.

102. Zlobec I, Lugli A. *Epithelial mesenchymal transition and tumor budding in aggressive colorectal cancer: tumor budding as oncotarget*. *Oncotarget*. 2010; 1: 651-61.
103. Oshiro R, Yamamoto H, Takahashi H, Ohtsuka M, Wu X, Nishimura J et al. *C4.4A is associated with tumor budding and epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer*. *Cancer Sci*. 2012; 103: 1155-64.
104. Kevans D, Wang LM, Sheahan K, Hyland J, O'Donoghue D, Mulcahy H, O'Sullivan J. *Epithelial-mesenchymal transition (EMT) protein expression in a cohort of stage II colorectal cancer patients with characterized tumor budding and mismatch repair protein status*. *Int J Surg Pathol*. 2011; 19: 751-60.
105. Lugli A, Vlajnic T, Giger O, Karamitopoulou E, Patsouris ES, Peros G, Terracciano LM, Zlobec I. *Intratumoral budding as a potential parameter of tumor progression in mismatch repair-proficient and mismatch repair-deficient colorectal cancer patients*. *Hum Pathol*. 2011; 42: 1833-40.
106. Khanh do T, Mekata E, Mukaisho K, Sugihara H, Shimizu T, Shiomi H, Murata S, Naka S, Yamamoto H, Endo Y, Tani T. *Prognostic role of CD10+ myeloid cells in association with tumor budding at the invasion front of colorectal cancer*. *Cancer Sci*. 2011; 102: 1724-33.
107. Hayes BD, Maguire A, Conlon N, Gibbons D, Wang LM, Sheahan K. *Reproducibility of the rapid bud count method for assessment of tumor budding in stage II colorectal cancer*. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34: 746-8.
108. Suzuki A, Togashi K, Nokubi M, Koinuma K, Miyakura Y, Horie H, Lefor AT, Yasuda Y. *Evaluation of venous invasion by Elastica van Gieson stain and tumor budding predicts local and distant metastases in patients with T1 stage colorectal cancer*. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33: 1601-7.
109. Wang LM, Kevans D, Mulcahy H, O'Sullivan J, Fennelly D, Hyland J, O'Donoghue D, Sheahan K. *Tumor budding is a strong and reproducible prognostic marker in T3N0 colorectal cancer*. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33: 134-41.
110. Petersen VC, Baxter KJ, Love SB, Shepherd NA. *Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer*. *Gut*. 2002; 5: 65-9.
111. Morris EJ, Maughan NJ, Forman D, Quirke P. *Who to treat with adjuvant therapy in Dukes B/ stage II colorectal cancer? The need for high quality pathology*. *Gut*. 2007; 56: 1419-25.
112. Rivadulla-Serrano MI, Martínez-Ramos D, Armengol-Carrasco M, Escrig-Sos J, Paiva-Coronel GA, Fortea-Sanchís C, Salvador-Sanchís JL. *Impact of the total number of harvested lymph nodes after colon cancer resections on survival in patients without involved lymph node*. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010; 102: 296-301.
113. Caplin S, Cerottini JP, Bosman FT, Constanda MT, Givel JC. *For patients with Dukes' B (TNM stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis*. *Cancer*. 1998; 83: 666-72.
114. Law CHL, Wright FC, Rapanos T, Alzahrani M, Hanna S, Khalifa M et al. *Impact of lymph node retrieval and pathological ultra-staging on the prognosis of stage II colon cancer*. *J Surg Oncol*. 2003; 84: 120-6.

115. Prandi M, Lionetto R, Bini A, Francioni G, Accarpio G, Anfossi A et al. *Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy. Results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial.* Ann Surg. 2002; 235: 458-63.
116. Maurel J, Launoy G, Grosclaude P, Gignoux M, Arveux P, Mathieu- Daudé H et al. *Lymph node harvest reporting in patients with carcinoma of the large bowel. A French population-based study.* Cancer. 1998; 82: 1482-6.
117. Cianchi F, Palomba A, Boddi V, Messerini L, Pucciani F, Perigli G et al. *Lymph node recovery from colorectal tumor specimen: recommendation for a minimum number of lymph nodes to be examined.* World J Surg. 2002; 26: 384-9.
118. Cserni G. *The influence of nodal size on the staging of colorectal carcinomas.* J Clin Pathol. 2002; 55: 386-90.
119. Gumus M, Yumuk PF, Atalay G, Aliustaoglu M, Macunluoglu B, Dane F et al. *What is the optimal number of lymph nodes to be dissected in colorectal cancer surgery?* Tumori. 2005; 91: 168-72.
120. Yoshimatsu K, Ishibashi K, Umehara A, Yokomizo H, Yoshida K, Fujimoto T et al. *How many lymph nodes should be examined in Dukes' B colorectal cancer? Determination on the basis of cumulative survival rate.* Hepatogastroenterology. 2005; 52: 1703-6.
121. Jha MK, Corbett WA, Wilson RG, Koreli A, Papagrigoriadis S. *Variance of surgeon versus pathologists in staging colorectal cancer.* Minerva Chir. 2006; 61: 385-91.
122. Kim J, Huynh R, Abraham I, Kim E, Kumar RR. *Number of lymph nodes and its impact on colorectal cancer staging.* The American Surgeon. 2006; 72: 902-5.
123. Berberoglu U. *Prognostic significance of total lymph node number in patients with T1-4 N0 M0 colorectal cancer.* Hepatogastroenterology. 2004; 51: 1689-93.
124. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. *The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined.* Ann Surg Oncol. 2003; 10: 65-71.
125. Carloss H, Huang B, Cohen A, Carloss E, Wyatt S, Tucker T. *The impact of number of lymph nodes removed on five-years survival in stage II colon and rectal cancer.* J Ky Med Assoc. 2004; 102: 345-7.
126. Wong JH, Severino R, Honnebier MB, Tom P, Namiki TS. *Number of nodes examined on staging accuracy in colorectal carcinoma.* J Clin Oncol. 1999; 17: 2896-900.
127. Wong JA, Bowles BJ, Bueno R, Shimizu D. *Impact of the number of negative nodes on disease free survival in colorectal cancer patients.* Dis Colon Rectum. 2002; 45: 1341-8.
128. Adell-Carceller R, Segarra-Soria MA, Pellicer-Castell V, Marcote- Valdivieso E, Gamón-Giner R, Bayón-Lara AM et al. *Impacto del número de ganglios negativos examinados en la evolución de los pacientes con cáncer colorrectal.* Cir Esp. 2004; 76: 16-9.
129. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ et al. *Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089.* J Clin Oncol. 2003; 21: 2912-9.

130. Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Wang H, Mayer RJ, MacDonald JS et al. *Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection*. Ann Surg Oncol. 2003; 10: 213-8.
131. Goldstein NS. *Lymph node recoveries from 2427 pT3 colorectal specimens spanning 45 years. Recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities*. Am J Surg Pathol. 2002; 26: 179-89.
132. Goldstein NS, Sanford W, Coffey M, Layfield LJ. *Lymph node recovery from colorectal specimens for adenocarcinoma. Trends over time and a recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered*. Am J Clin Pathol. 1996; 106: 209-16.
133. Turner J, Vollmer RT. Lymph nodes in colorectal carcinoma. *The Poisson probability paradigm*. Am J Clin Pathol. 2006; 125: 866-72.
134. Cserni G, Vinh-Hung V, Burzykowski T. *Is there a minimum number of lymph nodes that should be histologically assessed for a reliable nodal staging of T3N0M0 colorectal carcinomas?* J Surg Oncol. 2002; 81: 63-9.
135. Jestin P, Páhlman L, Glimelius B, Gunnarsson U. *Cancer staging and survival in colon cancer is dependent on the quality of the pathologists' specimen examination*. Eur J Cancer. 2005; 41: 2071-8.
136. Hermanek P. *Oncologic surgery/pathologic-anatomic viewpoint*. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd. 1991; 277-281.
137. Scott KWM, Grace RH. *Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after fat clearance*. Br J Surg. 1989; 76: 1165-7.
138. Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PM, Dent O, Gathright B, Hardcastle JD et al. *Clinicopathological staging for colorectal cancer: an international documentation system (IDS) and an international comprehensive anatomical terminology (ICAT)*. J Gastroenterol Hepatol. 1991; 6: 325-44.
139. Quirke P, Williams GT. Royal College of Pathologists Working Group on Cancer Services. *Minimum Dataset for Colorectal Cancer Histopathology Reports*. London: The Royal College of Pathologists; 1998.
140. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J et al. *Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery*. J Nat Cancer Ins. 2001; 93: 583-96.
141. Ortiz-Hurtado H, editor. *Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía Colorrectal*. 2ª Edición. Madrid: Arán Ediciones; 2012. ISBN: 9788492977345.
142. Hernanz F, Revuelta S, Redondo C, Madrazo C, Castillo J, Gómez- Fleitas M. *Colorectal adenocarcinoma: quality of the assessment of lymph node metastases*. Dis Colon Rectum. 1994; 37: 373-7.
143. Leibl S, Tsybrovskyy O, Denk H. *How many lymph nodes are necessary to stage and advance adenocarcinoma of the sigmoid colon and upper rectum?* Virchow Arch. 2003; 443: 133-8.

144. Yi-Feng L, Yih-Huei U. *The impact of lymph node examination on survival of stage II colorectal cancer patients: Are 12 nodes adequate?* Form J Surg. 2011; 44: 176-80.
145. Sarli L, Bader G, Iusco D, Salvemini C, Mauro DD, Mazzeo A, Regina G, Roncoroni L. *Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer.* Eur J Cancer. 2005; 41: 272-9.
146. McPartland S, Hyman N, Blaszyk H, Osler T. *The number of lymph nodes in colon cancer specimens: what do the numbers really mean?* Colorectal Dis. 2010; 12: 770-5.
147. Fan L, Levy M, Aguilar CE, Mertens RB, Dhall D, Frishberg DP, Wang HL. *Lymph node retrieval from colorectal resection specimens for adenocarcinoma: is it worth the extra effort to find at least 12 nodes?* Colorectal Dis. 2011; 13: 1377-83.
148. Kelder W, Inberg B, Schaapveld M, Karrenbeld A, Grond J, Wiggers T, Plukker JT. *Impact of the number of histologically examined lymph nodes on prognosis in colon cancer: a population-based study in the Netherlands.* Dis Colon Rectum. 2009; 52: 260-7.
149. Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN. *Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer.* J Clin Oncol. 2006; 24: 3570-5.
150. Bannura G, Vargas C, Barrera A, Melo C, Contreras J. *Índice ganglionar y número de linfonodos metastásicos como factores pronósticos en cáncer de colon.* Rev Chil Cir. 2011; 63: 485-92.
151. Baxter NN, Virnig DJ, Rothenberger DA, Morris AM, Jessurun J, Virnig BA. *Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: a population-based study.* J Natl Cancer Inst. 2005; 97: 219-25.
152. Wright FC, Law CH, Last L, Khalifa M, Amaout A, Nasser Z et al. *Lymph node retrieval and assessment in stage II colorectal cancer: a population-based study.* Ann Surg Oncol. 2003; 10: 903-9.
153. Govindarajan A, Baxter NN. *Lymph node evaluation in early-stage colon cancer.* Clin Colorectal Cancer. 2008; 7: 240-6.
154. Miller EA, Woosley J, Martin CF, Sandler RS. *Hospital-to-hospital variation in lymph nodes detection after colorectal resection.* Cancer. 2004; 101: 1065-71.
155. Pheby DFH, Levine DF, Pitcher RW, Shepherd NA. *Lymph node harvest directly influence the staging of colorectal cancer: evidence from a regional audit.* J Clin Pathol. 2004; 57: 43-7.
156. Budde CN, Tsikitis VL, Deveney KE, Diggs BS, Lu KC, Herzig DO. *Increasing the number of lymph nodes examined after colectomy does not improve colon cancer staging.* J Am Coll Surg. 2014; 218: 1004-11.
157. *The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Report of the APCGBI Bowel cancer study.* 2004; 6: 50-8.
158. Johnson PM, Malatjalim D, Parker G. *Adequacy of nodal harvest in colorectal cancer. A consecutive cohort study.* J Gastrointest Surg. 2002; 6: 883-90.

159. Görög D, Nagy P, Péter A, Perner F. *Influence of obesity on lymph node recovery from rectal resection specimens*. Path Oncol Res. 2003; 9: 180-3.
160. Schofield JB, Mounter NA, Mallet R, Habouibi NY. *The importance of accurate pathological assessment of node involvement in colorectal cancer*. Colorectal Disease. 2006; 8: 460-70.
161. Moug SJ, Saldahna JD, McGregor JR, Balsitis M, Diamant RH. *Positive lymph node retrieval ratio optimizes patient staging in colorectal cancer*. Br J Cancer. 2009; 100: 1530-3.
162. Bui L, Rempel E, Reeson D, Simunovic M. *Lymph node counts, rates of positive lymph nodes, and patient survival for colon cancer surgery in Ontario, Canada: A population-based study*. J Surg Oncol. 2006; 93: 439-45.
163. Horzic M, Kopljarić M. *Minimal number of lymph nodes that need to be examined for adequate staging colorectal cancer-factors influencing lymph node harvest*. Hepatogastroenterology. 2005; 52: 86-9.
164. Dorrance HR, Docherty GM, O'Dwyer PJ. *Effect of surgeon specialty interest on patient outcome after potentially curative colorectal cancer surgery*. Dis Colon Rectum. 2000; 43: 492-8.
165. Fleshman JW. *The effect of the surgeon and the pathologist on patient survival after resection of colon and rectal cancer*. Ann Surg. 2002; 235: 464-5.
166. McArdle CS, Hole DJ. *Influence of volume and specialization on survival following surgery for colorectal cancer*. Br J Surg. 2004; 91: 610-7.
167. Smith JAE, King PM, Lane RHS, Thomson MR. *Evidence of the effect of "specialization" on the management, surgical outcome and survival from colorectal cancer in Wessex*. Br J Surg. 2003; 90: 583-92.
168. Mella J, Biffin A, Radcliffe AG, Stamatakis ID, Steele RJ. *Population- based audit of colorectal cancer management in two UK health regions. Colorectal Cancer Working Group, Royal College of Surgeons of England, Clinical Epidemiology and audit Unit*. Br J Surg. 1997; 84: 1731-6.
169. Reinbach DH, McGregor JR, Murray GD, O'Dwyer PJ. *Effect of the surgeon's specialty on the type of resection performed for colorectal cancer*. Dis Colon Rectum. 1994; 37: 1020-3.
170. Harmon JW, Tang DG, Gordon TA, Bowman HM, Choti MA, Kaufman HS et al. *Hospital volume can serve as a surrogate for surgeon volume for achieving excellent outcomes in colorectal resection*. Ann Surg. 1999; 230: 404-11.
171. Parry JM, Collins S, Mathers J, Scott NA, Woodman CBJ. *Influence of volume of work on the outcome of treatment for patients with colorectal cancer*. Br J Surg. 1999; 86: 475-81.
172. Del Campo Lavilla M, Borrego Estella VM (dir.), Ligorred Padilla L (dir.), Inaraja Pérez GC (dir.). *Análisis de los resultados a corto plazo de la cirugía laparoscópica del cáncer colorrectal en una unidad especializada en un hospital de tercer nivel*. Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, 2013. Trabajo Fin de Master en Iniciación a la Investigación en Medicina. TAZ-TFM-2013-273. [Consultado en Agosto, 2014]. Disponible en: <http://zaguan.unizar.es/record/11194?ln=es>

173. González-Contreras QH, Tapia-Cid de León H, Rodríguez-Zentner HA, Castellanos-Juárez JC, Mejía-Ovalle RR, Vega-Batista R, Castañeda-Argáiz R. *Cirugía colorrectal laparoscópica: experiencia en un centro de tercer nivel*. Rev Gastroenterol Mex. 2008; 73: 203-8.
174. Tobalina Aguirrezába E, Múgica Alcorta I, Portugal Porras V, García S. *Implantación de la cirugía laparoscópica de colon en un servicio de cirugía general*. Cir Esp. 2007; 81: 134-8.
175. Mönig SP, Baldus SE, Zirbes TK, Schöder W, Lindemann DG, Dienes HP et al. *Lymph node size and metastatic infiltration in colon cancer*. Ann Surg Oncol. 1999; 6: 579-81.
176. Brown HG, Luckasevic TM, Medich DS, Celebrezze, Jones SM. *Efficacy of manual dissection of lymph nodes in colon cancer resection*. Mod Pathol. 2004; 17: 402-6.
177. Herrera-Ornelas L, Justiniano J, Castillo N, Petrelli NJ, Stulc JP, Mittelman A. *Metastases in small lymph nodes from colon cancer*. Arch Surg. 1987; 122: 1253-6.
178. Rodríguez-Bigas MA, Maamoun S, Weber TK, Penetrante RB, Blumenson LE, Petrelli NJ. *Clinical significance of colorectal cancer: metastases in lymph nodes <5 mm in size*. Ann Surg Oncol. 1996; 3: 124-30.
179. Wei JT, Miller EA, Woosley JT, Martin CF, Sandler RS. *Quality of colon carcinoma reporting: a process of care study*. Cancer. 2004; 100: 1262-7.
180. Haboubi NY, Abdalla SA, Amini S, Clark P, Dougal M, Dube A et al. *The novel combination of fat clearance and immunohistochemistry improves prediction of the outcome of patients with colorectal carcinomas: a preliminary study*. Int J Colorectal Dis. 1998; 13: 99-102.
181. Haboubi NY, Clark P, Kaflan SM, Schofield PF. *The importance of combining xylene clearance and immunohistochemistry in accurate staging of colorectal carcinoma*. J R Soc Med. 1992; 85: 386-8.
182. Scott KW, Grace RH, Gibbons P. *Five years follow-up study of the fat clearance technique in colorectal carcinoma*. Dis Colon Rectum. 1994; 37: 126-8.
183. Arteaga-González I, Lopez-Tomassetti E, Martín-Malagón A, Diaz-Luis H. *Implementación de la cirugía del cáncer de recto por laparoscopia*. Cir Esp. 2006; 79: 154-62.
184. Lacy AM, García-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taurá P, Piqué JM, Visa J. *Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial*. Lancet. 2002; 359: 2224-9.
185. Lacy AM, Delgado S, Castells A et al. *The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer*. Ann Surg. 2008; 248: 1-7.
186. Fleshman J, Sargent DJ, Green E et al. *Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial*. Ann Surg 2007; 246: 655-625.
187. Buunen M, Veldkamp R, Hop WC et al. *Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial*. Lancet Oncol. 2009; 10: 44-52.
188. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H et al. *Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group*. J Clin Oncol. 2007; 25: 3061-8.