

Tatiana Gómez Sánchez

# Impacto de la comorbilidad y las complicaciones postoperatorias en el pronóstico del cáncer colorrectal en un hospital de segundo nivel

Departamento  
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es  
Hörndler Argarate, Carlos  
Serrablo Requejo, Alejandro

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

---

© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

Tesis Doctoral

IMPACTO DE LA COMORBILIDAD Y LAS  
COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS EN EL  
PRONÓSTICO DEL CÁNCER COLORRECTAL EN  
UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL

Autor

Tatiana Gómez Sánchez

Director/es

Hörndler Argarate, Carlos  
Serrablo Requejo, Alejandro

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2015





**Universidad**  
Zaragoza

## Tesis Doctoral

IMPACTO DE LA COMORBILIDAD Y LAS  
COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS EN EL  
PRONÓSTICO DEL CÁNCER COLORRECTAL EN UN  
HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL

Autor

TATIANA GÓMEZ SÁNCHEZ

Director/es

ALEJANDRO SERRABLO REQUEJO

CARLOS HÖRNDLER ARGARATE

Facultad de Medicina

2015

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, GINECOLOGÍA Y  
OBSTETRICIA**



**TESIS DOCTORAL**

***“IMPACTO DE LA COMORBILIDAD Y LAS  
COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS EN EL  
PRONÓSTICO DEL CÁNCER COLORRECTAL EN UN  
HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL”***

**TATIANA GÓMEZ SÁNCHEZ**

**Zaragoza, 2015**

El Dr. D. Alejandro Serrablo Requejo, Facultativo Especialista de Área del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y Profesor Asociado del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

**CERTIFICA:**

Que el presente trabajo, titulado: “Impacto de la comorbilidad y las complicaciones postoperatorias del cáncer colorrectal en un hospital de segundo nivel” de Dña. Tatiana Gómez Sánchez, se ha realizado bajo mi dirección en el Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, planteando unos objetivos adecuados e innovadores, desarrollando una metodología científica correcta y que concluye con resultados de indudable interés. Por todo ello, considero que se encuentra en condición óptima para su presentación y defensa pública ante un Tribunal para optar al Grado de Doctor, cumpliendo todos los requisitos y criterios de calidad científica.

Y para que así conste y obre los efectos oportunos, firmo la presente en Zaragoza a dieciséis de abril de dos mil quince

Fdo. Prof. Dr. D. Alejandro Serrablo Requejo

Director de la Tesis Doctoral

El Dr. D. Carlos Hörndler Aragarate, Facultativo Especialista de Área del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza

**CERTIFICA:**

Que el presente trabajo, titulado: “Impacto de la comorbilidad y las complicaciones postoperatorias del cáncer colorrectal en un hospital de segundo nivel” de Dña. Tatiana Gómez Sánchez, se ha realizado bajo mi dirección en el Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, planteando unos objetivos adecuados e innovadores, desarrollando una metodología científica correcta y que concluye con resultados de indudable interés. Por todo ello, considero que se encuentra en condición óptima para su presentación y defensa pública ante un Tribunal para optar al Grado de Doctor, cumpliendo todos los requisitos y criterios de calidad científica.

Y para que así conste y obre los efectos oportunos, firmo la presente en Zaragoza a dieciseis de Abril de dos mil quince.

Fdo. Dr. D. Carlos Hörndler Aragarate

Director de la Tesis Doctoral



*A mis padres Juan y Juana,  
a mi hermana Leticia, y a mi pareja  
Francisco, por su apoyo incondicional*

Al Dr. Alejandro Serrablo Requejo, director de esta Tesis Doctoral, por creer en mí, darme esta oportunidad, y poner tanta ilusión y empeño en este trabajo, a pesar de la distancia. Brillante profesional y mejor persona. Gracias por acogerme, enseñarme y motivarme.

Al Dr. Carlos Hörndler Argarate, director de esta Tesis Doctoral, gran anatomopatólogo, por su confianza en que este trabajo salga adelante.

Al Dr. Luis Tejedor Cabrera, facultativo del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Hospital Punta de Europa de Algeciras, excelente cirujano y un gran amigo. Por enseñarme y apoyarme todo este tiempo, desde hace años. No existen palabras para expresar tanto agradecimiento.

Al Dr. Jesús Dávila Guerrero, facultativo del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Punta de Europa de Algeciras, cuya inestimable y altruista colaboración ha sido imprescindible para llevar a cabo el análisis estadístico y matemático de esta Tesis Doctoral.

A todo el Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Hospital Punta de Europa, lugar donde he tenido la suerte de aprender y trabajar durante cinco maravillosos años. A la Dra. Susana Gómez Modet, gran cirujana y amiga, por aconsejarme, enseñarme y transmitirme su buen hacer. Al Dr. Manuel Rodríguez Ramos, por sus lecciones magistrales sobre cirugía y sobre la vida. Al Dr. David Sánchez Relinque, Dr. Federico Grasa González y Dr. Lotfi ElMalaki Hossain, tutor y compañeros de residencia, por acompañarme durante estos años de formación, por ir “de la mano” conmigo, sin soltarla. Al resto de compañeros del Servicio y del hospital, gracias por todo lo aprendido.

Al Dr. Daniel Ocaña Rodríguez, facultativo de Medicina Familiar y Comunitaria en el Área Sanitaria Campo de Gibraltar, excelente médico y gran amigo, por el apoyo incondicional. Por contagiarme su ilusión y motivación por la investigación.

A mis compañeros del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Hospital de la Línea de la Concepción, y a mis compañeros del Servicio de Cirugía del Hospital Quirón Campo de Gibraltar, por su cálida acogida.

A mis amigos Víctor, Kiko, Nacho, César, Oli, Carmen, Yolanda y Araceli, por estar en buenos y malos momentos, a pesar de los años y las adversidades.

A mis padres, por apostar por mí siempre, incondicionalmente. Gracias por tanto cariño, y darme valores tan importantes, por hacerme como persona. A mi madre, por ser la mejor madre e inculcarme su sentido de la responsabilidad y su perseverancia, por motivarme día a día, y enseñarme a ver siempre la “cara” positiva. A mi padre, por enseñarme su

insuperable capacidad de esfuerzo y trabajo. Por tantas lecciones de sabiduría sobre la vida y por su sinceridad, comprensión y respeto hacía mí.

A mi mejor amiga, compañera de profesión y mi hermana, por caminar siempre juntas, aprendiendo y descubriendo la vida. Por no dejarme nunca caer, por su paciencia, su apoyo y su compañía infinita.

A Paco, por ser único, por confiar en mí, por querer acompañarme, por no soltar mi mano. Sin tí nada sería igual.

Al resto de mi familia, por el cariño recibido. A los que se fueron, donde quiera que estén, por todo lo aprendido gracias a ellos, y en especial, a mi abuelo Cristóbal, porque toda esta locura de la Cirugía empezó por él. Gracias.

Y por último, a los pacientes y sus familias, porque esta Tesis Doctoral nace por y para ellos. Porque merece la pena luchar. Porque algún día podamos hablar del Cáncer en pasado.

# ÍNDICE

<b>I.1. EPIDEMIOLOGÍA</b>	<b>19</b>
<b>I.2. SUPERVIVENCIA</b>	<b>20</b>
<b>I.3. ETIOLOGÍA</b>	<b>21</b>
<i>I.3.1. Edad</i>	21
<i>I.3.2. Sexo</i>	21
<i>I.3.3. Raza</i>	21
<i>I.3.4. Distribución geográfica</i>	21
<i>I.3.5. Factores ambientales y hábitos tóxicos</i>	22
<i>I.3.6. Localización</i>	22
<i>I.3.7. Dieta</i>	22
<i>I.3.8. Actividad física y obesidad</i>	24
<i>I.3.9. Fármacos</i>	24
<i>I.3.10. Factores de riesgo relacionado con enfermedades</i>	26
<i>I.3.10.1. Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)</i>	26
<i>I.3.10.2. Radiación abdominal</i>	26
<i>I.3.10.3. Acromegalia</i>	26
<i>I.3.10.4. Trasplante renal</i>	27
<i>I.3.10.5. Diabetes Mellitus y resistencia insulínica</i>	27
<i>I.3.11. Antecedentes oncológicos</i>	28
<i>I.3.12. Antecedentes de cirugía digestiva</i>	28
<i>I.3.13. Otros factores de riesgo</i>	29
<b>I.4. HISTORIA FAMILIAR Y SÍNDROMES HEREDITARIOS</b>	<b>30</b>
<i>I.4.1. Historia familiar</i>	30
<i>I.4.2. Síndromes hereditarios</i>	30
<i>I.4.2.1. Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF)</i>	31
<i>I.4.2.2. Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCHNP) (Síndrome de Lynch)</i>	31
<b>I.5. CLÍNICA</b>	<b>33</b>
<b>I.6. DIAGNÓSTICO</b>	<b>35</b>
<i>I.6.1. Pruebas de laboratorio</i>	35
<i>I.6.2. Colonoscopia</i>	36
<i>I.6.3. Enema opaco</i>	36
<i>I.6.4. Colonoscopia virtual por tomografía computarizada o colono-TC</i>	37
<b>I.7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL</b>	<b>38</b>
<b>I.8. ESTADIAJE</b>	<b>39</b>
<i>I.8.1. Estadiaje clínico en el cáncer colorrectal</i>	39
<i>I.8.1.1. Tomografía Computarizada (TC)</i>	39
<i>I.8.1.2. Resonancia Magnética (RM)</i>	40

1.8.1.3. Tomografía por Emisión de Positrones (PET-TC)	40
1.8.2. Estadíaje locorregional en el cáncer de recto	41
1.8.2.1. Ecografía Endorrectal	42
1.8.2.2. Resonancia Magnética (RM) pélvica	42
1.8.2.3. Comparación entre técnicas	43
<b>1.9. BIOLOGÍA MOLECULAR Y ANATOMÍA PATOLÓGICA</b>	<b>44</b>
1.9.1. Biología molecular	44
1.9.1.1. Factores moleculares específicos que influyen en la carcinogénesis del CCR	45
1.9.1.1.1. Oncogenes	45
1.9.1.1.2. Genes supresores de tumores	46
1.9.1.1.3. Genes MMR (Mismatch repair gene)	48
1.9.2. Anatomía patológica	49
1.9.3. Implicación de la anatomía patológica y la biología molecular en el pronóstico del CCR	51
1.9.3.1. Factores pronósticos con nivel de evidencia I	51
1.9.3.1.1. Extensión tumoral local	51
1.9.3.1.2. Invasión linfática regional	52
1.9.3.1.3. Invasión vascular	54
1.9.3.1.4. Tumor residual	55
1.9.3.2. Factores pronósticos con nivel de evidencia IIA	55
1.9.3.2.1. Grado tumoral	55
1.9.3.2.2. Margen circunferencial	55
1.9.3.2.3. Regresión tumoral tras tratamiento neoadyuvante	56
1.9.3.3. Factores pronósticos con nivel de evidencia IIB	56
1.9.3.3.1. Tipo histológico	56
1.9.3.3.2. Deficiencia en la reparación de errores simples de ADN (mismatch repair deficiency) e infiltración linfocitaria del tumor	57
1.9.3.3.3. Delecciones del cromosoma 18q	57
1.9.3.3.4. Borde tumoral y budding	58
1.9.3.3.5. Invasión perineural	59
1.9.3.4. Factores pronósticos con nivel de evidencia III	59
1.9.3.4.1. Anormalidades en el contenido del ADN	59
1.9.3.4.2. Otros marcadores moleculares	59
1.9.3.4.3. Densidad de los microvasos intratumorales (MVD)	60
1.9.3.4.4. Fibrosis peritumoral y respuesta inflamatoria	61
1.9.3.4.5. Actividad proliferativa	61
1.9.3.4.6. Moléculas de la superficie celular	62
1.9.3.5. Factores pronósticos con nivel de evidencia IV	62
<b>1.10. TRATAMIENTO</b>	<b>63</b>
1.10.1. Manejo del CCR no metastásico	63
1.10.1.1. Manejo quirúrgico del CCR no metastásico	63
1.10.1.1.1. Preparación preoperatoria	63
1.10.1.1.2. Tumores localizados en el colon	64
1.10.1.1.3. Tumores localizados en el recto	66
1.10.1.1.4. Situaciones especiales	71
1.10.1.1.4.1. Obstrucción intestinal por CCR	71
1.10.1.1.4.2. Perforación intestinal por CCR	72
1.10.1.1.4.3. Lesiones localmente avanzadas	72
1.10.1.1.5. Abordaje laparoscópico de los tumores colorrectales	73

I.10.1.2. Tratamiento adyuvante en el CCR no metastásico	76
I.10.1.3. Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del CR no metastásico	79
I.10.1.3.1. Tratamiento Neoadyuvante	79
I.10.1.3.2. Tratamiento Adyuvante	81
I.10.2. Manejo del CCR metastásico potencialmente resecable	83
I.10.2.1. Metástasis hepáticas de CCR potencialmente resecables	83
I.10.2.2. Metástasis pulmonares potencialmente resecables	89
I.10.3. Tratamiento sistémico en CCR metastásico	91
I.10.3.1. Tratamiento en primera línea	91
I.10.3.2. Tratamiento tras la progresión	95
<b>I.11. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS DE LA CIRUGÍA COLORRECTAL</b>	<b>97</b>
I.11.1. Complicaciones relacionadas con la técnica quirúrgica	97
I.11.2. Complicaciones perineales tras resección abdominoperineal	103
I.11.3. Complicaciones relacionadas con la anastomosis	104
<b>I.12. IMPACTO DE LA COMORBILIDAD Y LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS EN EL PRONÓSTICO DEL CCR</b>	<b>110</b>
I.12.1. Impacto de la comorbilidad en el pronóstico del CCR.	110
I.12.2. Impacto de las complicaciones postoperatorias en el pronóstico del CCR.	112

## **II. OBJETIVOS** **115**

## **III. MATERIAL Y MÉTODOS** **117**

<b>III.1. MATERIAL</b>	<b>118</b>
III.1.1. Población de estudio	118
III.1.2. Ámbito geográfico	118
III.1.3. Duración del estudio	118
III.1.4. Material humano	119
III.1.5. Recogida de datos	119
<b>III.2. METODOLOGÍA</b>	<b>120</b>
III.2.1. Metodología clínica	120
III.2.1.1. Metodología peroperatoria	120
III.2.1.1.1. Estudio preoperatorio	120
III.2.1.1.2. Preparación preoperatoria	122
III.2.1.1.3. Técnica quirúrgica	123
III.2.1.1.3.1. Abordaje convencional	123
III.2.1.1.3.2. Abordaje laparoscópico	123
III.2.1.1.4. Técnica anestésica	124
III.2.1.1.5. Seguimiento postoperatorio	125
III.2.2. Metodología estadística	125
III.2.2.1. Parámetros analizados. Codificación de datos	125
III.2.2.2. Protocolo estadístico	126
III.2.2.3. Programa estadístico	138
III.2.2.4. Estudio estadístico	138
III.2.2.4.1 Estadística descriptiva: síntesis de datos y presentación	139
III.2.2.4.1.1. Variables cuantitativas	139

III.2.2.4.1.2. Variables cualitativas	139
III.2.2.4.2. Estadística inferencial: test de contraste de hipótesis	139
III.2.2.4.2.1. Técnicas univariantes	140
III.2.2.4.2.1.1. Variables cuantitativas	140
III.2.2.4.2.1.2. Variables cualitativas	140
III.2.2.4.2.2. Técnicas Multivariantes	140
III.2.2.4.3. Curvas de supervivencia o de Kaplan-Meier	141
III.2.3. Metodología informática	142
III.2.3.1. Hardware	142
III.2.3.2. Software	142
III.2.3.2.1. Texto	142
III.2.3.2.2. Estadística	142
III.2.3.2.3. Gráficos	142

## **IV. RESULTADOS** **143**

<b>IV.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA</b>	<b>144</b>
IV.1.1. Factores pronósticos preoperatorios. Factores dependientes del paciente y comorbilidad.	144
IV.1.2. Factores pronósticos preoperatorios. Factores dependientes del tumor primario	148
IV.1.3. Factores pronósticos intraoperatorios. Factores dependientes de la resección quirúrgica	<b>152</b>
IV.1.4. Factores pronósticos postoperatorios. Factores dependientes del seguimiento postoperatorio a corto plazo (< 30 días).	154
IV.1.5. Factores pronósticos postoperatorios. Factores dependientes del seguimiento postoperatorio a largo plazo.	156
IV.1.6. Factores pronósticos postoperatorios. Factores dependientes de la respuesta al tratamiento adyuvante	159
IV.1.7. Factores pronósticos postoperatorios. Factores dependientes del estudio histológico.	161
<b>IV.2. CURVA DE SUPERVIVENCIA O DE KAPLAN-MEIER</b>	<b>164</b>
<b>IV.3. ANÁLISIS UNIVARIANTE</b>	<b>165</b>
IV.3.1. Factores pronósticos preoperatorios. Factores dependientes del paciente	165
IV.3.2. Factores pronósticos preoperatorios. Factores dependientes del tumor primario	169
IV.3.3. Factores pronósticos intraoperatorios. Factores dependientes de la resección quirúrgica.	171
IV.3.4. Factores pronósticos postoperatorios. Factores dependientes del seguimiento postoperatorio a corto plazo (< 30 días)	172
IV.3.5. Factores pronósticos postoperatorios. Factores dependientes del seguimiento postoperatorio a largo plazo	173
IV.3.6. Factores pronósticos postoperatorios. Factores dependientes de la respuesta al tratamiento adyuvante	175
IV.3.7. Factores pronósticos postoperatorios. Factores dependientes del estudio histológico	176
<b>IV.4. ESTADÍSTICA INFERENCIAL.</b>	<b>178</b>
IV.4.1. Variables comparadas en relación a la morbilidad (Modelo de Regresión lineal simple)	178
IV.4.2. Variables comparadas en relación a las complicaciones postoperatorias (Modelo de Regresión lineal simple)	179
<b>IV.5. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA COMORBILIDAD Y LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS</b>	<b>180</b>
IV.5.1. Factores que influyen en la comorbilidad (Modelo de regresión lineal múltiple)	180



IV.5.2. Factores que influyen en las complicaciones postoperatorias (Modelo de regresión lineal múltiple)	180
<b>IV.6. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA SUPERVIVENCIA</b>	<b>181</b>
IV.6.1. Factores pronósticos de supervivencia global (Modelo de regresión de Cox) (n=338)	181
IV.6.2. Factores pronósticos relacionados con la comorbilidad y las complicaciones postoperatorias que influyen en la supervivencia (n=338)	182
IV.6.3. Factores relacionados con la comorbilidad que influyen en la supervivencia (n=338)	182
IV.6.4. Factores relacionados con el tumor que influyen en la supervivencia	182
IV.6.5. Factores relacionados con las complicaciones postoperatorias que influyen en la supervivencia	183
IV.6.6. Factores relacionados con el seguimiento postoperatorio que influyen en la supervivencia	183
IV.6.7. Factores relacionados con el análisis anatomopatológico que influyen en la supervivencia	183
<b>V. DISCUSIÓN</b>	<b>184</b>
V.1. SOBRE EL MATERIAL Y MÉTODO EMPLEADO	185
V.2. SOBRE LOS RESULTADOS	194
V.3. SOBRE LA SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO Y LA MORTALIDAD	197
V.4. SOBRE LOS FACTORES PRONÓSTICOS	202
V.4.1. Datos de filiación y comorbilidad del paciente	205
V.4.2. Factores dependientes del tumor primario.	209
V.4.3. Factores pronósticos dependientes del seguimiento postoperatorio	213
V.4.4. Factores pronósticos dependientes del estudio histológico	216
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	<b>221</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>224</b>
<b>VIII. ANEXOS</b>	<b>273</b>
ANEXO I: CRITERIOS CLÍNICOS ESTABLECIDOS POR CONSENSO PARA EL DIAGNÓSTICO DE INDIVIDUOS CON HNPCC	274
ANEXO II: ESTADIAJE TNM EN EL CANCER COLORRECTAL, 7ª EDICIÓN	275
ANEXO III: CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CCR	277
ANEXO IV: MUTACIONES GENÉTICAS ASOCIADAS CON UN INCREMENTO DEL RIESGO DE CCR	278
ANEXO V: SUPERVIVENCIA SEGÚN ESTADIO TUMORAL A LOS CINCO AÑOS EN EL CCR	279
ANEXO VI: NIVELES DE EVIDENCIA CIENTÍFICA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN	280
ANEXO VII: CLASIFICACIÓN DE ENFERMEDAD RESIDUAL TRAS EL TRATAMIENTO	281
ANEXO VIII: GRADOS DE REGRESIÓN TUMORAL	282
ANEXO IX: CLASIFICACIÓN DE LAS INFECCIONES DEL SITIO QUIRÚRGICO (ISQ)	283

<b>ANEXO X: CLASIFICACIÓN DE RIESGO ANESTÉSICO ASA<sup>595</sup></b>	<b>286</b>
<b>ANEXO XI: INDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON<sup>596</sup></b>	<b>287</b>
<b>ANEXO XII: CLASIFICACIÓN DE LAS COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS SEGÚN CLAVIEN-DINDO</b>	<b>289</b>
<b>ANEXO XIII: ESCALA ECOG (EASTERN ONCOLOGIC COOPERATIVE GROUP)</b>	<b>291</b>

# **ABREVIATURAS**

<b>&gt;/≥/&lt;/≤</b>	Mayor/Mayor o igual/Menor/Menor o igual
<b>5-FU</b>	5-Fluorouracilo
<b>AF/LV</b>	Ácido folínico/Leucovorín
<b>AINES</b>	Antiinflamatorios no esteroideos
<b>AgNORs</b>	Regiones organizadoras nucleolares coloreadas con plata
<b>AJCC</b>	American Joint Committee on Cancer
<b>ANOVA</b>	Análisis de la varianza
<b>ASA</b>	American Society of Anesthesiologists
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology
<b>CC</b>	Cáncer de Colon
<b>CCHNP</b>	Cancer Colorrectal Hereditario No Polipósico
<b>CCR</b>	Cáncer Colorrectal
<b>CAP</b>	Colegio Americano de Patólogos
<b>CEA</b>	Antígeno Carcinoembrionario
<b>CIMP</b>	Fenotipo de Hipermetilación de islas GpC ( <i>GpC Island hyperMethylation Phenotipe</i> )
<b>CPT-11</b>	Irinotecán
<b>CR</b>	Cáncer de Recto
<b>CU</b>	Colitis Ulcerosa
<b>DT</b>	Desviación típica
<b>EC</b>	Enfermedad de Crohn
<b>ECOG-PS</b>	Eastern Cooperative Oncology Group (Performance Scale)-Performance Status
<b>EII</b>	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
<b>HCD</b>	Hipocondrio Derecho
<b>HCI</b>	Hipocondrio izquierdo

<b>HDA</b>	Hemorragia Digestiva Alta
<b>HDB</b>	Hemorragia Digestiva Baja
<b>H-IMS</b>	Inestabilidad de microsatélites elevada ( <i>High Microsatellite instability</i> )
<b>HR</b>	Hazard ratio
<b>IC</b>	Inestabilidad Cromosómica
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>ISQ</b>	Infección del sitio quirúrgico
<b>L-IMS</b>	Inestabilidad de microsatélites baja ( <i>Low Microsatellite instability</i> )
<b>MHCCR</b>	Metástasis hepáticas del Cáncer Colorrectal
<b>MMR</b>	Enzimas Reparadores de Errores Genéticos ( <i>Mismatch Repair</i> )
<b>MSI</b>	Inestabilidad de Microsatélites ( <i>Microsatellite Instability</i> )
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>PAF</b>	Poliposis Adenomatosa Familiar
<b>PET</b>	Tomografía por emisión de Positrones
<b>PET-TC</b>	Tomografía por emisión de positrones-Tomografía computarizada
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>RECIST</b>	Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
<b>RM</b>	Resonancia Magnética
<b>RT</b>	Radioterapia
<b>TC</b>	Tomografía Computerizada
<b>TME</b>	Exéresis Total de Mesorrecto
<b>TNM</b>	Tamaño tumoral ( <i>Tumor</i> ), ganglios ( <i>Nodes</i> ), metástasis ( <i>Metastases</i> )
<b>UICC</b>	Unión Internacional Contra el Cáncer
<b>VEGF</b>	Factor de crecimiento endotelial vascular
<b>WHO</b>	World Health Organization

# I. INTRODUCCIÓN

## I.1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercero en frecuencia en el sexo masculino en países desarrollados (tras los tumores de pulmón y próstata) y el segundo en el sexo femenino (tras el cáncer de mama). Su incidencia aproximada es de 1235000 casos al año en todo el mundo (663000 hombres, 10% del total de tumores malignos, y 571000 mujeres, 9,4% del total de tumores malignos), representando de forma global alrededor del 9,8% de todos los tumores malignos diagnosticados. En la Unión Europea la incidencia es de 334000 de casos al año (182600 hombres, 13,7% del total, y 151400 mujeres, 13,5% del total), alrededor del 13,7% de todos los tumores malignos diagnosticados en la UE. En España, la incidencia del CCR es de 28550 casos al año (16670 hombres, 13,9% del total, y 11880 mujeres, 15,4% del total), siendo alrededor del 14,5% de todos los tumores malignos diagnosticados en nuestro país<sup>1,2</sup>.

Es el cuarto cáncer más letal tras el cáncer de pulmón, la totalidad de los tumores hepáticos y el cáncer de estómago, con un número de muertes cada año que supera las 609000 a nivel mundial (320000 en hombres, 7,6% del total de muertes por cáncer; 288000 en mujeres, 8,2% del total) y equivale al 8,1% de muertes por cáncer. Presenta una prevalencia estimada a cinco años de más de 3260000 casos y más del 60% de ellos tienen lugar en países desarrollados. En Europa, el CCR provoca unas 149150 muertes al año (en hombres 80150, 11,6% del total; y en mujeres de 69000, 12,8% del total) y equivale al 12,1% de muertes por cáncer, siendo la prevalencia estimada a cinco años mayor de 924800 casos. En España el número de muertes es mayor a 28550 (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, con una prevalencia de más de 79430 casos a los cinco años. Considerando ambos sexos, es el cáncer más frecuente en la UE y también en nuestro país<sup>1,2</sup>.

## I.2. SUPERVIVENCIA

El cáncer de colon (CC), cuando se presenta como enfermedad localizada en el intestino, tiene una elevada tasa de curación (50%) con el tratamiento quirúrgico radical. La recurrencia de la enfermedad después de la cirugía radical constituye el problema más grave, siendo en la mayoría de los pacientes la causa de la muerte. El pronóstico del CC viene determinado principalmente por el grado de penetración tumoral en la pared del colon, por la afectación de los ganglios linfáticos regionales y por la presencia de metástasis, constituyendo estos tres factores la base de la clasificación de estadificación TNM<sup>3-5</sup>.

La presencia de perforación o/y oclusión intestinal y los niveles preoperatorios elevados de antígeno carcinoembrionario (CEA) se consideran factores de mal pronóstico. Otros, como la pérdida alélica del cromosoma 18q o la expresión de la enzima timidilato sintetasa se consideran también factores que empeoran el pronóstico, aunque no se han validado en estudios prospectivos. La inestabilidad de microsatélites se ha asociado con una supervivencia superior en los pacientes afectados de CCR<sup>4,6</sup>.

El cáncer de recto (CR), cuando se presenta como enfermedad localizada tiene, al igual que el CC, una elevada tasa de curación (45%) con tratamiento quirúrgico radical. La mayor limitación de la radicalidad quirúrgica viene determinada por la situación de la pelvis ósea, que impide en muchas ocasiones obtener márgenes de resección quirúrgica amplios<sup>4-6</sup>. La recurrencia de la enfermedad, tanto a nivel local (debido a su situación anatómica y a la mayor tasa de recidiva si existe afectación del margen radial de resección) como a distancia, constituye el problema más grave, siendo en la mayoría de los pacientes la causa del mal pronóstico<sup>4,5</sup>.

La tasa de mortalidad ha ido disminuyendo progresivamente desde la mitad de los años 80 a la actualidad<sup>7</sup>. Este hecho puede deberse en parte a la detección y exéresis precoz de los pólipos colónicos, a la detección del CCR en estadios tempranos y a los tratamientos más efectivos, en especial las terapias adyuvantes<sup>8</sup>.



### **I.3. ETIOLOGÍA**

Existen una serie de factores relacionados con un mayor o menor riesgo de padecer CCR, tanto esporádico como familiar.

#### ***I.3.1. Edad***

Es el principal factor de riesgo en el CCR esporádico. El CC es muy infrecuente por debajo de los 40 años, aumentando la incidencia significativamente entre los 40 y 55 años e incrementándose progresivamente a partir de los cincuenta<sup>9</sup>, donde aparecen el 90% de los nuevos casos<sup>10</sup>. La edad promedio de presentación del cáncer de colon es de 68 años en los hombres y de 70 años en las mujeres. En el caso del cáncer de recto es de 69 años para los hombres y de 70 años para las mujeres<sup>1</sup>.

#### ***I.3.2. Sexo***

La incidencia y la tasa de mortalidad del CCR es un 25% mayor en hombres que en mujeres<sup>10</sup>. El CC es más frecuente en mujeres que en hombres en una proporción 1,2:1, siendo un 70% del total de CCR en mujeres y un 60% del CCR en hombres<sup>1,2,10</sup>. El CR es más común en hombres en una proporción 1,7:1, correspondiéndose con un 30% del total de CCR en mujeres y un 40% del total de CCR en hombres<sup>1,2,10</sup>. Existe tendencia a una mayor distribución proximal en mujeres, particularmente en postmenopáusicas<sup>11,12</sup>.

#### ***I.3.3. Raza***

En relación a la raza, la incidencia y la mortalidad del CCR son un 15% y un 40% respectivamente, mayor en afroamericanos que en caucasianos y afectando en los primeros a pacientes más jóvenes, con mucha frecuencia por debajo de los 50 años<sup>13</sup>. Por otro lado, en afroamericanos, parece existir cierta tendencia a la afectación proximal, tanto en la aparición de CCR como en adenomas<sup>7</sup>. La incidencia entre americanos asiáticos, hispanos y americanos indios o nativos es menor que en caucasianos<sup>10</sup>.

#### ***I.3.4. Distribución geográfica***

Respecto a la distribución geográfica, la incidencia de CCR es mayor en países desarrollados (Estados Unidos, Canadá, países escandinavos, Noroeste de Europa, Nueva Zelanda y Australia), y menor en Asia, África y Sudamérica (excepto Argentina y Uruguay)<sup>2</sup>. Estas diferencias geográficas parecen atribuibles a factores dietéticos y a exposiciones ambientales, añadidos a cierta susceptibilidad genética<sup>2,10</sup>.

### ***1.3.5. Factores ambientales y hábitos tóxicos***

El status socioeconómico bajo parece estar relacionado con un incremento en el desarrollo de CCR al estar asociado a costumbres o prácticas no saludables tales como la inactividad física, los malos hábitos alimenticios, el tabaco y la obesidad<sup>14-16</sup>. Se ha observado que emigrantes desde áreas de bajo riesgo a zonas con mayor prevalencia de CCR acaban adoptando el riesgo de su nueva área geográfica, probablemente debido a la introducción de nuevas costumbres en su vida cotidiana<sup>2</sup>.

La ingesta de cuatro o más copas de alcohol a la semana aumenta el riesgo de CCR<sup>10,17-19</sup>. Esta asociación puede estar relacionada con la disminución de la ingesta de folatos y la interferencia del alcohol en su absorción<sup>20,21</sup>.

Varios estudios señalan que el tabaco se asocia a un aumento en la incidencia y la mortalidad por CCR, siendo esta asociación más fuerte para el CR que para el CC<sup>22</sup>. Se ha observado un aumento en la aparición de pólipos colónicos en relación al consumo de tabaco, existiendo un aumento en la incidencia de pólipos displásicos<sup>22-25</sup>. Por otro lado, el tabaco incrementa también el riesgo de CCR en pacientes con síndrome de Lynch<sup>26</sup>.

### ***1.3.6. Localización***

En los últimos 50 años ha existido un cambio gradual en la localización del CCR, pasando de ser más frecuentes los de colon izquierdo y recto a ser más frecuentes los de colon derecho en la actualidad<sup>3,27</sup>. Las razones de este cambio parecen estar relacionadas con el hecho de que, en el pasado, el screening se limitaba a los últimos 25 cm de colon y, por lo tanto, los tumores de recto y sigma se diagnosticaban en fases más precoces<sup>3</sup>.

### ***1.3.7. Dieta***

Las dietas ricas en grasas y colesterol se relacionan con un aumento en la incidencia de CCR. Las grasas estimulan la producción endógena de ácidos biliares secundarios y de esteroides, incrementando la degradación bacteriana y promoviendo la carcinogénesis. Históricamente se pensaba que las dietas ricas en fibras y vegetales eran protectoras del CCR, aunque no existen estudios que confirmen esta hipótesis<sup>28,29</sup>.

El factor dietético protector se atribuye hoy día a la ingesta de alimentos ricos en sales de calcio, ya que disminuyen el *turn-over* celular y reducen los efectos de los ácidos biliares y de las grasas a nivel de la mucosa colónica<sup>10,30-32</sup>. Estudios como el realizado entre el Nurses'

Health Study y el Health Professionals' Follow-up Study durante 2002 y otro del National Institute of Health-AARP durante 2009, donde comparaban pacientes con suplementos de calcio en la dieta con otros con dieta normal, encuentran una reducción del riesgo de CCR en el grupo con suplementos<sup>33,34</sup>. El estudio de Wu K et al encuentra una reducción en el riesgo de CC distal (RR 0,65 95% IC 0,43-0,98), pero no en proximal (RR 1,14 95% IC 0,72-1,81)<sup>34</sup>. El estudio de Park Y et al señala una disminución del riesgo de CCR del 16% aproximadamente con ingestas superiores a 1300 mg/ día (RR 0,84 95% IC 0,77-0,92)<sup>33,35</sup>. A pesar de los resultados, no existen a día de hoy estudios prospectivos que nos aporten datos sobre este aspecto. Sólo existe un ensayo clínico, realizado por Wactawski-Wende J et al en 2006<sup>36</sup>, donde se evalúa el aporte de suplementos de calcio junto con vitamina D en mujeres postmenopáusicas comparado con una cohorte que recibió placebo y en el cual no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en 7 años de seguimiento.

La eficacia de la ingesta suplementaria de calcio en la prevención de la recurrencia de adenomas colorrectales también ha sido evaluada. Un metaanálisis publicado en 2005 por Shaukat A et al<sup>37</sup> concluye que existe una disminución del riesgo de recurrencia de adenomas colorrectales en pacientes con suplementos de calcio en la dieta (RR 0,80 95% IC 0,68-0,93)<sup>37</sup>.

Otros alimentos ricos en calcio como el queso y el yogurt también han sido evaluados. En 2012 Aune et al realizaron un metaanálisis basado en 19 estudios de cohortes, algo que limita su potencia, en el que concluyeron que las dietas ricas en lácteos se asociaban con una discreta reducción del riesgo de CCR (RR 0,82 95% IC 0,74-0,93)<sup>38</sup>, aunque el efecto protector sólo parece asociarse a los tumores de colon y no al recto<sup>38</sup>.

La vitamina D y sus metabolitos también han sido señalados como posibles factores que disminuyen el riesgo de CCR. Un metaanálisis de la OMS basado en 9 estudios caso-control señaló el CC como el tumor que más se asocia a la falta de vitamina D<sup>39</sup>. Los hallazgos indicaron que un aumento de 4ng/ml de 25OHD en la dieta se asociaba con una disminución de la prevalencia de CCR del 6%. A pesar de estos resultados, son necesarios más estudios que confirmen que esta relación no es casual<sup>39</sup>.

El consumo a largo plazo de carne roja o carnes procesadas podría estar asociado a una mayor incidencia de CCR, especialmente de tumores de colon izquierdo<sup>16,40-43</sup>. La formación de hidrocarburos poliaromáticos y otros carcinógenos a partir de proteínas durante su

preparación parece ser la causa, debido a las altas temperaturas de cocción y el uso de barbacoas. Por otro lado, las carnes magras podrían asociarse a un menor riesgo. El aumento de riesgo asociado a la ingesta de carne roja se contrarresta con los beneficios potenciales del aporte de hierro y vitamina B12 de estos alimentos<sup>44</sup>.

Otros complementos alimenticios como el ácido fólico, la vitamina B6, la cafeína, el magnesio, el ajo y los ácidos omega 3 han sido estudiados como posibles factores que disminuyen el riesgo de CCR y la aparición de adenomas, aunque la mayoría de los estudios son observacionales o muy heterogéneos. Actualmente no existe una evidencia clara que confirme esta asociación<sup>45-53</sup>.

### ***1.3.8. Actividad física y obesidad***

La práctica de actividad física de forma regular parece ser un factor protector en el CCR. Un metaanálisis realizado por Boyle et al en 2012 sugiere una disminución de CC proximal en pacientes que realizan actividad física<sup>54</sup>, aunque no se conocen cuales son los factores protectores ni existen estudios analíticos que apoyen esta hipótesis.

El sobrepeso y la obesidad están relacionados con una mayor prevalencia y mortalidad por CCR. Una revisión sistemática a partir de 29 estudios prospectivos realizada en 2008 por Rehenan AG et al<sup>55</sup>, donde se recogen 37334 pacientes, concluye que por cada 5kg/m<sup>2</sup> de incremento en el IMC existe un aumento del 24% en la incidencia de cáncer de colon y recto en hombres, y un 9% de cáncer de colon en mujeres<sup>55</sup>.

### ***1.3.9. Fármacos***

Existen varios fármacos que parecen tener efectos preventivos respecto al CCR en poblaciones de alto riesgo, aunque esta asociación no está demostrada y en la actualidad no se recomienda la quimioprevención.

La aspirina y otros AINES podrían tener efectos protectores contra el desarrollo de adenomas colónicos y CCR, con una disminución de la incidencia del 20 al 40% en pacientes que los toman frecuentemente<sup>56</sup>. El efecto protector parece ser más acusado en tumores proximales y en pacientes con tratamientos prolongados, con una reducción absoluta en la aparición de CCR de 1,76% (0,61-2,91;  $p=0.001$ )<sup>56</sup>. El efecto protector de la aspirina en el desarrollo de CCR (600 mg al día) en pacientes con síndrome de Lynch está siendo estudiado

en el ensayo clínico CAPP2<sup>57</sup>, donde los resultados parecen apoyar esta asociación, pero aún no existen datos de seguimiento a largo plazo. La base del efecto protector podría ser un aumento de la apoptosis y de la inhibición del crecimiento de las células tumorales por inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX2)<sup>10,57</sup>. Aún no se conocen las dosis de aspirina que provocan este efecto, siendo motivo de un nuevo ensayo clínico CAPP en pacientes con síndrome de Lynch<sup>58</sup>.

Existen fármacos útiles en el tratamiento de la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF), como el sulindac y el celecoxib, que provocan la regresión de adenomas en estos pacientes, recomendándose además el celecoxib como tratamiento adyuvante a la cirugía. Los efectos del sulindac combinado con DFMO (enzima activadora del inhibidor de la ornitina-decarboxilasa) se han evaluado en un ensayo clínico realizado en 2008<sup>59</sup> donde 375 pacientes con antecedente de adenomas colónicos resecaados se compararon con otros tomando placebo en un seguimiento de tres años. El ensayo concluyó con una disminución significativa en la recurrencia total de adenomas (12% versus 41%,  $p=0,30$ ), de adenomas con signos de mal pronóstico (0,7% versus 8,5%,  $p=0,09$ ) y de adenomas múltiples (0,7% versus 13,2%,  $p=0,06$ )<sup>59</sup>.

La terapia hormonal postmenopáusica parece relacionarse con una disminución del riesgo de CCR<sup>10</sup>. En un ensayo clínico realizado por el Women's Health Initiative (WHI) en 2008<sup>60</sup> se observó una reducción de la incidencia de CCR en mujeres con terapia hormonal respecto a las que tomaron placebo ( $p=0,56$ ), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa<sup>61</sup>. A pesar de que las mujeres con terapia tenían una menor tasa de CCR, las diagnosticadas tenían un estadio más avanzado de la enfermedad, lo que aumentó la tasa de mortalidad para este grupo, aunque tampoco fue estadísticamente significativa (37 versus 27 muertes, 0,03%,  $p=1,29$ ; IC 95% 0,78-2,11). Este dato sugiere que la terapia hormonal postmenopáusica podría reducir la incidencia de CCR pero no la mortalidad<sup>60</sup>, no recomendándose actualmente la quimioprevención del CCR en mujeres postmenopáusicas<sup>10</sup>.

Otros fármacos que parecen tener efecto protector sobre la incidencia del CCR son las estatinas, los antioxidantes y los bifosfonatos, aunque esta hipótesis se basa en estudios

heterogéneos con resultados inconstantes<sup>62-64</sup>. La falta de estudios prospectivos a largo plazo hace que actualmente esta asociación no sea clara.

### ***1.3.10. Factores de riesgo relacionado con enfermedades***

#### *1.3.10.1. Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)*

Existe una asociación clara entre la colitis ulcerosa (CU) y CC relacionada con la extensión, la duración y la actividad de la enfermedad. La pancolitis incrementa el riesgo de CC de un 5% a un 15% en relación a la población general, siendo del 30% en la cuarta década tras el diagnóstico de pancolitis<sup>10</sup>, mientras que en los casos de proctitis o proctosigmoiditis sin afectación de colon el riesgo no parece estar aumentado<sup>65</sup>. Esta es la base de que muchos fármacos utilizados en el tratamiento de la CU disminuyan el riesgo de CCR. Se estima que la incidencia de CC aumenta un 0.5% por año para aquellos pacientes con duración de la enfermedad entre 10 y 20 años y un 1% por año a partir de los 20 años<sup>10,65</sup>. La coexistencia de CU y colangitis esclerosante hace que el riesgo sea aún mayor. El riesgo de CC aumenta a partir de los 8-10 años tras el diagnóstico de pancolitis y a partir de los 15-20 años para la colitis limitada al colon izquierdo.

Parece que la pancolitis ocasionada por la enfermedad de Crohn (EC) se asocia a un riesgo de CCR similar al de la CU, aunque los datos son menos consistentes<sup>10</sup>.

#### *1.3.10.2. Radiación abdominal*

El antecedente de radioterapia abdominal parece relacionarse con un aumento de neoplasias gastrointestinales, sobre todo CCR<sup>66,67</sup>. Las Guías Clínicas del *Children's Oncology Group* recomiendan una colonoscopia cada cinco años en pacientes con antecedentes de neoplasia en la infancia que han recibido 30Gy, comenzando el screening a los diez años tras la radiación o a los 35 años de edad<sup>68</sup>. En pacientes con antecedentes de radiación durante el tratamiento del cáncer de próstata se ha observado un aumento del riesgo de CR, con una magnitud similar a los pacientes con adenomas de colon<sup>69</sup>. En este caso no se recomienda el screening de forma sistemática, puesto que no se ha documentado un aumento de la supervivencia en los pacientes en los que se ha realizado<sup>69</sup>.

#### *1.3.10.3. Acromegalia*

Existen varios estudios que sugieren que los pacientes acromegálicos desarrollan adenomas y CCR con mayor frecuencia, sobre todo cuando la enfermedad está mal controlada<sup>70,71</sup>. Los adenomas suelen ser múltiples y proximales al ángulo esplénico<sup>71</sup>.

#### *1.3.10.4. Trasplante renal*

La inmunosupresión prolongada que conlleva el trasplante renal se relaciona con un aumento del riesgo de CCR, siendo la incidencia de cáncer similar a los no trasplantados renales a partir de 20 a 30 años tras la intervención<sup>72,73</sup>. Autores como Webster et al recomiendan el screening a estos pacientes a los 40 años o a partir de los cinco años tras el trasplante<sup>73</sup>.

#### *1.3.10.5. Diabetes Mellitus y resistencia insulínica*

El desarrollo de diabetes mellitus parece relacionarse con un aumento de la incidencia de CCR<sup>74-80</sup>. Un metaanálisis basado en 24 estudios prospectivos (8 estudios caso-control y 16 de cohortes) realizado en 2012 por Deng L et al<sup>74</sup>, estimó que el riesgo de CCR en pacientes diabéticos era mayor que en no diabéticos, con un RR de 1,26 (95% IC 1,20-1,31).

La hiperinsulinemia parece ser una posible hipótesis que explica esta asociación<sup>20,81</sup>. La insulina actúa como un factor de crecimiento importante para las células de la mucosa colónica y podría estimular el desarrollo de células tumorales. Elevadas concentraciones plasmáticas del factores de crecimiento *insulin-like* (IGF-I) y *IGF binding protein-3* (IGFBP-3) han sido relacionados con la incidencia de CCR<sup>81-83</sup>, donde el IGF-I parece actuar como factor de riesgo y el IGFBP-3 como factor protector<sup>83</sup>. Deng et al<sup>74</sup> estudia la asociación del CCR con la terapia insulínica, estando el riesgo de CCR aumentado (RR 1.61 95% IC 1.18-1.35), aunque la muestra de pacientes resultó ser heterogénea. Otros estudios prospectivos han intentado establecer una asociación entre el tratamiento insulínico a largo plazo y el aumento del riesgo de CCR, no obteniendo conclusiones definitivas<sup>79,84</sup>.

Por otro lado, existen trabajos que relacionan el aumento del riesgo de CCR con los niveles de péptido C en sangre independientemente de los niveles de IGF-I o IGFBP-3<sup>85</sup>, aunque son necesarios más ensayos que establezcan esta asociación.

La Diabetes Mellitus (DM) también parece estar relacionada con el pronóstico del CCR, independientemente de los niveles de insulina en sangre o del uso de terapias insulínicas a largo plazo. Según un estudio de cohortes realizado en 2012, el *Cancer Prevention Study- II Nutrition Cohort*<sup>86</sup>, los pacientes con diabetes tipo 2 y CCR tuvieron una mortalidad global mayor que los no diabéticos con CCR, aunque esta asociación no fue estadísticamente significativa.

Tras lo expuesto anteriormente, no es difícil pensar que aquellos fármacos que reducen los niveles de insulina circulante en sangre puedan actuar como factores protectores del CCR. Este es el caso de la metformina, fármaco de elección para el manejo de la DM tipo 2 en muchos pacientes<sup>87</sup>. La metformina actúa reduciendo los niveles de glucosa e insulina en aquellos pacientes con hiperglucemia y resistencia insulínica<sup>87</sup>. En una revisión sistemática publicada en Agosto de 2013 por Franciosi et al<sup>88</sup>, donde se comparan los resultados de 12 ensayos clínicos y 41 estudios observacionales, se observa una asociación entre el uso de metformina y la disminución de la incidencia de CCR estadísticamente significativa en los estudios observacionales (OR 0.83 95% IC 0.74-0.92) y no estadísticamente significativa en los ensayos randomizados<sup>88</sup>. Los resultados indican que son necesarios más estudios prospectivos y ensayos clínicos que avalen esta teoría.

### ***1.3.11. Antecedentes oncológicos***

Los pacientes con una historia previa de CCR tienen un riesgo mayor de desarrollar una segunda neoplasia, ya sea en colon (0.6 al 3% en los primeros 5 años) o en otra localización, sobre todo si el primer diagnóstico fue antes de los 60 años<sup>10,89</sup>.

El desarrollo de pólipos adenomatosos múltiples mayores de 1 cm, vellosos o tubulovellosos también se relaciona con un aumento del riesgo de CCR<sup>90</sup>. Los pólipos adenomatosos menores de 1 cm malignizan aproximadamente un 1% de los casos, mientras que aquellos mayores de 2 cm malignizan hasta en un 40%, si no son resecaos<sup>10</sup>.

### ***1.3.12. Antecedentes de cirugía digestiva***

La relación entre colecistectomía y la aparición de cáncer de colon derecho está descrita en varios metaanálisis<sup>91,92</sup>, aunque los resultados no son concluyentes y serían necesarios estudios más específicos<sup>10</sup>. El mecanismo podría estar relacionado con las alteraciones en la composición de ácidos biliares en el colon tras la colecistectomía<sup>93,94</sup>.



En pacientes con anastomosis de colon previas o ureterosigmoidostomías también se ha descrito un aumento de la incidencia de cáncer de colon adyacente a la línea de sutura<sup>3,10</sup>.

### ***1.3.13. Otros factores de riesgo***

Existen otras asociaciones con el CCR que han sido consideradas como factores de riesgo, aunque en la actualidad no existen estudios que los confirmen.

- Parece existir un aumento de la incidencia de CCR en los pacientes con cáncer de próstata que reciben antiandrógenos a largo plazo<sup>95</sup>. El mecanismo aún no se conoce, pero se postula que puede estar relacionado con la resistencia insulínica producida por el tratamiento<sup>96</sup>.

- La presencia de enfermedad coronaria ha sido asociada con un aumento del riesgo de desarrollar adenomas en estadios avanzados y CCR, aunque actualmente el mecanismo es desconocido<sup>41</sup>.

- Se ha postulado la existencia de una relación entre la presencia de las mutaciones BRCA y el CCR<sup>97</sup>, aunque no se ha confirmado. Algunos estudios han señalado un mayor riesgo de CCR en pacientes portadoras de BRCA 1<sup>98,99</sup>, aunque otros estudios similares no lo confirman y limitan esta asociación a grupos muy específicos de portadores<sup>100,101</sup>.

- Algunas bacterias y agentes virales (*S. bovis*, *H. pylori*, virus JC, papilomavirus, y recientemente, *Fusobacterium*) se han relacionado con un aumento del riesgo de CCR<sup>102-106</sup>. Los estudios sobre *H. pylori*, virus JC, papilomavirus no son concluyentes<sup>102</sup>. La asociación entre el *S. bovis* (subtipo *S. gallolyticus*) y el CC está claramente descrita, aunque parece ser más una consecuencia que un factor de riesgo como tal<sup>107,108</sup>.

- Varios estudios relacionan el riesgo de CCR con el cáncer de endometrio<sup>109</sup>, el esófago de Barrett<sup>110,111</sup>, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el tratamiento para el linfoma de Hodgkin<sup>112,113</sup>, aunque los estudios son escasos y no concluyentes.

## I.4. HISTORIA FAMILIAR Y SÍNDROMES HEREDITARIOS

### I.4.1. Historia familiar

La historia familiar se considera un importante factor de riesgo en el desarrollo de determinados síndromes y puede definir cierta predisposición genética. Un familiar de primer grado con CCR incrementa el riesgo de cáncer sobre la población general, siendo el riesgo aún mayor si el familiar fue diagnosticado antes de los 45 - 50 años<sup>3,10</sup>.

Aquellos pacientes con un familiar de primer grado con pólipos adenomatosos parecen tener mayor riesgo de desarrollar CCR<sup>114-116</sup>. En una revisión sistemática publicada en 2012 por Imperiale TF et al<sup>117</sup>, donde se recogen los resultados de varios estudios caso-control, sólo dos de ellos relacionaban directamente una historia familiar de pólipos adenomatosos con un aumento del riesgo de CCR, aunque con importantes limitaciones metodológicas que hacen dudar de la consistencia de los resultados y que sugieren que son necesarios más estudios para confirmar esta asociación y protocolizar la actitud a seguir<sup>115,118</sup>.

Las guías clínicas de la *American College of Gastroenterology*, la *American Cancer Society*, el *American College of Radiology* y la *World Gastroenterology Organisation* recomiendan el screening con colonoscopia a partir de los 40 años a aquellos pacientes con familiar de primer grado con pólipos adenomatosos diagnosticado antes de los 60 años o en aquellos con un familiar diagnosticado de CCR, comenzando diez años antes de la edad de diagnóstico del familiar más joven, especialmente si hay más de uno o éste se diagnosticó antes de los 55-60 años<sup>119,120</sup>. En otros países las guías clínicas no recomiendan el screening en casos de adenomas si estos no se relacionan con un síndrome hereditario<sup>121</sup>.

### I.4.2. Síndromes hereditarios

Existen grupos de población con una incidencia superior de CCR. Estos grupos de riesgo incluyen pacientes con condiciones hereditarias como la poliposis adenomatosa familiar (PAF), el CCR hereditario no asociado a poliposis (CCHNP) y la CU, representando todos ellos un 5% de los casos de CCR<sup>5,122,123</sup>. Los CCR hereditarios no polipoideos (Síndrome de Lynch), en los que existe una inestabilidad de microsatélites, se asocian generalmente a series de individuos más jóvenes<sup>122-124</sup>. El tratamiento de elección en estos pacientes se basa en una colectomía total o subtotal con anastomosis ileorrectal o panproctocolectomía con

anastomosis ileoanal con o sin reservorio, ya que las resecciones segmentarias aumentan el riesgo de CCR metacrónico<sup>10,125,126</sup>.

#### *1.4.2.1. Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF)*

La PAF y sus variantes (síndrome de Gardner, síndrome de Turcot y formas atenuadas de PAF) representan menos del 1% del CCR, afectando a ambos sexos y con una distribución mundial homogénea<sup>2</sup>. Consiste en la aparición de numerosos pólipos adenomatosos (habitualmente más de 100) desde la infancia. Aproximadamente un 50% de los pacientes con PAF desarrolla adenomas desde los 16 años y el 95% de ellos ya han sido diagnosticados a los 35 años. Sin tratamiento, un 100% de los pacientes con PAF desarrolla CCR, diagnosticado entre los 34 y los 43 años<sup>3,10</sup>.

La enfermedad está causada por la mutación en el gen APC, localizado en el cromosoma 5q21-q22, con herencia autosómica dominante con penetrancia variable<sup>3,10,122</sup>. Existe una variante atenuada de la mutación, la AAPC, caracterizada por menos pólipos adenomatosos y una mayor edad de diagnóstico de CCR (54 años)<sup>122</sup>. Una variante del gen APC ocurre en el 6-8% de la población de judíos ashkenazi, asociada a un incremento del riesgo de CC, pero sin asociar poliposis y sin agregación familiar<sup>127</sup>.

Los pacientes con sospecha de mutación del gen APC, con más de 10-20 pólipos adenomatosos a lo largo de su vida, deberían ser derivados a una consulta de consejo genético<sup>120,128,129</sup>.

#### *1.4.2.2. Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCHNP) (Síndrome de Lynch)*

El síndrome de Lynch o CCHNP presenta una herencia autosómica dominante y es más frecuente que la PAF, representando el 3-5% del CCR<sup>130</sup>. La mutación consiste en un defecto de los genes hMLH1, hMSH2, hMSH6 o PMS2<sup>123</sup>.

El CCR en pacientes con síndrome de Lynch se desarrolla a edades tempranas y más frecuentemente en el lado derecho. La edad del primer diagnóstico suele ser los 48 años, aunque muchos pacientes son diagnosticados entre los 20 y los 30 años<sup>123</sup>. El 70% de las lesiones se localizan proximales al ángulo esplénico<sup>123</sup>. Estos pacientes suelen desarrollar

tumores extracolónicos, particularmente carcinomas endometriales (en el 60% de las mujeres de familias con la mutación), aunque también existe un aumento de tumores ováricos, gástricos, de intestino delgado, hepatobiliares, cerebrales, renales y ureterales, mamarios y prostáticos<sup>131,132</sup>.

El diagnóstico se basa en análisis genéticos que muestren la mutación en familias de alto riesgo. Los criterios de Amsterdam (definidos en 1990 y modificados en 1999) han sido utilizados en familias de alto riesgo para considerar la búsqueda de la mutación (ver anexo 1)<sup>133</sup>. La principal limitación de éstos es su baja sensibilidad para el síndrome de Lynch (alrededor del 50%), por lo que en 1996 se establecieron los criterios de Bethesda, revisados en 2004, más sensibles que los anteriores pero poco específicos (ver anexo 1)<sup>134</sup>. En la actualidad se utilizan ambos ante la falta de criterios específicos óptimos.

En pacientes con síndrome de Lynch se recomienda una colonoscopia a los 20-25 años de edad o 10 años antes de la edad más temprana de diagnóstico de CCR en la familia<sup>125,126</sup>.

## I.5. CLÍNICA

Actualmente, con los programas de screening para pacientes con historia familiar o personal de alto riesgo, muchos llegan a la consulta con el informe de la colonoscopia de control y la confirmación histológica de adenocarcinoma. Otros, sin embargo, acuden derivados por su Médico de Familia con sintomatología sospechosa.

Los pacientes que acuden a urgencias suelen tener síntomas de obstrucción intestinal, peritonitis o hemorragia digestiva. Estas formas de presentación se relacionan con un estadio más avanzado de la enfermedad y un peor pronóstico, independientemente del estadiaje del tumor<sup>135</sup>. Los tumores que se presentan como una hemorragia digestiva baja (HDB) suelen localizarse en colon distal o recto y encontrarse en un estadio más precoz al diagnóstico, por lo que parecen tener mejor pronóstico<sup>136,137</sup>.

Los síntomas más frecuentes son el dolor abdominal, la hemorragia digestiva baja (HDB), la anemia ferropénica constante y/o el cambio en el hábito intestinal (estreñimiento alternando con diarrea). Con menos frecuencia pueden presentar distensión abdominal, náuseas y/o vómitos, indicadores de obstrucción o de perforación intestinal. El CR puede ocasionar también tenesmo, dolor anal y disminución del calibre de las heces<sup>138,139</sup>.

Las manifestaciones clínicas pueden variar dependiendo de la localización del tumor<sup>3,10,139</sup>. En tumores de colon izquierdo son más frecuentes los cambios del hábito intestinal, la hematoquecia, el dolor abdominal y los síntomas obstructivos<sup>10,139</sup>. En el colon derecho las heces son más líquidas y la luz intestinal más amplia, por lo que los síntomas obstructivos son menos frecuentes, y suelen cursar con dolor abdominal leve, pérdidas hemáticas crónicas (anemia ferropénica), pérdida de peso y masa abdominal a la exploración. Los pacientes con tumores rectales pueden presentar un cambio en el hábito intestinal, dolor anal, urgencia defecatoria, sangrado o tenesmo<sup>10,139</sup>.

El dolor abdominal es independiente de la localización del tumor, siendo consecuencia de obstrucción parcial, de diseminación peritoneal o de perforación que provoque una peritonitis<sup>138</sup>.

La presencia de síntomas en el momento del diagnóstico parece influir negativamente en el pronóstico, por encontrarse la enfermedad generalmente en un estadio más avanzado. En el CC el número de síntomas es inversamente proporcional a la supervivencia del paciente, mientras que la relación con la duración de la sintomatología no está clara<sup>137,140-142</sup>. En el CR no se ha observado esta asociación<sup>140-142</sup>, relacionándose la aparición de sintomatología con un diagnóstico más precoz de la enfermedad, como se ha señalado anteriormente.

Los pacientes con enfermedad metastásica no diagnosticados pueden acudir con sintomatología referida al área afectada. En Estados Unidos aproximadamente el 20% de los pacientes con CCR tienen metástasis a distancia en el momento del diagnóstico<sup>143</sup>. Como trataremos más adelante, el CCR presenta una diseminación linfática y hematógena afectando a ganglios linfáticos regionales, hígado, pulmones y peritoneo con mayor frecuencia. Así, los pacientes pueden acudir presentando dolor abdominal focalizado en hipocondrio derecho, saciedad precoz, adenopatías supraclaviculares o nódulos periumbilicales. El primer órgano de diseminación hematógena suele ser el hígado<sup>143</sup>, seguido del pulmón (sobre todo en los tumores de recto distales), del hueso y del cerebro.

Existen formas de presentación atípicas de los tumores colorrectales, pudiendo presentarse como abscesos o fístulas a los órganos adyacentes en casos de invasión local o perforación contenida, simulando una diverticulitis aguda. La aparición de fiebre de origen desconocido, abscesos intrahepáticos o bacteriemias por *S. bovis* y *Cl. septicum* también se han relacionado con el hallazgo de tumores colorrectales perforados o metástasis complicadas<sup>144,145</sup>.

## I.6. DIAGNÓSTICO

El CCR puede ser sospechado ante la aparición de los síntomas descritos previamente o bien como hallazgo en una colonoscopia de rutina a un paciente con factores de riesgo. El diagnóstico se basa en pruebas analíticas y de imagen, algunas más específicas y accesibles en nuestro medio que otras.

### *I.6.1. Pruebas de laboratorio*

Se recomiendan un hemograma para detectar una posible anemia y pruebas de función hepática, relacionadas con la presencia de metástasis a dicho nivel, aunque la normalidad de los hallazgos no excluye la enfermedad<sup>3</sup>.

El aumento de varios marcadores tumorales se ha relacionado con el CCR, entre ellos el Ca 19.9 y, en especial, el CEA. Estos marcadores pueden elevarse también en enfermedades benignas y son poco sensibles en estadios precoces. Actualmente no se recomiendan como screening o test diagnóstico definitivo<sup>146</sup>.

Los niveles de CEA son importantes en el seguimiento de los pacientes con CCR. Las guías clínicas de la ASCO recomiendan obtener el CEA preoperatorio en todos los pacientes y realizar determinaciones postoperatorias para valorar el seguimiento y pronóstico<sup>146</sup>. Niveles séricos mayores a 5 mg/ml parecen indicar peor pronóstico, independientemente del estadio, y la persistencia de niveles preoperatorios elevados después de la cirugía obliga a la búsqueda de enfermedad metastásica. Un aumento del CEA durante el tratamiento adyuvante obliga a descartar progresión de la enfermedad<sup>146</sup>.

Existen situaciones donde puede producirse un aumento transitorio de CEA y no debe considerarse como progresión de la enfermedad oncológica, como ocurre con el inicio de quimioterapia (más frecuente con oxaliplatino) o con enfermedades benignas concomitantes como gastritis, úlcera péptica, diverticulitis, enfermedades hepáticas, bronquitis crónica, diabetes o inflamación aguda o crónica de algún órgano<sup>147</sup>.

Actualmente no se recomienda el uso del Ca 19.9 para screening, diagnóstico, estadiaje, pronóstico ni seguimiento en pacientes con CCR, al no existir datos consistentes sobre la asociación entre ambos<sup>10,147</sup>.

### ***1.6.2. Colonoscopia***

Es la prueba fundamental en el diagnóstico del CCR<sup>3,10</sup>, ya que permite explorar el colon y el íleon terminal, localizar, biopsiar lesiones sospechosas y resear pólipos, así como detectar tumores sincrónicos (3-5% de los pacientes)<sup>148</sup>. Un estudio realizado por Bressler B et al en 2007 a partir de datos canadienses, determinó que la sensibilidad depende de la experiencia del endoscopista, existiendo un 2-6% de falsos negativos en manos expertas, siendo esta cifra mayor para las lesiones de colon derecho<sup>149</sup>.

La mayoría de los tumores aparecen como masas que protruyen hacia la luz, pudiendo obstruirla parcial o completamente. Pueden ser exofíticas o polipoides y observarse sangrado cuando son friables, necróticas o ulceradas. Una pequeña proporción de lesiones neoplásicas puede verse como una placa sobre la mucosa o incluso una depresión en ella, haciendo el diagnóstico más difícil<sup>150</sup>.

Una vez detectada, puede realizarse biopsia, cepillado o polipectomía dependiendo de las características de la lesión. En casos de resección completa de la lesión sospechosa es importante el tatuaje en la zona para una posterior localización durante la cirugía. El tatuaje suele hacerse con tinta china o azul de metileno y distal a la lesión. En aquellas lesiones que obstruyen la luz intestinal y no permiten completar la exploración se recomienda repetir la colonoscopia tras la cirugía para explorar el resto de colon.

Las complicaciones más frecuentes tras una colonoscopia son el sangrado y la perforación, ocurriendo en una de cada 1000 exploraciones, aumentando con la comorbilidad del paciente, la edad avanzada, la realización de polipectomía y la falta de experiencia del endoscopista<sup>151,152</sup>.

### ***1.6.3. Enema opaco***

Clásicamente el enema opaco se ha utilizado como método diagnóstico en pacientes con sintomatología sospechosa de CCR. El rendimiento diagnóstico del enema opaco respecto a la colonoscopia virtual por tomografía computarizada (colono-TC) ha sido estudiado en el ensayo clínico SIGGAR, publicado por Halligan S en mayo de 2013<sup>153</sup>, donde se observó que



la capacidad de detección de pólipos fue menor con el enema opaco (5.6% vs 7.3% con colono-TC), existiendo más falsos negativos (14% vs 7% con colono-TC).

Así, la aparición de una masa o pólipo en un enema de bario obliga a la realización de una colonoscopia completa. Además, la normalidad del enema de bario en un paciente con sintomatología sospechosa no descarta la existencia de un CCR y obliga a continuar el estudio<sup>3,10</sup>.

#### ***1.6.4. Colonoscopia virtual por tomografía computarizada o colono-TC***

La colono-TC se considera de elección en pacientes donde la colonoscopia convencional está contraindicada o ha sido incompleta, situación que ocurre en el 11-12% de los casos<sup>154</sup>. Este estudio permite valorar completamente la luz del colon y el resto de las estructuras abdominales, sin emplear sedación y con una duración inferior a diez minutos. Requiere una preparación mecánica del colon igual que la colonoscopia óptica, ya que los restos de heces pueden ser confundidos con pólipos, y no permite la toma de biopsias para confirmación histológica, por lo que no excluye la realización de una endoscopia óptica.

El ensayo SIGGAR<sup>154</sup> compara también el rendimiento de la colonoscopia respecto al colono-TC, no existiendo diferencias en la tasa de detección de neoplasias. Actualmente, no existe ningún ensayo prospectivo que demuestre la superioridad del colono-TC respecto a la colonoscopia convencional<sup>10</sup>.

En centros donde esta exploración no está disponible, en pacientes con colonoscopia contraindicada o incompleta la prueba de elección es la TC abdominal<sup>10</sup>.

## I.7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe realizarse dependiendo del síntoma principal del paciente, incluyendo la enfermedad inflamatoria intestinal, las infecciones como amebiasis, actinomicosis o tuberculosis intestinal cuando refieren dolor abdominal y la anemia de trastornos crónicos<sup>3</sup>. Ante la presencia de sangre en las heces o HDB debe sospecharse isquemia o necrosis intestinal. En caso de abdomen agudo se recomienda realizar diagnóstico diferencial con una apendicitis aguda, abscesos, enfermedad de Crohn, perforación intestinal o apendangitis, aunque también pueden presentarse de esta forma una carcinomatosis intestinal, una endometriosis o una pancreatitis<sup>3,10</sup>. Por otro lado, también debe hacerse diagnóstico diferencial con tumores como el linfoma no Hodgkin, los tumores carcinoides, los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), el sarcoma de Kaposi diseminado y las metástasis de otros primarios, más frecuentemente el de ovario<sup>3,10</sup>.

## I.8. ESTADIAJE

Tras el diagnóstico de CCR es importante establecer la extensión para planificar el tratamiento adecuado y establecer el pronóstico, y para ello se realizan pruebas de imagen que ayudan a establecer un estadiaje clínico de la enfermedad y planificar la actitud. La herramienta fundamental para realizar el estadiaje de la enfermedad es el TNM, establecido por la American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC-UICC), cuya última actualización es la 7ª edición (ver anexo II)<sup>155</sup>, quedando la clasificación de Astler-Coller y Dukes obsoletas en el momento actual.

Los hallazgos radiológicos, endoscópicos e intraoperatorios permiten establecer el estadiaje clínico (cTNM), mientras que a partir del análisis histológico de la pieza quirúrgica se establece el estadiaje anatomopatológico (pTNM), que es el definitivo. La terapia neoadyuvante altera el estadiaje clínico preoperatorio y el definitivo según la respuesta, con lo cual el estadiaje anatomopatológico final se diferencia con el prefijo *yp* (ypTNM)<sup>156</sup>.

### ***1.8.1. Estadiaje clínico en el cáncer colorrectal***

El estadiaje clínico preoperatorio se basa en los hallazgos de la exploración física y de las pruebas de imagen: TC toracoabdominopélvica, resonancia magnética (RM) abdominopélvica y/o tomografía por emisión de positrones asociada a TC (PET-TC).

#### ***1.8.1.1. Tomografía Computarizada (TC)***

La TC permite evaluar la extensión regional del tumor primario, los ganglios linfáticos regionales y enfermedad a distancia, así como las complicaciones relacionadas con el tumor (obstrucción, perforación o formación de fístulas)<sup>157</sup>. La sensibilidad de la TC para detectar metástasis a distancia es superior (75 a 87%) a la detección de invasión ganglionar (45 a 73%) o transmural (50% aproximadamente)<sup>158,159</sup>. La evaluación de los implantes peritoneales mediante TC depende la localización y tamaño de estos, no siendo una prueba definitiva cuando son pequeños y/o se encuentran en escasa cuantía<sup>160</sup>.

En los tumores rectales, la TC aporta información limitada sobre la invasión mural del tumor (T) y la invasión ganglionar (N)<sup>155,161</sup>. La sensibilidad de la TC para detectar invasión ganglionar perirrectal depende del criterio utilizado por el radiólogo respecto a las

características morfológicas, lo que convierte a la RM pélvica y a la ecografía endorrectal en pruebas más objetivas<sup>162,163</sup>. Aún así, la capacidad de la TC para detectar invasión ganglionar es mayor en los tumores rectales que en el colon, ya que la simple existencia de adenopatías en la zona perirrectal las convierte en sospechosas de malignidad<sup>164</sup>.

Las guías clínicas actuales recomiendan la realización del estudio de extensión preoperatorio mediante TC de tórax, abdomen y pelvis<sup>155</sup>. El aumento de la laparoscopia en la cirugía del CCR y la planificación de la cirugía de las metástasis hepáticas ha obligado a realizar un estudio preoperatorio más exhaustivo de la enfermedad abdominal previo a la decisión de la actitud terapéutica. La utilidad de la TC de tórax en el preoperatorio también ha sido estudiada, siendo frecuente el hallazgo de una lesión indeterminada (20% a 30%) cuya malignidad es muy variable (del 7% al 20%) y teóricamente de mayor utilidad en tumores de recto inferior debido a su drenaje venoso<sup>165-168</sup>.

#### *1.8.1.2. Resonancia Magnética (RM)*

La RM abdominal parece ser superior a la TC en la detección de metástasis hepáticas, aunque la nueva generación de escáneres y el uso de la TC con contraste en tres fases ha aumentado la sensibilidad de estos últimos. Un metaanálisis publicado en 2010 por Niekel et al<sup>169</sup> concluyó que la RM es el mejor estudio de imagen para valorar metástasis de CCR en pacientes que no han recibido tratamiento anteriormente, comparándolo con la TC y la PET-TC.

En la práctica habitual la RM se reserva para pacientes con lesiones sospechosas no bien definidas por la TC, en particular para las lesiones hepáticas, puesto que su localización y relaciones anatómicas van a ser de gran relevancia a la hora de planificar la resección quirúrgica<sup>10,155</sup>.

#### *1.8.1.3. Tomografía por Emisión de Positrones (PET-TC)*

La PET-TC no parece aportar información adicional a la TC convencional para el estudio preoperatorio rutinario en el CCR<sup>170,171</sup>, recomendándose en pacientes con sospecha de recidiva (aumento del CEA) y pruebas de imagen convencionales normales o no concluyentes, donde la PET-TC puede ayudar a localizar la enfermedad<sup>155,172</sup>.

En pacientes con metástasis hepáticas potencialmente resecables se recomienda el uso de la PET-TC para descartar enfermedad no diagnosticada por las pruebas de imagen convencionales y evitar laparotomías innecesarias<sup>155,173-175</sup>. En aquellos pacientes subsidiarios de tratamiento quimioterápico debe contemplarse la exploración antes de iniciar el tratamiento y no utilizarla como seguimiento, puesto que la quimioterapia negativiza transitoriamente la PET al disminuir la actividad metabólica del tumor, aumentando los falsos negativos<sup>155,176,177</sup>.

### ***1.8.2. Estadiaje locorregional en el cáncer de recto***

Se considera CR aquel cuyo extremo distal está localizado a menos de 12-15 cm. del margen anal por colonoscopia<sup>3</sup>.

Las dos pruebas de imagen recomendadas para establecer el estadiaje locorregional en el CR son la RM pélvica y la ecografía endorrectal, siendo más útiles que la TC para definir la invasión tumoral local, el estadiaje ganglionar y la situación del esfínter anal respecto al tumor.

Los ganglios linfáticos considerados como regionales para el CR son los perirrectales, los adyacentes a los vasos sigmoideos y mesentéricos inferiores, los presacos laterales y del promontorio, los adyacentes a los vasos ilíacos internos y los adyacentes a los vasos hemorroidales (superior, medio e inferior). La invasión de estructuras ganglionares distintas a las descritas se considera enfermedad metastásica<sup>155</sup>.

La invasión del margen de resección circunferencial o margen radial es un factor de pronóstico independiente en el CR, ya que aquellos tumores que lo invaden tienen mayor probabilidad de recurrencia pélvica tras la cirugía (incluso tras la resección total del mesorrecto), mayor riesgo de metástasis a distancia y menor supervivencia<sup>178,179</sup>. El conocimiento de la invasión del margen radial durante el estudio preoperatorio ayuda a planificar la actitud terapéutica, de forma que si existe invasión de la fascia mesorrectal o el tumor se encuentra a 1-2 mm de la misma, la probabilidad de encontrar invasión del margen radial en la pieza quirúrgica es muy elevada, y estos pacientes serían candidatos a recibir terapia neoadyuvante<sup>180,181</sup>.

### *1.8.2.1. Ecografía Endorrectal*

La capacidad de la ecografía endorrectal para definir la extensión local del tumor (T) parece ser superior a la RM y la TC<sup>182,183</sup>, sobre todo en tumores rectales anteriores, al ser capaz de diferenciar entre mucosa y submucosa (T1-T2), de detectar la invasión de la serosa (T3-T4) y la afectación del margen radial.

Respecto a la invasión ganglionar (N), la utilidad de la ecografía endorrectal es similar a la de la TC y la RM pélvica, según dos metaanálisis publicados en 2005 y 2009 por Lahaye MJ et al y Puli SR et al, respectivamente<sup>184,185</sup>. La biopsia de los ganglios linfáticos observados durante la exploración no parece aportar beneficio al estadiaje, siendo suficiente la cuantificación y descripción de las adenopatías según criterios anatómicos<sup>155</sup>.

Como desventaja de esta técnica hay que señalar que es explorador-dependiente, una larga curva de aprendizaje y tiene la posibilidad de infraestadificar el tumor<sup>182</sup>.

### *1.8.2.2. Resonancia Magnética (RM) pélvica*

En general la RM pélvica tiene mayor sensibilidad que la ecografía endorrectal para definir el estadiaje ganglionar (N) al tener en cuenta más criterios morfológicos, aparte del tamaño, para definir la malignidad de una adenopatía<sup>186-188</sup>, como los cambios intranodales o las irregularidades en los bordes.

La capacidad de la RM para definir el estado del tumor (T), la invasión ganglionar (N) y el margen radial ha sido estudiada en un metaanálisis publicado en 2012 por Al-Sukhni et al<sup>189</sup>. El metaanálisis se basó en 21 estudios, existiendo notable heterogeneidad en los criterios de definición de positividad de las adenopatías y de invasión del margen radial. La especificidad de la RM fue significativamente mayor para la definición del margen radial (94%, CI 95% 59-81) que para la definición del T (75% 95% CI 68-80) y la N (71% 95% CI 59-81).

La invasión del margen radial ha sido estudiada y relacionada con el estadio T y el pronóstico, de forma que varios estudios señalan que los tumores T3 con una invasión extramural mayor a 5 mm tienen una tasa de supervivencia aproximada del 54%, comparada con el 85% cuando la invasión es menor o igual a 5 mm<sup>190</sup>. La eficacia de la RM preoperatoria para identificar pacientes con estadio III o menor e invasión del margen radial mayor de 5

mm ha sido estudiada en el ensayo clínico prospectivo MERCURY<sup>191</sup> realizado en 2011, donde se compararon los hallazgos en la RM con el análisis patológico de la pieza, concluyendo que la identificación de la invasión del margen radial > 5mm y el estadio T mediante RM permiten identificar con fiabilidad aquellos pacientes subsidiarios de terapia neoadyuvante.

#### *1.8.2.3. Comparación entre técnicas*

En comparación con la ecografía endorrectal, y además de aportar criterios morfológicos distintos del tamaño en la descripción de las adenopatías mesorrectales, la RM pélvica permite también estudiar tumores proximales y/o obstructivos, independientemente del explorador<sup>188</sup>.

Actualmente, tanto la RM como la ecografía endorrectal se recomiendan para determinar el estadiaje locorregional del CR, siendo en muchas ocasiones la información obtenida complementaria<sup>192</sup>. En la práctica clínica habitual la elección de la técnica va a depender de la disponibilidad en el centro, dejando la otra para casos dudosos o no concluyentes.

## I.9. BIOLOGÍA MOLECULAR Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

### *I.9.1. Biología molecular*

El desarrollo molecular del CCR ocurre a lo largo de un proceso de cambios genéticos específicos que permiten la transformación del epitelio colónico normal en carcinoma invasor. Estos cambios genéticos ocurren a partir de mutaciones que dotan a la célula endotelial de una capacidad de crecimiento y proliferación descontrolada, fenómeno conocido como carcinogénesis, descrito en 1990 por Vogelstein et al<sup>193</sup>. De acuerdo con este modelo es necesario el acúmulo y la secuencia de múltiples mutaciones somáticas y/o germinales para el desarrollo del tumor. Las mutaciones germinales son necesarias para el desarrollo de síndromes hereditarios como la PAF y el CCHNP, mientras que el CCR esporádico se desarrolla a partir del acúmulo de múltiples mutaciones somáticas<sup>193</sup>.

La mayoría de los CCR parecen desarrollarse a partir de un pólipo adenomatoso que se transforma en displásico cuando el mecanismo regulador del epitelio es interrumpido, proceso conocido como secuencia adenoma - carcinoma. Además, existe una disminución de la incidencia de CCR en aquellos pacientes en los que se realizan exéresis de adenomas, como se observa en el estudio de Zauber AG et al<sup>194</sup>.

Existen al menos tres vías de desarrollo de la carcinogénesis en el CCR (anexo III)<sup>195</sup>:

La inestabilidad cromosómica (IC) es la vía a través de la cual se desarrollan la mayor parte de los CCR (alrededor del 60%). Se caracteriza por aneuploidía, reorganizaciones cromosómicas múltiples y pérdida de la heterozigosidad, facilitando la inactivación secuencial de los genes APC, DCC/SMAD4 y p53<sup>196</sup>. Por este mecanismo se desarrolla la PAF<sup>195</sup>.

Entre un 15 a 20% de los CCR se desarrollan a través de un defecto en la reparación de la replicación errónea del ADN<sup>197</sup>. Esta vía se caracteriza por inestabilidad en secuencias repetitivas, siendo conocida como la vía de la inestabilidad de microsatélites (MSI), y se ha relacionado con el desarrollo del síndrome de Lynch cuando los defectos se encuentran en los genes MLH1, MSH2 o MSH6<sup>123</sup>.



La tercera vía es la causante del 35-40% de los CCR restantes, y consiste en alteraciones epigenéticas que causan ausencia de transcripción por metilación de residuos de citosina en secuencias ricas en CpG (islas CpG), que se encuentran en las regiones promotoras de muchos genes supresores de tumores, incluyendo enzimas de reparación genética o *missmatch repair enzymes* (MMR)<sup>198-200</sup>. Esta forma de CCR se denomina fenotipo CIMP (CpG Island hyperMethylation Phenotype). El defecto puede resultar en la hipermetilación de la región promotora de enzimas MMR y silenciar la expresión del gen<sup>200,201</sup>. El fenotipo CIMP parece relacionarse con el CCR esporádico y caracterizarse por tumores de localización proximal, sexo femenino, edad avanzada, presencia de múltiples pólipos sésiles, tumores de alto grado, TP53 nativo, mutaciones en los genes BRAF, K-ras y MSI<sup>194,202-205</sup>. Aquellos tumores con fenotipo CIMP en los que se activa el gen BRAF y existe elevada MSI (H-MSI) no están relacionados con mutaciones en K-ras y aparecen con frecuencia en fumadores con CCR esporádico<sup>206-208</sup>. La presencia de la mutación en el gen BRAF parece ensombrecer el pronóstico favorable al que habitualmente se asocian los tumores con H-MSI<sup>209</sup>.

#### *1.9.1.1. Factores moleculares específicos que influyen en la carcinogénesis del CCR*

##### *1.9.1.1.1. Oncogenes*

Los oncogenes son homólogos de genes normales que participan en las vías de crecimiento y regulación del ciclo celular. Una mutación en un oncogén desencadena la activación de un gen con capacidad de proliferación descontrolada<sup>210</sup>. Los oncogenes implicados en el CCR esporádico son el ras, src, c-myc y c-Erb2 (HER2/neu) (Anexo IV), aunque el más importante es el ras<sup>211-213</sup>.

El oncogén ras existe en tres variantes, H-ras, K-ras y N-ras, siendo la mutación del K-ras la más frecuente en el CCR humano, habiéndose encontrado en más del 50% de los tumores colorrectales esporádicos y en el 50% de los adenomas mayores de 1 cm<sup>214,215</sup>. La falta de mutaciones en adenomas más pequeños sugiere que la mutación ras podría aparecer durante la progresión del adenoma<sup>216</sup>, aunque su presencia no se limita a lesiones displásicas, ya que se ha descrito en la mucosa de criptas aberrantes (consideradas el primer intermediario entre la mucosa colónica normal y el pólipo adenomatoso) y en el 25% de los pólipos hiperplásicos<sup>214,217</sup>.

Por otro lado, existen estudios, como los de Frattini et al y Harada et al en los que se observa que las mutaciones en el K-ras son más frecuente en tumores colorrectales proximales que en distales<sup>218,219</sup>. El K-ras parece estar implicado también en el desarrollo del tumor y la aparición de metástasis<sup>220</sup>, habiéndose encontrado más mutaciones de K-ras en aquellos pacientes con CCR metastásico respecto a las de p53 y BRAF.

La existencia de mutaciones en el K-ras ha llevado al estudio de agentes terapéuticos que interfieran en su vía de transducción, con el objetivo de desarrollar una terapia dirigida. Actualmente, se ha comprobado que el K-ras mutado se asocia con la ausencia de respuesta a agentes que interfieren en el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), como el cetuximab<sup>221,222</sup>.

#### *1.9.1.1.2. Genes supresores de tumores*

Los genes supresores de tumores tienen habitualmente una función inhibitoria en el ciclo celular, de forma que cuando su función está mermada o suprimida el crecimiento celular se vuelve descontrolado.

La primera evidencia molecular de la implicación de los genes supresores de tumores en el desarrollo del CCR ocurre a partir del estudio de deleciones cromosómicas en las células germinales, usando marcadores de polimorfismo que distinguían los dos alelos presentes en dicha célula. Cuando se comparan los alelos tumorales con los presentes en el tejido normal las deleciones se identifican como pérdida de heterocigosidad o *loss of heterozygosity* (LOH). En el CCR se ha identificado LOH en los cromosomas 5q (gen APC), 8p, 17p (gen p53) o 18q (genes DCC, SMAD4 y SMAD2), siendo detectada en el 36%, 50%, 73% y 75% de los casos respectivamente<sup>223,224</sup>.

El gen supresor de tumores más relevante en las etapas iniciales de desarrollo del CCR es el gen APC, encontrándose mutaciones somáticas en ambos alelos en el 80% de los CCR esporádicos y siendo la mutación de la línea germinal la responsable de la PAF<sup>225</sup>. La implicación del gen APC como promotor de la carcinogénesis colorrectal parece estar basado en el hecho de que muchos CCR esporádicos con mutaciones en el gen APC tienen acumulación citoplásmica y nuclear de beta-catenina, una proteína implicada en la vía de señalización Wnt o *Wingless-type*<sup>226,227</sup>, cuya función normal es la degradación de beta-

catenina mediante la proteína APC. La acumulación nuclear de beta-catenina activa el factor de transcripción Tcf-4, formando un complejo que actúa controlando la proliferación y diferenciación en el endotelio de las criptas intestinales, no permitiendo que las células entren en la fase G1 del ciclo celular e induciendo resistencia a la apoptosis<sup>228,229</sup>. El resultado final es la proliferación celular. Existen otras vías de señalización que convergen en la vía Wnt, por lo que múltiples anomalías que afecten a otras vías pueden llevar a un mecanismo similar de carcinogénesis<sup>228</sup>.

Por otro lado, las mutaciones en el gen APC pueden relacionarse con inestabilidad cromosómica, siendo en este caso la beta-catenina normal. Esto predispone a que otros genes puedan contribuir a la progresión tumoral<sup>230</sup>.

El gen p53 localizado en el cromosoma 17 es el gen supresor de tumores más frecuentemente inactivado en las neoplasias malignas del ser humano, ocurriendo en el 50% a 70% de los CCR por una mutación en uno de los alelos seguido de la pérdida del gen restante<sup>223,231,232</sup>. La secuencia 17p está perdida en más del 75% de los tumores colorrectales, siendo muy infrecuente en adenomas y criptas aberrantes, sugiriendo esta idea que la pérdida de función de la proteína p53 representa un evento relativamente tardío en la carcinogénesis colorrectal<sup>193,223,233</sup>. Por otro lado, en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, la mutación en el gen p53 representa un evento temprano en el desarrollo del CCR. Considerando esta hipótesis de la implicación de la p53 en el CCR avanzado, se publicó un estudio en 2005 con 3583 casos de CCR que detectó un incremento de mutaciones en el gen p53 en aquellos pacientes con un estadio avanzado de la enfermedad<sup>231,234</sup>.

La identificación de mutaciones en el gen p53 parece tener significación clínica, pronóstica y terapéutica, habiéndose observado menor supervivencia en aquellos pacientes con la mutación, aunque el grado de mal pronóstico parece depender del lugar donde se encuentra el tumor, el tipo de mutación y la terapia adyuvante utilizada<sup>231</sup>. Actualmente existen nuevas terapias en estudio, basadas en la administración de adenovirus, con el objetivo destruir las células con p53 mutadas, corregir dichas mutaciones o restaurar la integridad de la vía de señalización<sup>235-238</sup>.

Al igual que los genes APC y p53, la primera evidencia de un gen supresor de tumores en el cromosoma 18q surgió a partir de estudios de pérdidas alélicas en el CCR. En el estudio realizado por Volgestein en 1988<sup>223</sup> se había perdido una copia de 18q en el 73% de los tumores colorrectales esporádicos y en el 47% de los adenomas grandes con focos de carcinoma invasor, pero en menos del 15% de los adenomas menos avanzados. En 1989 se identificó un gen supresor de tumores en el cromosoma 18q21 al que se le llamó gen DCC o *Deleted in Colon Cancer*, cuya mutación se observó en CCR<sup>193,239</sup>, y que causa una falta de expresión de la proteína DCC, expresada normalmente en la mucosa colónica.

La falta de expresión de la proteína DCC tiene valor pronóstico, particularmente en aquellos pacientes que se encuentran en estadios iniciales. La tasa de supervivencia parece ser peor en pacientes con estadio II y pérdida de la expresión de DCC respecto a los que si la expresan<sup>240</sup>.

Los genes SMAD2 y SMAD4 implicados en el CCR también se identificaron en el cromosoma 18q21<sup>223</sup>. SMAD2 se activa a partir de la señal de  $\beta$ -TGF y activina y parece que su falta influye en etapas avanzadas, acelerando la progresión de la enfermedad<sup>241,242</sup>. SMAD4 codifica una proteína importante en la vía de señalización para transformar el factor de crecimiento  $\beta$ -TGF, que suprime el crecimiento de células normales mediante receptores transmembrana (TGFBR1 y TGFBR2). Su falta se asocia a enfermedad avanzada y presencia de extensión linfática en el diagnóstico, así como a un peor pronóstico<sup>243</sup>.

#### *1.9.1.1.3. Genes MMR (Mismatch repair gene)*

Los genes MMR pertenecen al sistema de reparación de errores simples del ADN y son los responsables del emparejamiento correcto de los nucleótidos y de las pequeñas inserciones o deleciones que ocurren durante la replicación del ADN<sup>244</sup>. Existen varios de estos genes implicados en el desarrollo del CCR, como el hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2, hMSH6 y hMLH3 (que interacciona con MLH1).

Las mutaciones germinales en los genes MMR son causantes del síndrome de Lynch. La pérdida de expresión de estos genes a partir de cambios epigenéticos puede encontrarse en el 15% de los CCR esporádicos<sup>245,246</sup>.

Las células con genes MMR defectuosos acumulan errores de ADN, resultando la acumulación de anomalías en secuencias cortas de nucleótidos que se repiten muchas veces en el genoma. Estas repeticiones reciben el nombre de microsatélites<sup>247</sup>. Algunos genes reguladores del crecimiento, como el  $\beta$ -TGF tipo II, BAX o IGF tipo II, contienen microsatélites en su región promotora y son susceptibles de provocar en la célula nuevas mutaciones, conociéndose este fenómeno como inestabilidad de microsatélites (MSI)<sup>247,248</sup>. Muchos de los tumores que contienen mutaciones MMR pueden ser identificados por un alto grado de MSI (H-MSI). La mayoría de los pacientes con síndrome de Lynch y el 15% de los tumores esporádicos tienen H-MSI<sup>249</sup>.

En contraposición al CCR con estabilidad de microsatélites, los tumores esporádicos con MSI tienen unas características clinicopatológicas específicas, como la tendencia a encontrarse en el colon proximal, tener un componente mucinoso, contener infiltración linfocitaria y estar pobremente diferenciados. La tendencia a contener un infiltrado linfocitario parece estar relacionada con la activación de linfocitos T contra péptidos específicos del tumor asociados con la MSI. Esta idea ofrece un campo de desarrollo potencial de tratamientos contra el CCR H-MSI<sup>250</sup>.

Tanto en hereditarios como en esporádicos, estos tumores suelen ser pobremente diferenciados. La presencia de MSI se ha relacionado con una mayor supervivencia, por razones aún no claras<sup>251-254</sup>.

Mientras que muchos CCR muestran H-MSI (mayor del 40%) y todos contienen defectos en los genes MMR, existen otros con inestabilidad menor al 40%, llamados tumores con baja inestabilidad de microsatélites (L-MSI), que no suelen contener defectos MMR. El significado clínico del L-MSI aún no es conocido<sup>255</sup> pero parece relacionarse con la pérdida de MSH3 y con un peor pronóstico del CCR<sup>256</sup>.

### ***1.9.2. Anatomía patológica***

Aunque todos los CCRs se originan a partir de adenomas o displasias planas, existen distintas vías patológicas de invasión y expansión. Los tumores de colon derecho suelen aparecer como una masa polipoidea o exofítica y producir clínicamente anemia y/o pérdidas hemáticas inapreciables. Sin embargo, los tumores distales o de colon izquierdo suelen ser

lesiones anulares que tienden a ocupar toda la circunferencia luminal y a producir cambios en el hábito deposicional. A pesar de estas diferencias, los tumores de colon derecho e izquierdo son histológicamente similares y tienen un pronóstico similar<sup>3,257</sup>.

El cáncer de colon sincrónico ocurre en el 3% a 5% de los pacientes con CCR<sup>258</sup>. En un estudio realizado por Passman et al en 1996 se observó el mismo pronóstico en tumores únicos en comparación con el tumor sincrónico con mayor estadiaje<sup>259</sup>.

Desde el punto de vista histológico, cerca del 95% de los tumores colorrectales son adenocarcinomas, constituidos por epitelio columnar con distintos grados de diferenciación y acúmulos de mucina variable<sup>3,10</sup>. Existen variantes dentro del adenocarcinoma, menos frecuentes, que pueden indicar cambios en el pronóstico.

El adenocarcinoma mucinoso representa del 11% al 17% de todos los adenocarcinomas, es más frecuente en pacientes jóvenes y se caracteriza por el acúmulo de mucina extracelular con tendencia a difundir hacia el peritoneo<sup>3,10,260,261</sup>, favoreciendo su extensión local. El adenocarcinoma mucinoso se encuentra más frecuentemente en tumores de colon derecho y parece presentar peor respuesta al tratamiento adyuvante y neoadyuvante, aunque los resultados actualmente son controvertidos y son necesarios más estudios prospectivos que lo afirmen<sup>190,262,263</sup>.

El adenocarcinoma en anillo de sello es una variante que aparece en el 1% de los tumores colorrectales, consistiendo en acúmulos de mucina intracelular, tendencia a la invasión intramural y extensión peritoneal<sup>10,260,264</sup>.

Otros subtipos menos frecuentes son el carcinoma de células escamosas, el de células pequeñas, el carcinoma medular y el papilar, los tumores carcinoides y los carcinomas indiferenciados. Otros subtipos no epiteliales, como los sarcomas y los linfomas, son muy infrecuentes<sup>3,10,265</sup>.

Existe una guía clínica aceptada como protocolo para el examen anatomopatológico del CCR, publicada por el *Royal College of Pathologists* británico en 2007, donde se definen los parámetros mínimos necesarios para una evaluación anatomopatológica correcta del CCR<sup>266</sup>.

### ***1.9.3. Implicación de la anatomía patológica y la biología molecular en el pronóstico del CCR***

El indicador pronóstico más importante en el CCR es el estadio anatomopatológico. La supervivencia a cinco años según el estadio tumoral al diagnóstico se define en la guía clínica de la AJCC/UICC de 2010, siendo mayor en tumores de colon respecto a los de recto<sup>129</sup> (ver anexo V).

En los casos en los que el paciente ha recibido neoadyuvancia, el estadiaje postratamiento es mejor predictor de pronóstico que el estadiaje clínico y debe establecerse el grado de regresión tumoral tras el examen anatomopatológico del tumor<sup>267</sup>.

El estadio TNM sólo incorpora elementos anatómicos de extensión tumoral determinados a partir de métodos clínicos y patológicos. Sin embargo, han sido identificados un gran número de factores pronósticos independientes, algunos de los cuales pueden tener influencia en la planificación terapéutica y que han sido clasificados por el Colegio Americano de Patólogos (CAP) en función del nivel de evidencia científica<sup>129,268</sup>. Para facilitar el desarrollo del capítulo se utilizará una clasificación similar, basada en el nivel de evidencia científica en la actualidad (ver anexo VI).

#### *1.9.3.1. Factores pronósticos con nivel de evidencia I*

##### *1.9.3.1.1. Extensión tumoral local*

La extensión local de la enfermedad es un factor de mal pronóstico independiente<sup>269</sup> con un nivel de evidencia I.

La extensión del tumor hacia la serosa se considera un factor de mal pronóstico<sup>268,270</sup>. La evaluación y la información de la extensión local del tumor es variable, particularmente en la definición de la infiltración de la serosa, pudiéndose infraestadificar la enfermedad si se realiza una interpretación conservadora<sup>269,271,272</sup>. Las recomendaciones para definir este aspecto en las guías clínicas no están claras y puede definirse de tres formas distintas<sup>270</sup>:

- Una reacción inflamatoria en la serosa alrededor del borde del tumor.

- Presencia de tumor en la serosa con una reacción inflamatoria, hiperplasia mesotelial, erosión y/o ulceración.

- Células tumorales libres en la serosa dentro de una ulceración subyacente al peritoneo visceral. Esta forma de invasión parece representar un factor de predicción de recurrencia o persistencia intraperitoneal del tumor más importante que las dos anteriores.

En los casos en los que la invasión peritoneal no está clara debe asignarse la categoría menor según el TNM<sup>270</sup>.

#### *1.9.3.1.2. Invasión linfática regional*

El grado de invasión linfática regional es uno de los mayores predictores de supervivencia tras la resección quirúrgica del tumor, sólo superado por las metástasis a distancia. Tiene un nivel de evidencia I y establece una de las indicaciones para iniciar tratamiento adyuvante en el CCR<sup>10</sup>.

Tanto en tumores de colon como de recto la afectación ganglionar está relacionada con la invasión transmural del tumor y el grado histológico. El número de ganglios linfáticos afectados por el tumor es un importante predictor de supervivencia y es la base de la clasificación de la invasión ganglionar en el TNM<sup>129</sup>. El número total de linfáticos en la pieza quirúrgica parece relacionarse directamente con el pronóstico en estadios II (linfáticos negativos) y estadios III (linfáticos positivos)<sup>273,274</sup>. En un metaanálisis publicado en 2007 por Chanj et al<sup>275</sup>, basado en 17 estudios retrospectivos, se observó que el número de ganglios examinados por paciente (con o sin enfermedad) se relacionaba significativamente con el estado libre de enfermedad a los cinco años y la tasa de supervivencia global en pacientes con estadios II y III.

Las causas por las que existe una relación entre el número de linfáticos en la pieza quirúrgica y la supervivencia no están claras. Un razonamiento podría ser que el mayor número de ganglios resecados aumenta la precisión del estadiaje y refleja una mayor calidad de la cirugía al reseca mayor cantidad de mesenterio<sup>276-278</sup>. Por otro lado, existe una variabilidad inmunológica individual en la que, para un mismo tipo de tumor, cada paciente desarrolla un mayor o menor número de adenopatías. El aumento del número de



adenopatías parece reflejar una mayor respuesta inmunológica del paciente contra el tumor, habiéndose relacionado con un mejor pronóstico<sup>279-281</sup>. Además, el aumento del número de adenopatías totales no parece asociarse con un aumento de adenopatías metastásicas. Existen tres estudios basados en el registro de cáncer *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) realizados entre 2006 y 2008<sup>279-281</sup>, en los que se concluyó que no existe relación entre el número de linfáticos resecaos en la pieza quirúrgica, el número de ganglios positivos y la supervivencia global.

Actualmente las guías clínicas recomiendan resecaar al menos doce ganglios linfáticos para poder realizar un estadiaje correcto, aunque este número no se ajusta a variables como el estadio T, el grado tumoral o el uso de neoadyuvancia en los casos de CR<sup>268,282,283</sup>. La detección de la extensión ganglionar en la pieza quirúrgica está influenciada por la metodología utilizada en el análisis anatomopatológico. Factores como la técnica quirúrgica, la diligencia del patólogo en la búsqueda y el uso de sustancias disolventes de la grasa en los casos complejos contribuyen a aumentar el número de ganglios linfáticos resecaos<sup>51,268,284,285</sup>. En los pacientes con CR que han recibido tratamiento neoadyuvante, la importancia del número exacto de ganglios resecaos está muy cuestionada, ya que en muchas ocasiones no se llega a los doce y un contaje menor no parece relacionarse con una infraestadificación ni con una menor supervivencia<sup>286</sup>.

Con el objetivo de estandarizar la posible relación entre el número de ganglios linfáticos afectados y el pronóstico se ha sugerido el uso de un cociente ganglionar o *lymph node ratio* (cociente entre ganglios positivos y el total) relacionándolo con la supervivencia a los cinco años<sup>287,288</sup>. En una revisión sistemática publicada en 2010 por Ceelen W et al<sup>288</sup>, donde se incluyen 33984 pacientes con estadio III de CCR, se observó que el cociente ganglionar era un predictor independiente de supervivencia global (HR 2,36, con IC 95% 2,14-2,61) y específica por cáncer y de intervalo libre de enfermedad (HR 3,71, con IC 95% 2,56-5,38). Además, la estratificación de pronóstico obtenida a partir del cociente ganglionar era superior a la del estadio N. A pesar de estos resultados, actualmente no existe consenso respecto a su uso de forma sistemática, siendo necesarios estudios prospectivos que sostengan su superioridad respecto al número de ganglios positivos<sup>288</sup>.

Durante el estudio histológico de los ganglios linfáticos existen grupos de células tumorales aisladas que pueden pasar desapercibidas y que, sin embargo, pueden descubrirse durante el estudio inmunohistoquímico o molecular, mediante detección específica del RNA o reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Son las llamadas micrometástasis ganglionares<sup>289</sup>. La presencia de estos grupos celulares aumenta el estadiaje del tumor y se postula que podría empeorar el pronóstico, aunque esta hipótesis aún no está clara<sup>289,290</sup>. Un metaanálisis publicado por Rahbari NN et al en 2012<sup>290</sup> basado en 39 estudios, encontró que la detección molecular de micrometástasis ganglionares se asoció a un empeoramiento de la supervivencia global (HR 2,20; IC 95% 1,43 a 3,40), de la supervivencia específica para la enfermedad (HR 3,37; IC 95% 2,31 a 4,93) y de la supervivencia libre de enfermedad (HR 2,24; IC 95% 1,57 a 3,20). A pesar de estos resultados son necesarios estudios prospectivos que confirmen esta hipótesis y valoren la inclusión de la detección molecular de micrometástasis en la práctica clínica habitual. En la clasificación TNM las micrometástasis detectadas a partir de técnicas inmunohistoquímicas básicas se codifican como pN0(i+) y cuando se detectan a partir de técnicas inmunohistoquímicas especiales (como la PCR) se codifican como pN0 (mol+)<sup>129</sup>.

Por otro lado, dentro de la clasificación ganglionar del TNM de 2010 se incluyen los depósitos tumorales en la grasa pericólica o perirrectal, considerados como el equivalente a metástasis ganglionares (un ganglio linfático reemplazado por tumor que ha perdido la arquitectura ganglionar) y designados como N1c<sup>129</sup>. La presencia de estos depósitos tumorales es un factor de mal pronóstico<sup>291,292</sup>. En los estudios de Lo DS et al en 2008 y Belt EJ et al en 2010 se observó la supervivencia a cinco años de pacientes con invasión ganglionar y otros con depósitos tumorales comparados con los resultados de la base de datos SEER, concluyendo que aquellos pacientes con depósitos tumorales tenían peor pronóstico que los que tenían invasión ganglionar, aunque el estadio T fuera mayor<sup>291,292</sup>.

#### *1.9.3.1.3. Invasión vascular*

La invasión vascular, en especial la de las venas extramurales, representa un factor de mal pronóstico, al igual que la invasión ganglionar<sup>293</sup>. La presencia de invasión vascular debe informarse en todos los tumores, incluyendo pólipos malignos, especificando si es intramural o extramural. Aquellos vasos pequeños que no puedan ser identificados como venosos o

linfáticos deben informarse como vasos angiolinfáticos e incluirse en el informe anatomopatológico<sup>268,293</sup>.

#### *1.9.3.1.4. Tumor residual*

La presencia de tumor residual después del tratamiento definitivo es un factor de mal pronóstico con un nivel de evidencia I<sup>268,294</sup>. La exéresis completa del tumor depende de la resección del margen circunferencial y transversal y de la existencia de enfermedad extratumoral no resecable. El grado de tumor residual se define con la letra "R" dentro de la clasificación TNM<sup>129</sup>, dividiéndose en distintos grados (ver anexo VII). En los últimos años se ha propuesto ampliar la clasificación, añadiendo la distancia mínima entre el borde del tumor y el margen de resección radial en los casos de CR, aunque en la clasificación de la NCCN de 2010 no se contempla aún este cambio<sup>129,295</sup>.

#### *1.9.3.2. Factores pronósticos con nivel de evidencia IIA*

##### *1.9.3.2.1. Grado tumoral*

El grado histológico refleja el grado de diferenciación tumoral y está considerado un factor pronóstico independientemente del estadio, con un nivel de evidencia IIA<sup>271,296,297</sup>. Presenta el inconveniente de ser subjetivo, con gran variabilidad interobservador, y de que no exista un sistema de interpretación histológica uniformemente aceptado<sup>298</sup>. El CAP y la AJCC/UICC recomiendan estratificar el grado tumoral en dos variables: bajo grado (bien o moderadamente diferenciado) y alto grado (pobremente diferenciado o indiferenciado); y basar el estudio en el porcentaje de formaciones glandulares, de forma que menos del 50% de formaciones glandulares representa un alto grado<sup>129,268</sup>.

##### *1.9.3.2.2. Margen circunferencial*

El margen de resección circunferencial o radial corresponde a la superficie no peritonealizada de la pieza quirúrgica, refiriéndose a la zona de colon o recto que no está cubierta por células mesoteliales y debe ser diseccionada a través del retroperitoneo. Para los tumores de recto medio y distal el margen radial está representado por toda la superficie externa de la pieza quirúrgica<sup>3,10</sup>.

Para el CR el estado del margen radial es uno de los factores predictivos más importantes de recidiva local y a distancia y, por tanto, de supervivencia<sup>299-302</sup>. La calidad de la técnica quirúrgica se basa en una adecuada exéresis del mesorrecto y en la extracción con la pieza de todos los tejidos blandos que rodean el recto, incluidos el mesenterio y los ganglios regionales<sup>10,301,302</sup>. El análisis del margen radial se realiza midiéndolo en milímetros, considerándose positivo si la distancia entre el punto de penetración más profunda del tumor en la pared rectal y el margen de resección circunferencial es menor a 1mm<sup>129,301</sup>. Su positividad representa una indicación de radioterapia postoperatoria en pacientes con CR que no han recibido tratamiento neoadyuvante<sup>10,129</sup>.

#### *1.9.3.2.3. Regresión tumoral tras tratamiento neoadyuvante*

La terapia neoadyuvante está siendo cada vez más empleada en los tumores de recto, ya que parece asociarse con una menor toxicidad a largo plazo y, en algunos casos, permite la preservación del esfínter anal. El grado de regresión tumoral tras el tratamiento neoadyuvante es un factor pronóstico importante, con un nivel de evidencia IIA<sup>10,267,303</sup>. El estadiaje en los pacientes que han recibido neoadyuvancia se realiza anteponiendo la letra "y" al pTNM<sup>129</sup>. Existen varias escalas para clasificarlos donde los estratifican en tres o cinco grados, aunque el CAP y la AJCC/UICC recomiendan una de ellas publicada en 2005 por Ryan R et al, basada en tres puntos, que parece ser la que ha demostrado mejor reproducibilidad interobservador y proporciona un significado pronóstico similar a las escalas de cinco grados<sup>267</sup> (Anexo VIII).

#### *1.9.3.3. Factores pronósticos con nivel de evidencia IIB*

##### *1.9.3.3.1. Tipo histológico*

El tipo histológico no se ha mostrado como un factor pronóstico independiente para el CCR, exceptuando algunos subtipos de alto grado, como los carcinomas de células en anillo de sello, aunque existen estudios que sugieren que los adenocarcinomas mucinosos de recto (no los de colon) podrían asociarse a un peor pronóstico<sup>261,271,304</sup>.

La diferenciación neuroendocrina extensa también se considera un factor pronóstico adverso en el CCR<sup>305,306</sup>. Aunque la diferenciación neuroendocrina focal también se ha

relacionado con un mal pronóstico, esta asociación no está clara<sup>306</sup> y por ello está considerada con un nivel de evidencia III.

#### *1.9.3.3.2. Deficiencia en la reparación de errores simples de ADN (mismatch repair deficiency) e infiltración linfocitaria del tumor*

Como ya se ha descrito, las consecuencias genéticas de las mutaciones en los genes MMR son un número elevado de errores de replicación del ADN (RER+) y de MSI (H-MSI). La H-MSI está asociada con una mayor supervivencia que la L-MSI o la MSS, tanto en el síndrome de Lynch como en el CCR esporádico, a pesar de tratarse de tumores menos diferenciados<sup>251,253,254,307</sup>. La MSI representa uno de los factores pronósticos más significativos en la clasificación TNM de 2010, con gran relevancia a la hora de tomar decisiones respecto al manejo, ya que el tratamiento adyuvante basado en fluoropirimidinas parece ser menos beneficioso en estos pacientes, en comparación con los que tienen MSS<sup>129,240</sup>.

La presencia de un infiltrado linfocitario en el tumor asociado a MSI parece relacionarse con un pronóstico favorable<sup>308-310</sup> y, al menos en un estudio publicado en 2006 por Lanza et al<sup>253</sup>, se ha considerado la H-MSI junto a la infiltración intratumoral de linfocitos como un factor independiente de buen pronóstico. No obstante, son necesarios estudios más largos y análisis multivariantes que diferencien entre infiltración linfocitaria intratumoral y peritumoral y valoren la importancia de esta asociación para tenerla en cuenta en la práctica clínica habitual.

#### *1.9.3.3.3. Deleciones del cromosoma 18q*

La pérdida del brazo largo del cromosoma 18 puede ocurrir en el desarrollo del CCR esporádico, provocando la falta de los genes DCC, SMAD2 y SMAD4, implicados en la carcinogénesis intestinal<sup>223,240</sup>. La falta de expresión de la proteína DCC tiene valor pronóstico, particularmente en aquellos pacientes que se encuentran en estadios iniciales. La tasa de supervivencia parece ser peor en pacientes con estadio II y pérdida de la expresión de DCC respecto a los que sí la expresan<sup>240</sup>. La ausencia de los genes SMAD2 y SMAD4 parece influir en etapas avanzadas de la enfermedad, asociándose SMAD2 con una aceleración de

la progresión de la enfermedad y SMAD4 con la presencia de extensión linfática en el diagnóstico y con un peor pronóstico<sup>241-243</sup>.

Por estas razones, se ha sugerido la delección del cromosoma 18q como un factor pronóstico independiente, aunque actualmente son necesarios estudios prospectivos que avalen esta hipótesis<sup>146,311,312</sup>.

#### *1.9.3.3.4. Borde tumoral y budding*

El estado del borde de avance del tumor ha sido estudiado por su importancia pronóstica independientemente del estadiaje. El borde tumoral puede ser expansivo o infiltrativo, siendo definido este último como (1) la incapacidad de describir el límite de invasión tumoral o distinguir el tejido normal del maligno en el borde del tumor durante el examen microscópico, (2) la infiltración del tumor en todo el espesor de la muscularis propia en ausencia de respuesta inflamatoria, o (3) la infiltración del tejido adiposo mesentérico por pequeñas glándulas o cordones celulares con o sin invasión perineural. El patrón de crecimiento infiltrativo ha sido señalado como un factor de mal pronóstico independiente respecto a un patrón de crecimiento expansivo<sup>313-315</sup>.

El *budding* tumoral o la "desdiferenciación focal" es otra característica específica del borde tumoral definida como grupos microscópicos de células neoplásicas indiferenciadas justo por delante del frente invasivo del tumor<sup>298,316</sup>. Los estudios publicados por Hase et al en 1993 y Goldstein et al en 1999 sugieren que el *budding* podrían tener mejor valor pronóstico que el grado tumoral, independientemente del estado del borde del tumor<sup>298,316</sup>. El estudio de Goldstein señala además la capacidad de este factor para predecir la existencia de metástasis ganglionares en pacientes con tumores rectales T1 y T2 a los que se les practicó una amputación abdominoperineal, sugiriendo que el *budding* podría ser un indicador útil en pacientes con riesgo de recidiva local tras una resección segmentaria del tumor<sup>298</sup>.

A pesar de los resultados, son necesarios más estudios y análisis multivariantes que avalen la capacidad pronóstica del *budding* en el CCR. En la actualidad sólo se recomienda la valoración del estado del borde tumoral en los casos de CCR con factores de mal pronóstico<sup>268</sup>.

#### *1.9.3.3.5. Invasión perineural*

La invasión perineural se caracteriza por la invasión tumoral microscópica a nivel de las estructuras nerviosas que se encuentran en la pared colónica y su extensión a lo largo de las vainas nerviosas<sup>317</sup>. La invasión perineural se ha asociado con un peor pronóstico en el CCR, aunque en la actualidad continúa con un nivel de evidencia IIB<sup>268,318-320</sup>.

#### *1.9.3.4. Factores pronósticos con nivel de evidencia III*

##### *1.9.3.4.1. Anormalidades en el contenido del ADN*

El ADN de las células tumorales puede ser obtenido a partir de técnicas de citometría de flujo o mediante técnicas de imagen. Las anormalidades en el contenido del ADN o aneuploidías han sido identificadas como un factor de pronóstico adverso en varios estudios, destacando los de Bazan V et al en 2002, Karelia et al en 2001, Risques RA et al en 2001 y Garrity MM et al en 2004<sup>321-324</sup>. Sin embargo, existen otros estudios en los que no se encuentra asociación entre aneuploidía y pronóstico, o señalan que son necesarios más estudios para confirmar esta hipótesis<sup>325-327</sup>, razón por la cual este factor tiene un nivel de evidencia III. En la guía de recomendaciones de uso de marcadores tumorales de la ASCO realizada en 2006, no se recomienda la determinación citométrica de la aneuploidia en el ADN para determinar el pronóstico del CCR en estadios iniciales, señalando que son necesarios más estudios sobre el impacto pronóstico del contenido del ADN y más comparaciones entre las técnicas utilizadas para su obtención<sup>146</sup>.

##### *1.9.3.4.2. Otros marcadores moleculares*

El pronóstico del CCR ha sido evaluado por un gran número de marcadores moleculares, aunque la variabilidad en la metodología de los estudios, con tamaños muestrales pequeños y resultados muy dispares evaluando factores similares, hacen que los resultados no sean concluyentes y que estos marcadores no sean aplicables a la práctica clínica habitual<sup>328-334</sup>. Estos marcadores han sido desarrollados previamente en el capítulo de biología molecular y son los siguientes:

- Genes supresores de tumores (LOH 1p, LOH 8p, LOH 5p, gen TP53)
- Oncogenes k-ras y c-myc

- Genes relacionados con la apoptosis celular (bcl-2, BAX)
- Genes relacionados con la síntesis de ADN (Timidilato sintetasa, Timidina fosforilasa)
- Factores de crecimiento y genes receptores de los factores de crecimiento ( $\alpha$ TGF,  $\beta$ TGF, HER2neu, EGF-R)
- Genes inhibidores de ciclinas y quinasas dependientes de ciclinas (p27, p21)
- Genes relacionados con la angiogénesis (VGEF)
- Genes relacionados con la adhesión molecular y glicoproteínas (CD44, cadherina-E)
- Metaloproteinasas matriciales y sus inhibidores (MMPs, activadores del plasminógeno tipo urikinasa)
- Genes supresores de metástasis (nm23-H1)
- Sobreexpresión del microARN
- Alteraciones epigenéticas

De todos ellos, los genes más estudiados en relación con el pronóstico son el p53 y el k-ras. Sobre el primero, Munro AJ et al<sup>335</sup> publicaron en 2005 una revisión sistemática basada en 168 estudios donde señalan que existen sesgos de publicación y gran heterogeneidad en los resultados, concluyendo que la implicación del gen p53 en el pronóstico no está clara. Acerca del k-ras los resultados también son dispares, ya que existen diferentes mutaciones del mismo gen que podrían tener influencia en el pronóstico, como son las mutaciones en los codones 12 y 13<sup>329-331,333,334</sup>. El estudio multicéntrico RASCAL, publicado en 1998 y en 2001 por Andreyev HJ et al<sup>328,329</sup> evalúa el significado pronóstico del k-ras estudiando las mutaciones en los codones 12 y 13. Tanto en el estudio inicial, publicado en 1998<sup>328</sup> y basado en 2721 pacientes, como en una ampliación publicada en 2001<sup>329</sup> se concluye que sólo la mutación del codón 12 se asocia de forma independiente a un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad y de muerte. En el estudio de 2001, el mal pronóstico se asocia de forma significativa a aquellos pacientes con invasión ganglionar<sup>329</sup>.

#### *1.9.3.4.3. Densidad de los microvasos intratumorales (MVD)*

La MVD, junto con la expresión del VGEF, es el reflejo de la angiogénesis inducida por el tumor, habiéndose asociado con una menor supervivencia<sup>336</sup>, aunque con resultados no concluyentes. En un metaanálisis publicado por Des Guetz et al en 2006<sup>336</sup>, basado en 72 estudios donde se evalúa la implicación en el pronóstico de la MVD y/o la expresión del VGEF,



la evaluación de la MVD se hace usando factor VIII, CD31 o CD34, y concluyen que usando CD31 y CD34 la MVD se relaciona inversamente con la supervivencia, asociación que no ocurre cuando se evalúa con el factor VIII. Son necesarios más estudios que valoren la capacidad pronóstica de la MVD para que se recomiende su determinación en las guías de práctica clínica<sup>268</sup>.

#### *1.9.3.4.4. Fibrosis peritumoral y respuesta inflamatoria*

La desmoplasia estromal o fibrosis es frecuente en el CCR, siendo la responsable de la consistencia dura del tumor, y ha sido señalada como un factor de mal pronóstico independiente, aunque con resultados dispares<sup>270,313,337</sup>. Es por esto por lo que tiene un nivel de evidencia III.

La presencia de un infiltrado linfocitario tumoral parece relacionarse con un mejor pronóstico<sup>338-344</sup>. Una densidad elevada de linfocitos T CD8+ y CD45RO+ ha sido asociada con un mejor pronóstico en estadios iniciales de la enfermedad, con una menor invasión metastásica precoz y con una mejor supervivencia, sugiriendo que esta respuesta indica que el sistema inmune del huésped se encuentra activo para luchar contra la enfermedad<sup>340,342,343</sup>, aunque no hay datos que confirmen esta hipótesis. Por otro lado, existe un grupo de linfocitos T llamados reguladores que se caracterizan por la presencia de CD4+ CD25+ y que se encargan de modular la respuesta inmune antitumoral, cuya implicación en el pronóstico del CCR parece ser más importante que la de los linfocitos T CD8+ y CD45RO+, aunque son necesarios más estudios que confirmen esta asociación<sup>345,346</sup>.

#### *1.9.3.4.5. Actividad proliferativa*

La tasa de proliferación tumoral puede ser estudiada mediante el análisis de las regiones organizadoras nucleolares coloreadas con plata (AgNORs), el índice mitótico, el análisis de la fase S por citometría de flujo y la determinación de marcadores por inmunohistoquímica, como los antígenos nucleares Ki-67 y de proliferación celular (PCNA)<sup>3</sup>.

La tasa elevada de proliferación tumoral ha sido relacionada con un peor pronóstico en el CCR mediante las diferentes técnicas de evaluación, aunque los resultados de los estudios

han sido dispares<sup>310,321,347-352</sup> y son necesarios estudios comparativos más específicos para incluir este factor en las guías de práctica clínica habitual.

#### *1.9.3.4.6. Moléculas de la superficie celular*

Existe una variedad amplia de proteínas y carbohidratos celulares que parecen estar implicados en el pronóstico, aunque su análisis individual está limitado, ya que ninguno de los factores ha sido estudiado suficientemente de forma independiente para definirlo como factor pronóstico. Por esta razón se incluyen en la categoría III<sup>268</sup>. Son los siguientes:

- Moléculas HLA I y II
- CA 19-9 y CA 72-4
- Selectinas sialyl-Lex o sialosyl-Tn
- Activador del plasminógeno tipo - uroquinasa (uPA) e inhibidor de la activación del plasminógeno tipo 2 (PAI-2)
- Glicoproteína 72
- Glicoproteína-P
- Mucina MUC-1
- E-cadherina, integrinas, colágeno tipo IV, gelatinasa B (MMP-9), laminina, tenascina

#### *1.9.3.5. Factores pronósticos con nivel de evidencia IV*

El tamaño tumoral y el aspecto macroscópico del tumor son factores ampliamente estudiados sobre los que no se ha descrito un impacto importante en el pronóstico<sup>268,271</sup>, aunque un estudio publicado por Kornprat P et al en 2011<sup>353</sup> relaciona un tamaño tumoral mayor de 4,5 cm con un peor pronóstico sólo en los tumores de colon (no de recto), siendo esta relación independiente del estadiaje.

Por otro lado, existen tests de evaluación de expresión genética, como la escala de recurrencia 12-gene (test Oncotype DX Colon Cancer) o el test de la actividad de 18 genes (ColoPrint), que podrían convertirse en predictores de pronóstico y supervivencia en los pacientes con CC en estadio II. Aunque el uso de estas pruebas está extendida en la práctica clínica habitual, son necesarios ensayos clínicos y estudios prospectivos que aseguren su utilidad predictiva y pronóstica<sup>3,10</sup>.

## I.10. TRATAMIENTO

### *I.10.1. Manejo del CCR no metastásico*

#### *I.10.1.1. Manejo quirúrgico del CCR no metastásico*

Actualmente, el único tratamiento curativo en el CCR localizado es la resección quirúrgica completa.

Antes del uso de la anestesia, el mejor tratamiento para los pacientes con CCR era la creación de un estoma proximal al tumor, con el objetivo de resolver la obstrucción. La primera ostomía fue realizada en 1776 por Jean Pillore de Rouen en un paciente con una obstrucción intestinal por un tumor de rectosigma. La intervención se realizó a través de una incisión transversa en FID, donde se expuso el ciego dilatado y se realizó una cecostomía<sup>354</sup>. La primera resección de colon con anastomosis fue realizada en 1823 por Jean Francis Reybard, en un paciente con un tumor en el colon sigmoides<sup>354</sup>. En 1879, Theodor Billroth realizó una resección de colon abocando el extremo proximal al exterior, construyendo una colostomía<sup>355</sup>. Desde entonces la estrategia quirúrgica ha evolucionado, pasando de la resección del tumor y colostomía en un primer tiempo con posterior reconstrucción del tránsito, a realizar todo el procedimiento en un acto, siendo actualmente el tratamiento de elección la resección primaria y anastomosis. A pesar de los avances en la técnica, tanto quirúrgica como anestésica, en casos donde existe compromiso de la anastomosis, continúa siendo de elección la cirugía en dos tiempos<sup>355</sup>.

#### *I.10.1.1.1. Preparación preoperatoria*

La preparación del paciente antes de la cirugía consiste en una preparación mecánica del colon y la realización de profilaxis antibiótica y tromboembólica.

La preparación mecánica del colon se basa en la administración oral de polietilenglicol o fosfato sódico desde las 24 horas antes de la cirugía programada, asociando o no enemas de limpieza<sup>3,354</sup>. Clásicamente se realizaba de forma sistemática a todos los pacientes que iban a someterse a una resección colorrectal programada, basada en la creencia de que la preparación ayudaría a disminuir la posibilidad de dehiscencia de sutura quirúrgica. Un metaanálisis publicado en 2010 por Eskicioglu C et al, basado en 14 ensayos clínicos y 8

metaanálisis, concluyó que la omisión de la preparación mecánica del colon no se asociaba con un incremento del riesgo de fuga de la anastomosis o infección del sitio quirúrgico<sup>356</sup>. Por otro lado, la preparación mecánica del colon se ha asociado a desequilibrios hidroelectrolíticos y deshidrataciones, que en pacientes con enfermedades cardiovasculares y renales de base pueden llegar a ser graves. A pesar de estos resultados, muchos cirujanos continúan realizándola sobre todo en pacientes con tumores de recto, donde las heces son más duras, con el objetivo de facilitar la confección de la anastomosis. Sin embargo, las heces líquidas que resultan tras la preparación parecen ser más susceptibles de contaminar el lecho durante la intervención y facilitar la formación de abscesos<sup>3,356</sup>.

La profilaxis antibiótica tiene como objetivo evitar la infección del sitio quirúrgico, y debe realizarse en el transcurso de treinta minutos a dos horas antes de la incisión, para optimizar un correcto nivel de fármaco en los tejidos. Si la cirugía se alarga más de cuatro horas (aproximadamente dos vidas medias del fármaco) o conlleva pérdidas hemáticas importantes (> 1500 ml) debe repetirse la dosis de antibiótico, teniendo en cuenta el momento en el que se administró, y no el inicio de la cirugía<sup>357,358</sup>. El mantenimiento postoperatorio del antibiótico no es necesario y además parece incrementar las resistencias antibióticas. Los antibióticos utilizados como profilaxis suelen ser las cefalosporinas de segunda o tercera generación o fluorquinolonas asociadas a clindamicina, aunque dependerá del protocolo de profilaxis de cada centro<sup>359-361</sup>.

La profilaxis tromboembólica es necesaria en todos los pacientes sometidos a cirugía mayor abdominal y oncológica, dado el mayor riesgo de trombosis venosa profunda (TVP). Esta profilaxis consiste en la asociación de medidas mecánicas, como el uso de medias de compresión en miembros inferiores o mecanismos de compresión neumática, con medidas farmacológicas tales como dosis de heparina no fraccionada (HNF), heparina de bajo peso molecular (HBPM) o fondaparinux<sup>362</sup>.

#### *1.10.1.1.2. Tumores localizados en el colon*

El objetivo de la colectomía por cáncer es la resección completa del tumor, el pedículo vascular y el drenaje linfático correspondiente al segmento afectado. Los márgenes proximal y distal deben distar al menos cinco centímetros del tumor. El pedículo vascular debe ser resecaado en su origen con el objetivo de obtener el máximo número de ganglios linfáticos

en la pieza quirúrgica, y realizar una correcta linfadenectomía. La restauración de la continuidad es la técnica de elección tras la resección en pacientes programados asegurando un buen aporte sanguíneo a la misma y evitando la tensión, salvo casos donde la integridad de la anastomosis esté comprometida. Esto requiere la conservación de los pedículos vasculares y una movilización del colon adecuada<sup>3,10,354</sup>. La anastomosis puede hacerse con sutura manual o mecánica. Una revisión de la Cochrane publicada en 2012 por Neutzling CB et al basada en los resultados de nueve ensayos clínicos concluyó que no existe evidencia científica suficiente que demuestre la superioridad de la técnica manual respecto a la mecánica en las anastomosis colorrectales, independientemente del nivel donde se haga. Además, todos los ensayos clínicos se realizaron en pacientes programados y sin comorbilidad, por lo que también concluye que son necesarios estudios prospectivos que valoren esta cuestión en pacientes de riesgo y cirugía de urgencias<sup>363</sup>.

- *Hemicolectomía derecha*

La hemicolectomía derecha es el procedimiento quirúrgico de elección en los casos de tumores de ciego y colon ascendente. El íleon terminal (de 5 a 10 cm desde la válvula ileocecal), el ciego y el colon ascendente son resecados, y las arterias ileocólica, cólica derecha y rama derecha de la cólica media, son ligadas en su origen. En los casos donde el tumor se encuentre en la mitad proximal del colon transversal la colectomía debe ser más amplia y la arteria cólica media también debe ser ligada en su origen<sup>354</sup>.

- *Hemicolectomía izquierda*

La hemicolectomía izquierda debe realizarse ante lesiones que se encuentren en colon descendente o transversal distal. En este procedimiento deben disecarse la arcada izquierda de la arteria cólica media, la arteria cólica izquierda y el pedículo sigmoideo, resecando las dos primeras. La anastomosis puede confeccionarse entre el colon transversal distal y el sigma o, si la mesentérica inferior se disecciona, en la unión rectosigmoidea<sup>354</sup>.

- *Sigmoidectomía*

La sigmoidectomía es el procedimiento de elección en pacientes con tumores en el colon sigmoideos. La resección del sigma debe acompañarse de la disección y exéresis de la arteria

mesentérica inferior (AMI), que se realiza a ras del borde inferior de la tercera porción duodenal<sup>354</sup>.

- Colectomía total y subtotal

La colectomía total o subtotal están indicadas ante tumores sincrónicos en colon derecho e izquierdo y en casos seleccionados de pacientes con síndromes hereditarios, tales como la PAF o el CCHNP<sup>354</sup>.

#### *1.10.1.1.3. Tumores localizados en el recto*

Las opciones quirúrgicas para el tratamiento de tumores potencialmente resecables localizados en el recto son la escisión local, las resecciones conservadoras del esfínter y la amputación abdominoperineal (operación de Miles). Actualmente, la cirugía radical es el tratamiento potencialmente curativo en el CR, aunque las técnicas de resección local y conservadoras del esfínter son efectivas y oncológicamente factibles en casos seleccionados<sup>364</sup>.

Los principios generales de una resección oncológicamente correcta en el CR incluyen la exéresis completa del tumor asegurando márgenes negativos, la exéresis total de mesorrecto (TME) y una linfadenectomía regional correcta cuando se realiza un procedimiento conservador del esfínter<sup>3,10,364</sup>.

Para asegurar una cirugía curativa y reducir el riesgo de recidiva local los márgenes de resección proximal, distal y radial deben ser histológicamente negativos. No existen estudios prospectivos actualmente que permitan establecer unos márgenes de resección concretos, pero parece que los márgenes inferiores a un centímetro se asocian a un aumento de recidivas locales<sup>365</sup>. Respecto al margen proximal, es necesario una distancia de al menos cinco centímetros desde el tumor al borde de resección proximal, para asegurar una linfadenectomía correcta y una anastomosis bien vascularizada, en el caso de realizarse<sup>366</sup>.

Para un correcto margen distal, la distancia entre el tumor y el borde de resección distal debe ser de al menos dos centímetros, y acompañarse de una TME<sup>364</sup>. Para tumores localizados por debajo del mesorrecto, se acepta un centímetro de margen distal<sup>364,366</sup>. En un metaanálisis publicado en 2011 por Fitzgerald TL et al<sup>365</sup> se observó que en pacientes

tratados con neoadyuvancia no existía aumento estadísticamente significativo de la tasa de recidiva local en los que tenían un margen distal inferior a un centímetro respecto a los que el margen era mayor. En el grupo de pacientes que no recibió neoadyuvancia, la tasa de recidiva local sí fue mayor en los pacientes con margen distal menor de un centímetro.

La negatividad del margen radial es también un pilar fundamental para una cirugía oncológicamente correcta, ya que su invasión es un predictor independiente de recidiva local y disminución de la supervivencia<sup>178,299-301</sup>. La longitud de mesorrecto que debe researse oscila entre tres a cinco centímetros desde el borde tumoral. Por lo general, se recomienda la exéresis total del mesorrecto, aunque para tumores que se encuentran en recto proximal puede ser suficiente una distancia entre el tumor y el borde de mesorrecto de cinco centímetros, sin necesidad de researlo completamente<sup>366</sup>.

Por otro lado, la elección de la técnica quirúrgica viene determinada por la localización del tumor respecto a la línea dentada, la invasión de las estructuras adyacentes al recto o de órganos intraabdominales, el tamaño de la tumoración, la sospecha de metástasis linfáticas en el estudio preoperatorio y la estructura de la pelvis del paciente<sup>364</sup>. A continuación, se describen las distintas alternativas quirúrgicas según las características del tumor.

- Escisión local

Puede realizarse una escisión local del tumor en aquellos pacientes con tumores de recto inferior con características de baja malignidad. Estas técnicas son la resección transanal, transesfinteriana y parasacral, que permiten resear el tumor con márgenes sanos sin fragmentarlo, para poder definir la diferenciación, la invasión vascular, el estado de los márgenes y el estadiaje T<sup>364</sup>.

Existen unos criterios de selección que van a determinar la seguridad de la escisión local, o si es necesaria una cirugía radical posterior<sup>3,10,364,367-369</sup>, y se enumeran a continuación (Tabla 1):

<b>Tabla 1: Criterios de selección para escisión local</b>
<b>Tumores T1 superficiales (limitados a la submucosa)</b>
<b>No evidencia de invasión linfática en el estudio preoperatorio (cN0)</b>
<b>Tumor menor a tres centímetros</b>
<b>Tumores confinados al tercio distal del recto</b>
<b>Bajo riesgo de desarrollar metástasis linfáticas: Tumor bien diferenciado, sin invasión vascular ni neural.</b>
<b>Seguimiento postoperatorio del paciente para valorar la agresividad</b>

Aquellos pacientes con tumores que invaden capas más profundas que la submucosa o son mayores de tres centímetros no son candidatos a la escisión local únicamente, y se recomienda complementar el tratamiento con cirugía. Sin embargo, existen excepciones donde podría considerarse la exéresis local como único tratamiento:

- Pacientes con estadio T mayor a uno que han recibido neoadyuvancia con respuesta completa.
- Pacientes que rechazan la amputación abdominoperineal.
- Pacientes con comorbilidad muy severa que contraindica una cirugía mayor abdominal.
- Existencia de enfermedad metastásica a distancia con esperanza de vida corta para el paciente.

A pesar del cumplimiento de los criterios expuestos anteriormente, se han detectado altas tasas de recidiva local a los cinco años, como muestran los estudios de Paty PB et al en 2002<sup>370</sup> y Balch GC et al en 2006<sup>371</sup>, aunque es difícil aclarar si se tratan de verdaderas recidivas o un segundo primario. Por ello, se recomienda un seguimiento estrecho a este tipo de pacientes, con al menos una sigmoidoscopia anual durante los primeros cinco años.

Por otro lado, en los casos con escisión local en los que el análisis anatomopatológico muestra un estadio T>1 o márgenes positivos, se recomienda programar la cirugía radical entre una a ocho semanas después<sup>10,364,371</sup>.



- Resecciones de recto conservadoras del esfínter

En aquellos pacientes con tumores invasivos en los que la escisión local está contraindicada pueden realizarse técnicas de resección del tumor conservando el esfínter anal, siempre que el margen distal sea histológicamente negativo. La tasa de recurrencia local en los pacientes tratados mediante estos procedimientos es similar a los tratados con una amputación abdominoperineal, y oscila entre el 6% y el 31%. Este porcentaje puede ser disminuido obteniendo márgenes de resección histológicamente negativos, realizando una exéresis total del mesorrecto y, en pacientes seleccionados, administrando neoadyuvancia o adyuvancia<sup>372-377</sup>.

Las técnicas de resección de recto con conservación del esfínter anal son la resección anterior baja y ultrabaja.

La resección anterior baja es utilizada para el tratamiento de aquellos tumores que estén en la porción superior o media del recto. Puede ser realizada también en pacientes con tumores de recto inferior, siempre que se asegure un margen distal histológicamente negativo<sup>297</sup>. Esta técnica incluye la resección del colon sigmoides y el recto hasta el nivel donde se asegure que el margen distal es negativo, y la realización de una anastomosis posterior. Si la anastomosis se realiza muy cerca del esfínter anal, con tensión, o se evidencia una fuga mínima de aire durante el test de estanqueidad de la anastomosis, se recomienda la realización de una ileostomía de protección. También se recomienda la realización de la misma en pacientes sometidos a neoadyuvancia y en aquellos con terapia crónica inmunosupresora, como el tratamiento con corticoides<sup>378</sup>. Un metaanálisis publicado en 2008 por Huser N et al<sup>378</sup> basado en estudios prospectivos y retrospectivos que comparaban la realización de anastomosis e ileostomía de protección con la anastomosis sin ileostomía encontró menor tasa de fugas de la anastomosis en el grupo con ileostomía (0,32; IC 95% 0,17-0,59) y menor tasa de reintervención quirúrgica en el caso de dehiscencia en el grupo con ileostomía (0,27; IC 95% 0,14-0,51), ambas estadísticamente significativas. Sin embargo, las tasas de mortalidad fueron comparables entre los dos grupos<sup>378</sup>.

Por otro lado, en aquellos pacientes con tumores de recto inferior que no invaden el esfínter anal puede realizarse una resección anterior ultrabaja. En estos casos la resección

incluye la movilización completa del ángulo esplénico para poder descender el colon izquierdo y permitir la realización de una anastomosis coloanal<sup>377</sup>. Ésta puede acompañarse de la confección de un reservorio, cuya técnica de realización depende de las preferencias del cirujano<sup>377</sup>. Los más realizados son el reservorio lateroterminal y el reservorio en "J"<sup>377</sup>. Los resultados en relación a la funcionalidad de la anastomosis coloanal parecen ser favorables<sup>379,380</sup>. En un estudio retrospectivo realizado en 2006 por Hassan et al<sup>380</sup> donde se evaluaron 81 pacientes con resección ultrabaja por neoplasia de recto y anastomosis coloanal lateroterminal, se observó que un 51% de los pacientes presentaba una incontinencia fecal completa e incontinencia sólo a gases en el 21%. La funcionalidad completa del esfínter era excelente en el 28% de los pacientes, buena en el 28%, mediana en el 32% y deficiente en el 12%<sup>380</sup>. En este estudio la calidad de vida fue medida a partir de la escala EORTC QLQ-C30, encontrando que aquellos pacientes con anastomosis coloanal tratados con radioterapia neoadyuvante o adyuvante tuvieron peores resultados respecto a la funcionalidad del esfínter que los que no recibieron radiación, independientemente de la realización de reservorio<sup>380</sup>.

Actualmente se está llevando a cabo un estudio prospectivo multicéntrico denominado estudio APPEAR (Anterior Perineal Plane for Ultra Low Anterior Resection of the rectum)<sup>379</sup>, donde se están reclutando pacientes con resecciones ultrabajas subsidiarias de anastomosis coloanales por patología benigna y maligna. El ensayo se inició en 2008 y aún se encuentra en fase de reclutamiento de pacientes, a los que se les realiza la anastomosis coloanal bajo visión directa, mediante una incisión entre el escroto o la vagina y el esfínter anal<sup>379,381</sup>.

- Resección abdominoperineal

La resección abdominoperineal, también llamada operación de Miles, incluye la exéresis del colon sigmoides, recto y ano, y la construcción de una colostomía definitiva. Este procedimiento es el gold standard en los tumores de recto inferior donde la conservación del esfínter está contraindicada, bien porque pueda no asegurarse un margen distal oncológicamente negativo (mayor de un centímetro) o porque se trate de una recidiva local tras un procedimiento conservador del esfínter. Como ya se ha comentado anteriormente, la tasa de recidiva local en los pacientes tratados con una amputación abdominoperineal es similar respecto a los que se realiza una técnica conservadora del esfínter<sup>372-377</sup>, y en estudios

como el de Mathis KL et al<sup>374</sup>, donde se observa que la tasa de recidiva local sí es mayor en el segundo grupo, esta diferencia no resulta estadísticamente significativa.

La calidad de vida a largo plazo parece ser similar entre los pacientes con amputación abdominoperineal y aquellos con una cirugía conservadora del esfínter, con la excepción de aquellos con síntomas depresivos relacionados con la alteración de la imagen corporal debida a la colostomía<sup>382-388</sup>. Estos resultados son debidos a que una menor funcionalidad del esfínter anal puede ocasionar una peor calidad de vida que el hecho de tener una colostomía. A medida que la anastomosis rectal va siendo más distal la funcionalidad anorrectal parece empeorar, con un incremento de la frecuencia defecatoria, mayor irritación perianal, evacuaciones incompletas y mayor incontinencia a gases y heces<sup>389</sup>. En un estudio prospectivo realizado por Grumann MM et al en 2001<sup>386</sup> donde se comparaba la calidad de vida de 50 pacientes con conservación del esfínter anal y 23 con colostomía definitiva, se observó que la calidad de vida era significativamente peor en aquellos pacientes con anastomosis inferior a cinco centímetros del margen anal.

Por otro lado, la radioterapia adyuvante en pacientes tratados con amputación abdominoperineal no parece tener efectos en la calidad de vida cuando se comparan con pacientes que no reciben radiación postoperatoria, según un estudio realizado por Kasperek MS et al en 2012<sup>390</sup>.

#### *1.10.1.1.4. Situaciones especiales*

##### *1.10.1.1.4.1. Obstrucción intestinal por CCR*

El manejo óptimo de una obstrucción por CCR depende de las condiciones del paciente y la localización del tumor. En general el procedimiento de elección es la exéresis de la lesión y la anastomosis primaria, aunque deben evitarse anastomosis en los casos de peritonitis difusa o perforación, o si el paciente se encuentra inestable hemodinámicamente<sup>391,392</sup>. En los casos de obstrucción por tumores de colon derecho y transversal se acepta la realización de una hemicolectomía y anastomosis primaria sin ostomía proximal, ya que las heces son más líquidas y tienen menor carga bacteriana. En las obstrucciones por tumores de colon izquierdo y sigmoides existe controversia sobre la realización de la anastomosis primaria<sup>392</sup>. En un estudio realizado por Lee YM et al en 2001<sup>339</sup>, donde se estudiaron 243 pacientes con

obstrucción intestinal por tumores de colon derecho e izquierdo a los que se realizó resección y anastomosis primaria, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la mortalidad y la tasa de dehiscencia anastomótica, independientemente de la localización del tumor y el tipo de anastomosis. El estudio concluyó que la resección y anastomosis primaria parecen ser factibles para tumores de colon derecho e izquierdo, siempre que el paciente esté hemodinámicamente estable y las condiciones del colon sean óptimas<sup>339</sup>.

Una alternativa en los casos de obstrucción de colon izquierdo, sigma o recto superior es la colocación de prótesis endoluminales autoexpandibles o "stents". Este procedimiento permite en ocasiones transformar una cirugía de urgencias en electiva, permitiendo optimizar el estado del paciente previo a la cirugía, siempre que no existan signos de isquemia o perforación<sup>393</sup>. Sin embargo, se han descrito altas tasas de perforación (sobre todo en pacientes en tratamiento con bevacizumab, sangrado y migración de la prótesis, incrementando la morbilidad respecto a la cirugía<sup>394-398</sup>). Por ello, actualmente, la colocación de prótesis se recomienda en pacientes con elevada comorbilidad o subsidiarios de optimización antes de la cirugía, con el objetivo de mejorar el estado del paciente y realizar una cirugía electiva de mayor calidad<sup>394,395,399</sup>.

#### 1.10.1.1.4.2. Perforación intestinal por CCR

El manejo de las perforaciones intestinales por tumores de colon depende del estado hemodinámico del paciente y si la peritonitis es focalizada o generalizada. Aquellos casos en los que el paciente se encuentra estable y la peritonitis esta focalizada puede realizarse una resección y anastomosis primaria. En caso contrario, se recomienda evitar las suturas intestinales, realizando una ostomía proximal y reconstrucción posterior<sup>3,10,298</sup>.

#### 1.10.1.1.4.3. Lesiones localmente avanzadas

Aproximadamente el 10% de los pacientes con CC tienen invasión de órganos o adherencias inflamatorias a estructuras adyacentes. Las guías clínicas de la NCCN y el National Cancer Institute (NCI) recomiendan, siempre que sea posible, la exéresis en bloque de las estructuras vecinas adheridas al tumor, con el objetivo de conseguir un margen negativo<sup>155,366</sup>. Las resecciones multiviscerales se han asociado con un aumento del control

local de la enfermedad y de la supervivencia global, teniendo en cuenta que un 40% de las adherencias del tumor a estructuras adyacentes son tumorales<sup>400-404</sup>.

#### 1.10.1.1.5. Abordaje laparoscópico de los tumores colorrectales

La primera colectomía laparoscópica fue descrita en 1991 por Jacobs M et al<sup>405</sup>. Desde entonces, han hecho falta varios estudios prospectivos y metaanálisis que justifiquen la seguridad oncológica de esta técnica para el tratamiento del CCR, ya que durante los primeros años se describió un aumento de la recurrencia de la enfermedad en los puertos de entrada de los trócares y resecciones oncológicamente deficientes<sup>406</sup>.

Para evaluar el empleo de la laparoscopia en la cirugía oncológica colorrectal se han realizado varios estudios prospectivos, como son los estudios COST, CLASSIC, COLOR y Barcelona<sup>407-410</sup> (Tabla 2).

<b>Tabla 2. Estudios prospectivos realizados en laparoscopia de CCR</b>				
<b>Estudio</b>	<b>COST (2004, 2007)<sup>407</sup></b>	<b>Barcelona (2008)<sup>409</sup></b>	<b>COLOR (2009)<sup>410</sup></b>	<b>CLASICC (2005, 2007)<sup>408,411</sup></b>
<b>Tipo</b>	Prospectivo, randomizado, multicéntrico, no-inferioridad	Prospectivo, randomizado	Prospectivo, randomizado, multicéntrico, no-inferioridad	Randomizado, multicéntrico
<b>Número de pacientes</b>	- Conv: 428 -Lap: 435	- Conv: 108 -Lap: 111	- Conv: 542 -Lap: 534	- Conv: 268 -Lap: 526
<b>Objetivo primario</b>	Tiempo hasta recurrencia	Supervivencia relativa al cáncer	Supervivencia libre de enfermedad a los 3 años	Supervivencia libre de enfermedad a los 3 años, recurrencia local a los 3 años, supervivencia global a los 3 años
<b>Tasa conversión</b>	21%	11%	19%	38% primer año, 16% sexto año
<b>Hallazgos</b>	Menor estancia hospitalaria y menor uso analgesia parenteral en grupo Lap. No diferencias en recurrencia en 5 años.	Mayor supervivencia global y relativa al cáncer en grupo Lap.	Mayor supervivencia libre de enfermedad a los 3 años en grupo Conv., pero mínima diferencia	Mayor supervivencia global y libre de enfermedad a los 3 años en grupo Lap.
<b>Recurrencia en sitio quirúrgico</b>	Dos en grupo Lap, una en grupo Conv.	No	No	No
<b>Seguimiento</b>	Al menos 5 años	Mediana 95 meses	Mediana 53 meses	Mediana 36,8 meses

El estudio COST<sup>407</sup> fue el primer ensayo clínico, randomizado y multicéntrico que comparaba el abordaje laparoscópico respecto al convencional en la cirugía del CC. Los criterios de exclusión incluían pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica, tumores en colon transverso y recto y pacientes obstruidos o perforados. La tasa de conversión fue del 21%. El estudio no mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a supervivencia global y libre de enfermedad a los cinco años, ni en las tasas de recurrencia global. Los autores tampoco encontraron diferencias respecto a la recurrencia en la piel<sup>407</sup>. Por otro lado, el ensayo también mostró una menor estancia hospitalaria y menor uso de analgesia parenteral en el grupo con abordaje laparoscópico<sup>407</sup>.

El siguiente estudio prospectivo multicéntrico randomizado donde se compararon ambas técnicas fue el estudio CLASSIC<sup>411</sup>. Los criterios de exclusión eran similares al estudio COST, aunque en este caso sí se incluyeron los tumores de recto. Los autores destacaron una tasa de conversión del 38% en el primer año, que fue disminuyendo hasta un 16% al sexto año<sup>411</sup>. En este estudio tampoco se encontraron diferencias en las dos técnicas respecto a la tasa de supervivencia global ni supervivencia libre de enfermedad a los tres años. Respecto a la calidad de vida postoperatoria, los autores tampoco destacaron diferencias entre los dos grupos de pacientes<sup>411</sup>.

El tercer ensayo randomizado y multicéntrico comparando ambos abordajes es el estudio COLOR<sup>410</sup>. Además de los criterios de exclusión mencionados anteriormente, en este ensayo también se excluyeron aquellos pacientes con IMC superior a 30. La tasa de conversión fue del 19%. Los resultados mostraron una leve diferencia entre ambos grupos respecto a la supervivencia libre de enfermedad a los tres años a favor del abordaje convencional, aunque los autores atribuyeron esta diferencia a que existieron pacientes que inicialmente estaban en el grupo de laparoscopia y finalmente se intervinieron por vía convencional<sup>410</sup>; y justificaron esta actitud al procedimiento de implantación de la laparoscopia en la práctica diaria<sup>410</sup>. En este ensayo tampoco se encuentran diferencias respecto a la recurrencia en la piel.

El último ensayo randomizado, aunque no multicéntrico, fue el estudio Barcelona<sup>409</sup>. Los criterios de exclusión fueron similares a los descritos en los estudios COST y COLOR, y tuvo

una mediana de seguimiento de 95 meses, mucho mayor que los mencionados anteriormente. Los resultados de este ensayo mostraron superioridad de la laparoscopia respecto a supervivencia global y supervivencia relativa al cáncer ( $P=0,07$  y  $P=0,06$  respectivamente)<sup>409</sup>. Cuando estratificaron los resultados según estadiaje, los autores encontraron que para los estadios III, el abordaje laparoscópico se relacionaba con un aumento de la supervivencia global y supervivencia relativa al cáncer estadísticamente significativa. Se realizó además un análisis por intención de tratar que mostró un aumento de la supervivencia y la supervivencia libre de enfermedad en el grupo con abordaje laparoscópico<sup>409</sup>.

Estos estudios, junto a otros de similares características, muestran que el abordaje laparoscópico en el tratamiento del CCR es, al menos, no inferior al abordaje convencional, en pacientes con tumores localizados y que no presentan complicaciones relativas al tumor. A partir de los resultados se puede deducir que no existe un aumento de recurrencia de la enfermedad en el orificio del trócar, y que además, el abordaje laparoscópico disminuye la estancia hospitalaria y la necesidad de analgesia parenteral<sup>407-410</sup>.

Por otro lado, dos metaanálisis y una revisión de la Cochrane realizados entre 2007 y 2008 llegan a la misma conclusión, sugiriendo que la colectomía laparoscópica es oncológicamente segura, proporcionando resultados similares al abordaje convencional respecto a supervivencia relativa al cáncer, recurrencia de la enfermedad y número de linfáticos resecaos<sup>412-414</sup>.

A pesar de estos resultados, son necesarios estudios que evalúen los beneficios de la laparoscopia respecto al abordaje convencional en subgrupos específicos de pacientes.

En los últimos años se han desarrollado técnicas que combinan la laparoscopia con la cirugía robótica, combinando las ventajas del abordaje laparoscópico con las ventajas que aporta la robótica, similares a un abordaje abierto, con mayor calidad de visión y tres dimensiones. Las desventajas de este procedimiento son el alto coste y el mayor tiempo operatorio, ya que se trata de una técnica emergente que necesita una gran curva de aprendizaje<sup>415,416</sup>. Actualmente no existen estudios prospectivos que comparen esta técnica con las habituales, y las implicaciones en el pronóstico y recurrencia de la enfermedad.

### *1.10.1.2. Tratamiento adyuvante en el CCR no metastásico*

Mientras el diagnóstico precoz y las técnicas quirúrgicas han contribuido a aumentar la supervivencia del CCR, la quimioterapia ha sido una herramienta complementaria que ha ido ganando importancia en los últimos años. El beneficio de la quimioterapia adyuvante ha sido claramente demostrado en pacientes con tumores de colon en estadio III, reduciéndose un 30% la recidiva de la enfermedad y de un 22 a un 32% la mortalidad en aquellos pacientes que recibieron tratamiento adyuvante<sup>354</sup>. Sin embargo en los CC estadio II el beneficio de la quimioterapia no está tan claro, y el uso de la misma en este grupo de pacientes es variable<sup>354</sup>. Los fármacos usados habitualmente en el tratamiento adyuvante del CCR no metastásico son el 5-Fluorouracilo (5-FU), la capecitabina y el oxaliplatino<sup>3,10,155,354</sup>.

La primera vez que se atribuyó la disminución de la mortalidad por CC al uso de la quimioterapia fue en 1990 por Moertel et al<sup>417</sup>. Ellos concluyeron que tras un año de quimioterapia adyuvante con 5-FU y levamisol en pacientes con CC estadio Dukes C existió una disminución de la recurrencia del 41% y una disminución del riesgo de muerte por cáncer del 33%<sup>417</sup>. Desde entonces, la quimioterapia basada en 5-FU ha sido un pilar fundamental en el tratamiento adyuvante del CCR, en un principio combinada con levamisol y durante un año, hasta que el estudio adjCCA-01 demostró que los resultados añadiendo leucovorina al 5-FU (5-FU/LV) en lugar de levamisol eran superiores, con una mediana de supervivencia de 88,9 meses versus 78,6 meses (P=0,003)<sup>418,419</sup>. En 2005, Poplin EA et al<sup>420</sup> publicaron los resultados de un ensayo del grupo Southwest Oncology Group 9415/Intergroup 0153 donde se comparó el tratamiento en infusión continua respecto a tratamiento en bolos de 5-FU/levamisol. Los resultados del estudio concluyeron que el tratamiento con 5-FU en infusión continua aporta menos toxicidad, sin cambios respecto a la supervivencia global ni la supervivencia libre de enfermedad, en comparación con el tratamiento en bolos.

En relación a la duración del tratamiento, que clásicamente se había establecido en un año, se redujo a seis meses tras la publicación de un metaanálisis en 1995<sup>421</sup> y los resultados del estudio Intergroup 0089 en 2005<sup>422</sup>, en los cuales no se encontró un aumento en la supervivencia global ni en supervivencia libre de enfermedad estadísticamente significativo en los pacientes que se trataban durante un año<sup>421,422</sup>. En la actualidad, el estándar de tratamiento adyuvante son seis meses<sup>155,354</sup>.



Como alternativa oral al 5-FU destaca la capecitabina, otra fluorpirimida muy utilizada en el tratamiento del CCR en pacientes seleccionados, ya que no tiene los inconvenientes de los medicamentos parenterales<sup>423</sup>. En un estudio publicado por Schmoll et al en 2012<sup>424</sup> donde se comparaba el tratamiento con capecitabina y oxaliplatino (XELOX) con bolos de 5-FU/LV en pacientes con CCR estadio III se concluyó que la supervivencia libre de enfermedad a los siete años era del 63% para los pacientes con XELOX y del 56% para los que tenían 5-FU/LV. Tras una mediana de seguimiento de 83 meses el hazard ratio para la supervivencia global era de 0,83 (95% IC 0,70-0,99), siendo la tasa de supervivencia global a los siete años del 73% para los pacientes con XELOX y del 67% para los pacientes con 5-FU/LV<sup>424</sup>. Además, los autores también señalaron una disminución de los efectos secundarios en los pacientes con capecitabina, con menor incidencia de neutropenia y estomatitis, aunque la incidencia del síndrome mano-pie fue mayor<sup>424</sup>.

El oxaliplatino es el primer fármaco adicional a las fluorpirimidinas que, hasta ahora, ha demostrado un beneficio en el tratamiento adyuvante del CCR no metastásico desde que el 5-FU es el fármaco de elección<sup>3,10,155,354</sup>.

El ensayo clínico MOSAIC, publicado en 2009 por André T et al<sup>425</sup>, que comparaba el tratamiento con 5-FU/LV versus 5-FU más oxaliplatino (FOLFOX) en pacientes con CCR en estadios II y III durante seis meses demostró una mayor supervivencia global estadísticamente significativa a los seis años en los pacientes en los que se añadió oxaliplatino (79% versus 76%, HR 0,84, p=0,046)<sup>425</sup>. Sin embargo, el beneficio de la supervivencia se limitó a los pacientes en estadio III (73% versus 69%, p=0,023)<sup>425</sup>. A partir de los resultados del estudio MOSAIC se estableció la terapia con FOLFOX durante seis meses de elección para pacientes con CCR en estadio III<sup>3,10,155,354</sup>. Existen otros dos ensayos que también han demostrado el beneficio del oxaliplatino añadido a las fluorpirimidinas: el estudio NSABP C-07<sup>426</sup> y el estudio XELOXA NO16968<sup>427</sup>.

El efecto secundario más importante y el que limita la duración del tratamiento suele ser la neurotoxicidad<sup>3,10,155</sup>. En los estudios mencionados anteriormente, en especial en los ensayos NSBAP C-07 y el estudio XELOXA, la limitación principal de la duración del tratamiento es la aparición de la neuropatía periférica<sup>426,427</sup>. Este efecto es dosis-

acumulativo, de forma que incluso dos meses tras la interrupción del tratamiento los síntomas continúan progresando<sup>155</sup>.

Por otro lado, existen otros agentes terapéuticos con eficacia demostrada en el manejo del CCR en estadio IV que, sin embargo, no parecen ser beneficiosos en los estadios II y III<sup>428</sup>. Estos fármacos son el irinotecan y el bevacizumab, cuyos beneficios y manejo se revisarán posteriormente.

Como ya se ha señalado anteriormente, el papel de la quimioterapia adyuvante en el CCR en estadio II es controvertido. Tanto el estudio MOSAIC<sup>425</sup> como una revisión publicada en 2009 por Engstrom PF et al<sup>429</sup> señalan que no existen diferencias respecto a supervivencia global ni supervivencia libre de enfermedad cuando se comparan pacientes con CCR en estadio II que reciben quimioterapia adyuvante con aquellos que no la reciben.

Sin embargo, existen grupos de pacientes dentro del estadio II en los que las características del tumor hacen que el pronóstico sea peor y es en estos pacientes en los que las guías clínicas internacionales recomiendan el tratamiento adyuvante<sup>3,10,155,354</sup>. Las guías clínicas de la ASCO y NCCN describen un subgrupo de pacientes al que denominan "de alto riesgo", y en el cual sí se recomienda el uso de quimioterapia adyuvante<sup>155,430</sup>. Los criterios que definen a los pacientes de alto riesgo son: la existencia de obstrucción o perforación al diagnóstico, la necesidad de una intervención de urgencias, el estadio T4, la existencia de menos de 12 ganglios linfáticos en la pieza, invasión vascular o perineural, un grado histológico pobremente diferenciado y márgenes quirúrgicos dudosos<sup>155,430</sup>.

### *1.10.1.3. Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del CR no metastásico*

#### *1.10.1.3.1. Tratamiento Neoadyuvante*

En los inicios de la década de los 70 se introdujo el concepto de neoadyuvancia en CR. Desde entonces, diversos estudios han demostrado la capacidad del tratamiento quimiorradioterápico para disminuir el tamaño del tumor incrementando la tasa de preservación del esfínter anal y la resecabilidad. Estos hallazgos hicieron que el tratamiento pasara de ser adyuvante a neoadyuvante<sup>431</sup>.

La única indicación absoluta de tratamiento neoadyuvante en el CR basada en los resultados de los ensayos clínicos publicados hasta la fecha son los tumores T3 y T4 y aquellos con invasión ganglionar en el estudio preoperatorio. Estos pacientes van a ser subsidiarios de radioterapia postoperatoria en el caso de que se decida resear el tumor en primer lugar. El estudio alemán publicado por Sauer R en 2004<sup>180</sup>, el ensayo NSAPB R-03 de 2009<sup>432</sup> y el estudio coreano publicado en 2011 por Park et al<sup>433</sup> sugieren que el tratamiento preoperatorio se asocia a menor toxicidad y menor recurrencia local cuando se compara con el postoperatorio.

El manejo de los pacientes con tumores rectales T3N0 no está claro. Por un lado, si la resección quirúrgica ha ido acompañada de una resección total del mesorrecto, la indicación de tratamiento adyuvante no es absoluta. Por tanto, la necesidad de neoadyuvancia en estos pacientes tampoco está clara, habiéndose descrito tasas de recurrencia local muy bajas, en particular en los tumores de recto superior<sup>434-436</sup>. Por otro lado, hay que tener en cuenta que las técnicas de estadiaje clínico actuales, RM pélvica y ecografía endorrectal, pueden infraestadificar ciertos pacientes y hacerlos candidatos a una cirugía sin neoadyuvancia<sup>437</sup>. Según una revisión realizada en 2008 por Guillem JG et al<sup>437</sup> el 22% de los pacientes que fueron estadiados como cT3N0 durante el estudio preoperatorio y que recibieron neoadyuvancia tenían adenopatías positivas en el análisis anatomopatológico posterior. Además, parece que aquellos tumores T3 con una invasión extramural mayor de 5 mm tienen mayor tasa de invasión ganglionar y menor supervivencia relativa al cáncer comparada con los tumores que tienen una invasión menor de 5 mm<sup>438,439</sup>. Por esto, dado los inconvenientes de los métodos actuales para definir el estadiaje local preoperatorio en el recto, se recomienda dar neoadyuvancia a los pacientes T3N0<sup>437</sup>.

El tratamiento neoadyuvante en los pacientes con tumores T1 y T2 y sospecha de invasión ganglionar en el estudio preoperatorio también es controvertido. Generalmente, se recomienda realizar biopsia de las adenopatías sospechosas a través de la ecografía endorrectal si es posible, y dar tratamiento neoadyuvante en los casos de certeza de invasión ganglionar<sup>180</sup>.

También se recomienda el tratamiento neoadyuvante en aquellos pacientes con tumores de recto inferior con el objetivo de intentar respetar el esfínter anal, aunque éste es un factor que depende de la experiencia del cirujano y las tasas de preservación del esfínter tras la neoadyuvancia en pacientes que inicialmente fueron candidatos a amputación abdominoperineal es muy variable<sup>180,440-442</sup>.

En aquellos tumores rectales donde el estudio preoperatorio señale que existe invasión de la fascia mesorrectal también se recomienda el tratamiento neoadyuvante, ya que éste va a permitir reducir el estadiaje y la tasa de recurrencia local<sup>180</sup>.

Otro punto de debate en la neoadyuvancia del CR ha sido establecer la necesidad de combinar radioterapia y quimioterapia, y las dosis y fármacos más adecuados. El ensayo clínico EORTC 22921<sup>443-445</sup> publicado por primera vez en 2005, ha demostrado el beneficio de la quimiorradioterapia en la neoadyuvancia del CR, encontrando mayor respuesta patológica y mejor control locorregional con la adición de 5-FU y leucovorin al tratamiento radioterápico<sup>443,444</sup> con mayor tasa de conservación del esfínter anal cuando se combinaban ambos tratamientos<sup>444</sup>. En este estudio la incidencia acumulada de recidiva local a los 10 años fue del 22,4% en los pacientes que recibieron sólo radioterapia y entre 11% y 15% en los que se les añadió quimioterapia<sup>445</sup>. Sin embargo, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global fue similar en ambos grupos<sup>445</sup>.

Posteriormente, se han publicado estudios como los de Gerard JP et al y Bujko K et al en 2006<sup>446,447</sup> y de Latkauskas T et al en 2012<sup>448</sup> donde se comparan también el beneficio de la adición de quimioterapia al tratamiento neoadyuvante, comparando incluso la radioterapia de ciclo corto con la convencional. Las conclusiones son similares al anterior, existiendo beneficio en el control local (OR recurrencia local 0,56 IC 95% 0,42-0,75) pero sin diferencias respecto a supervivencia global.

Los fármacos recomendados en la neoadyuvancia del CR son las fluorpirimidinas, como se ha señalado anteriormente<sup>443,445</sup>. El beneficio del oxaliplatino en neoadyuvancia del CR en estadios iniciales es controvertido, debido a la elevada toxicidad del tratamiento y a que sus beneficios aún no están probados<sup>303,424,427,449-451</sup>, por lo que actualmente no se recomienda en neoadyuvancia.

La adición de irinotecan o agentes antiangiogénicos a la neoadyuvancia en tumores rectales aún se encuentra en estudio, aunque los ensayos no randomizados de Navarro M et al<sup>452</sup> y Willeke F et al<sup>453</sup> sugieren beneficio sobre el 5-FU infusional. A pesar de esto, la respuesta patológica fue similar en los dos grupos de estudio (radioterapia con irinotecan versus radioterapia con 5-FU), existiendo mayor toxicidad a largo plazo en el grupo de irinotecan. El uso de bevacizumab, cetuximab o panitumumab en neoadyuvancia es controvertido debido a la elevada morbilidad del tratamiento y aun se encuentra en fase de estudio<sup>454,455</sup>.

El intervalo desde la finalización del tratamiento neoadyuvante hasta la cirugía del CR es desconocido. Tradicionalmente el intervalo de espera hasta la cirugía era de seis semanas (aproximadamente once o doce semanas tras el inicio de la radioterapia)<sup>180</sup>, donde se suponía que se alcanzaba la regresión tumoral óptima. Un estudio publicado en 2009 por Dhadda AS et al<sup>456</sup> mostró la necesidad de esperar al menos veinte semanas tras el inicio de la radioterapia para lograr la regresión tumoral máxima, aunque a partir de éste, los hallazgos sobre este tema en la literatura son controvertidos. Existen publicaciones pequeñas con resultados conflictivos, por lo que son necesarios ensayos bien diseñados que puedan esclarecer este tema.

#### *1.10.1.3.2. Tratamiento Adyuvante*

A diferencia del CC, donde el primer foco de progresión ocurre en forma de metástasis a distancia, los tumores rectales progresan de la misma forma a nivel locorregional que a distancia<sup>457</sup>. La neoadyuvancia proporciona un mejor control de la enfermedad, mayor probabilidad de conservación del esfínter anal y menor riesgo de estenosis de la anastomosis<sup>180,432,433</sup>.

En aquellos pacientes con CR estadios I no se recomienda el tratamiento adyuvante, ya que el pronóstico es excelente. El beneficio de la quimiorradioterapia adyuvante se ha demostrado en los ensayos GITSG, NSABP-R01 y NCCTG<sup>296,458,459</sup>, y en una revisión de la Cochrane publicada por Petersen SH et al en 2012<sup>460</sup>. En estos estudios se observó un aumento de la supervivencia y mejor control local combinando cirugía y tratamiento adyuvante versus sólo cirugía.

La duración de la quimiorradioterapia adyuvante aún no está establecida, ya que no existen ensayos clínicos que comparen distintos tiempos de tratamiento. Las guías clínicas de la NCCN<sup>155</sup> recomiendan un total de seis meses de tratamiento perioperatorio, considerándose de cinco a seis semanas de quimiorradioterapia adyuvante y cuatro meses adicionales de quimioterapia solamente.

La secuencia de tratamiento tampoco está completamente definida. Habitualmente se administran dos meses de quimioterapia seguidos de seis semanas de quimiorradioterapia y dos meses de quimioterapia adicional después. Otra alternativa consiste en comenzar con cuatro meses de quimioterapia y añadir la radioterapia posteriormente<sup>458-461</sup>. Actualmente no existen datos que definan una secuencia específica. En el estudio de Kim TW et al<sup>462</sup> se compararon pacientes en los que la radioterapia se añadía al inicio del tratamiento adyuvante con otros en los que la radioterapia se retrasaba a un segundo tiempo. Los resultados mostraron que no existían diferencias respecto a supervivencia global ni libre de enfermedad, ni mayor tasa de recidiva local entre los dos grupos<sup>462</sup>.

### ***1.10.2. Manejo del CCR metastásico potencialmente resecable***

#### *1.10.2.1. Metastasis hepáticas de CCR potencialmente resecables*

La aparición de metástasis hepáticas en el curso de un CCR es un problema clínico importante, ya que el hígado es el órgano en el que metastatiza más frecuentemente en el transcurso de la enfermedad (69%-87%), seguidos del pulmón (24%-31%) y del peritoneo (10%)<sup>143</sup>. Aproximadamente un 25% de los pacientes diagnosticados de CCR tienen enfermedad hepática sincrónica y de un 35% a un 40% de los pacientes intervenidos por un CCR en estadio II y III desarrollarán metástasis hepáticas en el curso de su enfermedad<sup>143</sup>. De éstos, entre un 15% y un 20% de los pacientes además tienen metástasis hepáticas resecables<sup>143</sup>, con posibilidad de tratamiento y una esperanza de vida mayor.

Existen diferentes alternativas de tratamiento local en los pacientes con enfermedad hepática resecable como son la resección quirúrgica, las ablaciones con radiofrecuencia o instilaciones de ácido acético, la quimioterapia intraarterial o quimioembolización y la radioterapia. De todas estas alternativas, la única que se ha asociado con un aumento de la supervivencia y la técnica de elección cuando es posible es la resección quirúrgica<sup>173,463</sup>.

Hasta hace poco tiempo la cirugía de las MHCCR se reservaba para pacientes que cumplían unos "criterios" muy específicos respecto al número, tamaño y localización de las lesiones, pero en la actualidad estos criterios han desaparecido gracias al desarrollo de las técnicas quirúrgicas y el uso de la quimioterapia<sup>464</sup>.

La cirugía es el tratamiento de elección de las MHCCR cuando éstas son resecables. Las series publicadas por Fernandez FG et al<sup>173</sup>, Abdalla EK et al<sup>463</sup>, Wei AC et al<sup>465</sup>, Simmonds PC et al<sup>466</sup>, Cummings LC et al<sup>467</sup>, Rees M et al<sup>468</sup> y Morris EJ et al<sup>469</sup> destacan que la supervivencia a los cinco años tras la resección oscila entre el 36% y el 58% y la mortalidad quirúrgica era menor del 5%. Respecto a la supervivencia a largo plazo, en un estudio retrospectivo realizado en 2009 por Robertson et al<sup>470</sup> basado en el seguimiento de 3957 pacientes con resecciones hepáticas por metástasis colorrectales se observó que la supervivencia a los cinco años era del 25%. Teniendo en cuenta que la supervivencia a los cinco años en pacientes con MHCCR que reciben sólo quimioterapia parece ser del 10% al

11%<sup>471</sup>, la cirugía ofrece una alternativa eficaz en el tratamiento del CCR con metástasis hepáticas.

En algunos casos la enfermedad hepática es inicialmente irresecable pero puede convertirse en resecable con el uso de la quimioterapia. Las guías clínicas de la NCCN<sup>155</sup> recomiendan catalogar a los pacientes con MHCCR como irresecable, potencialmente resecable o resecable con el objetivo de individualizar el tratamiento y utilizar la quimioterapia apropiada en aquellos potencialmente resecables. La decisión de resecabilidad y la secuencia de tratamiento depende en la actualidad de la agresividad quirúrgica del centro donde se encuentre y la decisión del comité oncológico respecto a cada paciente en concreto. No existen criterios específicos que definan la resecabilidad, sino que ésta se define como la posibilidad de reseca el tumor completamente, dejando un remanente hepático suficiente<sup>472</sup>.

La quimioterapia en las MHCCR potencialmente resecables puede administrarse de forma neoadyuvante, perioperatoria o adyuvante respecto a la cirugía.

En los últimos años se ha sugerido el uso de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con MHCCR resecables o potencialmente resecables, particularmente en aquellos con enfermedad metastásica sincrónica<sup>473</sup>. Existen varios estudios prospectivos realizados en la última década<sup>474-477</sup> donde se combinan agentes quimioterápicos con moleculares (anti-EGFR y anti-VEGF) o la combinación de tres quimioterápicos, en los cuales se observan tasas de respuesta mayor del 50% y tasas de supervivencia aceptables a los 24 meses.

En el estudio CRYSTAL, realizado en 2009 por Van Cutsem E et al<sup>477</sup> se combinó cetuximab con irinotecan en primera línea para el CCR metastásico. Los resultados indicaron que para pacientes K-ras nativo la adición de cetuximab a FOLFIRI aumentó la respuesta a un 57% en comparación con el 40% con FOLFIRI solo. La tasa de resecciones hepáticas R0 fueron de 5,1% versus 2,0% (p=0,0265). El estudio OPUS, publicado en 2009 por Bokemeyer C et al<sup>474</sup>, combinó cetuximab con oxaliplatino en primera línea de CCR metastásico, encontrando una respuesta del 61% versus 37% en pacientes K-ras nativo y una tasa de resecciones R0 de 9,8% versus 4,1%. Por otro lado, el estudio CELIM, publicado en 2010 por Folprecht G et al<sup>478</sup> usó FOLFOX o FOLFIRI con cetuximab en pacientes con MHCCR consideradas irresecables en el



momento del estudio, demostrando un 70% de respuesta en pacientes K-ras nativo y un 34% de pacientes con resecciones posteriores R0.

En un metaanálisis publicado en 2010 por Chua TC et al<sup>479</sup> donde se revisaron 3278 pacientes incluidos en estudios prospectivos randomizados y no randomizados, tratados con neoadyuvancia, se observaron tasas de respuesta radiológica en el 64% de los pacientes, con una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 21 meses y una supervivencia global de 46 meses.

Estos hallazgos cuestionaron el concepto de "resecabilidad" en la cirugía de las MHCCR, sugiriendo que la neoadyuvancia podría aumentar el número de metástasis resecables y la supervivencia. Actualmente, el uso del tratamiento preoperatorio en los casos con MHCCR resecables está justificado para facilitar la cirugía, obtener información predictiva del comportamiento de la enfermedad y para comenzar con un tratamiento precoz en pacientes con mal pronóstico. La respuesta patológica a la neoadyuvancia parece estar correlacionada con una mayor supervivencia tras la resección quirúrgica<sup>480</sup>. Por otro lado, la progresión de la enfermedad durante el tratamiento neoadyuvante contraindica la cirugía<sup>481</sup>.

Otro aspecto a debatir es la duración del tratamiento neoadyuvante, ya que los tratamientos largos se han relacionado con un aumento de la esteatosis y esteatohepatitis ("hígado amarillo") secundario al 5-FU y síndrome de obstrucción sinusoidal ("hígado azul") secundario al oxaliplatino en un porcentaje entre el 20 y el 50%<sup>482,483</sup>. Por esto, muchos autores prefieren el tratamiento perioperatorio, administrando una neoadyuvancia más corta y completándola en un periodo de tiempo corto tras la cirugía. El objetivo de este abordaje es disminuir la toxicidad manteniendo una mejor calidad de parénquima hepático y evitar una respuesta completa a la neoadyuvancia que no permitiría la identificación intraoperatoria de todas las lesiones<sup>484</sup>. En un estudio publicado por Chiappa et al en 2009<sup>485</sup> se observó diferencia respecto a la supervivencia a los cinco años en pacientes con terapia perioperatoria respecto a los que tenían sólo neoadyuvancia, incluso en aquellos que no respondieron a la parte neoadyuvante del tratamiento perioperatorio.

La quimioterapia preoperatoria no se considera de elección para todos los pacientes con MHCCR resecables, pero sí se acepta su uso en metástasis potencialmente resecables o irresecables para intentar un rescate de la enfermedad<sup>3,10,486</sup>. La duración del tratamiento

también es un tema de debate en este caso. Se recomienda una duración máxima de tres meses para minimizar la toxicidad, realizando la cirugía tan pronto como las lesiones sean resecables. Generalmente, tras el periodo neoadyuvante deben esperarse unas cuatro semanas hasta la cirugía si se ha administrado cetuximab y de cinco a ocho semanas si se ha administrado bevacizumab<sup>487</sup>.

El estudio EORTC 40983<sup>488</sup> compara pacientes a los que se le administra tratamiento perioperatorio y pacientes donde se realiza solo cirugía. Los resultados señalan que la quimioterapia perioperatoria con FOLFOX4 se relaciona con un aumento de las resecciones hepáticas y una mayor supervivencia libre de enfermedad en pacientes con MHCCR resecables (38% versus 30% HR=0,81, p=0,068)<sup>488</sup>. La supervivencia global fue también mayor en este grupo, aunque no estadísticamente significativa (52% versus 48%, HR=0,88, IC 0,68 - 1,14)<sup>488</sup>.

Otro aspecto a discutir es el beneficio de la quimioterapia postoperatoria respecto a la perioperatoria. Este aspecto ha sido estudiado por dos ensayos clínicos iniciados en la década de los 90, el FFCD 9002 y el EORTC/NCIC. Ambos sugirieron un beneficio del tratamiento adyuvante con 5-FU, pero fueron suspendidos por falta de reclutamiento de pacientes y los resultados no son concluyentes<sup>489,490</sup>. Los resultados de ambos estudios fueron recogidos en un metaanálisis publicado en 2008 por Mirtry E et al<sup>491</sup>. El análisis multivariante encontró que el tratamiento adyuvante se relacionaba con un aumento de la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad (p=0,036 y p=0,046 respectivamente).

La duración recomendada del tratamiento adyuvante y perioperatorio son seis meses, y no se recomiendan más de tres meses de tratamiento neoadyuvante<sup>10,486</sup>.

Actualmente, no existen datos para establecer la mejor alternativa de manejo quimioterápico en pacientes con MHCCR potencialmente resecables y son necesarios más estudios que clarifiquen esta cuestión, incorporando las terapias biológicas a los ensayos clínicos.

El tratamiento quirúrgico de las MHCCR sincrónicas puede realizarse mediante tres formas: un abordaje clásico donde se interviene el tumor primario en primer lugar y las

metástasis hepáticas en un segundo tiempo; un abordaje simultáneo donde se resecan el tumor primario y las metástasis hepáticas en el mismo acto quirúrgico; y un abordaje inverso donde se intervienen las metástasis hepáticas en primer lugar y se trata el tumor primario en un segundo tiempo. Actualmente no existe superioridad de ningún abordaje sobre los demás<sup>492-495</sup>, por lo que se recomienda individualizar cada caso y decidir el tipo de estrategia en un comité multidisciplinar.

El abordaje clásico generalmente se plantea en pacientes con MHCCR inicialmente resecables y aborda en primer lugar el CCR, con administración o no de QT neoadyuvante a las MH sincrónicas y, finalmente, plantea la cirugía de las MH. Todos los estudios comparativos entre abordaje clásico y simultáneo concluyen que el simultáneo es más beneficioso, como se explicará posteriormente<sup>473,496-499</sup>. Pero existen ciertos casos en los que se recomienda la resección del primario en un primer tiempo. Estas situaciones ocurren en pacientes con elevada comorbilidad, en los que se ha observado un peor pronóstico, con mayor número de complicaciones postoperatorias y estancia hospitalaria prolongada cuando se realiza la resección simultánea. En pacientes con tumor primario sintomático o neoplasias de recto localmente avanzadas sintomáticas también se recomienda el abordaje clásico<sup>473,496-499</sup>. Por otro lado, en los casos en los que las metástasis hepáticas sean subsidiarias de resecciones extensas o en dos tiempos, también parece estar indicado resecar el tumor primario, con el objetivo de plantear tratamiento neoadyuvante, aunque esta indicación es relativa y hay grupos que abogan por el abordaje inverso en estos casos<sup>497,499</sup>.

En pacientes con neoadyuvancia, donde se haya objetivado un daño hepático severo, autores como Capussotti et al<sup>498</sup> recomiendan un abordaje clásico con resección del tumor primario en primer lugar, debido a que una cirugía hepática de gran envergadura en un hígado que no está en condiciones óptimas puede provocar gran retraso en el tratamiento del primario y riesgo mayor de progresión local de la enfermedad.

El abordaje simultáneo parece asociarse con menores pérdidas hemáticas intraoperatorias y menor tiempo operatorio<sup>492-495</sup>. El menor tiempo operatorio podría estar relacionado con la realización de una intervención quirúrgica en lugar de dos (en el clásico) donde existen menos adherencias. Además, en los estudios revisados por los metaanálisis,

los pacientes a los que se realizaba abordaje simultáneo tenían menor número y tamaño de MH en muchos casos, lo que facilitaba la cirugía<sup>493,495</sup>. Esta última razón podría ser la responsable de las pérdidas hemáticas menores en la combinada. Por otro lado, los pacientes a los que se les realiza cirugía combinada no han recibido neoadyuvancia, lo que mantiene al hígado en condiciones óptimas para la resección (menos sangrado, menos clampajes). La cirugía combinada se ha relacionado también con una menor estancia hospitalaria. Esto podría deberse a que el paciente no ha recibido cirugías previas ni neoadyuvancia, y por lo tanto su estado inmunológico es mejor que en los casos que sí la reciben<sup>492,494</sup>.

Una desventaja del abordaje combinado es que no nos permite conocer el comportamiento de las MH respecto a la progresión. De Haas et al<sup>499</sup> describe un aumento de la recurrencia hepática en las resecciones simultáneas, que podrían deberse a la falta de neoadyuvancia en estos pacientes, aunque también sugiere que el abordaje simultáneo produce menos inmunodepresión al paciente, lo que podría mejorar el pronóstico. El abordaje clásico provocaría un estado de inmunodepresión al paciente tras la resección del primario, lo que podría aumentar la progresión de las MH<sup>499</sup>. Yoshidome FH et al<sup>500</sup> argumentan que el posible aumento de la recurrencia de las MH en pacientes con abordaje simultáneo podría deberse a la existencia de MH ocultas no detectadas en el momento de la cirugía, y que quedan en el remanente hepático. En contraposición, Turrini et al<sup>501</sup> señala que el abordaje simultáneo podría implicar mejor pronóstico, ya que el tratamiento adyuvante comenzaría antes que en el abordaje clásico al ser una cirugía con menos complicaciones postoperatorias.

A pesar de lo descrito, existen series de casos publicadas que hablan de un aumento de las complicaciones de la cirugía colorrectal cuando se realiza en combinación con la resección hepática<sup>473,483</sup>, sugiriendo que las pérdidas hemáticas y los clampajes pueden comprometer la anastomosis colorrectal. Por ello, ante pérdidas hemáticas elevadas durante la hepatectomía, no se recomienda la realización de la anastomosis colorrectal<sup>473,483,495</sup>. Igualmente, ante complicaciones de la resección colorrectal, no se recomienda continuar con la resección hepática<sup>495</sup>. En cirugía rectal técnicamente difícil, se recomienda la realización de una ileostomía de protección que puede cerrarse posteriormente a las 3-4 semanas en aquellos pacientes con cirugía hepática compleja<sup>492</sup>.

Por último, en el abordaje inverso las MH son reseçadas en un primer tiempo, dejando la resección del primario para una segunda cirugía. La realización de este abordaje se basa en el planteamiento de que la enfermedad metastásica (MMHH) es una enfermedad sistémica y el tumor primario, una enfermedad local<sup>502</sup>. La MMHH son la principal causa de muerte en estos pacientes, y no el tumor primario. Por esto, el abordaje inverso permite controlar primero las MMHH, administrar quimioterapia, y controlar el primario en un segundo tiempo. Existen estudios que recomiendan este abordaje en resecciones hepáticas extensas, puesto que se realiza en primera opción cuando el paciente se encuentra en condiciones óptimas<sup>503</sup>. Además, permite la administración de neoadyuvancia en los casos de CR una vez que ya la enfermedad metastásica está controlada, por lo que está indicado en los casos de CR localmente avanzado<sup>502,504</sup>.

Como inconveniente, podemos señalar la probabilidad de obstrucción del tumor primario en el transcurso del tratamiento sistémico y el control de las MMHH<sup>502,505</sup>. En este caso, la probabilidad de cirugía de urgencias y realización de una ostomía aumenta. La indicación quirúrgica en este caso es la resección del primario si es posible, y la realización de anastomosis con ileostomía de protección o la no reconstrucción. Otra opción es el uso de prótesis colónicas para programar posteriormente la cirugía (como se ha explicado anteriormente), siempre que la cirugía se haga en el mismo ingreso y el paciente no esté en tratamiento con bevacizumab<sup>399</sup>.

#### *1.10.2.2. Metástasis pulmonares potencialmente reseccables*

El pulmón es el segundo órgano donde más frecuentemente aparecen metástasis de CCR, tras el hígado. Aproximadamente, de un 10% a 20% de los pacientes con CCR desarrollarán metástasis pulmonares en el curso de su enfermedad<sup>506</sup>. En las últimas décadas se ha demostrado que la resección de la enfermedad pulmonar aumenta la supervivencia del paciente de forma similar que la resección de las metástasis hepáticas<sup>507,508</sup>. La resección de las MHCCR se ha relacionado con un aumento de la supervivencia a los cinco años mayor al 58%<sup>463</sup>, y la resección pulmonar se ha relacionado con un aumento de la supervivencia mayor del 68%<sup>509</sup>. Teniendo en cuenta aquellos pacientes con metástasis hepáticas y pulmonares sincrónicas, Brouquet A et al señala una supervivencia a los cinco años mayor del 50% cuando se resecan simultáneamente<sup>497</sup>.

Durante el seguimiento del paciente con CCR, la realización de pruebas de imagen de control y niveles de CEA pueden ayudarnos a detectar la aparición de recidivas locales o metástasis a distancia. El aumento de los niveles de CEA, como ya se ha descrito anteriormente, puede indicarnos la existencia de enfermedad activa y obliga a la realización de una prueba de imagen<sup>510</sup>.

Ante la presencia de un nódulo pulmonar solitario en un paciente con CCR debe descartarse la posibilidad de que se trate de un primario de pulmón<sup>486</sup>. El aumento del CEA orienta hacia una naturaleza metastásica del nódulo, pero un CEA normal o disminuido no descarta la existencia de la misma. La detección de otros factores específicos de los adenocarcinomas pulmonares primarios como el factor de transcripción tiroideo-1 (TTF-1) puede ayudar al diagnóstico, aunque tampoco podemos descartar un origen primario en el caso de que sea normal<sup>486,511</sup>.

La utilidad de la biopsia pulmonar es controvertida. En los casos de lesión pulmonar solitaria se recomienda la exéresis de la misma sin biopsia anterior. La exéresis de metástasis pulmonares de CCR no precisa lobectomías o segmentectomías, siendo suficiente la metastasectomía con márgenes negativos. La biopsia intraoperatoria puede ser útil en los casos dudosos para determinar la extensión de la resección<sup>486,512,513</sup>.

### ***1.10.3. Tratamiento sistémico en CCR metastásico***

La mayor parte de los paciente con CCR metastásico no son subsidiarios de un tratamiento curativo, excepto aquellos con enfermedad hepática y/o pulmonar resecable o recidiva local potencialmente resecable con cirugía. Para el resto de pacientes con enfermedad metastásica el tratamiento se basa en quimioterapia sistémica<sup>10,514</sup> y tendrá como meta prolongar la supervivencia manteniendo la calidad de vida tanto como sea posible<sup>515</sup>.

Durante décadas el 5-FU ha sido el único quimioterápico utilizado en el CCR metastásico. Esto ha cambiado a lo largo del tiempo, desarrollándose nuevos fármacos útiles en el tratamiento de estos pacientes como son el irinotecán, el oxaliplatino, las terapias angiogénicas (bevacizumab, cetuximab y panitumumab) y más recientemente, el aflibercept y el regorafenib. Además, en el arsenal de tratamiento también se encuentra la capecitabina, de tratamiento oral<sup>10,514</sup>. La mejor secuencia de tratamiento aún no ha sido definida y existen numerosos estudios que tratan de dilucidar este aspecto. Mientras tanto, las guías clínicas establecen una serie de protocolos de tratamiento a seguir no habiéndose demostrado superioridad de ninguna pauta sobre las demás. La estrategia de tratamiento debe ser individualizada en cada caso, incluyendo fases de mantenimiento alternas con protocolos más agresivos dentro de la línea de tratamiento en que se encuentre el paciente<sup>10,514</sup>.

#### ***1.10.3.1. Tratamiento en primera línea***

El tratamiento sistémico en pacientes con buena tolerancia debería comenzar con la administración de quimioterápicos basado en fluorpirimidinas, irinotecan y oxaliplatino. Actualmente se recomienda utilizar una combinación de dos fármacos (FOLFOX, XELOX [CAPOX], FOLFIRI) en lugar de monoterapia<sup>10,514</sup>. Los ensayos clínicos FOCUS y CAIRO publicados en Lancet en 2007<sup>516,517</sup> estudiaron las diferencias entre el tratamiento en monoterapia y las combinaciones, concluyendo que la supervivencia global era similar en ambas estrategias terapéuticas, aunque la supervivencia libre de progresión era superior en aquellos pacientes tratados con combinaciones. Además, en ambos estudios se observó que aquellos pacientes que iniciaban el tratamiento con una combinación de fármacos toleraban mejor añadir un tercero que aquellos que iniciaban la terapia con sólo un fármaco<sup>516,517</sup>. Los

autores postularon que la razón de este hallazgo podría ser una mejor tolerabilidad de tratamiento en aquellos que desde el inicio comienzan con dos fármacos<sup>516,517</sup>.

La terapia con tres fármacos se recomienda en aquellos pacientes con enfermedad hepática limitada susceptible de rescate quirúrgico y capaces de tolerar la elevada toxicidad del tratamiento<sup>10,514</sup>. La combinación recomendada es el FOLFOXIRI (5-FU, oxaliplatino e irinotecán), ya que ha demostrado tasas de respuesta superiores, mayor número de pacientes con cirugía de rescate y mayores tasas de supervivencia global y libre de enfermedad en comparación con la terapia de dos fármacos (FOLFIRI)<sup>475,518</sup>.

Teniendo en cuenta la variedad de fármacos y combinaciones que tenemos disponibles en primera línea, numerosos estudios han intentado definir qué combinación es más beneficiosa en cada paciente.

El beneficio de FOLFOX (5-FU/levamisol con oxaliplatino) parece ser superior a las combinaciones con irinotecán habiendo mostrado mayor tasa de supervivencia (19,5 meses versus 15 meses) y mejores tasas de respuesta (45% versus 31%), así como mayor tiempo de progresión (8,7 meses versus 6,9 meses)<sup>519</sup>. Por otro lado, FOLFIRI se recomienda en pacientes que han recibido terapia adyuvante con FOLFOX en los doce meses anteriores al inicio del tratamiento<sup>10,514,519</sup>.

La capecitabina puede ser un sustituto del 5-FU en combinación con oxaliplatino en pacientes con CCR metastásico con tratamiento paliativo. Los beneficios de ser una fluorpirimidina oral permiten una administración más cómoda, aunque la toxicidad es elevada, con altas tasas de síndrome mano-pie e hiperbilirrubinemia<sup>520</sup>. Un estudio de Hoff PM et al publicado en 2001<sup>520</sup> comparó el uso de capecitabina con 5-FU en monoterapia, mostrando altas tasas de respuesta con capecitabina pero resultados similares respecto a supervivencia global y libre de enfermedad. En combinación con oxaliplatino, XELOX no ha demostrado ser superior a FOLFOX en supervivencia global ni libre de enfermedad, ni en primera ni en segunda línea de tratamiento<sup>521,522</sup>, y se puede administrar en primera línea de tratamiento como sustituto de FOLFOX. La combinación de capecitabina con irinotecan no se recomienda en la actualidad debido a la elevada toxicidad<sup>514</sup>.



En aquellos pacientes que no son candidatos a terapias agresivas se recomienda el tratamiento con una fluorpirimidina en monoterapia, por tener menor toxicidad<sup>519</sup>.

La terapia con agentes biológicos en primera línea de tratamiento se basa en la administración de bevacizumab, cetuximab y panitumumab.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que actúa contra el factor de crecimiento endotelial A (VEGF-A). El CCR fue la primera neoplasia sobre la que se demostró evidencia de la eficacia de este fármaco y su mecanismo de acción y a lo largo del tiempo se ha comprobado su beneficio en combinación con las fluorpirimidinas, irinotecán y oxaliplatino en primera línea<sup>523-525</sup>. A pesar de esto, la magnitud del beneficio respecto a supervivencia global y libre de progresión es relativamente modesta<sup>523</sup>. Además de ser un fármaco caro tiene un número bastante elevado de efectos secundarios potencialmente graves incluyendo proteinuria, hipertensión, aumento del sangrado, perforación intestinal, retraso de la cicatrización, aumento de enfermedad tromboembólica y leucoencefalopatía multifocal posterior reversible<sup>514</sup>. Estos efectos han ocasionado dudas a lo largo del tiempo sobre su uso rutinario en primera línea y ha provocado la creación de varios estudios para intentar valorar su riesgo/beneficio, así como la individualización de cada caso teniendo en cuenta la morbilidad. Actualmente, con los datos de los estudios actuales, la adición de bevacizumab en primera línea de tratamiento de CCR metastásico parece ser beneficiosa, siempre que el paciente tolere la toxicidad del tratamiento<sup>10,514</sup>.

La sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), un miembro de la familia de receptores ErbB, se ha descrito en el 60-80% de los pacientes con CCR y parece asociarse a una peor supervivencia. Cetuximab y panitumumab son dos anticuerpos monoclonales que actúan bloqueando el ligando del receptor EGFR e inhibiendo la fosforilación y la transducción intracelular<sup>514</sup>.

Aproximadamente el 40% de los pacientes con CCR metastásico presentan una activación de la mutación del gen K-ras, principalmente en los codones 12, 13 y 61, que viene acompañada de la anulación del efecto de señalización EGFR. Por lo tanto, el beneficio de estos fármacos se limita a aquellos pacientes con K-ras nativo y no deberían usarse en aquellos con mutaciones en dicho gen<sup>268</sup>.

El beneficio de cetuximab en combinación con irinotecán se demostró en el ensayo CRYSTAL, en el que se comparó la supervivencia en pacientes con FOLFIRI con y sin cetuximab<sup>477</sup>. Entre los pacientes con K-ras nativo, los pacientes a los que se les añadió cetuximab mostraron mejor tasa de supervivencia global (23,5 meses versus 20), supervivencia libre de progresión (9,9 versus 8,4 meses) y mejores tasas de respuesta<sup>477</sup>. Además, en aquellos pacientes susceptibles de rescate quirúrgico, el grupo al que se le añadió cetuximab consiguió mayor número de resecciones hepáticas con margen negativo<sup>477</sup>. Basándose en estos hallazgos, actualmente el cetuximab está aprobado para su uso en primera línea de tratamiento con FOLFIRI en pacientes con K-ras nativo<sup>10,514</sup>.

Sin embargo, el beneficio de cetuximab en combinación con oxaliplatino no está tan claro. Los ensayos OPUS, MRC COIN, NORDIC, CELIM y EPOC no mostraron beneficio de cetuximab al añadirlos a terapias con oxaliplatino<sup>10,155,478,514</sup> y actualmente la NCCN no recomienda la combinación de cetuximab y terapias con oxaliplatino en pacientes con CCR metastásico en primera línea de tratamiento.

El beneficio de panitumumab con terapias basadas en irinotecán es controvertido, no existiendo ensayos aleatorizados que examinen los beneficios de este fármaco en primera línea. El ensayo PRIME publicado por Douillard JY et al en 2010<sup>526</sup> compara los beneficios de añadir panitumumab a FOLFOX4 en pacientes con CCR metastásico K-ras nativo en primera línea de tratamiento. Los resultados fueron modestos, con una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 9,6 meses frente a 8 meses sólo con FOLFOX y una supervivencia global de 24 meses frente a 20<sup>526</sup>. En un análisis posterior realizado en 2013 por el mismo autor<sup>527</sup> se propuso la hipótesis de que mutaciones K-ras en otros sitios distintos al exon 2, no diagnosticadas con los métodos habituales, podrían ser las causantes de los peores resultados de la adición de panitumumab a FOLFOX en algunos pacientes<sup>527</sup>.

Actualmente, las guías clínicas de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) y la NCCN recomiendan el uso de este fármaco en combinación con FOLFOX como opción en primera línea de tratamiento en pacientes con K-ras nativo<sup>155,424</sup>.

### *1.10.3.2. Tratamiento tras la progresión*

La secuencia óptima de tratamiento tras la progresión tampoco está establecida en la actualidad y la elección del tratamiento dependerá de las características del tumor y de la comorbilidad del paciente. Las combinaciones terapéuticas se basan en cinco clases de fármacos, incluyendo fluorpirimidinas (5-FU y capecitabina), irinotecán, oxaliplatino, inhibidores del EGFR (cetuximab y panitumumab) e inhibidores del VEGF (bevacizumab, aflibercept y regorafenib)<sup>10,478</sup>. La elección del fármaco y la secuencia va a depender también del tratamiento utilizado en primera línea.

A pesar de la comorbilidad y la toxicidad farmacológica, en muchas ocasiones acumulativa, la segunda línea de tratamiento quimioterápico ha demostrado mejor supervivencia global que los cuidados paliativos, y por tanto, debe ofrecerse si el paciente lo permite<sup>10,155,514</sup>.

En líneas generales, pacientes que inicialmente fueron tratados con FOLFOX o XELOX podrían tratarse en segunda línea con irinotecán en monoterapia o asociado a 5-FU<sup>10,528,529</sup>. En los casos con K-ras nativo podría considerarse la adición de cetuximab o panitumumab asociado a irinotecán o en monoterapia dependiendo de la tolerancia del paciente. En aquellos pacientes que se trataron con FOLFIRI en primera línea y son K-ras nativo puede añadirse cetuximab o panitumumab a la progresión, o cambiar la terapia a FOLFOX o XELOX<sup>530,531</sup>. Por otro lado, en pacientes con K-ras mutado que se trataron con bevacizumab en primera línea se propone continuar con el mismo, añadiendo una combinación que incluya fluorpirimidinas<sup>514</sup>.

En pacientes tratados previamente con FOLFOX, otra alternativa en segunda línea es administrar FOLFIRI añadiendo o no aflibercept. Aflibercept es una proteína recombinante anti VEGF, aprobada para el uso en combinación con FOLFIRI en pacientes que progresan con una terapia previa basada en oxaliplatino<sup>477</sup>. Su uso se basa en los resultados del estudio VELOUR<sup>477</sup>, donde se compararon pacientes tratados con FOLFIRI y aflibercept con FOLFIRI y placebo, tras progresión con oxaliplatino. La mediana de supervivencia fue significativamente mayor en el grupo tratado con aflibercept (13,5 versus 12,1 meses). En los casos K-ras nativo donde se plantee aflibercept o bevacizumab como componente de la

terapia en segunda línea, debe suspenderse la terapia con anti EGFR en el caso de que se le hubiera administrado antes de la progresión<sup>477</sup>.

Ante el fracaso del tratamiento con fluorpirimidinas, oxaliplatino y/o irinotecán en líneas de tratamiento anteriores, un anti-VEGF y terapias anti-EGFR si el paciente era K-ras nativo, se sugiere el tratamiento con regorafenib en monoterapia. Regorafenib es un inhibidor de la enzima tirosin kinasa, aprobado para el tratamiento del CCR metastásico a partir del ensayo CORRECT<sup>532</sup>, donde se compararon pacientes que habían fracasado a todas las terapias anteriores en dos grupos, administrando regorafenib en monoterapia en uno de ellos y cuidados paliativos con placebo en el otro. Los resultados mostraron mayor supervivencia en el grupo donde se administró regorafenib (6,4 versus 5 meses)<sup>532</sup>.

Tras estas directrices generales y ante el fracaso de todas las líneas de tratamiento recomendadas en las guías clínicas actuales, si el paciente tiene buena calidad de vida, puede sugerirse ser incluido en uno de los ensayos en fase I o II para probar nuevos fármacos o combinaciones o reutilizar una de las secuencias de tratamientos que se administraron inicialmente, ya que no es infrecuente que el tumor pueda resensibilizarse a un fármaco un tiempo después del fracaso del mismo<sup>10,155,514</sup>.

## **I.11. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS DE LA CIRUGÍA COLORRECTAL**

La seguridad de la cirugía colorrectal se ha incrementado notablemente en los últimos cincuenta años debido a la implantación de la preparación preoperatoria, la profilaxis antibiótica, el desarrollo y perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas y el manejo postoperatorio de los pacientes<sup>3</sup>. A pesar de esto, las complicaciones continúan ocurriendo, comprometiendo la vida del paciente en muchas ocasiones.

La cirugía colorrectal se relaciona con una morbimortalidad importante, independientemente de que se trate de enfermedad benigna o maligna. La tasa de morbilidad oscila entre el 20 al 35% y la mortalidad en el postoperatorio inmediato es del 2 al 9. Existe una serie de factores que se ha relacionado de forma independiente con un aumento del riesgo de complicaciones en el postoperatorio como son edad mayor de setenta años, un ASA III o IV, cirugía de urgencias, morbilidad neurológica, morbilidad cardiorrespiratoria, hipoalbuminemia, intraoperatorio prolongado, contaminación peritoneal y la cirugía de recto. También se han definido factores que se han asociado con un mayor riesgo de mortalidad en el postoperatorio inmediato, como son la cirugía de urgencias, pérdida de peso de más del 10%, morbilidad neurológica, edad mayor de setenta años, pacientes en estadio IV, ASA grados III o IV y cirujanos con poca experiencia<sup>533-535</sup>.

### ***I.11.1. Complicaciones relacionadas con la técnica quirúrgica***

Las complicaciones relacionadas con la técnica quirúrgica incluyen las lesiones de órganos adyacentes, el sangrado y las infecciones<sup>3</sup>.

Las estructuras susceptibles de lesión accidental durante una cirugía colorrectal son todas aquellas que establecen alguna relación espacial con el marco cólico: bazo, páncreas, estómago, intestino delgado y vasos.

Las lesiones esplénicas ocurren en un rango del 0,4 al 8% de los procedimientos, la mayoría durante la movilización del ángulo esplénico del colon donde las tracciones sobre el peritoneo y el epiplon en la decolación provocan roturas de la cápsula esplénica. Además, el riesgo se ve incrementado en pacientes con cirugía abdominal previa, la obesidad y la edad avanzada<sup>536-538</sup>. El manejo de estas lesiones debe ser el más conservador posible con el

objetivo de preservar el bazo, ya que la esplenectomía parece aumentar la estancia hospitalaria y la mortalidad (hasta un 40% más de mortalidad en comparación con pacientes no esplenectomizados)<sup>539</sup>. Las maniobras conservadoras incluyen la colocación de agentes hemostáticos, el "packing", electrocauterio y la realización de esplenorrafias<sup>538</sup>. La esplenectomía debe realizarse tras el fracaso de todas estas técnicas. El estudio de Masoomi H et al publicado en 2012<sup>538</sup> analiza las alternativas de manejo de las lesiones esplénicas en pacientes sometidos a cirugía colorrectal, señalando que un 85% de los pacientes acaban con una esplenectomía tras haber intentado maniobras de conservación esplénica<sup>538</sup>.

Las lesiones pancreáticas son menos frecuentes, ocurriendo en el 1% al 3% de los pacientes que se someten a cirugía abdominal, especialmente en aquellos que se someten a una cirugía esplénica<sup>3</sup>. También pueden ocurrir durante la movilización del ángulo esplénico, sobre todo en tumores grandes o adheridos a la cola del páncreas. Ante la sospecha de lesión pancreática, debe colocarse un drenaje cerrado; y ante la evidencia ésta, puede realizarse una sutura simple sobre el tejido pancreático para evitar la aparición de fístulas<sup>3</sup>.

Las lesiones gástricas son muy poco frecuentes en cirugía colorrectal (menos del 1%) y pueden ocurrir ante disecciones dificultosas por adherencias firmes, por uso excesivo del electrocauterio cerca de las paredes gástricas o en esplenectomías complejas. La reparación de estas lesiones consiste en la sutura simple del defecto<sup>3</sup>.

Las lesiones de intestino delgado y del marco duodenal ocurren en el 1 al 3% de los casos tanto en cirugía convencional como laparoscópica, existiendo un aumento del riesgo en aquellos pacientes con cirugías abdominales previas<sup>540,541</sup>. En el caso de la laparoscopia, las lesiones de intestino delgado producidas por la aguja de Veress raras veces requieren suturas al ser de muy pequeño calibre. Sin embargo, las lesiones producidas por la entrada de trócares precisan ser reparadas, ya sea con sutura simple del orificio o con resección y anastomosis, dependiendo del número de enterotomías y de su localización<sup>3</sup>. En general, las lesiones de la serosa y las enterotomías pueden repararse con sutura simple, en una o dos capas. En los casos de múltiples lesiones en un mismo segmento de intestino delgado o de compromiso del mesenterio, se recomienda resección y anastomosis primaria<sup>3</sup>. Las lesiones de duodeno ocurren con mayor frecuencia durante la movilización del colon derecho. El

manejo consiste en el cierre primario si no existe riesgo de estenosis. En caso contrario, debe realizarse una anastomosis duodenoyeyunal<sup>3</sup>.

Las lesiones de intestino delgado no reconocidas durante la intervención quirúrgica, pueden desarrollar complicaciones postoperatorias graves, tales como peritonitis y abscesos intraabdominales en el postoperatorio inmediato o fístulas enterocutáneas en el postoperatorio tardío. Las lesiones inadvertidas de duodeno provocan complicaciones muy graves como peritonitis por perforación duodenal o fístulas complejas que comprometen seriamente la vida del paciente, y cuya reparación implica una elevada morbilidad<sup>3</sup>.

Por último, otras estructuras susceptibles de lesión durante la cirugía del CCR son los vasos. Estas lesiones pueden ocurrir durante tracciones de los vasos mesentéricos o esplénicos en la decolación o con la introducción de la aguja de Veress durante la laparoscopia, aunque son poco frecuentes y se solucionan con maniobras básicas de hemostasia<sup>3,542</sup>. La introducción a ciegas del trócar supraumbilical tras el neumoperitoneo con Veress puede lesionar grandes vasos como aorta o ilíacas, produciendo hemorragias masivas y muy graves para el paciente. Esta lesión se ha descrito en menos del 1% de los casos, pero se asocia a un 15% de mortalidad. Su manejo implica la conversión rápida a cirugía abierta y control el sangrado, no estando recomendada la vía laparoscópica<sup>3</sup>.

Los pacientes sometidos a cirugía del CR son susceptibles de sufrir lesiones de estructuras pélvicas, sobre todo aquellos con pelvis estrecha, con tumores localmente avanzados o los que han recibido radioterapia neoadyuvante<sup>3</sup>. Estas lesiones incluyen el sangrado presacro, lesiones ureterales, uretrales y vesicales y disfunciones urinarias y sexuales.

El sangrado presacro es resultado de la lesión del plexo venoso presacro, los vasos ilíacos internos o sus ramas. Ocurre en un 4 a 7% de los casos y es la complicación más frecuente durante una resección de recto<sup>543</sup>. El riesgo aumenta en tumores localmente avanzados fijos al sacro, los localizados en recto inferior, la cirugía pélvica previa, la radiación preoperatoria y la realización de maniobras quirúrgicas que lesionen la fascia presacra. El manejo de esta hemorragia es difícil dada la fragilidad del plexo venoso y la anatomía de la pelvis. El electrocauterio y el intento de ligadura puede aumentar la lesión vascular y empeorar el sangrado, por lo que se recomienda la presión sobre la zona y añadir fármacos hemostáticos<sup>543</sup>. Si no se controla el sangrado, el siguiente paso consiste en utilizar

chinchetas o "pins" oclusores directamente sobre los puntos de sangrado (existen "pins" específicos para ello)<sup>542,543</sup>. Si no existe disponibilidad de oclusores, una alternativa es utilizar cera de huesos para taponar el defecto<sup>544</sup>, aunque también se ha descrito el uso de epiplon o un injerto de músculo recto del abdomen comprimiendo la zona<sup>543</sup>. Ante el fracaso de las técnicas descritas e inestabilidad del paciente, se recomienda realizar un taponamiento con compresas quirúrgicas, una bolsa de suero salino o un implante de mama presionando la zona de sangrado. El paciente debe ser trasladado a una unidad de cuidados intensivos y relaparotomizado en 24 - 48 horas<sup>543</sup>.

Las lesiones ureterales ocurren en el 1 al 8% de los pacientes intervenidos por una cirugía de recto, existiendo la misma incidencia en cirugía abierta y laparoscópica<sup>545,546</sup>. Son menos frecuentes en la cirugía del colon derecho y transversal y el abordaje laparoscópico<sup>545</sup>. Un estudio retrospectivo publicado por Halabi et al<sup>545</sup> concluyó que las lesiones ureterales se asociaban con un aumento de la mortalidad (OR 1,45,  $p < 0,05$ ) y de la morbilidad (OR 1,66,  $p < 0,001$ ) de forma independiente, con un aumento de la estancia hospitalaria (diferencia de 3,65 días). La identificación del uréter durante la cirugía es vital para evitar su lesión, que suele ocurrir durante la ligadura de la arteria mesentérica inferior, la movilización del mesorrecto cerca del promontorio, la disección de la pelvis y/o la disección perineal en los tumores de recto inferior<sup>3</sup>. La cateterización profiláctica del uréter puede facilitar su identificación en casos de cirugías complejas, aunque no parece que disminuya el porcentaje de lesiones, y la técnica de cateterización en sí misma tiene un riesgo de lesión ureteral del 1%<sup>547</sup>. El manejo tras la lesión incluye la colocación de stents o la reparación quirúrgica en casos complejos<sup>3,545</sup>.

Las lesiones vesicales y uretrales son muy poco frecuentes (<1% de los casos), y pueden ocurrir durante cirugías complejas<sup>541</sup>. Las lesiones vesicales son más frecuentes en pacientes con tumores localmente avanzados de rectosigma, con laparotomías previas o en cirugía de urgencias<sup>3,541</sup>. La uretra suele lesionarse durante la disección perineal en las amputaciones abdominoperineales, sobre todo en casos de tumores grandes o tras neoadyuvancia<sup>548</sup>.

El manejo de las lesiones vesicales incluye la sutura simple del defecto (en dos capas) y la colocación de una sonda de Foley de siete a diez días. La sutura de la base de la vejiga es más difícil técnicamente, ya que hay que valorar la situación de los uréteres y evitar su estenosis



con la sutura. Los casos de rotura compleja de la vejiga son muy poco frecuentes, pero si no puede realizarse el cierre simple debe valorarse la derivación urinaria<sup>3</sup>.

En el caso de una lesión uretral que se descubre intraoperatoriamente, debe realizarse el cierre del defecto y colocarse una sonda de Foley de dos a cuatro semanas. Si el defecto no se descubre durante la intervención, y se evidencia salida de orina a través de la herida perineal, el manejo consiste en realizar una talla suprapúbica y reparar el defecto posteriormente por un urólogo especializado<sup>3</sup>.

La disección pélvica que se realiza durante las resecciones de recto parece asociarse con un aumento del riesgo de disfunción urinaria y/o sexual.

El primer síntoma de disfunción urinaria tras una resección de recto es la incapacidad miccional. Su incidencia discurre entre el 30 y 60% de los casos, siendo mayor el riesgo cuando se realiza una amputación abdominoperineal, persistiendo más allá del postoperatorio inmediato en un 12% de los pacientes<sup>549,550</sup>.

La extensión de la disección pélvica es un factor de riesgo importante para definir la presencia y duración de los síntomas urinarios en el postoperatorio. Un estudio publicado en el año 2000 por Pocard M et al<sup>551</sup> valoró la función urinaria pre y postoperatoria en pacientes intervenidos por tumores de recto donde se realizó la resección con exéresis del mesorrecto y preservación del plexo hipogástrico. Los resultados indicaron que no existen diferencias en la función urinaria de estos pacientes<sup>551</sup>. Sin embargo, las amputaciones abdominoperineales sí se han asociado con un aumento de la disfunción urinaria postoperatoria. En un estudio publicado en 2009<sup>552</sup> donde se evaluó la disfunción urinaria y sexual en mujeres intervenidas por CR se observó que aquellas a las que se le realizó una amputación abdominoperineal tenían mayores tasas de urgencia urinaria (55% versus 36%), retención urinaria (39% versus 18%) y de incontinencia (37% versus 18%) en comparación con las mujeres tratadas con resección de recto<sup>552</sup>. La aparición de disfunción urinaria también ha sido valorada según el tipo de abordaje. Un estudio publicado en 2005 por Jayne DG et al<sup>411</sup> estudió la incidencia de disfunción urinaria comparando cirugía convencional con laparoscópica, no encontrando diferencias entre los dos abordajes.

La disfunción sexual suele ocurrir más frecuentemente en pacientes con edad avanzada, en los que han recibido radioterapia neoadyuvante, en los tumores localmente avanzados y en los casos de amputación abdominoperineal<sup>552-554</sup>. Paralelamente a lo que ocurre en la disfunción urinaria, la cirugía con preservación del plexo hipogástrico evita los síntomas a largo plazo en la mayoría de los pacientes aunque los resultados son inconstantes y las definiciones de disfunción sexual que utilizan los estudios son muy diferentes.

La cirugía colorrectal es un procedimiento limpio-contaminado, con un riesgo inherente de contaminación de la cavidad peritoneal y de la incisión quirúrgica que puede resultar en una Infección del Sitio Quirúrgico (ISQ)<sup>555</sup>. Las ISQ pueden clasificarse como incisionales o intraabdominales. Los criterios clínicos y la clasificación se definen en el ANEXO IX.

La tasa de ISQ en cirugía colorrectal varía en las distintas series desde menos del 1% al 30%<sup>556-558</sup>. Muchos estudios han intentado establecer los posibles factores de riesgo asociados a una mayor incidencia de ISQ, con resultados variables. Entre ellos, parece que se relacionan con mayor tasa de ISQ las transfusiones intraoperatorias, un ASA grado 2-3, el sexo masculino, el tipo de intervención (se ha descrito mayor incidencia en cirugía del colon izquierdo que en la del derecho<sup>555</sup>), la realización de una ostomía, la contaminación de la piel en el intraoperatorio, el uso de drenajes y la obesidad<sup>556-558</sup>. El manejo de la ISQ depende de la profundidad: desde curas locales en los casos de infecciones superficiales, hasta la colocación de drenajes percutáneos o reintervención quirúrgica en los casos de abscesos intraabdominales<sup>3,556-558</sup>.

Además, la morbimortalidad postoperatoria aumenta en pacientes con ISQ. En un estudio publicado por Blumetti J et al en 2007<sup>556</sup> donde se valoró la mortalidad en 428 pacientes sometidos a cirugía colorrectal abierta y por laparoscopia, se observó que ésta fue significativamente mayor en aquellos con infección intraabdominal postoperatoria (19% versus 4%). Sin embargo, las ISQ superficiales y profundas no tuvieron implicación en la mortalidad. La estancia hospitalaria se vio aumentada en pacientes con ISQ (17 días versus 8) independientemente del tipo de infección<sup>556</sup>.

Otras complicaciones que también pueden señalarse como derivadas de la técnica son la aparición de íleo postoperatorio y la obstrucción mecánica de intestino delgado. El íleo postoperatorio se considera una respuesta fisiológica a la intervención quirúrgica, siendo

normal hasta las 72 horas postoperatorias<sup>3</sup>. El manejo consiste en medidas de soporte, realizando una buena reposición hidroelectrolítica y prevención del dolor y los vómitos<sup>3</sup>.

La obstrucción de intestino delgado es la complicación más frecuente en el postoperatorio inmediato, con una incidencia entre el 1,2 y el 8,1% de los pacientes sometidos a cirugía colorrectal<sup>559,560</sup>. La causa principal suele ser la aparición de adherencias inflamatorias en el peritoneo y el manejo suele ser conservador, similar al ileo postoperatorio. La indicación de cirugía se reserva para casos donde fracasa el tratamiento conservador o existe sospecha de isquemia intestinal, aunque estos casos son muy poco frecuentes<sup>560,561</sup>.

### ***1.11.2. Complicaciones perineales tras resección abdominoperineal***

Las complicaciones más frecuentes de la resección abdominoperineal son las hemorragias, las complicaciones de la herida del periné, el drenaje perineal persistente y la hernia perineal. Los factores que se asocian con un aumento del riesgo de estas complicaciones son el sangrado intraoperatorio, la contaminación de la cavidad abdominal, la radioterapia y la indicación de la cirugía (mayor tasa de complicaciones en la cirugía oncológica)<sup>562,563</sup>.

La incidencia de hemorragia y hematomas postoperatorios de la herida perineal oscila entre el 0 y el 4% de los casos y suele ser consecuencia de una hemostasia intraoperatoria deficiente o hematomas no drenados durante el intraoperatorio. El manejo dependerá de la severidad del sangrado, desde la actitud conservadora a la reintervención y el control de la hemorragia, si el paciente se encuentra hemodinámicamente comprometido<sup>562,563</sup>.

El riesgo de complicación de la herida perineal oscila entre el 14 y el 80% de los casos, e incluye las infecciones del sitio quirúrgico, abscesos y dehiscencia de la herida quirúrgica<sup>562,563</sup>. Las bases de la prevención de complicaciones de la herida perineal son una técnica quirúrgica meticulosa, realizando un cierre en varias capas y colocando un drenaje aspirativo en el lecho. Por otro lado, debe evitarse la contaminación fecal y realizar una hemostasia exhaustiva para evitar la formación de colecciones<sup>3</sup>.

El drenaje perineal persistente puede aparecer en aquellas heridas perineales que no cicatrizan en más de seis meses tras la cirugía. Es más frecuente en pacientes con

enfermedad inflamatoria intestinal que en la cirugía oncológica, siendo la incidencia de un 14 a un 40%<sup>3</sup>. El estudio y manejo del sinus perineal consiste en la realización de cultivos para descartar una infección secundaria y en las biopsias del tracto para descartar malignidad. En los casos en los que se sospeche una fístula enteroperineal se recomienda la realización de pruebas complementarias tales como RM o entero-TC, que puedan ayudar al diagnóstico<sup>3</sup>.

Por último, la complicación perineal menos frecuente (menos del 1% de los casos con cierre primario del periné<sup>3</sup>) es la hernia perineal. Los factores de riesgo de aparición de una hernia perineal son el cierre deficiente de la herida del periné, una histerectomía previa, el tratamiento neoadyuvante, el sexo femenino, la desnutrición, una historia de tabaquismo durante más de quince años y la existencia de complicaciones postoperatorias de la herida. El manejo de la hernia perineal depende de su clínica. En pacientes asintomáticos no se recomienda la reparación quirúrgica electiva, ya que la incidencia de complicaciones es muy baja. En pacientes sintomáticos, el tratamiento de la hernia perineal consiste en la reducción del saco y la reparación del defecto utilizando mallas o colgajos musculares<sup>3</sup>.

### ***1.11.3. Complicaciones relacionadas con la anastomosis***

Las complicaciones de la anastomosis se relacionan con un aumento de la morbimortalidad hospitalaria, con el riesgo potencial de reintervención urgente y hospitalización prolongada<sup>3</sup>. Las complicaciones más frecuentes incluyen los sangrados de la anastomosis, las fugas y dehiscencias, las estenosis y las fístulas.

El sangrado de la anastomosis puede ser menor o mayor. Un sangrado menor es aquel que no requiere transfusiones sanguíneas y cede en las primeras 24 horas. Se caracteriza por la aparición de melenas en los primeros días postoperatorios y suele deberse al sangrado en la línea de sutura de la anastomosis. Se estima que un 50% de los pacientes con un sangrado menor necesitará transfusiones posteriormente por aumento del sangrado, más frecuentemente en aquellos con diátesis hemorrágicas<sup>3</sup>. La prevención de esta complicación consiste en inspeccionar cuidadosamente la línea de grapado durante la realización de la anastomosis, la realización de una hemostasia cuidadosa y el uso del borde antimesentérico para realizar la sutura<sup>3</sup>.

Cuando este sangrado menor continúa a pesar de las medidas descritas o aumenta, requiriendo transfusiones sanguíneas y produciendo inestabilidad hemodinámica, hay que considerar un procedimiento invasivo para controlar el sangrado, ya sea endoscópico, angiográfico o la reintervención<sup>3</sup>. La tasa de hemorragia de la anastomosis oscila entre el 0,5 y el 4,2% de los casos, no estando asociado con la forma de realización de la sutura, manual o mecánica<sup>363</sup>.

El manejo de estos pacientes comienza con medidas conservadoras, realizando medidas de soporte con transfusiones y corrección de coagulopatías<sup>3</sup>. Ante la persistencia del sangrado de la anastomosis deben iniciarse medidas más agresivas, tales como el control endoscópico o angiográfico del mismo. La reintervención del paciente se realiza como medida de última instancia, donde debe realizarse la resección de la anastomosis sangrante<sup>3,363</sup>.

No existe una definición específica para las fugas y dehiscencias. La mayoría de los estudios las definen a partir de signos clínicos, hallazgos radiográficos e intraoperatorios. Los signos clínicos incluyen aparición de dolor abdominal, fiebre, taquicardia, peritonismo y drenaje purulento o fecaloideo. Los signos radiográficos incluyen colecciones intraabdominales conteniendo gas en su interior. Los hallazgos intraoperatorios suelen ser contenido intestinal en la cavidad abdominal y dehiscencia de la anastomosis<sup>564-566</sup>.

La incidencia de dehiscencia de la anastomosis oscila entre el 2 y el 7% cuando la realiza un cirujano experto<sup>567,568</sup>. Son menos frecuentes en las anastomosis ileocólicas (1%- 3%) y más frecuentes en las coloanales (10%-20%)<sup>569</sup>. Se asocian con un aumento de la mortalidad (15,8% vs. 2,5%)<sup>569</sup> y una mayor estancia hospitalaria, además de un aumento de la tasa de recidiva local<sup>570,571</sup>.

Suelen aparecer entre el 5º y el 7º día postoperatorio y son más frecuentes en pacientes con malnutrición, hipoalbuminemia y/o diabetes mellitus, fumadores, con historia previa de enolismo, en tratamiento crónico con corticoides, en obesos, en pacientes irradiados, con pérdidas sanguíneas severas, inmunodeficiencias y shock<sup>3</sup>. Existen factores intraoperatorios que pueden aumentar el riesgo de fuga o dehiscencia y que se relacionan directamente con

la técnica: las pérdidas sanguíneas intraoperatorias, la tensión en la sutura, el deficitario aporte sanguíneo a la zona de la anastomosis, las inadecuadas condiciones de la pared intestinal y la subóptima técnica de anastomosis<sup>3,567</sup>.

El fallo de la sutura es más frecuente en pacientes con anastomosis extraperitoneales, sobre todo en aquellas por debajo de siete centímetros del margen anal<sup>3,567</sup>, donde es más frecuente la falta de perfusión y la tensión a nivel de la anastomosis.

En pacientes con suturas intraperitoneales también existen factores que pueden aumentar el riesgo de fuga o dehiscencia: un riesgo ASA III o IV, la cirugía de urgencias, el tiempo operatorio prolongado y la anastomosis ileocólica manual (6,7 vs. 1,3% de dehiscencias en suturas ileocólicas mecánicas<sup>3,570,572,573</sup>).

Existen otros factores que, aunque en un principio se han relacionado con un aumento de fuga o dehiscencia, no han sido confirmados en los estudios publicados en la actualidad. Se ha relacionado la radioterapia neoadyuvante con un aumento de las dehiscencias de la anastomosis<sup>533,567</sup>, pero estos resultados están basados en estudios con otros objetivos, donde no se relacionan específicamente los pacientes con neoadyuvancia y la incidencia de dehiscencia. Por lo tanto, serán necesarios estudios específicos para aclarar este tema.

La colocación de drenajes ha sido también un tema controvertido en este aspecto, habiéndose postulado que podría estar relacionado con un aumento de fuga de la anastomosis<sup>574</sup>. Sin embargo, este hecho no se ha confirmado en ningún estudio prospectivo. La colocación de drenajes, por otro lado, tampoco parece disminuir la incidencia de reintervenciones por dehiscencias o colecciones intraabdominales, por lo que su colocación actualmente se deja a criterio del cirujano<sup>575</sup>.

Otro tema a debatir es la creación de ileostomías de protección en pacientes con neoadyuvancia y cirugía de recto medio-inferior. Como ya se expuso anteriormente, la creación de una ileostomía de protección parece disminuir el riesgo de dehiscencia y las reintervenciones por este motivo, aunque la mortalidad global parece ser similar en el grupo con ileostomía y sin ella<sup>378</sup>.

Por otro lado, se han analizado las distintas técnicas de realización de la anastomosis colorrectal con el objetivo de comprobar si existe mayor tasa de fracaso en manuales o mecánicas. A diferencia de lo que ocurre con las ileocólicas, donde se ha descrito una mayor tasa de fallo de sutura en las manuales en la revisión de la Cochrane de Choy PY et al<sup>572</sup>, el modo de confección de las anastomosis colorrectales no se ha relacionado con un aumento de las dehiscencias<sup>363</sup>.

Otros factores, como el tipo de abordaje (laparoscópico vs. convencional) y la preparación mecánica del colon no se han asociado con un mayor número de fugas o dehiscencias de la sutura colorrectal, pues los resultados en los estudios publicados son inconstantes<sup>3</sup>.

El manejo del paciente con una dehiscencia de la anastomosis depende de su condición clínica y de la naturaleza de la fuga<sup>3</sup>. En un paciente con una fuga asintomática, detectada mediante pruebas complementarias, puede seguirse una conducta expectante. Si el paciente presenta una peritonitis localizada y/o signos de sepsis inicial, debe plantearse la realización de una prueba de imagen (TC con contraste oral, rectal e intravenoso), y, si se evidencia una dehiscencia de la sutura, valorar la reintervención. Si se objetiva la existencia de un absceso menor de tres centímetros, puede realizarse tratamiento conservador con antibioterapia de amplio espectro y reposo digestivo. En los casos donde el absceso sea mayor de tres centímetros o existan múltiples colecciones habrá que valorar la posibilidad de drenaje percutáneo, si es posible, o la reintervención<sup>3</sup>.

Aquellos pacientes con signos de sepsis grave y peritonitis generalizada tienen indicación absoluta de laparotomía urgente. El manejo intraoperatorio dependerá de los hallazgos. En los casos donde existe un plastrón o colecciones sin evidenciar un defecto en la sutura se recomienda la colocación de drenajes con o sin ostomía de protección. Ante un defecto en la anastomosis mayor de un centímetro o más de un tercio de la circunferencia existen varias opciones, como la creación de ostomías con o sin reanastomosis o, más raramente, la exteriorización de ambos extremos intestinales a la piel<sup>3</sup>.

En otra parte, la incidencia de estenosis de la anastomosis oscila entre el 0 y el 30%, aunque el porcentaje de estenosis clínica varía entre un 4 y un 10%<sup>576-578</sup>. Este porcentaje parece ser tan amplio debido a las diferencias en la definición de estenosis de los distintos estudios. Clínicamente, una estenosis colorrectal es aquella que produce síntomas de

obstrucción intestinal parcial o completa, confirmada además por la imposibilidad de pasar un sigmoidoscopio (19 mm) o un proctoscopio (12 mm) a través de la anastomosis<sup>3,576-578</sup>. Los factores de riesgo para la aparición de una estenosis a nivel de la sutura colorrectal parecen ser la isquemia, la inflamación, la radioterapia, la fuga y la recidiva local<sup>3</sup>. La sutura mecánica colorrectal (no la ileocólica) se ha asociado con una mayor incidencia de estenosis respecto a la manual (8% vs. 2%) según la revisión de la Cochrane de Neutzling CB et al<sup>363</sup>. Además, también parecen ser factores predisponentes el sexo masculino, por tener una pelvis más estrecha, y la presencia de una ostomía de protección<sup>363</sup>.

El manejo de las estenosis de la anastomosis dependerá de su etiología y localización anatómica. Las estenosis benignas, tras su comprobación histológica, suelen resolverse con medidas conservadoras, tales como la dilatación con balón. Otras alternativas son la colocación de prótesis autoexpandibles o la resección transanal de la estenosis. En estos casos, la cirugía se reserva para aquellos pacientes con fracaso de las medidas conservadoras<sup>3</sup>.

Las estenosis malignas deben estudiarse con pruebas diagnósticas que incluyen determinación del CEA, pruebas de imagen y biopsia endoscópica de la zona. El hecho de tener una primera biopsia negativa no asegura la benignidad de la estenosis, y en aquellos pacientes donde existan dudas razonables de dicha benignidad hay que insistir en una segunda toma de biopsias, incluso tras la dilatación endoscópica<sup>579</sup>. En ausencia de enfermedad a distancia la actitud a seguir consiste en la resección de la recidiva local con reanastomosis si técnicamente es factible. En pacientes con metástasis a distancia o enfermedad local irresecable debe realizarse una ostomía proximal paliativa<sup>3</sup>.

Otra complicación relacionada con la anastomosis en la cirugía colorrectal es el desarrollo de fístulas. Esta complicación ocurre entre el 1% y el 10% de los casos<sup>580-582</sup>. Pueden desarrollarse entre la anastomosis y la piel, la vagina, el sistema urinario y el espacio presacro, siendo las rectourinarias (rectovesicales y rectouretrales) las menos frecuentes<sup>580-582</sup>. Los factores de riesgo para el desarrollo de una fístula incluyen la fuga y dehiscencia de la sutura, la anastomosis a menos de cinco centímetros del margen anal, la radioterapia preoperatoria, los tumores localmente avanzados, los abscesos, las anastomosis con doble línea de grapas y la inclusión inadvertida de la pared vaginal en la anastomosis durante su



realización<sup>581,583,584</sup>. El manejo de esta complicación depende de la región anatómica que comprometan y su gravedad, variando desde un manejo conservador, a la creación de una colostomía o a las reconstrucciones con colgajos<sup>3,581</sup>.

En los casos de fístulas colo o rectovaginales, el tratamiento conservador rara vez soluciona el problema, requiriendo como actitud inicial la confección de una colostomía para aislar la zona. La reparación de la fístula dependerá del tamaño: exéresis y reparación directa en las pequeñas y resección colorrectal y nueva anastomosis en las complejas<sup>3,581</sup>.

Los pacientes con fístulas colocutáneas pueden beneficiarse de una actitud conservadora en principio, ya que la mitad de las fístulas cerrarán espontáneamente en los primeros treinta días (rango de 10 a 180 días)<sup>585</sup>. Si la fístula persiste durante más de seis semanas o es de alto débito, raras veces se resuelven espontáneamente. En estos casos, el tratamiento definitivo debe demorarse entre tres y seis meses hasta la resolución completa del cuadro séptico y la recuperación nutricional<sup>3,581</sup>.

El manejo de las fístulas rectourinarias está menos estandarizado al ser las menos frecuentes. En principio, debe plantearse la realización de una colostomía y/o urostomía para aislar la fístula<sup>586</sup>. Posteriormente, debe plantearse la técnica de reconstrucción, según la complejidad<sup>586</sup>.

## I.12. IMPACTO DE LA COMORBILIDAD Y LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS EN EL PRONÓSTICO DEL CCR

### *I.12.1. Impacto de la comorbilidad en el pronóstico del CCR.*

La incidencia de CCR aumenta con la edad y a su vez, con ésta última, la incidencia de enfermedades crónicas<sup>587</sup>. Una gran proporción de pacientes con CCR tiene enfermedades concomitantes al diagnóstico, lo cual puede afectar a la toma de decisiones de tratamiento, y consecuentemente al pronóstico, siendo peor que en aquellos sin comorbilidades<sup>588-592</sup>. El tratamiento primario en muchos casos de CCR es la resección quirúrgica, que habitualmente se realiza en todos los pacientes independientemente de la edad y comorbilidad, siempre que el estado general, el estadio del tumor y la esperanza de vida del paciente lo permitan. El objetivo de la intervención generalmente es curativo, excepto en casos donde se observa una invasión regional y/o a distancia del tumor, cuya intención es paliativa, y se realiza para evitar complicaciones secundarias al avance del tumor. Es por esto que habitualmente la proporción de pacientes intervenidos no se ve afectada por la edad o la comorbilidad<sup>590,591</sup>. Sin embargo, el tratamiento adyuvante y neoadyuvante en los casos de CR en pacientes mayores de setenta años y/o con enfermedades concomitantes debe ser individualizado. La agresividad del tratamiento, junto con el aumento de la comorbilidad producen falta de adhesión, disminución de la efectividad y aumento de las complicaciones secundarias<sup>590,593</sup>.

Según el estudio publicado por Lemmens en 2005<sup>590</sup> el tabaquismo, las cardiopatías, la DM, el EPOC, la HTA y el hecho de haber padecido una neoplasia previa son factores independientes de mal pronóstico para el CCR, junto con la edad. La presencia de enfermedades concomitantes parece disminuir la tasa de supervivencia, siendo independiente del tipo de tratamiento<sup>587</sup>. Otros factores como el status socioeconómico y el deterioro cognitivo también juegan un papel importante en la efectividad y la seguridad del tratamiento oncológico, y por consiguiente en el pronóstico<sup>594</sup>.

Existen múltiples escalas que intentar medir la comorbilidad del paciente y establecer una relación con el pronóstico. Las más utilizadas en relación a las enfermedades oncológicas son la escala de riesgo ASA<sup>595</sup>, la escala *Adult Comorbidity Evaluation-27* (ACE-27)<sup>592</sup> y el índice de Charlson<sup>596,597</sup>. Estas escalas establecen una relación entre distintas enfermedades concomitantes y la probabilidad de supervivencia, estableciendo una puntuación a cada

enfermedad en función de su gravedad. Esto permite clasificar a los pacientes en distintos grupos de pronóstico, dependiendo del porcentaje de supervivencia <sup>335,591,592,595,596,598,599</sup>.

### ***1.12.2. Impacto de las complicaciones postoperatorias en el pronóstico del CCR.***

La cirugía es la única opción curativa en pacientes con CCR, a pesar de ser, en ocasiones, un tratamiento con una elevada morbilidad y mortalidad, especialmente en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades. En los últimos años los avances en la técnica quirúrgica y el manejo perioperatorio han reducido significativamente la mortalidad tras la cirugía, aunque la morbilidad continúa siendo elevada, sobre todo en pacientes añosos y cirugía de urgencias<sup>533,600</sup>. Las complicaciones postoperatorias, ya sean médicas o quirúrgicas, se asocian a una mayor estancia hospitalaria y una tasa mayor de reintervenciones<sup>601</sup>, con el consiguiente efecto negativo en la supervivencia a largo plazo<sup>414</sup>.

El impacto de las complicaciones postoperatorias en la supervivencia y el pronóstico oncológico en pacientes con CCR es un tema controvertido en la actualidad. Hasta el momento, las características histológicas y el estadiaje del tumor han sido los principales factores determinantes de la supervivencia y la tasa de recurrencia en el CCR<sup>10,155</sup>, pero autores como Khuri SF et al<sup>414</sup>, Law WL et al<sup>602</sup> y Mrak K et al<sup>603</sup> señalan que las complicaciones postoperatorias también pueden influir negativamente y de forma independiente sobre el pronóstico oncológico. Sin embargo, aún se desconoce el mecanismo de afectación de la complicación sobre la supervivencia y el aumento de recurrencia del tumor. Se ha postulado que el aumento de respuesta inflamatoria sistémica que se produce ante una complicación, sobre todo las de origen infeccioso<sup>604</sup>, puede estar implicado en el empeoramiento del pronóstico oncológico, aunque no existen estudios que demuestren este hecho<sup>414</sup>.

Una de las complicaciones postoperatorias más importantes y graves en la cirugía por CCR es la dehiscencia de la anastomosis<sup>567,568</sup> y su implicación en el pronóstico oncológico es controvertida en la actualidad<sup>602</sup>. En un estudio realizado en 2010 por Kube R et al<sup>605</sup> se observó que muchos de los pacientes con una dehiscencia de la anastomosis desarrollaron complicaciones cardiológicas, pulmonares, trombóticas, renales y disfunciones multiorgánicas, todo ello derivado probablemente de la activación del síndrome de respuesta sistémica<sup>605</sup>. Además, esta activación podría iniciar un proceso inmunológico que provoque la activación de citoquinas proinflamatorias y factores de crecimiento vascular, promoviendo el crecimiento y la diseminación del tumor<sup>603,605,606</sup>. Un estudio de Tsujimoto H et al<sup>607</sup> donde se valoró el impacto de las infecciones postoperatorias en la supervivencia en pacientes sometidos a cirugía colorrectal con intención curativa, relacionó las

dehiscencias de la anastomosis con un aumento de la recidiva local. Los autores relacionaron este hecho con la posibilidad de que existan células tumorales intraluminales residuales en las inmediaciones de la anastomosis que, como consecuencia de la dehiscencia, migren hacia el exterior, implantándose y provocando la recurrencia local<sup>571,607</sup>.

Sin embargo, es difícil establecer en qué grado las dehiscencias afectan al pronóstico. Hasta el momento, los resultados publicados son muy controvertidos, ya que no existe homogeneidad respecto a la definición ni clasificación de las dehiscencias, ni diferencias respecto a si se produjeron como consecuencia de cirugía por CC o CR<sup>603</sup>. Por otro lado las clasificaciones de complicaciones postoperatorias utilizadas no es similar, lo que no permite comparar resultados de los distintos estudios.

Las transfusiones en el perioperatorio son otro factor que puede afectar negativamente al pronóstico del CCR, habiéndose relacionado con una menor supervivencia y un aumento de la tasa de recurrencia en estos pacientes<sup>608,609</sup>. En una revisión de la Cochrane realizada en 2006 por Amato A et al<sup>610</sup> basado en 36 estudios e incluyendo a más de doce mil pacientes sometidos a cirugía curativa por CCR, se concluyó que las transfusiones perioperatorias se asocian con un aumento de la tasa de recurrencia de la enfermedad oncológica<sup>610</sup>. En relación a las posibles causas se ha sugerido que las transfusiones pueden tener un impacto sobre el sistema inmune, resultando en un incremento de la inmunosupresión, combinado con el efecto inmunosupresor del propio acto quirúrgico<sup>611,612</sup>. Basándonos en esta idea podríamos suponer que las transfusiones autólogas no producirán este efecto, puesto que implican menos inmunosupresión. Sin embargo, un artículo publicado por Busch OR et al<sup>613</sup> donde se compara el pronóstico del CCR en pacientes que recibieron transfusiones autologas y alogénicas, sugiere que la inmunosupresión secundaria a ésta no es la causa de un peor pronóstico, puesto que el impacto de las transfusiones sobre la supervivencia y la tasa de recurrencia fue similar en ambos grupos<sup>613</sup>. Por esto, se sugiere que la asociación entre las transfusiones perioperatorias y el pronóstico oncológico es el resultado de las circunstancias que llevan a la necesidad de transfusión (complicaciones intra o postoperatorias, comorbilidad del paciente), y no al hecho de transfundir en sí mismo<sup>609,613</sup>.

La necesidad de ingreso en una unidad de cuidados críticos (UCI) tiene también un efecto negativo en la supervivencia del paciente oncológico<sup>414,602,603</sup>. Un estudio publicado por Timmers et al en 2011<sup>614</sup> donde se evaluó la supervivencia en pacientes postoperados que habían estado ingresados en una UCI (con Clavien III/IV), relacionó la necesidad de

tratamiento intensivo, en especial de diálisis, de forma independiente con un peor pronóstico oncológico<sup>614</sup>.

En otra parte, y como ya se ha desarrollado anteriormente, la comorbilidad del paciente también tienen un impacto en el pronóstico<sup>597</sup>. Los pacientes con mayor comorbilidad generalmente son más susceptibles a cirugías complejas y descompensaciones de sus enfermedades de base. Por consiguiente, es más frecuente que aparezca una complicación secundaria a la cirugía o a la comorbilidad, y tengan un peor pronóstico oncológico<sup>603</sup>.

## **II. OBJETIVOS**

**1. Comprobar si se cumplen los estándares de calidad actuales en el tratamiento quirúrgico de los pacientes con cáncer colorrectal en nuestro Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, en base a los datos de morbilidad y mortalidad en el postoperatorio inmediato y a cifras de supervivencia global y libre de enfermedad.**

**2. Detectar que factores de comorbilidad del paciente han influido en los resultados a corto plazo (morbilidad y mortalidad del postoperatorio inmediato) y a largo plazo (supervivencia global y libre de enfermedad) de los pacientes intervenidos por cáncer colorrectal de nuestra serie.**

**3. Determinar que factores pronósticos postoperatorios (complicaciones postoperatorias) han influido en los resultados a corto plazo (morbilidad y mortalidad en el postoperatorio inmediato) y a largo plazo (supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad) de los pacientes intervenidos por cáncer colorrectal de nuestra serie.**

**4. Reconocer qué factores pronósticos preoperatorios (dependientes del paciente, de las características intrínsecas del tumor y del tratamiento neoadyuvante si ha sido necesario), postoperatorios (tratamiento adyuvante) y dependientes de la afectación extrahepática y de la recidiva de la enfermedad han influido sobre los resultados a largo plazo (supervivencia global y libre de enfermedad) de los pacientes intervenidos con cáncer colorrectal de nuestra serie.**



## **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **III.1. MATERIAL**

#### ***III.1.1. Población de estudio***

Se ha realizado un estudio retrospectivo a partir de una base de datos con 350 pacientes intervenidos quirúrgicamente de cualquier tipo de resección colorrectal con intención curativa (en total, **334** intervenciones) desde Enero de 2008 a Diciembre de 2012. Todos los pacientes habían sido diagnosticados de adenocarcinoma colorrectal confirmado histológicamente por colonoscopia, siendo considerados resecables en el momento de la decisión quirúrgica o bien ingresados procedentes de urgencias con diagnóstico presuntivo de neoplasia colorrectal.

Como punto de partida para la recogida de datos se asumió el momento de diagnóstico del cancer colorrectal, realizando desde 2008 un muestreo consecutivo para no introducir sesgos de selección muestral y evitar la selección de casos.

Ha sido necesaria la colaboración multidisciplinar, además del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, de los Servicios de Anatomía Patológica, Oncología, Gastroenterología, Radiodiagnóstico, Anestesiología y Bioquímica del Hospital Punta de Europa de Algeciras. También ha sido necesaria la colaboración del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla para la realización de los PET-TC y la colaboración del Servicio de Radiología Intervencionista del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga para la colocación de prótesis colónicas.

#### ***III.1.2. Ámbito geográfico***

El Hospital Punta de Europa de Algeciras es un centro hospitalario de segundo nivel que junto con el Hospital La Línea forman el Área Sanitaria Campo de Gibraltar, cubriendo una población aproximada de 350000 habitantes.

#### ***III.1.3. Duración del estudio***

Este estudio se inicia en mayo de 2013, finalizando en octubre de 2013, recogiendo los datos de pacientes desde enero de 2008 a diciembre de 2012 y su posterior seguimiento en consulta.

#### **III.1.4. Material humano**

Los pacientes fueron informados 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. Todos los pacientes están incluidos en el listado. Los datos referentes al paciente, así como las exploraciones complementarias, los aspectos relacionados con la técnica quirúrgica y el seguimiento posterior se incluyeron en un protocolo diseñado de forma retrospectiva y manteniendo la confidencialidad y la protección de los datos. El estudio se inició tras el consentimiento y la aprobación de la Junta Directiva del Área Sanitaria.

#### **III.1.5. Recogida de datos**

Se ha realizado una tabla de recogida de datos en soporte informático en la que se incluyen de forma retrospectiva, entre otras muchas variables, los números de historia clínica, los datos demográficos del paciente, los antecedentes personales, los datos clínicos y analíticos, las pruebas complementarias, la fecha y descripción de la intervención, los datos de la evolución peroperatoria, el tratamiento adyuvante y/o neoadyuvante empleado, los resultados anatomopatológicos y los datos de supervivencia.

## III.2. METODOLOGÍA

### III.2.1. Metodología clínica

Todos los casos fueron estudiados en Consultas Externas de Cirugía o por el Servicio de Gastroenterología. Posteriormente fueron analizados en el Comité de Tumores de nuestro hospital, que realiza una sesión multidisciplinar semanal con la participación de los Servicios de Radiología, Oncología, Anatomía Patológica, Medicina Nuclear, Gastroenterología, Ginecología y Cirugía.

Contando con la aprobación del Comité de Ética Asistencial de nuestro Área Sanitaria, en todo momento se ha mantenido el secreto profesional respecto a los datos de los pacientes siendo escrupulosamente cuidadosos en su manejo.

#### III.2.1.1. Metodología peroperatoria

##### III.2.1.1.1. Estudio preoperatorio

Tras descartar la existencia de contraindicación absoluta para la cirugía mayor el único criterio de selección ha sido la existencia de enfermedad operable.

Las técnicas de imagen utilizadas para el diagnóstico fueron la TC abdominopélvica, la TC torácica y la colonoscopia total.

La TC se realizó con un multidetector Toshiba Aquilion® de 64 coronas con sistema de adquisición helicoidal multicorte y detector matricial. La dosis de contraste fue de media 2ml/kg hasta un máximo de 120 ml (volumen total de las jeringas precargadas). La preparación consistió en el ayuno previo de 6-8 horas si la exploración fue programada. Se emplea un contraste de 320-350 mg/dl de yodo con un débito de inyección IV de 5 ml/seg. A veces se incluye una fase previa sin contraste para completar el estudio.

En pacientes con antecedentes de alergia o contraindicación al contraste yodado, o con esteatosis hepática severa, se realizó una TC sin contraste completándose el estudio con una RM abdominopélvica. Para ello se empleó una unidad 1.5 Tesla, MR-Signa Excite HD con gradientes de alto rendimiento y bobinas específicas General Electric®. La preparación del paciente consistió en ayuno previo de 4-6 horas. La exploración ocupa todo el volumen hepático, bazo y páncreas. Cada secuencia se realiza en apnea inspiratoria.

En aquellos casos con neoplasia de recto se realizó RM pélvica y/o ecoendoscopia rectal para estadificación local y valorar neoadyuvancia.

En los casos de recurrencia tumoral se indicó la realización de un PET o PET-TAC para descartar afectación metastásica a distancia. La cantidad de 2-18-F-fluoro-2-desoxiglucosa (FDG) administrada fue de 0.1-0.2 mCi/kg de peso. La preparación previa incluyó ayuno durante 6-8 horas e hidratación del paciente. A los 30 minutos tras la inyección de FDG se administró 0.25 mg/kg de furosemida IV para favorecer la eliminación urinaria fisiológica del radiofármaco y evitar errores en la interpretación de la imagen. No se administró contraste yodado intravenoso.

En los casos en los que la enfermedad estaba en recto medio-inferior (entre 0-11 cm del margen anal) y localmente avanzada (estadios II y III) se administró tratamiento neoadyuvante (RT y QT), con el objetivo de aumentar el control local. En pacientes con condición clínica aceptable (ECOG 0-1) se administraron dosis de 45-50 Gy (fracción de 180cGy) combinados con QT basada en fluoropirimidinas (capecitabina/ 5-FU). En pacientes con ECOG 2 se realizó una evaluación rigurosa de la dosis y los volúmenes de radiación. La delimitación de los volúmenes de radiación se basa en los hallazgos derivados del tacto rectal, la endoscopia, la ecoendoscopia, la TC y la RM. El intervalo recomendado entre el fin de la neoadyuvancia y la cirugía es de 4-8 semanas. Tras el tratamiento neoadyuvante el paciente es reevaluado en el comité de tumores para la planificación de la cirugía.

En los casos de enfermedad hepática concomitante considerada irreseccable o border-line por imposibilidad de obtener un margen de tejido sano con suficiente hígado residual, o en casos no óptimamente reseccables por concurrir factores de mal pronóstico, se administró QT neoadyuvante con el objetivo de lograr una reducción de la masa tumoral que hiciera posible una cirugía radical, reevaluando conjuntamente al paciente en el comité de tumores cada 3 meses. Salvo excepciones, si K-ras nativo (wild type-wt) se realizó tratamiento con FOLFOX/FOLFIRI + Cetuximab/Panitumumab; y si K-ras mutado, se administró FOLFOX/XELOX + Bevacizumab.

La respuesta radiológica a la QT se ha evaluado de acuerdo a los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) utilizados por Therasse et al<sup>615,616</sup> y Eisenhauer et al<sup>617</sup> y, desde 2012, según los criterios definidos por Chun et al<sup>618</sup>, que

comparan la respuesta morfológica con la patológica. Dicha respuesta se valoró mediante TC y/o RM y/o PET-TC en el comité oncológico semanal, cada 3-6 ciclos de tratamiento.

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado antes de la cirugía. En los pacientes con neoplasia de colon se indicó la hemicolectomía correspondiente y en los casos de neoplasia de recto, la resección anterior o la amputación abdominoperineal según los criterios descritos a continuación.

En pacientes con enfermedad de recto no subsidiaria de tratamiento neoadyuvante se realizó cirugía con radioquimioterapia adyuvante. La RT se administra en las dosis descritas anteriormente. La QT se basa en oxaliplatino +/- capecitabina o 5-FU.

A los pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas diagnosticadas en el preoperatorio o en el momento de la laparotomía<sup>473,498</sup> se les planteó cirugía secuencial CCR/MHCCR, cirugía combinada CCR/NHCCR o cirugía secuencial inversa MHCCR/CCR.

El diagnóstico preoperatorio o intraoperatorio de enfermedad diseminada intraabdominal (carcinomatosis peritoneal, implantes en mesenterio, etc.) obligó a la realización de la resección tumoral segmentaria (si era factible) con anastomosis o colostomía. En los casos de enfermedad hepática localmente avanzada intraabdominal (afectación diafragmática, adenopatías del hilio hepático, etc.) se realizó la resección hepática siempre y cuando la intención fuese obtener una resección R0. En los casos de enfermedad extraabdominal (principalmente metástasis pulmonares) la resección se practicó a los 2-3 meses tras la cirugía del tumor primario con QT adyuvante opcional, a criterio de Oncología. En el caso de MHCCR concomitante con metástasis pulmonares, ambas resecables, la resección de las segundas se realizó a los 2-3 meses de las primeras, tras 2-3 ciclos de QT a criterio de Oncología.

En pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico, se añade a su pauta de QT cetuximab o panitumumab si K-ras nativo (wild type-wt) y bevacizumab si K-ras mutado.

#### *III.2.1.1.2. Preparación preoperatoria*

Los pacientes que ingresaron de forma programada para la resección colorrectal fueron optimizados para la cirugía, con el aporte nutricional y de soporte necesario. Recibieron preparación mecánica oral (dieta líquida y fosfato de sodio 1 sobre cada 12 horas, 16 horas

antes de la cirugía) y enemas en neoplasias de recto con sospecha de obstrucción o intolerancia a la preparación oral. A todos los pacientes se les realizó profilaxis tromboembólica con enoxaparina y medias de compresión. Por último, recibieron profilaxis antibiótica según protocolo hospitalario, con cefoxitina 2g IV 20 minutos antes del acto quirúrgico o clindamicina 600mg y gentamicina 240mg en pacientes alérgicos a betalactámicos.

En los pacientes procedentes de urgencias con diagnóstico de obstrucción o perforación intestinal por neoplasia de colon o recto se realizó la profilaxis antibiótica descrita anteriormente.

#### *III.2.1.1.3. Técnica quirúrgica*

La técnica varía dependiendo del abordaje, convencional o laparoscópico.

##### *III.2.1.1.3.1. Abordaje convencional*

Para acceder a la cavidad abdominal la incisión varía dependiendo de la anatomía del paciente, la localización del tumor y los antecedentes quirúrgicos. La más utilizada fue la laparotomía media con ampliación supra y/o infraumbilical. En caso de tumores localizados en ángulo hepático o esplénico, colon transverso o izquierdo se prefirió la ampliación supraumbilical. En caso de tumores de colon derecho, sigma o recto se optó por la infraumbilical. En casos de cirugía combinada con MHCCR se realizó incisión subcostal o en "J" de Makuuchi. Tras acceder se revisó la cavidad abdominal en busca del tumor colorrectal y descartar enfermedad metastásica no diagnosticada previamente. Una vez localizado el tumor, se procede a la resección con márgenes libres incluyendo mesocolon o mesorrecto según corresponda. En caso de lesiones sincrónicas se realizó una colectomía subtotal. La reconstrucción del tránsito fue la norma en nuestros pacientes, dejando la realización de ostomías para aquellos con muy mala situación clínica, intervenidos de urgencia y/o estadios avanzados.

##### *III.2.1.1.3.2. Abordaje laparoscópico*

La introducción del neumoperitoneo se realizó con aguja de Veress en HCl o supraumbilical según criterio del cirujano, o con trócar de Hasson en pacientes con intervenciones abdominales previas. Se introducen cuatro trócares y un quinto auxiliar en

casos de difícil manejo según la localización del tumor. La técnica quirúrgica es similar a la descrita en el abordaje convencional y la extracción de la pieza quirúrgica fue a través de una incisión protegida en hipocondrios o Pfunnestiel, dependiendo de la localización. En casos de cirugía combinada con MHCCR se combinó el abordaje laparoscópico con una incisión en "J" de Makuuchi o subcostal derecha ampliada.

#### *III.2.1.1.4. Técnica anestésica*

Todos los pacientes se evaluaron por el equipo anestésico en la consulta de preanestesia. El objetivo fundamental de la valoración preoperatoria es obtener información respecto a datos médicos del paciente y formular una evaluación del riesgo intraoperatorio, en nuestro caso a través de la clasificación ASA (anexo X). Asimismo, durante esta valoración preoperatoria se explicó al paciente la técnica anestésica con sus posibles complicaciones. En todos los casos se llevó a cabo anamnesis y exploración física así como la realización de analítica sanguínea completa, ECG y radiografía de tórax, necesitando valoración o pruebas complementarias adicionales en función de la comorbilidad del paciente. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para el procedimiento anestésico.

Los pacientes permanecieron en ayunas 8 horas antes de la intervención quirúrgica. La anestesia fue general en todos los casos, realizándose la técnica anestésica según criterio del anesthesiólogo responsable. La colocación de catéter epidural, canalización arterial radial y de vía venosa central se realizó a criterio del anesthesiólogo y según las necesidades del paciente, tiempo y envergadura de la cirugía. La administración de derivados hemáticos y/o drogas vasoactivas se realizó en función del mantenimiento hemodinámico del paciente así como de los resultados de las analíticas seriadas realizadas durante la intervención.

Tras la intervención quirúrgica los pacientes ingresaron en Sala de Despertar o Cuidados Intensivos según criterio anestésico. En el postoperatorio inmediato se controló la estabilidad hemodinámica del paciente, así como la dinámica respiratoria y valoración y tratamiento del dolor postoperatorio a través de la administración de fármacos vía epidural o sistémica.



#### *III.2.1.1.5. Seguimiento postoperatorio*

Tras recibir el alta hospitalaria, todos los pacientes se derivaron al servicio de Oncología para valoración de tratamiento adyuvante. Salvo excepciones los regímenes administrados en adyuvancia estuvieron basados en oxaliplatino: FOLFOX o XELOX.

En los casos de neoplasia de recto sin tratamiento neoadyuvante, y según la cirugía y las características del paciente y del tumor, se aplicó RT adyuvante en dosis de 45-50 Gy (fracción de 180 mGy).

Con la finalidad de detectar lo más precozmente posible la recidiva tumoral se realizan revisiones de forma paralela y coordinada por los servicios de Cirugía y Oncología. En todos los pacientes se realiza un seguimiento al mes y a los tres meses tras la cirugía, cada 3-6 meses durante los tres primeros años y posteriormente un control anual de forma indefinida. Estos controles incluyen anamnesis y exploración física, controles analíticos (pruebas de función hepática y renal, valores de CEA y CA 19.9), y pruebas de imagen torácica y abdominal (TC toracoabdominopélvica alternada con una ecografía simple y una radiografía de tórax). Adicionalmente, cada 1 ó 2 años se realizan controles endoscópicos del colon.

Todos los pacientes en los que se detectó una recidiva o enfermedad avanzada desde el diagnóstico fueron candidatos a la determinación de *k-ras* en el Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga.

Los casos de recidiva locorregional tratable se evaluaron en el comité multidisciplinar. Tras el estudio de extensión mediante TC toracoabdominopélvico, RM abdominopélvica y/o PET-TC se valoró cirugía de rescate, siempre que fuera factible. Los pacientes con aparición de recidiva sistémica o enfermedad metastásica hepática fueron evaluados para establecer la estrategia terapéutica tras estudio de extensión con TC, RM y/o PET-TC. En aquellos con progresión o recidiva pulmonar la reseabilidad se discutió con el servicio de Cirugía Torácica del Hospital de Referencia (Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz u Hospital Virgen del Rocío, Sevilla).

#### **III.2.2. Metodología estadística**

##### *III.2.2.1. Parámetros analizados. Codificación de datos*

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 171 variables. Se realizó una ficha en soporte informático en la que se recogieron datos básicos del paciente, datos clínicos y analíticos que posteriormente evaluaremos y que se encuentran reunidas bajo 12 apartados fundamentales:

1. DATOS DE FILIACIÓN
2. DATOS DEL INGRESO
3. ANTECEDENTES DEL PACIENTE
  - a. Antecedentes personales
  - b. Tratamiento actual
  - c. Antecedentes familiares
4. DATOS PREOPERATORIOS
  - a. Sintomatología
  - b. Examen analítico preoperatorio
5. SCREENING
6. PRUEBAS DE IMAGEN DIAGNÓSTICAS
7. INGRESO PREOPERATORIO
8. INTRAOPERATORIO
9. POSTOPERATORIO
10. SEGUIMIENTO
11. TRATAMIENTO ONCOLÓGICO
12. ANATOMÍA PATOLÓGICA

Para facilitar el manejo práctico de la ficha de recogida de datos se crearon dos tipos de soportes, papel e informático (Base de Datos Microsoft® Office Excel 2007 para Windows XP® número ID del producto 89388-707-1528066-65043).

### *III.2.2.2. Protocolo estadístico*

La recogida de datos ha sido metódica y exhaustiva, constituyendo una ficha de recogida de datos que se expone a continuación. Esta ficha tabula todas las variables que se van a estudiar, según los parámetros recogidos en los distintos tipos de celdas. Las 171 variables del estudio se distribuyeron de la siguiente manera:

### 1. DATOS DE FILIACIÓN

- NHC: Número de Historia Clínica
- Sexo
  - Hombre: 1
  - Mujer: 0
- Fecha de nacimiento (DD/MM/AAAA)
- Edad al diagnóstico (años hasta la fecha de la intervención)
- Peso (Kg)
- Talla (m)
- IMC(Peso/talla<sup>2</sup>)

### 2. DATOS DEL INGRESO

- Fecha de ingreso (DD/MM/AAAA)
- Fecha de alta (DD/MM/AAAA)

### 3. ANTECEDENTES DEL PACIENTE

#### a. Antecedentes personales

- RAM (1/0): Alergia medicamentosa conocida
- Tabaquismo (1/0): Antecedente de tabaquismo actual o pasado.
- Enolismo (1/0): Antecedente de enolismo en la actualidad o pasado
- DM1 (1/0): Presencia de DM1 en tratamiento con insulino terapia, habiendo pasado el periodo de " luna de miel".
  - DM2 (1/0): : Paciente con insulina o ADOs sin (no incluye los tratados con dieta)
  - HTA (1/0): Paciente con HTA conocida en la historia clínica y en tratamiento con antihipertensivos (no incluidas aquellas tratadas con dieta)

- Dislipemia (1/0): Paciente con antecedente de dislipemia en la historia clínica tratada con hipolipemiantes.
- Enfermedad respiratoria crónica (1/0): Antecedente de trastorno respiratorio crónico en la historia clínica
- Enfermedad cardíaca (1/0): Antecedentes de disnea de esfuerzo y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente con el tratamiento con diuréticos o vasodilatadores, IAM.
- Enfermedad renal crónica (1/0): Evidencia en la historia clínica, exploración física o exploraciones complementarias de cualquier trastorno renal crónico.
- Enfermedad cerebrovascular (1/0): Pacientes con accidente vascular cerebral y/o secuelas o accidente isquémico transitorio.
- Enfermedad arterial periférica (1/0): Incluye claudicación intermitente, intervenidos de by-pass periférico, isquemia arterial aguda y pacientes con aneurisma de aorta (torácico o abdominal) de más de 6 cm de diámetro.
- Hipertiroidismo (1/0): Pacientes con antecedentes de hipertiroidismo recogido en la historia clínica y tratados con antitiroideos.
- Hipotiroidismo (1/0): Pacientes con hipotiroidismo clínico recogido en la historia clínica y tratados con hormonas tiroideas.
- Menopausia (1/0): Pacientes peri o postmenopáusicas.
- Patología gástrica (1/0): Antecedentes de patología gástrica no neoplásica recogida en la historia clínica
- Enfermedad inflamatoria intestinal (1/0): Antecedente de enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn, Colitis ulcerosa, Colitis indeterminada, síndrome de colon irritable)
- Hepatopatía (1/0): Antecedente de hepatopatía no vírica en la historia clínica
- Hipertensión portal (1/0): Presencia en la historia de HTP.
- VHB (1/0): Hepatitis B con hepatopatía
- VHC (1/0): Hepatitis C con hepatopatía
- VIH (1/0): Portadores de VIH con tratamiento antirretroviral (excluyendo fase inicial de la enfermedad)

- Otras (1/0): Enfermedad recogida dentro de los antecedentes personales no citada de forma individual

- IQ abdominal previa (1/0): Antecedente de intervención quirúrgica abdominal recogida en la historia clínica por cualquier causa (benigna y/o maligna).

- Antecedente de colecistectomía

- Antecedentes personales oncológicos

- Localización del tumor previo

- Mama

- Endometrio

- CCR

- Riñón

- Vejiga

- Próstata

- Estómago

- Laringe

- Piel no melanoma

- Pulmón

- Ocular

- Sarcoma

- Seminoma

- Riesgo ASA (Anexo X)

- 2. ASA 2

- 3. ASA 3

- 4. ASA 4

- Índice de Charlson (número sin añadir comorbilidad por edad) (Anexo XI)

b. Tratamiento actual

- Insulina (1/0)

- ADO (Antidiabéticos Orales) (1/0)

- Anticoagulantes (1/0)

- Antiagregantes (1/0)

- AINEs (1/0)
- Corticoides (1/0)
- Inmunosupresores (1/0)

c. Antecedentes familiares

- Cáncer mama (1/0)
- Cáncer colon (1/0)
- Cáncer de origen digestivo (1/0)

4. DATOS PREOPERATORIOS

a. Sintomatología

- Fecha de la primera visita (DD/MM/AAAA)
- Dolor abdominal (1/0)
- Síndrome constitucional (1/0)
- HDA (Hemorragia Digestiva Alta) (1/0)
- HDB (Hemorragia Digestiva Baja) (1/0)
- Vómitos (1/0)
- Estreñimiento (1/0)
- Diarrea (1/0)
- Obstrucción (1/0)
- Perforación (1/0)

b. Examen analítico preoperatorio

- Hemoglobina
- Linfocitos
- INR
- Creatinina
- Proteínas totales

5. SCREENING

- CEA preoperatorio

- CA 19.9

## 6. PRUEBAS DE IMAGEN DIAGNÓSTICAS

### a. TC

- ✓ Fecha TC (DD/MM/AAAA)
- ✓ Localización del tumor en TC
  1. Colon derecho
  2. Colon transverso
  3. Colon izquierdo
  4. Sigma
  5. Recto superior
  6. Recto medio
  7. Recto inferior
- ✓ Invasión de estructuras adyacentes (1/0)
- ✓ Metástasis hepáticas (1/0)
- ✓ TNM
- ✓ Estadio según la clasificación de la AJCC/UICC<sup>129</sup>

### b. RM abdominal

- Si/No (1/0)
- Fecha (DD/MM/AAAA)
- ✓ Localización del tumor en RM
  1. Colon derecho
  2. Colon transverso
  3. Colon izquierdo
  4. Sigma
  5. Recto superior
  6. Recto medio
  7. Recto inferior
- Invasión de estructuras adyacentes (1/0)
- Metástasis hepáticas (1/0)

- TNM
- Estadio según la clasificación de la AJCC/UICC<sup>129</sup>

c. Colonoscopia

- Fecha (DD/MM/AAAA)
- Pólipo irresecable (1/0)
- Número de pólipos resecados
- AP pólipo resecado
- Positiva para malignidad: 1
- Negativa: 0
- ✓ Localización del tumor en la colonoscopia
- 1. Colon derecho
- 2. Colon transverso
- 3. Colon izquierdo
- 4. Sigma
- 5. Recto superior
- 6. Recto medio
- 7. Recto inferior
- Distancia a margen anal
- Exploración completa
- Si: 1
- No: 0

d. RM pélvica

- Si/No (1/0)
- Fecha (DD/MM/AAAA)
- ✓ Localización del tumor en la RM pélvica
- 5. Recto superior
- 6. Recto medio
- 7. Recto inferior
- Distancia a margen anal
- TNM



- Estadio según la clasificación de la AJCC/UICC<sup>129</sup>

e. Ecografía endorrectal

- Si/No (1/0)
- Fecha (DD/MM/AAAA)
- Localización del tumor en la RM pélvica

5. Recto superior

6. Recto medio

7. Recto inferior

- TNM
- Estadio según la clasificación de la AJCC/UICC<sup>129</sup>

f. TC tórax

- Fecha (DD/MM/AAAA)
- Enfermedad a distancia
- Si: 1
- No: 0

g. PET-TC

- Fecha (DD/MM/AAAA)
- Enfermedad a distancia
- Si: 1
- No: 0

## 7. INGRESO PREOPERATORIO

- Profilaxis tromboembólica
- Profilaxis antibiótica
- Transfusión intraoperatoria

## 8. INTRAOPERATORIO

- Fecha Intervención (DD/MM/AAAA)
- Programada / Urgente (1/0)

- Tipo de resección quirúrgica
  1. Hemicolectomía derecha
  2. Hemicolectomía izquierda
  3. Sigmoidectomía
  4. Resección anterior de recto
  5. Amputación abdominoperineal
- Anastomosis (1/0)
- Colostomía (1/0)
- Ileostomía (1/0)
- Enfermedad diseminada (1/0)
- LOEs hepáticas (1/0)
- Invasión de estructuras adyacentes (1/0)
- Abordaje
  - Laparoscópico : 1
  - Convencional: 0
- Tiempo operatorio (minutos)

## 9. POSTOPERATORIO

- Días de inicio de tolerancia oral
- Íleo postoperatorio (1/0)
- Transfusión postoperatoria (1/0)
- Clavien-Dindo (Anexo XII)
- Estancia postoperatoria (días)
- Reintervención quirúrgica (1/0)
- Mortalidad postoperatoria: Se define como aquella que ocurre en menos de 30 días tras la cirugía (1/0)
- Ingreso en UCI (1/0)
- Fecha éxitus

## 10. SEGUIMIENTO

- CEA <3 meses postoperatorios

- Valor aumento CEA
- Recidiva local (1/0)
- Fecha recidiva local (DD/MM/AAAA)
- Metástasis hepáticas (1/0)
- Fecha diagnóstico metástasis hepáticas (DD/MM/AAAA)
- Enfermedad sistémica
- Localización enfermedad sistémica
- 1. Peritoneo
- 2. Ovario
- 3. Hueso
- 4. Cerebro
- 5. Ganglionar
- 6. Pulmón
- Fecha diagnóstico enfermedad sistémica (DD/MM/AAAA)
- Meses desde intervención a recidiva (meses)
- Fecha resección metástasis hepáticas o recidiva (DD/MM/AAAA)
- Fecha última consulta (DD/MM/AAAA)
- Supervivencia (1/0)
- Paciente libre de enfermedad (1/0)
- Fecha libre de enfermedad (DD/MM/AAAA)

#### 11. TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

- Radioterapia neoadyuvante tumor primario (1/0)
- Quimioterapia neoadyuvante tumor primario (1/0)
- Capecitabina (1/0)
- 5-Fluorouracilo/ ácido folínico (1/0)
- Oxaliplatino (1/0)
- Irinotecan (1/0)
- Otros (Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab) (1/0)
- Número de ciclos
- Radioterapia adyuvante (1/0)

- Quimioterapia adyuvante primario (1/0)
- Número ciclos
- Capecitabina (1/0)
- 5-Fluorouracilo/ ácido folínico (1/0)
- Oxaliplatino (1/0)
- Irinotecan (1/0)
- Otros (Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab) (1/0)
- Quimioterapia neoadyuvante metástasis hepáticas
- 5-Fluorouracilo/ ácido folínico (1/0)
- Oxaliplatino (1/0)
- Irinotecan (1/0)
- Otros (Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab) (1/0)
- Radioterapia recidiva (1/0)
- Dosis
- QT recidiva (1/0)
- Número de ciclos
- 5-Fluorouracilo/ ácido folínico (1/0)
- Oxaliplatino (1/0)
- Irinotecan (1/0)
- Otros (Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab) (1/0)

## 12. ANATOMÍA PATOLÓGICA

- TNM
  - Estadio según la clasificación de la AJCC/UICC<sup>129</sup>
  - Número de ganglios linfáticos resecados
  - Número de ganglios linfáticos metastásicos
  - Escisión de mesorrecto
  - Localización de tumor
1. Colon derecho
  2. Colon transversal
  3. Colon izquierdo

4. Sigma
5. Recto
  - Grado de diferenciación tumoral (ver ANEXO 4)
0. Grado X
  1. Grado 1
  2. Grado 2
  3. Grado 3
- Grado de diferenciación tumoral según AJCC/UICC<sup>129</sup>
  0. No se puede definir el grado
    1. Bajo grado (Bien o moderadamente diferenciado)
    2. Alto grado (Pobremente diferenciado o indiferenciado)
      - Necrosis tumoral (1/0)
      - Fibrosis tumoral (1/0)
      - Invasión vascular (1/0)
      - Invasión perineural (1/0)
      - Margen circunferencial rectal afectado (1/0)
      - K-ras mutado (1/0)
      - Patrón convencional (1/0)
      - Patrón anillo de sello (1/0)
      - Patrón mucinoso (1/0)
      - Patrón micropapilar (1/0)
      - Regresión tumoral (ver ANEXO 5)
  1. Grado 1 (Respuesta completa)
  2. Grado 2 (Algunas células neoplásicas o glándulas aisladas residuales)
  3. Grado 3 (Predominio de fibrosis sobre tumor)
  4. Grado 4 (Predominio de tumor sobre fibrosis)
  5. Grado 5 (Tumor sin cambios)
    - Regresión tumoral ( tres grados)
0. Grado 0 (respuesta completa)
  1. Grado 1 (Respuesta moderada)
  2. Grado 2 (Respuesta mínima)

### 3. Grado 3 (Tumor residual extenso)

#### *III.2.2.3. Programa estadístico*

Todos los resultados se han registrado en una ficha personal e introducidos en una base de datos creada por el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS®) versión 15.0 para Windows XP®.

#### *III.2.2.4. Estudio estadístico*

Los resultados se han analizado estadísticamente para estudiar la significación de todos y cada uno de los datos obtenidos y realizar conclusiones con alto grado de fiabilidad. Asimismo, durante el proceso de recogida de datos se ha empleado una cuidadosa técnica metodológica para reducir al mínimo los posibles errores, que pueden influir alterando el grado de confianza de los resultados.

Una vez introducidos los parámetros en la base de datos, los resultados se analizan de forma que en primer lugar se constituya el estudio estadístico descriptivo y posteriormente como variables independientes, para así obtener el estudio estadístico inferencial, utilizando el correspondiente test de correlación según la naturaleza, cualitativa o cuantitativa, de cada variable<sup>619</sup>.

Se ha asumido un nivel de significación  $\alpha$  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<sup>619</sup> porque conjuga los riesgos antagónicos alfa y beta. Consideramos los valores de probabilidad " $p$ ", para pruebas de dos colas, como estadísticamente significativos según un  $p$  valor  $p < 0.05$ .

Hemos calculado el tamaño muestral necesario para probar nuestras hipótesis de trabajo, admitiendo un riesgo  $\alpha$  del 0.05 y un riesgo  $\beta$  del 0.10, tanto para los test de comparación de medias como de proporciones, rebasando nuestra casuística el número requerido<sup>619</sup>.

La redacción y confección de la presente tesis se ha realizado siguiendo las recomendaciones del Consejo de Editores de Biología<sup>620</sup>.

#### III.2.2.4.1 Estadística descriptiva: síntesis de datos y presentación

Dentro de la estadística básica hemos procedido en primer lugar a la descripción de las variables, diferenciando cualitativas de cuantitativas<sup>619</sup>.

##### *III.2.2.4.1.1. Variables cuantitativas*

Respecto a las variables cuantitativas se ha obtenido una descripción de todas ellas mediante de cálculo de la **media 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%<sup>619</sup>. 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<sup>619</sup>. 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**].

##### *III.2.2.4.1.2. Variables cualitativas*

Para las variables cualitativas, se han calculado sus valores absolutos de frecuencia, así como sus porcentajes<sup>619</sup>.

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<sup>619</sup>.

#### III.2.2.4.2. Estadística inferencial: test de contraste de hipótesis

En cuanto a la estadística inferencial, para la comparación entre variables cuantitativas con una distribución normal se han utilizado, en función de si la comparación era de dos o más medias, el Test t de Student-Fisher y análisis de la varianza (ANOVA) respectivamente, y en aquellas con distribución no normal las pruebas U de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis respectivamente, como pruebas no paramétricas<sup>619</sup>.

Respecto a las variables cualitativas las comparaciones han sido establecidas mediante la utilización del Test de Chi-Cuadrado<sup>619</sup>.

### III.2.2.4.2.1. Técnicas univariantes

#### III.2.2.4.2.1.1. Variables cuantitativas

##### 1. Test paramétricos (Distribución Normal)

###### a. *Test t de Student-Fisher para muestras independientes (no apareadas):*

Comparación de dos medias

###### b. *Análisis de la varianza (ANOVA):*

Comparación de más de dos medias (*Test Fisher y Scheffe*)

##### 2. Test no paramétricos (distribución no Normal):

###### a. *Test U de Mann-Whitney*

###### b. *Test de Kruskal-Wallis*

#### III.2.2.4.2.1.2. Variables cualitativas

###### a. *Test Chi-Cuadrado*

###### b. *Test F de Fisher*

###### c. *Tablas de contingencia (análisis de correspondencias)*

### III.2.2.4.2.2. Técnicas Multivariantes

#### *Regresión de Cox (Comparación de Supervivencias)*

Todas las variables con  $p < 0.001$  en el análisis univariante, fueron incluidas en el análisis multivariante. Se realizaron dos análisis multivariantes correspondientes a los factores pronósticos tanto de supervivencia actual como de supervivencia libre de enfermedad, seleccionando la razón de riesgo de cada categoría (*Hazard ratio [HR]*), su IC del 95% y su valor  $p$  ( $p < 0.05$ ).

Finalmente, hay que realizar una serie de puntualizaciones sobre el estudio estadístico.

Primero, debido a que en ocasiones los intervalos en variables cuantitativas agrupaban muy poca cantidad de casos, determinadas variables han sido transformadas en cualitativas,



siguiendo a Kirby<sup>619</sup>, formando intervalos, favoreciendo así la comparación con otras variables mediante el test de Chi Cuadrado<sup>619</sup>.

Segundo, se debe resaltar la importancia de tener en consideración una puntualización estadística dado que, como se puede apreciar en la relación de pacientes incluidos en el estudio, todos los datos de las historias no siempre estaban completos, sobre todo aquellos pacientes estudiados o con tratamiento oncológico en otro centro hospitalario. Por este motivo algunos aspectos no se han estudiado sobre la totalidad de los pacientes, sino sólo sobre aquellos en los que constaban los datos<sup>619</sup>.

#### III.2.2.4.3. Curvas de supervivencia o de Kaplan-Meier

El análisis de Kaplan-Meier<sup>621</sup> es uno de los métodos de análisis de supervivencia más empleados, donde se presentan proporciones de pacientes vivos (enfermos o no) y fallecidos durante un tiempo determinado. Cuando se analiza el efecto de un tratamiento o padecimiento en relación con el tiempo, generalmente de tienen diseños de antes/después, o de algunos puntos en el tiempo (1, 3 y 5 años después)<sup>621</sup>.

Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier son instrumentos muy útiles para el análisis del comportamiento temporal del tratamiento en estudio. Una vez se tiene la tabla de vida con los intervalos, es fácil obtener la curva mediante los valores de la columna intervalo para el eje de las x, y los valores de supervivencia para el eje de las y<sup>621</sup>.

Es posible calcular el significado estadístico de la supervivencia y el método más común es el de logaritmo/rango. Con este método pueden observarse las diferencias entre la supervivencia de un tratamiento respecto a un valor fijo, o entre dos o más tratamientos en un determinado periodo<sup>621</sup>. La fórmula para calcularlo es compleja e implica álgebra matricial<sup>622</sup>, no obstante, casi todos los paquetes estadísticos (incluido el que manejamos en la presente Tesis Doctoral, Statistical Package for the Social Sciences® - SPSS® versión 15.0 para Windows XP®) incluyen esta función.

### **III.2.3. Metodología informática**

#### *III.2.3.1. Hardware*

Para todos los trabajos informáticos se ha empleado un ordenador personal Hewlett-Packard Company AMD® A6-4400M APU con Radeon® HD Graphics 2.70 GHz, 6GB de RAM.

#### *III.2.3.2. Software*

##### III.2.3.2.1. Texto

La transcripción del presente trabajo se ha realizado mediante el programa de tratamiento de textos Microsoft® Office Word 2007 para Windows XP®, número ID de producto: 89388-707-1528066-65043, y Microsoft® Office Word 2003 para Windows XP® número ID de producto: 73961-640-7472555-57368.

##### III.2.3.2.2. Estadística

El trabajo ha sido realizado con el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS®) versión 15.0 para Windows XP®.

##### III.2.3.2.3. Gráficos

Para su confección se ha utilizado el programa de representación gráfica y estadístico Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS®) versión 15.0 para Windows XP® y la base de datos Microsoft® Office Excel 2003 para Windows XP® número ID del producto: 73961-640-7472555-57368 y Microsoft® Office Excel 2007 para XP® número ID del producto: 89388-707-1528066-65043.

## **IV. RESULTADOS**

## IV.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

## IV.1.1. Factores pronósticos preoperatorios. Factores dependientes del paciente y comorbilidad.

	Casos, n (Me± RI)	Casos, n (%)
<b>Factores dependientes del paciente</b>		
Edad (años)	338 (67,5±11,7)*	
Sexo (n=338)		
Hombre		185 (54,7%)
Mujer		153 (45,3%)
IMC (Índice de Masa Corporal)	190 (27,4 ±4,66)	
<b>Factores relacionados con la comorbilidad (I)</b>		
Tabaquismo (n=333)		
Sí		147 (44,1%)
No		186 (55,9%)
Enolismo (n=333)		
Sí		49 (14,7%)
No		284 (85,3%)
Diabetes Mellitus (n=333)		
Sí		89 (26,7%)
No		244 (73,3%)
Hipertensión Arterial (n=333)		
Sí		158 (47,4%)
No		175 (52,6%)
Dislipemia (n=333)		
Sí		78 (23,4%)
No		255 (76,6%)
EPOC (n=333)		
Sí		51 (15,3%)
No		282 (84,7%)
Enfermedad cardiovascular (n=333)		
Sí		92 (27,6%)
No		241 (72,4%)
Patología tiroidea (n=333)		
Hipertiroidismo		1 (0,3%)
Hipotiroidismo		17 (5,1%)
Antecedentes de úlcera gástrica (n=333)		
Sí		27 (8,1%)
No		306 (91,9%)
Enfermedad inflamatoria intestinal (n=333)		
Sí		3 (0,9%)
No		330 (99,1%)
Hepatopatía (n=333)		
Sí		16 (4,8%)
No		317 (95,2%)

\* 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].

	Casos, n (Me± RI)	Casos, n (%)
<b>Factores relacionados con la comorbilidad (II)</b>		
<b>Menopausia (n=152)</b>		
Sí		145 (95,4%)
No		7 (4,6%)
<b>Antecedente de cirugía abdominal previa (n=333)</b>		
Sí		117 (35,1%)
No		216 (64,9%)
<b>Antecedente de colecistectomía (n=333)</b>		
Sí		27 (8,1%)
No		306 (91,9%)
<b>Antecedente oncológico (n=333)</b>		
Sí		39 (11,7%)
No		294 (88,3%)
<b>Localización del tumor (n=333)</b>		
Riñón		6 (1,8%)
Próstata		6 (1,8%)
Colorrectal		4 (1,2%)
Vejiga		4 (1,2%)
Mama		3 (0,9%)
Endometrio		2 (0,6%)
Pulmón		2 (0,6%)
Estómago		1 (0,3%)
Mama y vejiga		1 (0,3%)
Endometrio y colorrectal		1 (0,3%)
Otros		9 (2,7%)
<b>Riesgo ASA (n=325)</b>		
ASA 1		0 (0%)
ASA 2		201 (61,8%)
ASA 3		103 (31,7%)
ASA 4		21 (6,5%)
<b>Clasificación de Charlson (n=336)</b>		
Ausencia de comorbilidad		0 (0%)
Comorbilidad baja		211 (62,8%)
Comorbilidad alta		125 (37,2%)
<b>Tratamiento del paciente en la actualidad (n=333)</b>		
Insulina		39 (11,7%)
Antidiabéticos orales		46 (13,8%)
Anticoagulantes		26 (7,8%)
Antiagregantes		57 (17,1%)
AINEs		28 (8,4%)
<b>Antecedentes familiares oncológicos (n=321)</b>		
Cáncer de mama		17 (5,3%)
Cáncer de colon		29 (9%)
Cáncer digestivo (excepto colon)		17 (5,3%)

En relación a los factores dependientes del paciente y respecto a la distribución por edades y sexo, en nuestra serie (n=338) la edad media fue de  $67,5 \pm 11,7$  años, el grupo de hombres representó un 54,7% (185/338) de los pacientes y el de mujeres un 45,3% (153/338) de los pacientes. El índice de masa corporal (IMC) fue calculado en 190 pacientes, siendo de  $27,4 \pm 4,66$  de media.

Los factores relacionados con la comorbilidad fueron analizados en 333 pacientes. En relación a los hábitos tóxicos, un 44,1% (147/333) de los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo y un 14,7% (49/333) de enolismo.

Se estudiaron los antecedentes personales de los pacientes en relación a las enfermedades concomitantes, encontrando que el 26,7% (89/333) tenían antecedentes de diabetes mellitus; el 47,4% (158/333) presentaban hipertensión arterial; el 23,4% (78/333) sufría alguna dislipemia; el 15,3% (51/333) eran EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica); el 27,6% (92/333) tenía alguna enfermedad cardiovascular; y dentro de la patología tiroidea, el 5,2% (17/333) presentaba hipotiroidismo y el 0,3% (1/333) hipertiroidismo. Respecto a la patología digestiva el 8,1% (27/333) tenía antecedentes de úlcera gástrica, el 0,9% (3/333) presentaban enfermedad inflamatoria intestinal y el 4,8% (16/333) alguna hepatopatía.

Dentro del grupo de mujeres el 95,4% (145/152) era menopáusicas.

Respecto a los antecedentes quirúrgicos el 35,1% (117/333) de los pacientes tenían antecedentes de cirugía abdominal previa, estando colecistectomizados el 8,1% (27/333).

En relación a los antecedentes oncológicos de los pacientes, el 11,7% (39/333) había presentado un tumor maligno antes del diagnóstico del CCR. Hemos realizado una clasificación según la localización del tumor encontrando que un 1,8% (6/333) corresponden a tumores renales y de próstata, un 1,2% (4/333) corresponden a tumores vesicales y colorrectales (de los 4 casos, 2 se corresponden con pacientes con síndrome de Lynch), un 0,9% (3/333) habían presentado cáncer de mama, un 0,6% (2/333) tenían antecedentes de cáncer de pulmón y endometrio, un 0,3% (1/333) tenían antecedentes de tumores gástricos, y sincrónico de mama y vejiga en un caso y endometrio y CCR en otro caso. El 2,8% (9/333) de los pacientes presentó tumores en otras localizaciones, entre las que se incluyeron sarcomas, seminomas, laringe, piel no melanoma y ocular.

Teniendo en cuenta la valoración del riesgo anestésico, un 61,8% (201/325) de los pacientes se clasificaron como ASA II, el 31,7% (103/325) se clasificaron como ASA III y el 6,5% (21/325) fueron ASA IV. Ninguno de los pacientes fue clasificado como ASA I.

Tras la valoración del índice de comorbilidad de Charlson, se encontró que un 62,8% (211/336) de los pacientes tenían una comorbilidad baja y un 37,2% (125/336) presentaba un comorbilidad alta. Ninguno de los pacientes fue clasificado como ausencia de comorbilidad.

Analizando el tratamiento crónico de los pacientes hasta el momento de la recogida de los datos, encontramos que el 11,7% (39/333) controlaban su diabetes con insulinoterapia y un 13,8% (46/333) tomaban antidiabéticos orales. Un 7,8% (26/333) de los pacientes tomaban anticoagulantes y un 17,1% (57/333) antiagregantes. Por otro lado, un 8,4% (28/333) de los pacientes tomaba AINEs de forma habitual.

Para finalizar el estudio de comorbilidad del paciente, hemos recogido los antecedentes familiares oncológicos que tienen relación con el CCR según la literatura. Dentro de los mismos, un 5,3% (17/321) tenían antecedentes familiares de cáncer de mama, un 9% (29/321) tenían algún familiar directo con CCR y un 5,3% (17/321) presentaban antecedentes familiares de cáncer en el aparato digestivo, exceptuando el CCR.

**IV.1.2. Factores pronósticos preoperatorios. Factores dependientes del tumor primario**

	Casos, n (Me± RI)	Casos, n (%)
<b>Sintomatología en la primera visita en consulta (n=283)</b>		
Dolor abdominal		103 (36,4%)
Síndrome constitucional		64 (22,6%)
Rectorragia		175 (61,8%)
Vómitos		5 (1,8%)
Estreñimiento		61 (21,6%)
Diarrea		52 (18,4%)
<b>Sintomatología en pacientes que acuden de forma urgente (n=45)</b>		
Obstrucción		40 (88,9%)
Perforación		5 (11,1%)
<b>Resultados en pruebas analíticas</b>		
<b>Anemia (n=338)</b>		
Sin anemia (Hb>12)		187 (55,3%)
Anemia leve-moderada (Hb 8-11,9)		133 (39,3%)
Anemia grave (Hb<8)		18 (5,3%)
<b>CEA preoperatorio (mg/ml)</b>	215 (25,33±80,79)	
<b>Localización del tumor (n=332)</b>		
Colon derecho		87 (26,2%)
Colon transverso		12 (3,6%)
Colon izquierdo		39 (11,7%)
Sigma		91 (27,4%)
Recto superior		25 (7,5%)
Recto medio		51 (15,4%)
Recto inferior		27 (8,1%)
<b>T CCR (n=330)</b>		
Tis		3 (0,9%)
T1		11 (3,3%)
T2		43 (13%)
T3		188 (57%)
T4a		52 (15,8%)
T4b		33 (10%)



	Casos, n (Me± RI)	Casos, n (%)
<b>Invasión ganglionar (n=330)</b>		
N0		192 (58,2%)
N1		22 (6,7%)
N1a		15 (4,5%)
N1b		38 (11,5%)
N1c		4 (1,2%)
N2a		35 (10,6%)
N2b		24 (7,3%)
<b>Metástasis a distancia al diagnóstico (N=330)</b>		
M0		277 (83,9%)
M1a		42 (12,7%)
M1b		11 (3,3%)
<b>Estadíaje tumoral (n=330)</b>		
In Situ		3 (0,9%)
Estadio I		48 (14,5%)
Estadio IIA		93 (28,2%)
Estadio IIB		20 (6,1%)
Estadio IIC		9 (2,7%)
Estadio IIIA		5 (1,8%)
Estadio IIIB		72 (21,8%)
Estadio IIIC		26 (7,9%)
Estadio IVA		42 (12,7%)
Estadio IVB		11 (3,3%)
<b>Terapia neoadyuvante en CR (n=99)</b>		
Sí		49 (49,5%)
No		50 (50,5%)
<b>Quimioterapia complementaria a la radioterapia neoadyuvante (n=49)</b>		
<b>Capecitabina</b>		
Sí		41 (82%)
No		7 (14%)
<b>5-FU/AF</b>		
Sí		7 (14%)
No		41 (82%)
<b>Capecitabina + Oxaliplatino (n=41)</b>		
Sí		1 (2,4%)
No		40 (97,6%)
<b>5-FU/AF + Oxaliplatino (n=7)</b>		
Sí		6 (85,7%)
No		1 (14,3%)
<b>Otros + 5-FU/AF + Oxaliplatino</b>		1 (2,1%)

Dentro de los factores dependientes del tumor primario hemos analizado la sintomatología del paciente y los resultados de las pruebas complementarias en la primera visita a consultas o en el servicio de urgencias.

Los dos síntomas más frecuentes fueron la rectorragia y el dolor abdominal, con un 61,8% (175/283) y un 36,4% (103/283) respectivamente. Los siguientes síntomas más frecuentes fueron el síndrome constitucional en un 22,6% (64/283) de los pacientes, el estreñimiento en un 21,6% (61/283), la diarrea en un 18,4% (52/283) y los vómitos en un 1,8% (5/283). En aquellos pacientes que acudieron a urgencias, el 88,9% (40/45) presentaban signos y síntomas de obstrucción intestinal y el 11,1% (5/45) estaban perforados.

Analizando los resultados de las pruebas analíticas realizadas a los pacientes hemos observado que el 55,3% (187/338) no presentaba anemia, el 39,3% (133/338) presentaba una anemia leve o moderada y el 5,3% (18/338) presentaba una anemia grave. Respecto al CEA, la media fue calculado en 215 pacientes, resultando de  $25,33 \pm 80,79$ .

Respecto a la localización del tumor primario se observa que un 27,4% (91/332) de los casos correspondieron a tumores de sigma, un 26,2% (87/332) a colon derecho, un 11,7% (39/332) a colon izquierdo y un 3,6% (12/332) a colon transverso. Dentro de los tumores de recto, un 15,4% (51/332) correspondieron a recto medio, un 8,1% (27/332) a recto inferior y un 7,5% (25/332) a recto superior.

En relación a la clasificación TNM podemos observar que un 57% (188/330) fueron T3, un 15,8% (52/330) fueron T4a, un 13 % (43/330) fueron T2, un 10% (33/330) fueron T4b, un 3,3% (11/330) fueron T1 y un 0,9% (3/330) fueron T in situ. En cuanto a la afectación ganglionar, un 58,2% (192/330) resultaron N0, un 11,5% (38/330) fueron N1b, un 10,6% (35/330) fueron N2a, un 7,3% (24/330) fueron N2b, un 6,7% (22/330) fueron N1, un 4,5% (15/330) fueron N1a y un 1,2% (4/330) fueron N1c. Respecto a las metástasis a distancia al diagnóstico, el 83,9% (277/330) resultaron M0, el 12,7% (42/330) fueron M1a y el 3,3% (11/330) fueron M1b.

Teniendo en cuenta el estadiaje tumoral, los más frecuentes fueron el estadio IIA y IIIB, con un 28,2% (93/330) y un 21,8% (72/330) respectivamente. Le siguen en frecuencia el estadio I en un 14,5% (48/330), el estadio IVA con un 12,7% (42/330), el estadio IIIC con un 7,9% (26/330), el estadio IIB con un 6,1% (20/330), el estadio IVB con un 3,3% (11/330) y los

estadios IIC y IIIA con un 2,7% (9/330) y un 1,8% (5/330). Se ha clasificado como estadio tumoral In Situ un 0,9% (3/330).

Desde un punto de vista de la terapia neoadyuvante en el CR, un 49,5% (49/99) de los pacientes la recibieron y a un 50,5% (50/99) no se les administró. El 100% de los pacientes que la recibieron consistió en radioquimioterapia. Respecto a los quimioterápicos administrados, en el 82% (41/49) el tratamiento elegido fue la capecitabina asociándose en el 2,4% (1/41) con oxaliplatino. El 5-FU/AF fue administrado en el 14% (7/41) de los pacientes, combinándose con el oxaliplatino sólo en el 85,7% (6/7) de los casos. Existió un caso en el que se emplearon terapias diana con anticuerpos monoclonales antiEGFR (Cetuximab-Erbitux<sup>®</sup> y Panitumumab-Vectibix<sup>®</sup>) y antiVGFR (Bevacizumab-Avastin<sup>®</sup>), correspondiéndose con el 2,1% de los casos, asociadas con el 5-FU/AF y el oxaliplatino.

**IV.1.3. Factores pronósticos intraoperatorios. Factores dependientes de la resección quirúrgica.**

	Casos, n (Me± RI)	Casos, n (%)
<b>Profilaxis tromboembólica (n=329)</b>		
Sí		287 (87,2%)
No		42 (12,8%)
<b>Profilaxis antibiótica (n=329)</b>		
Sí		325 (98,8%)
No		4 (1,2%)
<b>Transfusión en el intraoperatorio (n=335)</b>		
Sí		65 (19,4%)
No		263 (78,5%)
<b>Nº concentrados de hematíes</b>	65 (2±1,17)	
<b>Carácter de la intervención (n=329)</b>		
Programada		284 (86,3%)
Urgencias		45 (13,7%)
<b>Tipo de resección (n=329)</b>		
Hemicolectomía derecha		92 (28%)
Hemicolectomía izquierda		40 (12,2%)
Sigmoidectomía		69 (21%)
Resección de recto		84 (25,5%)
Amputación abdominoperineal		34 (10,3%)
Colectomía subtotal		1 (0,3%)
Hemicolectomía derecha y sigmoidectomía		1 (0,3%)
No se realizó resección		8 (2,4%)
<b>Tipo de reconstrucción (n=329)</b>		
Anastomosis		277 (84,2%)
Colostomía		51 (15,5%)
No procede		1 (0,3%)
<b>Ileostomía de protección (n=277)</b>		
Sí		18 (6,5%)
No		259 (93,5%)
<b>Tipo de abordaje (n=329)</b>		
Convencional		260 (79%)
Laparoscópico		69 (21%)
<b>Tiempo operatorio</b>	322 (162,5±55,71)	

Si analizamos los factores dependientes de la resección quirúrgica, dentro del protocolo de profilaxis preoperatoria, se realizó profilaxis tromboembólica al 87,2% (287/329) de los pacientes, y profilaxis antibiótica al 98,8% (325/329) de los mismos.

Respecto a la necesidad de transfusión intraoperatoria, el 19,4% (65/335) de los pacientes la precisaron mientras que en el 78,5% (273/335) de los mismos no fue necesaria. La media de concentrados de hematíes transfundidos fue de 65 ( $2\pm 1,17$ ).

En nuestra serie el 86,3% (284/329) de los pacientes se intervinieron de forma programada y el 13,7% (45/329) de forma urgente. Respecto al tipo de resección, en un 28% (92/329) se realizó una hemicolectomía derecha, un 25,5% (84/329) fueron resecciones de recto, un 21% (69/329) fueron sigmoidectomías, un 12,2% (40/329) fueron hemicolectomías izquierdas y en un 10,3% (34/329) se realizó una amputación abdominoperineal. En un caso (0,3%) se realizó una colectomía subtotal, y en otro caso (0,3%) se realizó una hemicolectomía derecha y una sigmoidectomía. En un 2,4% (8/329) de los pacientes no se realizó resección.

Respecto al tipo de reconstrucción, en un 84,2% (277/329) de los pacientes se realizó una anastomosis y en el 15,5% (51/329) se hizo una colostomía. Dentro de los primeros, en un 6,5% (18/277) se realizó una ileostomía de protección.

El abordaje fue convencional en el 79% (260/329) de los casos, y laparoscópico en el 21% (69/329).

El tiempo operatorio medio fue de  $162,5\pm 55,71$  minutos.

**IV.1.4. Factores pronósticos postoperatorios. Factores dependientes del seguimiento postoperatorio a corto plazo (< 30 días).**

	<b>Casos, n (Me± RI)</b>	<b>Casos, n (%)</b>
<b>Días de inicio de la tolerancia oral</b>	<b>325 (4,69±4,64)</b>	
<b>Transfusión en el postoperatorio (n=336)</b>		
Sí		<b>85 (25,3%)</b>
No		<b>243 (72,3%)</b>
<b>Número de concentrados de hematías</b>	<b>85 (3,07±2,12)</b>	
<b>Morbilidad al ingreso postoperatorio (Según clasificación de Clavien y Dindo) (n=329)</b>		
No		<b>162 (49,2%)</b>
Complicaciones menores (Grados I - II)		<b>110 (33,4%)</b>
Complicaciones mayores (Grados III - IV)		<b>40 (12,2%)</b>
<b>Intervencionismo / Reintervención quirúrgica (n=166)</b>		
No		<b>128 (77,1%)</b>
Intervencionismo		<b>6 (3,6%)</b>
Reintervención		<b>32 (19,3%)</b>
<b>Mortalidad ingreso postoperatorio (Grado V de Clavien y Dindo) (n=329)</b>		
Sí		<b>17 (5,2%)</b>
No		<b>312 (94,8%)</b>
<b>Estancia en cuidados intensivos (n=330)</b>		
Sí		<b>24 (7,3%)</b>
No		<b>306 (92,7%)</b>
<b>Estancia media postoperatoria (días)</b>	<b>327(14,61±14,38)</b>	

En relación a los factores dependientes del seguimiento postoperatorio a corto plazo, la tolerancia oral se inició a los 5 días de media en nuestra serie y en el 25,3% (85/336) de los casos fue necesario el aporte de sangre. La media de concentrados administrados fue de 3,07±2,12.

Respecto a los pacientes que tuvieron algún tipo de morbilidad postoperatoria (en total 150/329 pacientes, 45,59%), 110/329 pacientes (33,4%) fueron complicaciones menores (grados I-II de Clavien y Dindo) y 40/329 pacientes (12,2%) sufrieron complicaciones mayores (grados III-IV de Clavien y Dindo). De los 166 pacientes que presentaron morbilidad a los 30 días de la intervención, 32 (19,3%) tuvieron que ser reintervenidos (grado IIIb) y 6 (3,6%) requirieron algún tipo de intervencionismo (grado IIIA). El 7,3% de nuestra serie (24/330)

requirieron un ingreso en UCI durante el postoperatorio y la mortalidad (grado V de Clavien y Dindo) fue del 5,2% (17/329).

La estancia media postoperatoria de nuestra serie fue de  $14,61 \pm 14,38$  días.

**IV.1.5. Factores pronósticos postoperatorios. Factores dependientes del seguimiento postoperatorio a largo plazo.**

	Casos, n (Me± RI)	Casos, n (%)
<b>Recidiva local operada o no (n=304)</b>		
Sí		17 (5,6%)
No		286 (94,1%)
<b>Resección quirúrgica recidiva local (n=17)</b>		
Sí		10 (58,8%)
No		7 (41,2%)
<b>Enfermedad hepática sincrónica o metacrónica (operada o no) (n=305)</b>		
Sí		67 (22%)
No		238 (78%)
<b>Resecciones hepáticas sincrónicas o metacrónicas (n=67)</b>		
Sí		33 (49,3%)
No		34 (50,7%)
<b>Resecciones hepáticas en función del momento de aparición de la metástasis (n=33)</b>		
Resecciones sincrónicas		21 (63,6%)
Resecciones metacrónicas		12 (36,4%)
<b>En metástasis hepáticas sincrónicas, momento de la resección hepática respecto al CCR (n=21)</b>		
Cirugía combinada CCR/MHCCR		10 (47,6%)
Cirugía secuencial CCR/MHCCR		8 (38,1%)
Cirugía secuencial inversa MHCCR/CCR		3 (14,3%)
<b>Enfermedad extrahepática sincrónica o metacrónica (operada o no) (n=305)</b>		
Sí		61 (20%)
No		244 (80%)
<b>Localización de la enfermedad extrahepática (n=61)</b>		
Pulmón		24 (39,3%)
Peritoneo		15 (24,6%)
Linfática		10 (16,4%)
Ósea		4 (6,6%)
Pulmón y cerebral		4 (6,6%)
Pulmón y ósea		1 (1,6%)
Pulmón y linfática		2 (3,3%)
Pulmón, linfática y peritoneo		1 (1,6%)
<b>Resección enfermedad pulmonar (n=24)</b>		
Sí		3 (12,5%)
No		21 (87,5%)



	Casos, n (Me± RI)	Casos, n (%)
<b>Meses desde resección CCR /diagnóstico de recidiva o progresión</b>	<b>66 (13,76±10,18)</b>	
<b>Supervivencia (n=335)</b>		
Sí		<b>243 (72,5%)</b>
No		<b>92 (27,5%)</b>
<b>Supervivencia libre de enfermedad (n= 334)</b>		
Sí		<b>229 (68,6%)</b>
No		<b>84 (25,1%)</b>
No procede		<b>21 (6,3%)</b>

En relación a los factores dependientes del seguimiento postoperatorio a largo plazo se han estudiado las recidivas locales, la enfermedad hepática y la enfermedad extrahepática.

De todos los pacientes de nuestra serie, el 5,6% (17/304) desarrollaron una recidiva local, siendo intervenidos para la resección de la misma el 58,8% (10/17).

Respecto a la enfermedad hepática, esta fue detectada en el 22% (67/305) de los pacientes, siendo intervenidos el 49,3% (33/67) de los mismos. De los pacientes intervenidos, en el 63,6% (21/33) las metástasis hepáticas fueron sincrónicas con el tumor primario, y en el 36,4% (12/33) fueron metacrónicas. Teniendo en cuenta el momento de la resección respecto al tumor primario, en un 47,6% (10/21) de las resecciones se realizó cirugía combinada, en un 38,1% (8/21) cirugía secuencial CCR/MHCCR y en el 14,3% (3/21) se realizó cirugía secuencial inversa MHCCR/CCR.

La enfermedad sistémica extrahepática fue diagnosticada en el 20% (61/305) de los pacientes, siendo la localización más frecuente la pulmonar, en un 39,3% (24/61) de los casos. De estos 24, fueron intervenidos 3 pacientes (12,5%). A la enfermedad pulmonar le sigue la diseminación peritoneal en un 24,6% (15/61) de los pacientes, la extensión linfática en un 16,4% (10/61) y la ósea, con un 6,6% (4/61). Existen 4 pacientes con enfermedad pulmonar y cerebral (6,6%), 2 pacientes con enfermedad pulmonar y linfática (3,3%); y un paciente con enfermedad pulmonar y ósea (1,6%) y pulmonar, linfática y peritoneal (1,7%).

El tiempo transcurrido desde la resección del tumor primario hasta el diagnóstico de la recidiva o progresión fue de media  $13,76 \pm 10,18$  meses.

La supervivencia global fue del 72,5% (243/335) y la supervivencia libre de enfermedad fue del 68,6% (229/334), descartando aquellos pacientes que, a pesar de haberse resecado toda la enfermedad, murieron durante el postoperatorio inmediato o antes de poder realizar la primera visita postoperatoria por parte de oncología (Clavien V).

**IV.1.6. Factores pronósticos postoperatorios. Factores dependientes de la respuesta al tratamiento adyuvante.**

	Casos, n (Me± RI)	Casos, n (%)
<b>QT adyuvante tras la resección del tumor primario (n=296)</b>		
Sí		162 (54,7%)
No		134 (45,3%)
<b>Número de ciclos</b>	<b>159 (6,85±1,37)</b>	
<b>Capecitabina (n=160)</b>		
Sí		123 (76,9%)
No		37 (23,1%)
<b>5FU-AF (n=160)</b>		
Sí		38 (23,8%)
No		122 (76,3%)
<b>Oxaliplatino (n=160)</b>		
Sí		75 (46,9%)
No		85 (53,1%)
<b>Irinotecan (n=160)</b>		
Sí		9 (5,6%)
No		151 (94,4%)
<b>Otros (n=160)</b>		
Sí		24 (15%)
No		136 (85%)
<b>QT neoadyuvante metástasis hepáticas sincrónicas o metacrónicas (n=66)</b>		
Sí		16 (24,2%)
No		48 (72,7%)
<b>QT recidiva o progresión (n=92)</b>		
Sí		30 (32,6%)
No		62 (67,4%)
<b>Número de ciclos QT recidiva</b>	<b>25 (6,52±2,36)</b>	
<b>5-FU/AF (n=30)</b>		
Sí		21 (70%)
No		9 (30%)
<b>Oxaliplatino (n=30)</b>		
Sí		11 (36,7%)
No		19 (63,3%)
<b>Irinotecan (n=30)</b>		
Sí		16 (53,3%)
No		14 (46,7%)
<b>Otros (n=30)</b>		
Sí		26 (86,7%)
No		4 (13,3%)

Dentro de los factores postoperatorios dependientes de la respuesta al tratamiento adyuvante se observa que la QT adyuvante tras la resección del tumor primario se administró al 54,7% (162/296) de los pacientes, con una media de  $6,85 \pm 1,37$  ciclos.

Los ciclos basados en capecitabina se administraron al 76,9% de los pacientes (123/160), combinaciones con 5-FU/AF en un 23,8% (38/160), de oxaliplatino en un 46,9% (75/160) y de irinotecan en un 5,6% (9/160). El tratamiento adyuvante basado en agentes diana (anticuerpos monoclonales antiEGFR y antiVGFR) se empleó en el 15% de los pacientes (24/160).

Respecto a los pacientes con metástasis hepáticas, se administró QT neoadyuvante en el 24,2% de los mismos (16/66).

En relación a los pacientes que desarrollaron una recidiva o progresión de su enfermedad, un 32,6% (30/92) recibió tratamiento quimioterápico, siendo la media de ciclos de  $6,52 \pm 2,36$ . Se administraron ciclos basados en 5-FU/AF al 70% de los casos (21/30), combinaciones con oxaliplatino en el 36,7% (11/30) y de irinotecan en el 53,3% (16/30). En este caso se administraron agentes diana al 86,7% de los pacientes (26/30).

**IV.1.7. Factores pronósticos postoperatorios. Factores dependientes del estudio histológico.**

	<b>Casos, n (Me± RI)</b>	<b>Casos, n (%)</b>
<b>Número de ganglios resecaados</b>	<b>322 (13,39±6,84)</b>	
<b>Exéresis de mesorrecto (n=107)</b>		
Sí		<b>102 (95,3%)</b>
No		<b>5 (4,7%)</b>
<b>Margen radial afectado (n=108)</b>		
Sí		<b>49 (45,4%)</b>
No		<b>59 (54,6%)</b>
<b>Grado de diferenciación tumoral (n=325)</b>		
Bajo grado		<b>249 (76,6%)</b>
Alto grado		<b>51 (15,7%)</b>
No se puede definir		<b>25 (7,7%)</b>
<b>Necrosis tumoral (n=325)</b>		
Sí		<b>33 (10,2%)</b>
No		<b>292 (89,8%)</b>
<b>Fibrosis tumoral (n=325)</b>		
Sí		<b>68 (20,9%)</b>
No		<b>257 (79,1%)</b>
<b>Invasión vascular (n=325)</b>		
Sí		<b>46 (14,2%)</b>
No		<b>279 (85,8%)</b>
<b>Invasión perineural (n=325)</b>		
Sí		<b>18 (5,5%)</b>
No		<b>307 (94,5%)</b>
<b>Situación del K-ras (n=53)</b>		
K-ras mutado		<b>26 (49,1%)</b>
K-ras nativo		<b>27 (50,9%)</b>

En relación a los factores pronósticos dependientes del estudio histológico, el número de ganglios linfáticos resecaados fue de 13,39±6,84 de media.

En los pacientes intervenidos de CR, se realizó exéresis de mesorrecto en el 95,3% (102/107) y el margen radial estaba invadido en el 45,4% (49/108) de los casos.

Respecto al grado de diferenciación tumoral un 76,6% de los pacientes (249/325) tienen un bajo grado y un 15,7% (51/325) un alto grado de diferenciación. En el 7,7% (25/325) de los pacientes no puede definirse.

En la descripción de la pieza quirúrgica, el 10,2% (33/325) presentaba necrosis tumoral y el 20,9% (68/325) fibrosis. Existía invasión vascular en el 14,2% (46/325) de los casos e invasión perineural en el 5,5% (18/325) de los mismos.

Tras el estudio del K-ras, que sólo fue realizado en pacientes con estadio IV, el 50,9% (27/53) de los pacientes tenía un K-ras nativo y el 49,1% (26/53) presentaba un K-ras mutado.

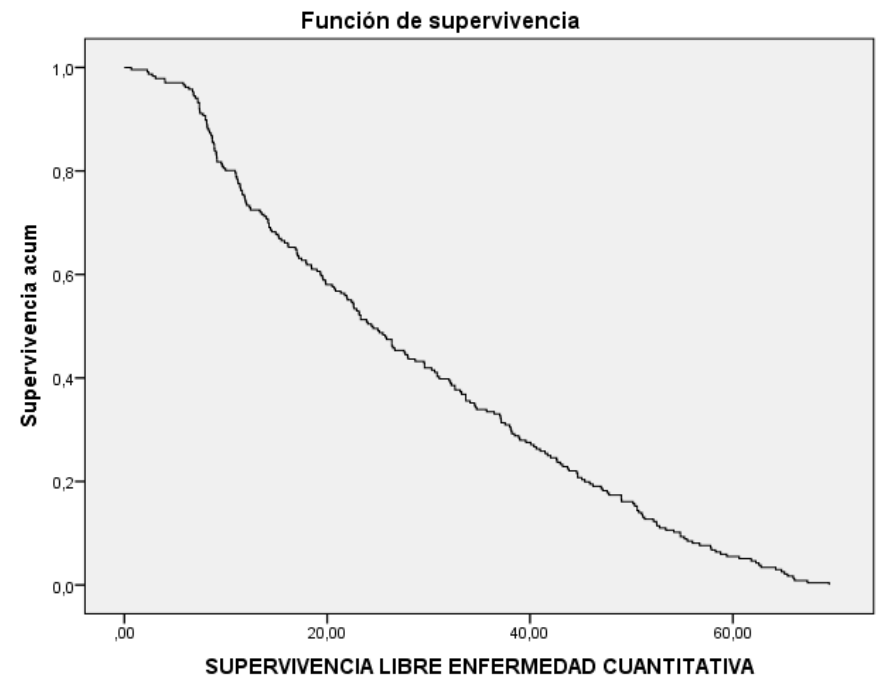
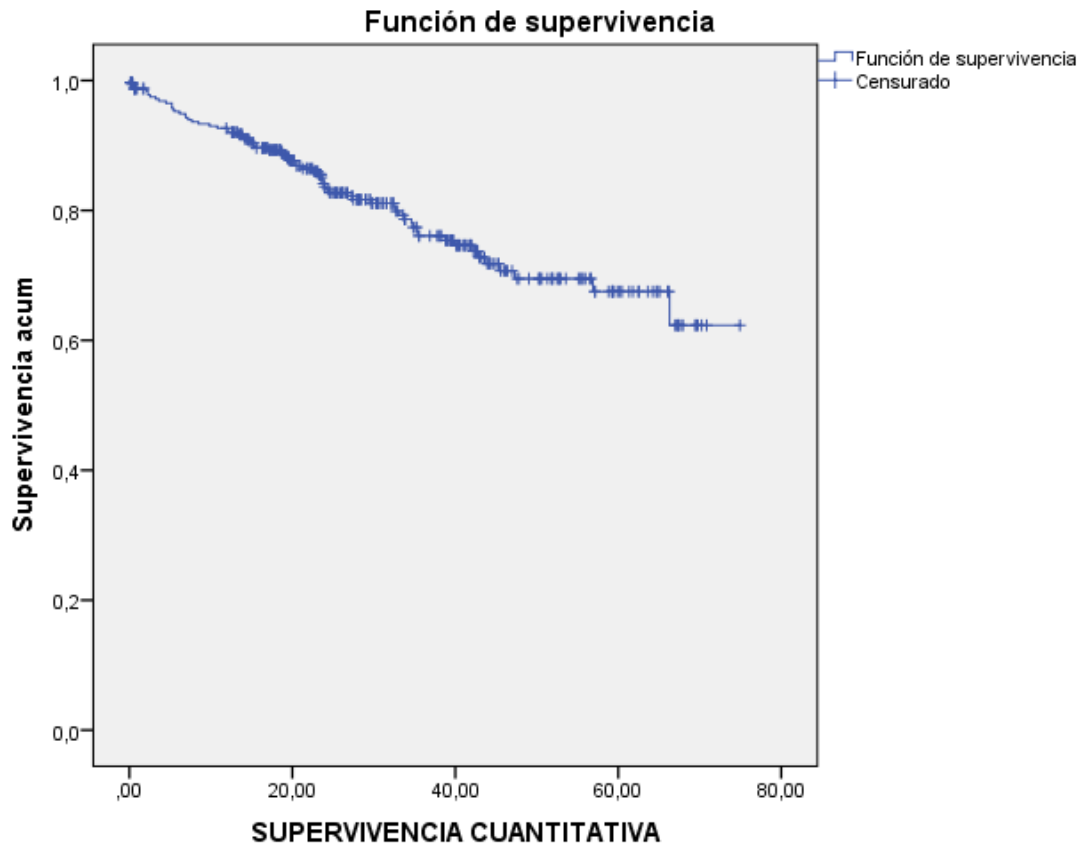
	Casos, n (Me± RI)	Casos, n (%)
<b>Regresión tumoral (n=48)</b>		
Grado 0 (respuesta completa)		7 (14,6%)
Grado 1 (respuesta moderada)		19 (39,6%)
Grado 2 (respuesta mínima)		12 (25%)
Grado 3 (tumor sin cambios)		10 (20,8%)
<b>Patrones histológicos</b>		
<b>Patrón convencional (n=327)</b>		
Sí		259 (79,2%)
No		68 (20,8%)
<b>Patrón en anillo de sello (n=327)</b>		
Sí		6 (1,8%)
No		321 (98,2%)
<b>Patrón mucinoso (n=327)</b>		
Sí		57 (17,4%)
No		270 (82,6%)
<b>Patrón neuroendocrino (n=327)</b>		
Sí		1 (0,3%)
No		326 (99,7%)

En relación a la regresión tumoral, en aquellos pacientes con tumores rectales que han recibido neoadyuvancia (n=48), un 39,6% (19/48) presentaron una respuesta moderada al tratamiento (grado 1); un 25% (12/48) tuvieron una respuesta mínima (grado 2) y un 14,6% (7/48) una respuesta completa al tratamiento (grado 0). En un 20,8% de los pacientes (10/48) no se observaron cambios tras la radioquimioterapia neoadyuvante.

Respecto a los patrones histológicos encontrados, el patrón convencional fue predominante en el 79,2% de los pacientes (259/327), un 1,8% (6/327) presentó un patrón en anillo de sello, en un 17,4% (57/327) destacó un patrón mucinoso y en un caso (0,3%) se describió un patrón neuroendocrino.

**IV.2. CURVA DE SUPERVIVENCIA O DE KAPLAN-MEIER**

	1 año, %	3 años, %	5 años, %	Seguimiento (meses), Me±RI
Supervivencia actuarial	84%	71%	64%	30,21±18,02
Supervivencia libre de enfermedad	70%	55%	-	28,68±18,03





## IV.3. ANÁLISIS UNIVARIANTE

## IV.3.1. Factores pronósticos preoperatorios. Factores dependientes del paciente

	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	P	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	P
<b>Factores dependientes del paciente</b>								
Edad (años)								
Menos de 55	58 (17,2%)	85%	82%	82%	0,502	69%	55%	0,039
De 55 a 75	183 (54,1%)	86%	69%	61%		65%	48%	
Más de 75	97 (28,7%)	79%	68%	63%		76%	57%	
Sexo (n=338)								
Hombre	185 (54,7%)	83%	69%	66%	0,412	70%	54%	0,397
Mujer	153 (45,3%)	86%	93%	60%		67%	50%	
<b>Factores relacionados con la comorbilidad (I)</b>								
Tabaquismo (n=333)								
Sí	147 (44,1%)	84%	68%	63%	0,627	67%	39%	0,092
No	186 (55,9%)	84%	73%	65%		70%	59%	
Enolismo (n=333)								
Sí	49 (14,7%)	88%	64%	64%	0,385	58%	42%	0,422
No	284 (85,3%)	83%	72%	64%		70%	54%	
Diabetes Mellitus (n=333)								
Sí	89 (26,7%)	82%	76%	76%	0,857	69%	50%	0,218
No	244 (73,3%)	85%	69%	60%		69%	53%	
Hipertensión Arterial (n=333)								
Sí	158 (47,4%)	84%	70%	66%	0,525	68%	50%	0,867
No	175 (52,6%)	84%	72%	64%		69%	53%	
Dislipemia (n=333)								
Sí	78 (23,4%)	79%	63%	63%	0,231	52%	50%	<0,001
No	255 (76,6%)	86%	73%	65%		73%	52%	
EPOC (N=333)								
Sí	51 (15,3%)	82%	70%	70%	0,500	62%	25%	0,553
No	282 (84,7%)	84%	71%	63%		70%	49%	
Enfermedad cardiovascular (n=333)								
Sí	92 (27,6%)	82%	64%	34%	0,677	67%	30%	0,420
No	241 (72,4%)	85%	73%	73%		69%	59%	

	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	P	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	P
<b>Factores relacionados con la comorbilidad (II)</b>								
Antecedentes de úlcera gástrica (n=333)								
Sí	27 (8,1%)	86%	72%	72%	0,730	69%	60%	0,757
No	306 (91,9%)	84%	71%	63%		69%	51%	
Hepatopatía (n=333)								
Sí	16 (4,8%)	70%	58%	58%	0,151	75%	50%	0,248
No	317 (95,2%)	85%	72%	64%		68%	52%	
Menopausia (n=152)								
Sí	145 (95,4%)	86%	72%	54%	0,914	66%	49%	0,048
No	7 (4,6%)	86%	86%	86%		80%	67%	
Antecedente de cirugía abdominal previa (n=333)								
Sí	117 (35,1%)	86%	69%	69%	0,741	66%	65%	0,047
No	216 (64,9%)	83%	72%	61%		70%	45%	
Antecedente de colecistectomía (n=333)								
Sí	27 (8,1%)	96%	66%	66%	0,374	75%	50%	0,754
No	306 (91,9%)	83%	71%	64%		68%	52%	
Antecedente oncológico (n=333)								
Sí	39 (11,7%)	76%	57%	57%	0,238	76%	55%	0,166
No	294 (88,3%)	85%	73%	64%		67%	51%	
Riesgo ASA (n=325)								
ASA 1-2	201 (59,5%)	88%	80%	80%	0,004	67%	55%	0,329
ASA 3-4	137 (40,5%)	77%	57%	43%		71%	46%	
Clasificación de Charlson (n=336)								
Comorbilidad baja	211 (62,8%)	92%	80%	73%	<0,001	70%	58%	0,394
Comorbilidad alta	125 (37,2%)	71%	53%	48%		65%	36%	

	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	P	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	P
<b>Factores relacionados con la comorbilidad (III)</b>								
<b>Tratamiento del paciente en la actualidad (n=333)</b>								
Insulina	39 (11,7%)							
Sí		79%	69%	69%	0,504	71%	45%	0,721
No		85%	71%	63%		68%	53%	
Antidiabéticos orales	46 (13,8%)							
Sí		82%	70%	70%	0,612	63%	43%	0,166
No		84%	71%	64%		69%	53%	
Anticoagulantes	26 (7,8%)							
Sí		81%	71%	71%	0,911	85%	30%	0,475
No		84%	71%	63%		67%	55%	
Antiagregantes	57 (17,1%)							
Sí		83%	62%	50%	0,666	73%	27%	0,815
No		84%	73%	67%		68%	58%	
AINEs	28 (8,4%)							
Sí		93%	93%	93%	0,395	50%	-	<0,001
No		83%	70%	63%		72%	52%	
<b>Antecedentes familiares oncológicos (n=321)</b>								
Cáncer de mama	17 (5,3%)							
Sí		94%	94%	31%	0,218	55%	50%	0,698
No		84%	70%	68%		69%	53%	
Cáncer de colon	29 (9%)							
Sí		81%	61%	61%	0,426	50%	33%	0,196
No		85%	72%	65%		70%	55%	
Cáncer digestivo (excepto colon)	17 (5,3%)							
Sí		73%	73%	73%	0,455	60%	-	0,004
No		85%	71%	64%		68%	54%	

	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	P	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	P
<b>Sintomatología en la primera visita en consulta (n=283)</b>								
Dolor abdominal	103 (36,4%)							
Sí		83%	70%	59%	0,624	65%	64%	0,118
No		85%	71%	68%		70%	44%	
Síndrome constitucional	64 (22,6%)							
Sí		76%	68%	58%	0,119	72%	38%	0,374
No		86%	72%	65%		68%	54%	
Rectorragia	175 (61,8%)							
Sí		85%	75%	72%	0,252	66%	53%	0,909
No		83%	65%	52%		72%	48%	
Estreñimiento	61 (21,6%)							
Sí		83%	66%	47%	0,464	61%	53%	0,033
No		84%	72%	70%		71%	51%	
Diarrea	52 (18,4%)							
Sí		84%	68%	59%	0,740	63%	56%	0,679
No		84%	71%	65%		69%	50%	
<b>Sintomatología en pacientes que acuden de forma urgente (n=45)</b>								
Obstrucción	40 (88,9%)							
Sí		80%	49%	49%	0,505	57%	33%	0,584
No		85%	74%	66%		67%	-	
<b>Resultados en pruebas analíticas</b>								
<i>Anemia (n=338)</i>								
Sin anemia (Hb>12)	187 (55,3%)	85%	73%	58%	0,343	55%	50%	0,043
Anemia leve-moderada (Hb 8-11,9)	133 (39,3%)	81%	67%	67%		76%	60%	
Anemia grave (Hb<8)	18 (5,3%)	94%	94%	94%		65%	45%	
<i>CEA preoperatorio</i>								
CEA<200mg/ml	209 (61,8%)	82%	72%	69%	0,188	68%	58%	0,184
CEA>200mg/ml	129 (38,2%)	87%	68%	51%		70%	38%	

## IV.3.2. Factores pronósticos preoperatorios. Factores dependientes del tumor primario

	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	P	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	P
<b>Localización del tumor (n=332)</b>								
Colon derecho	87 (26,2%)	85%	73%	73%	0,218	77%	50%	0,200
Colon transverso	12 (3,6%)	83%	68%	68%		43%	-	
Colon izquierdo	39 (11,7%)	71%	57%	57%		75%	73%	
Sigma	91 (27,4%)	85%	67%	67%		65%	43%	
Recto superior	25 (7,5%)	78%	71%	55%		72%	67%	
Recto medio	51 (15,4%)	89%	84%	84%		71%	53%	
Recto inferior	27 (8,1%)	91%	70%	-		67%	50%	
<b>T CCR (n=330)</b>								
Tis - T1	14 (4,2%)	100%	100%	-	<0,001	64%	33%	0,126
T2	43 (13%)	97%	92%	92%		65%	42%	
T3	188 (57%)	88%	75%	66%		72%	55%	
T4a	52 (15,8%)	66%	46%	-		60%	57%	
T4b	33 (10%)	65%	44%	-		70%	60%	
<b>Invasión ganglionar (n=330)</b>								
N0	192 (58,2%)	89%	81%	68%	0,036	71%	51%	0,213
N1a	37 (11,2%)	88%	48%	48%		58%	33%	
N1b	38 (11,5%)	81%	63%	63%		80%	38%	
N1c	4 (1,2%)	60%	0%	-		-	-	
N2a	35 (10,6%)	65%	61%	61%		60%	57%	
N2b	24 (7,3%)	75%	50%	50%		29%	-	
<b>Metástasis a distancia al diagnóstico (N=330)</b>								
M0	277 (83,9%)	90%	78%	69%	<0,001	70%	52%	0,064
M1a	42 (12,7%)	51%	31%	31%		38%	-	
M1b	11 (3,3%)	43%	22%	22%		-	-	
<b>Estadaje tumoral (n=330)</b>								
Estadio I	48 (14,5%)	98%	94%	94%	<0,001	68%	40%	0,248
Estadio IIA	96 (29,1%)	93%	88%	70%		76%	55%	
Estadio IIB	20 (6,1%)	86%	65%	-		63%	60%	
Estadio IIC	9 (2,7%)	89%	89%	-		80%	50%	
Estadio IIIA	5 (1,8%)	83%	60%	60%		50%	50%	
Estadio IIIB	72 (21,8%)	89%	68%	68%		66%	50%	
Estadio IIIC	26 (7,9%)	67%	60%	51%		67%	-	
Estadio IVA	42 (12,7%)	51%	31%	31%		38%	-	
Estadio IVB	11 (3,3%)	43%	22%	22%		-	-	

	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	P	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	P
<b>Terapia neoadyuvante en CR (n=99)</b>								
Sí	49 (49,5%)	89%	82%	71%	0,411	59%	50%	0,602
No	50 (50,5%)	93%	81%	81%		64%	58%	
<b>Quimioterapia complementaria a la radioterapia neoadyuvante (n=49)</b>								
Capecitabina								
Sí	41 (82%)	91%	85%	85%	0,613	54%	43%	0,106
No	7 (14%)	88%	66%	66%		67%	64%	
5-FU/AF								
Sí	7 (14%)	88%	66%	66%	0,613	80%	50%	0,067
No	41 (82%)	91%	85%	85%		59%	53%	
Oxaliplatino (n=41)								
Sí	7 (14,3%)	100%	67%	67%	0,404	75%	33%	0,515
No	42 (85,7%)	88%	83%	83%		60%	55%	

## IV.3.3. Factores pronósticos intraoperatorios. Factores dependientes de la resección quirúrgica

	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	P	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	P
<b>Profilaxis tromboembólica (n=329)</b>								
Sí	287 (87,2%)	84%	72%	65%	0,802	69%	52%	0,630
No	42 (12,8%)	81%	63%	63%		63%	50%	
<b>Profilaxis antibiótica (n=329)</b>								
Sí	325 (98,8%)	84%	71%	64%	0,424	68%	51%	0,868
No	4 (1,2%)	100%	100%	100%		33%	-	
<b>Transfusión en el intraoperatorio (n=335)</b>								
Sí	65 (19,4%)	78%	69%	63%	0,141	67%	40%	0,938
No	263 (78,5%)	86%	72%	69%		69%	46%	
<b>Carácter de la intervención (n=329)</b>								
Programada	284 (86,3%)	85%	73%	66%	0,414	69%	51%	0,648
Urgencias	45 (13,7%)	80%	52%	52%		63%	57%	
<b>Tipo de resección (n=329)</b>								
Hemicolectomía derecha	92 (28%)	86%	76%	76%	0,028	75%	48%	0,247
Hemicolectomía izquierda	40 (12,2%)	79%	63%	42%		84%	57%	
Sigmoidectomía	69 (21%)	87%	79%	79%		68%	41%	
Resección de recto	84 (25,5%)	84%	69%	63%		60%	27%	
Amputación abdominoperineal	34 (10,3%)	87%	71%	71%		61%	43%	
Colectomía subtotal	1 (0,3%)	100%	100%	-		-	-	
Hemicolectomía derecha y sigmoidectomía	1 (0,3%)	-	-	-		-	-	
No se realizó resección	8 (2,4%)	44%	22%	22%		-	-	
<b>Tipo de reconstrucción (n=329)</b>								
Anastomosis	277 (84,2%)	85%	72%	64%	0,387	72%	52%	0,237
Colostomía	51 (15,5%)	82%	66%	66%		55%	50%	
No procede	1 (0,3%)	-	-	-		-	-	
<b>Ileostomía de protección (n=277)</b>								
Sí	18 (6,5%)	87%	66%	66%	0,906	50%	-	0,260
No	259 (93,5%)	84%	71%	64%		69%	51%	
<b>Tipo de abordaje (n=329)</b>								
Convencional	260 (79%)	82%	70%	63%	0,085	72%	57%	0,023
Laparoscópico	69 (21%)	92%	73%	-		55%	29%	

**IV.3.4. Factores pronósticos postoperatorios. Factores dependientes del seguimiento postoperatorio a corto plazo (< 30 días)**

	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	P	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	P
Transfusión en el postoperatorio (n=336)								
Sí	85 (25,3%)	80%	64%	64%	0,103	56%	50%	0,420
No	243 (72,3%)	85%	74%	64%		72%	51%	
Morbilidad al ingreso postoperatorio (Según clasificación de Clavien y Dindo) (n=329)								
No	162 (49,2%)	89%	77%	64%	0,001	72%	50%	0,046
Complicaciones menores (Grados I - II)	110 (33,4%)	84%	68%	68%		68%	54%	
Complicaciones mayores (Grados III - IV)	40 (12,2%)	71%	64%	63%		47%	12%	
Intervencionismo / Reintervención quirúrgica (n=166)								
No	128 (77,1%)	86%	73%	65%	0,023	71%	51%	0,038
Intervencionismo	6 (3,6%)	42%	42%	-		46%	-	
Reintervención	32 (19,3%)	76%	67%	67%		50%	-	
Estancia en cuidados intensivos (n=330)								
Sí	24 (7,3%)	67%	54%	54%	0,025	25%	-	0,190
No	306 (92,7%)	85%	72%	65%		71%	51%	



## IV.3.5. Factores pronósticos postoperatorios. Factores dependientes del seguimiento postoperatorio a largo plazo

	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	P	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	P
Recidiva local operada o no (n=304)								
Sí	17 (5,6%)	76%	36%	-	0,017	25%	-	0,115
No	286 (94,1%)	86%	75%	73%		68%	53%	
Resección quirúrgica recidiva local (n=17)								
Sí	10 (58,8%)	80%	39%	-	0,397	25%	-	0,115
No	7 (41,2%)	70%	30%	-		-	-	
Enfermedad hepática sincrónica o metacrónica (operada o no) (n=305)								
Sí	67 (22%)	59%	24%	24%	<0,001	50%	13%	0,005
No	238 (78%)	92%	86%	77%		69%	53%	
Resecciones hepáticas sincrónicas o metacrónicas (n=67)								
Sí	33 (49,3%)	68%	36%	36%	0,100	43%	13%	
No	34 (50,7%)	50%	12%	-		-	-	
Resecciones hepáticas en función del momento de aparición de la metástasis (n=33)								
Resecciones sincrónicas	21 (63,6%)	60%	46%	46%	0,384	40%	-	0,808
Resecciones metacrónicas En metástasis hepáticas sincrónicas, momento de la resección hepática respecto al CCR (n=21)	12 (36,4%)	83%	23%	-		50%	-	
Cirugía combinada CCR/MHCCR	10 (47,6%)	79%	66%	66%	0,048	50%	-	0,527
Cirugía secuencial CCR/MHCCR	8 (38,1%)	21%	-	-		25%	-	
Cirugía secuencial inversa MHCCR/CCR	3 (14,3%)	100%	100%	-		-	-	

	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	P	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	P
Enfermedad extrahepática sincrónica o metacrónica (operada o no) (n=305)								
Sí	61 (20%)	65%	31%	15%	<0,001	17%	-	0,291
No	244 (80%)	89%	83%	81%		70%	53%	
Localización de la enfermedad extrahepática (n=61)								
Pulmón	25 (41%)	75%	47%	47%	0,484	20%	-	0,617
Peritoneo	15 (24,6%)	45%	16%	-		-	-	
Linfática	10 (16,4%)	57%	19%	-		-	-	
Ósea	4 (6,6%)	100%	33%	-		-	-	
Pulmón y cerebral	4 (6,6%)	75%	-	-		-	-	
Pulmón y linfática	3 (4,9%)	60%	-	-	-	-		
Resección enfermedad pulmonar (n=24)								
Sí	3 (12,5%)	100%	100%	100%	0,078	33%	-	0,275
No	21 (87,5%)	71%	38%	38%		-	-	
Meses desde resección CCR /diagnóstico de recidiva o progresión (n=99)								
< 30 meses	60%	30%	30%	0,036		-	-	-
≥30 meses	100%	64%	21%			-	-	

## IV.3.6. Factores pronósticos postoperatorios. Factores dependientes de la respuesta al tratamiento adyuvante

	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	P	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	P
QT adyuvante tras la resección del tumor primario (n=296)								
Sí	162 (54,7%)	86%	67%	59%	0,541	58%	57%	0,001
No	134 (45,3%)	86%	79%	75%		76%	48%	
Capecitabina (n=160)								
Sí	123 (76,9%)	88%	71%	60%	0,319	60%	52%	0,564
No	37 (23,1%)	80%	72%	62%		53%	20%	
5FU-AF (n=160)								
Sí	38 (23,8%)	80%	63%	63%	0,376	50%	20%	0,512
No	122 (76,3%)	88%	71%	60%		61%	52%	
Oxaliplatino (n=160)								
Sí	75 (46,9%)	86%	66%	66%	0,230	50%	25%	0,230
No	85 (53,1%)	86%	71%	57%		64%	50%	
Irinotecan (n=160)								
Sí	9 (5,6%)	51%	-	-	0,016			
No	151 (94,4%)	89%	72%	64%				
Otros (n=160)								
Sí	24 (15%)	52%	8%	-	<0,001	-	-	0,395
No	136 (85%)	92%	77%	69%		58%	57%	
QT neoadyuvante metástasis hepáticas sincrónicas o metacrónicas (n=66)								
Sí	16 (24,2%)	68%	23%	-	0,233	-	-	0,048
No	48 (72,7%)	56%	23%	23%		33%	-	
QT recidiva o progresión (n=92)								
Sí	30 (32,6%)	82%	38%	13%	0,008	-	-	0,689
No	62 (67,4%)	56%	32%	32%		50%	-	

## IV.3.7. Factores pronósticos postoperatorios. Factores dependientes del estudio histológico

	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	P	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	P
Número de ganglios resecaados (n=338)								
< 12 ganglios	135 (39,9%)	85%	65%	65%	0,770	63%	39%	0,170
≥ 12 ganglios	203 (60,1%)	84%	74%	66%		71%	56%	
Exéresis de mesorrecto (n=107)								
Sí	102 (95,3%)	88%	79%	74%	0,499	63%	63%	0,972
No	5 (4,7%)	100%	100%	-		40%	-	
Margen radial afectado (n=108)								
Sí	49 (45,4%)	79%	76%	76%	0,039	59%	29%	0,440
No	59 (54,6%)	94%	82%	71%		59%	54%	
Grado de diferenciación tumoral (n=325)								
Bajo grado	249 (76,6%)	87%	73%	71%	0,001	67%	48%	0,478
Alto grado	51 (15,7%)	67%	60%	45%		79%	38%	
No se puede definir	25 (7,7%)	95%	67%	67%		68%	43%	
Necrosis tumoral (n=325)								
Sí	33 (10,2%)	71%	71%	71%	0,107	86%	50%	0,699
No	292 (89,8%)	86%	71%	64%		67%	52%	
Fibrosis tumoral (n=325)								
Sí	68 (20,9%)	83%	81%	71%	0,917	64%	56%	0,887
No	257 (79,1%)	85%	71%	62%		70%	51%	
Invasión vascular (n=325)								
Sí	46 (14,2%)	69%	47%	47%	0,003	43%	25%	0,038
No	279 (85,8%)	87%	75%	67%		71%	53%	
Invasión perineural (n=325)								
Sí	18 (5,5%)	72%	48%	48%	0,190	60%	50%	0,655
No	307 (94,5%)	85%	73%	66%		68%	51%	
Situación del K-ras (n=53)								
K-ras mutado	26 (49,1%)	68%	35%	12%	0,692	67%	-	0,688
K-ras nativo	27 (50,9%)	78%	47%	-		50%	-	

	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	P	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	P
Regresión tumoral (n=48)								
Grado 0 (respuesta completa)	7 (14,6%)	100%	100%	100%	0,161	40%	-	0,397
Grado 1 (respuesta moderada)	19 (39,6%)	94%	83%	83%		62%	25%	
Grado 2 (respuesta mínima)	12 (25%)	76%	54%	-		56%	50%	
Grado 3 (tumor sin cambios)	10 (20,8%)	100%	100%	100%		75%	67%	
Patrones histológicos								
Patrón convencional (n=327)								
Sí	259 (79,2%)	83%	70%	61%	0,264	68%	48%	0,394
No	68 (20,8%)	91%	76%	76%		69%	67%	
Patrón en anillo de sello (n=327)								
Sí	6 (1,8%)	60%	60%	-	0,135	50%	-	0,294
No	321 (98,2%)	85%	71%	64%		58%	56%	
Patrón mucinoso (n=327)								
Sí	57 (17,4%)	91%	73%	73%	0,365	68%	67%	0,555
No	270 (82,6%)	83%	71%	62%		69%	48%	
Patrón neuroendocrino (n=327)								
Sí	1 (0,3%)	100%	-	-	0,655	-	-	0,982
No	326 (99,7%)	84%	71%	64%		68%	52%	

## IV.4. ESTADÍSTICA INFERENCIAL.

## IV.4.1. Variables comparadas en relación a la morbilidad (Modelo de Regresión lineal simple)

VARIABLES COMPARADAS EN RELACIÓN A LA COMORBILIDAD	P
Sexo (mujer/hombre) vs Índice de Charlson	0,035
Edad (<70 / ≥70) vs Índice de Charlson	0,040
IMC (<30 / ≥30) vs Índice de Charlson	0,236
Tabaquismo (no fumador / fumador) vs Índice de Charlson	0,003
Enolismo (no bebedor / bebedor) vs Índice de Charlson	0,097
Dislipemia (no / sí) vs Índice de Charlson	0,002
HTA (no / sí) vs Índice de Charlson	0,003
Diabetes (no / sí) vs Índice de Charlson	<0,001
EPOC (no/sí) vs Índice de Charlson	<0,001
Enfermedad Cardiovascular (no / sí) vs Índice de Charlson	<0,001
Hipotiroidismo (no / sí) vs Índice de Charlson	0,970
Menopausia (no / sí) vs. Índice de Charlson	0,684
Hepatopatía (no / sí) vs Índice de Charlson	0,003
Intervención quirúrgica abdominal previa (no/sí) vs Índice de Charlson	0,322
Antecedentes personales oncológicos (no / sí) vs Índice de Charlson	0,320
ASA (1-2 / 3-4) vs Índice de Charlson	<0,001

**IV.4.2. Variables comparadas en relación a las complicaciones postoperatorias (Modelo de Regresión lineal simple)**

<b>VARIABLES COMPARADAS EN RELACIÓN A LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS</b>	<b>P</b>
IMC (<30 / ≥30) vs Índice de Clavien-Dindo	0,081
Sexo (mujer/hombre) vs Índice de Clavien-Dindo	0,297
Edad (<70 / ≥70) vs Índice de Clavien-Dindo	0,292
Tabaquismo (no fumador / fumador) vs Índice de Clavien-Dindo	0,703
Enolismo (no bebedor / bebedor) vs Índice de Clavien-Dindo	0,364
Dislipemia (no / sí) vs Índice de Clavien-Dindo	0,288
HTA (no / sí) vs Índice de Clavien-Dindo	0,527
Diabetes (no / sí) vs Índice de Clavien-Dindo	0,286
EPOC (no/sí) vs Índice de Clavien-Dindo	0,056
Enfermedad Cardiovascular (no / sí) vs Índice de Clavien-Dindo	0,144
Hepatopatía (no / sí) vs Índice de Clavien-Dindo	0,193
Intervención quirúrgica abdominal previa (no/sí) vs Índice de Clavien-Dindo	0,555
ASA (1-2 / 3-4) vs Índice de Clavien-Dindo	0,034
Índice de Charlson (comorbilidad baja / comorbilidad alta) vs Índice de Clavien-Dindo	0,270
Anemia (no / sí) vs Índice de Clavien-Dindo	0,697
Estadaje tumoral (Estadio I-II /III- IV) vs Índice de Clavien-Dindo	0,003
Transfusión durante el intraoperatorio (no / sí) vs Índice de Clavien-Dindo	<0,001
Intervención de urgencias (no / sí) vs Índice de Clavien-Dindo	0,009
Tipo de colectomía (derecha / izquierda / sigmoidectomía / resección recto / amputación) vs Índice de Clavien-Dindo	0,495
Reconstrucción del tránsito (no / sí) vs Índice de Clavien-Dindo	0,468
Tipo de abordaje (convencional / laparoscópico) vs Índice de Clavien-Dindo	0,007
Íleo postoperatorio (no / sí) vs Índice de Clavien-Dindo	0,005
Transfusión postoperatoria (no / sí) vs Índice de Clavien-Dindo	<0,001
Reintervención quirúrgica (no / sí) vs Índice de Clavien-Dindo	<0,001
Mortalidad postoperatoria (no / sí) vs Índice de Clavien-Dindo	<0,001
Estancia en UCI (no / sí) vs Índice de Clavien-Dindo	<0,001
Estancia postoperatoria > 15 días (no / sí) vs Índice de Clavien-Dindo	<0,001
Tratamiento neoadyuvante (no / sí) vs Índice de Clavien-Dindo	0,260

#### IV.5. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA COMORBILIDAD Y LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

##### IV.5.1. Factores que influyen en la comorbilidad (Modelo de regresión lineal múltiple)

FACTOR PRONÓSTICO	Favorable vs no favorable	OR	IC 95%	P
Tabaquismo	No vs Sí	2,548	1,835 - 3,260	0,014
Edad	>70 vs ≥70			

##### IV.5.2. Factores que influyen en las complicaciones postoperatorias (Modelo de regresión lineal múltiple)

FACTOR PRONÓSTICO	Favorable vs no favorable	OR	IC 95%	P
Transfusión intraoperatoria	No vs sí	0,424	0,005 - 0,844	0,048
Tipo de intervención	Programada vs urgencias			
IMC	<30 vs >30			
Estadaje tumoral	Estadio I-II vs III- IV			



## IV.6. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA SUPERVIVENCIA

## IV.6.1. Factores pronósticos de supervivencia global (Modelo de regresión de Cox) (n=338)

FACTOR PRONÓSTICO	Favorable vs no favorable	HR	IC 95%	P
<b>Supervivencia actuarial</b>				
Índice de Charlson	Comorbilidad baja vs comorbilidad alta	3,780	1,680 - 8,502	0,001
Estadíaje tumoral	Estadio I-II vs estadio III-IV	4,245	1,599 - 11,266	0,004
<b>Supervivencia libre de enfermedad</b>				
Edad	<70 años vs ≥70 años	0,678	0,516 - 0,889	0,005
AINEs	No vs Sí	4,203	2,620 - 6,742	<0,001
Antecedente familiar de neoplasia digestiva (excepto colon)	No vs Sí	2,500	1,409 - 4,435	0,002
Enf hepática operada o no	No vs Sí	3,354	1,941 - 5,794	<0,001

**IV.6.2. Factores pronósticos relacionados con la comorbilidad y las complicaciones postoperatorias que influyen en la supervivencia (n=338)**

FACTOR PRONÓSTICO	Favorable vs no favorable	HR	IC 95%	P
<b>Supervivencia actuarial</b>				
Índice de Charlson	Comorbilidad baja vs comorbilidad alta	2,674	1,398 - 5,115	0,003
Morbilidad postoperatoria	Complicaciones menores vs complicaciones mayores	1,987	1,025 - 3,851	0,042
<b>Supervivencia libre de enfermedad</b>				
No se han detectado factores pronósticos				

**IV.6.3. Factores relacionados con la comorbilidad que influyen en la supervivencia (n=338)**

FACTOR PRONÓSTICO	Favorable vs no favorable	HR	IC 95%	P
<b>Supervivencia actuarial</b>				
Índice de Charlson	Comorbilidad baja vs comorbilidad alta	3,120	1,920 - 5,069	<0,001
<b>Supervivencia libre de enfermedad</b>				
Edad	<70 años vs ≥70 años	0,692	0,532 - 0,901	0,006
Dislipemia	No vs Sí	1,584	1,164 - 2,156	0,003
AINEs	No vs Sí	3,571	2,250 - 5,668	<0,001

**IV.6.4. Factores relacionados con el tumor que influyen en la supervivencia**

FACTOR PRONÓSTICO	Favorable vs no favorable	HR	IC 95%	P
<b>Supervivencia actuarial</b>				
Estadaje tumoral	Estadio I-II vs estadio III-IV	1,410	1,266 - 1,569	<0,001
<b>Supervivencia libre de enfermedad</b>				
Antecedente familiar de neoplasia digestiva (excepto colon)	No vs Sí	2,575	1,460 - 4,542	0,001

**IV.6.5. Factores relacionados con las complicaciones postoperatorias que influyen en la supervivencia**

FACTOR PRONÓSTICO	Favorable vs no favorable	HR	IC 95%	P
<b>Supervivencia actuarial</b>				
Morbilidad postoperatoria	Complicaciones menores vs complicaciones mayores	2,145	1,121 - 4,103	0,021
<b>Supervivencia libre de enfermedad</b>				
No se han detectado factores pronósticos				

**IV.6.6. Factores relacionados con el seguimiento postoperatorio que influyen en la supervivencia**

FACTOR PRONÓSTICO	Favorable vs no favorable	HR	IC 95%	P
<b>Supervivencia actuarial</b>				
Uso antiangiogénicos en terapia adyuvante tras resección tumor primario	No vs Sí	1,924	1,002 - 3,694	0,049
<b>Supervivencia libre de enfermedad</b>				
Enfermedad hepática operada o no	No vs Sí	2,740	1,606 - 4,677	<0,001
Quimioterapia adyuvante tras resección de primario	No vs Sí	1,358	1,044 - 1,766	0,022

**IV.6.7. Factores relacionados con el análisis anatomopatológico que influyen en la supervivencia**

FACTOR PRONÓSTICO	Favorable vs no favorable	HR	IC 95%	P
<b>Supervivencia actuarial</b>				
Invasión vascular	No vs Sí	2,317	1,304 - 4,118	0,002
Diferenciación tumoral	Bajo grado vs alto grado	2,026	1,165 - 3,525	0,012
<b>Supervivencia libre de enfermedad</b>				
Invasión vascular	No vs Sí	1,856	1,177 - 2,927	0,008

## **V. DISCUSIÓN**

### V.1. SOBRE EL MATERIAL Y MÉTODO EMPLEADO

Desde el año 1823 donde Jean Francis Reybard realizó la primera resección de colon con anastomosis en un paciente con un tumor de sigma, el tratamiento del CCR ha evolucionado hasta convertirse, en la actualidad, en uno de los tumores sólidos con mayores tasas de curación (50%) con el tratamiento quirúrgico radical, en los casos de enfermedad localizada<sup>3,354</sup>. En los estadios avanzados, la quimioterapia también ha ido ganando importancia<sup>417,515</sup>, habiéndose demostrado sus beneficios en pacientes con tumores en estadio III y mejor control de la enfermedad en pacientes con estadio IV, por lo que las guías clínicas actuales establecen distintas pautas de tratamiento en función del paciente<sup>3,354,417,515</sup>. Asimismo, el tratamiento neoadyuvante con radioquimioterapia en el CR también ha ido ganando importancia desde que se introdujo en la década de los setenta<sup>431</sup>. Gracias a ello, se han conseguido mejores tasas de preservación del esfínter anal y por consiguiente una disminución del número de colostomías definitivas, mejorando la calidad de vida de los pacientes sin alterar el pronóstico oncológico, como se describe en los estudios de Frykholm GJ et al<sup>431</sup>, Sauer R et al<sup>180</sup>, Roh MS et al<sup>432</sup>, Park JH et al<sup>433</sup>, Minsky BD et al<sup>440</sup>, Rouanet P et al<sup>442</sup> y Rengan R et al<sup>441</sup>.

La aparición de los programas de especialización de la medicina en nuestro país ha facilitado la existencia de profesionales con una formación de calidad, aportando mayor precisión y experiencia a las técnicas necesarias para el diagnóstico y estadiaje del CCR. Nuestro hospital cuenta con un equipo de Análisis Clínicos, Aparato Digestivo y Radiodiagnóstico con suficiente experiencia para aportar correctamente toda la información necesaria para el diagnóstico y estadiaje correcto de los pacientes. Por otro lado, el número de casos de CCR en nuestro área sanitaria se ha incrementado en los últimos diez años. Desde 2008, donde se diagnosticaron 42 casos de CCR (12,42% del total) el número fue aumentando hasta 2012, donde existieron 99 pacientes (30% del total). En 2009 se registraron 43 casos (13% del total), en 2010 hubo 82 pacientes diagnosticados (24% del total) y en 2011 se registraron 72 casos (21% del total). Este hecho puede deberse a un aumento en la población, una mejor concienciación de la misma a la hora de acudir a los centros de Atención Primaria en el momento de aparición de los síntomas o ante familiares con la enfermedad, y una mejor atención por parte de los médicos de familia a la hora de hacer el despistaje de la enfermedad. El hecho es que en nuestra serie, acorde

con la bibliografía y a pesar de que en nuestro país no existe un programa de screening poblacional establecido para CCR, existe un incremento en el número de diagnósticos y un descenso en el estadiaje al mismo desde el inicio de la década de los noventa hasta la actualidad<sup>3,10,137,139-143,146,147,149</sup>. En nuestro estudio, en 2008 un 40,5% de los pacientes (17 de 42) diagnosticados resultaron estadios I-II, y un 59,5% (25 de 42) presentaron estadios III-IV. Este porcentaje se ha invertido a lo largo de los años, de forma que en 2012, un 52,5% (52 de 99) de los pacientes diagnosticados estaban en estadios I-II, y un 47,5% (47 de 99) presentaron un estadio III-IV.

Por otro lado, nos encontramos en un área sanitaria de segundo nivel, lo que obliga a la necesidad de contar con hospitales de referencia en nuestra comunidad autónoma para la realización de pruebas específicas. El hospital Universitario Virgen del Rocío colabora en la realización de los PET-TC necesarios, y el Hospital Carlos Haya de Málaga se encarga de la colocación de prótesis colónicas y el estudio del K-ras de los pacientes con CCR estadio IV.

La existencia de un comité oncológico ayuda a decidir la actitud en aquellos casos límite o en los que existen más de una alternativa respecto a la planificación terapéutica<sup>3,10</sup>. En nuestro medio, existe una reunión semanal en la que se decide la actitud en estos casos, llegando a un consenso que está siempre basado en las guías clínicas o protocolos de actuación más actuales para cada caso<sup>10,155</sup>.

El tratamiento quirúrgico en los pacientes con CCR ha evolucionado ostensiblemente a nivel mundial desde la primera resección de colon en 1823, sobre todo con la aparición del abordaje laparoscópico<sup>354</sup>. Autores como Fleshman, Jayne, Bonjer y Jackson en 2007<sup>407,408,412,413</sup>, Lacy y Khuri en 2008<sup>409,414</sup> y Veldkamp en 2009<sup>410</sup> han estudiado la utilidad de esta técnica en el tratamiento del CCR, con resultados no inferiores al abordaje convencional respecto a complicaciones y pronóstico oncológico. En nuestra serie, el número de pacientes intervenidos por abordaje laparoscópico también ha ido aumentando a lo largo de los años, gracias a la formación y especialización de nuestros cirujanos, pasando de un 27% de pacientes intervenidos por cirugía laparoscópica en 2009 (11 de 43 pacientes) a un 35% en el año 2012 (29 de 83 pacientes), cifras similares a las publicadas por los autores revisados<sup>407-409,412,413,623</sup>.

Respecto al manejo perioperatorio, existe un protocolo de preparación preoperatoria basado en las recomendaciones según la medicina basada en la evidencia<sup>357,358</sup>, que establecen cómo debe ser la profilaxis antibiótica y de la enfermedad tromboembólica venosa antes de la cirugía (ver *material y métodos, preparación preoperatoria*). Estudios como los de Weber WP et al<sup>358</sup>, Bratzler DW et al<sup>624</sup>, y Geerts WH et al<sup>362</sup> señalan que la profilaxis antibiótica y de la enfermedad tromboembólica venosa previa a la cirugía del CCR previene la aparición de complicaciones en este sentido, que empeoran el pronóstico del paciente a corto plazo. Todos los pacientes de nuestra serie que se han intervenido de forma programada cumplen dicho protocolo, y no hemos registrado ningún caso de TVP en el postoperatorio inmediato. El manejo del paciente desde el punto de vista anestésico se realiza según criterio de dicho Servicio (ver *material y métodos, técnica anestésica*).

La importancia de la comorbilidad y las complicaciones postoperatorias en el pronóstico oncológico del CCR ha sido estudiada desde que en 1978 Keats definió la escala de riesgo ASA<sup>595</sup> con el objetivo de establecer una asociación y poder prevenir la enfermedad o el mal curso de la misma<sup>567,568,588-590,592,604,623,625</sup>. Existen múltiples factores de comorbilidad que podrían influir en el pronóstico de la enfermedad, y de los cuales actualmente no se conoce exactamente su implicación. Además de la edad y el sexo, los hábitos tóxicos y las enfermedades concomitantes parecen empeorar el pronóstico de un paciente con CCR de forma independiente<sup>587,590,593</sup>. Determinar cómo afectan estos factores al pronóstico a corto y largo plazo de nuestros pacientes es uno de los objetivos principales de este estudio, y para ello se ha utilizado el índice de Charlson<sup>596,597</sup>.

Respecto a las complicaciones postoperatorias, tampoco existen estudios a largo plazo que establezcan una asociación clara entre estas y la recurrencia de la enfermedad. Alves et al y Bokey et al en 2005<sup>533,600</sup> señalan un aumento de la morbimortalidad en pacientes de edad avanzada y/o sometidos a cirugía de urgencias, pero autores como Khuri SF et al<sup>414</sup>, Law WL et al<sup>602</sup> y Mrak K et al<sup>603</sup> concluyen que las complicaciones postoperatorias no sólo influyen en la morbimortalidad, sino también en el pronóstico oncológico de forma independiente. Por estas razones queremos determinar como afectan las complicaciones postoperatorias en el pronóstico a corto plazo (morbilidad y mortalidad en el postoperatorio inmediato) y a largo plazo (supervivencia global y supervivencia libre de

enfermedad) en nuestra población. Para definir y analizar las complicaciones postoperatorias hemos utilizado la clasificación de Clavien-Dindo<sup>626</sup>.

Se ha realizado un estudio de cohortes retrospectiva a partir de una base de datos de 338 pacientes diagnosticados de CCR, 277 intervenidos con intención curativa (estadios I, II, III al diagnóstico) y 53 pacientes intervenidos con intención paliativa (estadio IV al diagnóstico). Este proceso de recopilación de datos y posterior análisis es similar al que siguen otros autores aunque la diferencia principal es el tamaño muestral, pequeño en comparación con algunas series, como las de Piccirillo JF et al<sup>587</sup>, Gross CP et al<sup>589</sup>, Chen RC et al<sup>588</sup>, Yancik R et al<sup>592</sup>, Ostensfeld E et al<sup>591</sup>, Lemmens VE et al<sup>590</sup>, Khuri SF et al<sup>414</sup>, Law WL et al<sup>602</sup>, Kingham TP et al<sup>567</sup>, Park JS et al<sup>568</sup> y Kube R et al<sup>605</sup> con más de 1000 pacientes, tratándose además, en el caso de Piccirillo JF<sup>587</sup>, Gross CP<sup>589</sup>, Yancik R<sup>592</sup>, Ostensfeld E<sup>591</sup>, Khuri SF<sup>414</sup> y Kube R<sup>605</sup> de estudios multicéntricos con más de 10000 pacientes. Las series de Sarfati D et al<sup>625</sup> y Mrak K et al<sup>603</sup> tienen un tamaño muestral menor a 1000 pacientes aunque también superior a la nuestra.

La realización de un análisis retrospectivo implica la existencia de sesgos de selección explicados por la propia naturaleza del estudio y la posible variación en los criterios diagnósticos y planes terapéuticos durante el periodo de recogida de datos (5 años). El arsenal terapéutico quimioterápico se ha ido desarrollando desde que en 1990 Moertel et al asoció por primera vez el uso de la quimioterapia a una disminución de la mortalidad en una serie de pacientes con CC<sup>417</sup>. Aunque la base del tratamiento adyuvante continúa siendo las fluorpirimidinas, en la actualidad se utilizan tanto el 5-FU/LV en infusión continua como la capecitabina oral combinados con oxaliplatino, individualizando el tratamiento en función de las necesidades y la comorbilidad de los pacientes<sup>423,425-427</sup>. En nuestra serie, el 54,7% de los pacientes con CCR recibió quimioterapia adyuvante (162 de 296 pacientes). De ellos, el 23,8% (38 de 160 pacientes) recibió 5-FU/LV, y el 76,9% (123 de 160 pacientes) recibió capecitabina. El hecho de un mayor porcentaje de pacientes en tratamiento con capecitabina puede explicarse suele ser una fluorpirimidina mejor tolerada que el 5-FU/LV<sup>423</sup>. Twelves C et al<sup>423</sup> realizó un estudio basado en 1987 pacientes en los que se observó que aquellos pacientes tratados con capecitabina tenían un aumento de la



supervivencia libre de enfermedad (HR 0,86, IC 95% 0,74 - 0,99) con menos efectos secundarios respecto a aquellos tratados con 5-FU/LV ( $p < 0,001$ ).

Es un fármaco oral y se ha descrito menor incidencia de neutropenia y estomatitis en comparación con el 5-FU/LV. A un 46,9% de los pacientes de nuestro estudio que recibieron quimioterapia adyuvante se les administró oxaliplatino (75 de 160 casos), y a un 5,6% (9 de 160 casos) se les administró irinotecán. A pesar de ser un fármaco con efectos secundarios importantes que limitan su indicación y la duración del tratamiento<sup>424,426</sup>, los beneficios del oxaliplatino respecto a supervivencia mostrados en los estudios MOSAIC<sup>425</sup>, NSABP C-07<sup>426</sup> y XELOXA NO16968<sup>427</sup> hacen que actualmente se encuentre en todas las guías clínicas como tratamiento de elección en el CCR estadio III asociado a las fluorpirimidinas. El irinotecán es un fármaco actualmente recomendado en el CCR metastásico, en combinación con los anteriormente descritos<sup>10,155,354</sup>, en primera línea o posteriormente si no ha sido utilizado, como se concluye en los ensayos clínicos europeos FOCUS, publicado por Seymour MT et al en 2007<sup>517</sup>, CAIRO, publicado por Koopman M et al en el mismo año<sup>516</sup> y el ensayo publicado por el Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO)<sup>475</sup>. Estos autores también describen que su toxicidad es muy elevada y recomiendan individualizar cada caso<sup>516,517,580</sup>. Por este motivo, el irinotecán se recomienda como segunda opción, en pacientes que en un principio han sido tratados con otra combinación<sup>3,10,155,475,516,517</sup>. Este hecho explica el escaso porcentaje de pacientes con irinotecán en el estudio (5,6%; 9 de 160 pacientes).

En relación a la terapia con agentes biológicos, el 15% de nuestros pacientes (24 de 160) recibió tratamiento con bevacizumab, cetuximab o panitumumab. El beneficio de estos agentes en combinación con las fluorpirimidinas, irinotecán y oxaliplatino ha sido demostrado en primera línea de tratamiento en el CCR metastásico<sup>523-525</sup>. Hurwitz H et al<sup>523</sup> describe un aumento de la supervivencia global de 18,7 meses en los pacientes que recibieron bevacizumab frente a 16,1 meses en los pacientes con placebo (HR 0,80, IC 95% 0,71-0,90) y un aumento de la supervivencia libre de progresión de 8,8 meses frente a 6,4 meses en los pacientes que recibieron placebo (HR 0,57; IC 95% 0,46-0,71). Kabbinar F et al<sup>524</sup>, y Saltz LB et al<sup>525</sup> describen resultados similares, con un aumento discreto pero estadísticamente significativo en la supervivencia global y libre de progresión en los pacientes tratados con bevacizumab, frente a aquellos tratados con terapias convencionales. A pesar de esto, el elevado número de efectos secundarios

potencialmente graves obligan a valorar el riesgo/beneficio de esta terapia en cada paciente e individualizar cada caso<sup>3,10,155,475</sup>. Hurwitz H et al<sup>523</sup> señala que el 78,1% de los pacientes que recibieron bevacizumab desarrollaron efectos secundarios de gravedad, frente al 68,3% de los pacientes que recibieron placebo (OR 1,88; IC 95% 1,61-2,18). En nuestro medio, el servicio de oncología médica y a veces, el comité multidisciplinar se encarga de valorar la estrategia de tratamiento más adecuada en cada paciente según edad, comorbilidad y *performance status* según la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (VER ANEXO XIII)<sup>627</sup>.

La aparición de la neoadyuvancia en el CR ha permitido el incremento en la tasa de preservación del esfínter anal y la resecabilidad, así como una menor toxicidad y recurrencia local cuando se compara con el tratamiento adyuvante<sup>431-433</sup>. En nuestra serie, un 49,5% de los pacientes diagnosticados de CR recibieron tratamiento neoadyuvante (49 de 99 casos). En todos los casos existía invasión ganglionar en el estudio inicial del CCR, acorde a los estudios revisados<sup>432-436</sup>. Todos nuestros pacientes recibieron quimioterapia concomitante, en concordancia con los hallazgos en la literatura<sup>443-445</sup>. En el 82% de los pacientes con CR que recibió neoadyuvancia se administró capecitabina (41 de 49 casos) y en el 14% se administró 5-FU/LV (7 de 49 casos). En general, los fármacos recomendados en neoadyuvancia son las fluorpirimidinas<sup>443-445</sup>, siendo controvertido el beneficio del oxaliplatino, el irinotecán o el uso de los agentes biológicos, debido a la elevada toxicidad del tratamiento y a que sus beneficios aún no están probados<sup>424,427,449-453</sup>. En nuestra serie, existió un caso donde se combinó capecitabina y oxaliplatino (0,49%), seis casos donde se combinó 5-FU/LV con oxaliplatino (2,94%) y un caso donde se combinaron 5-FU/LV, oxaliplatino y terapia antiangiogénica (0,49%). Todos ellos eran pacientes con un CR estadio IV al diagnóstico, por lo que se inició el esquema correspondiente a su estadiaje desde el inicio de la terapia neoadyuvante, acorde con las guías clínicas actuales<sup>3,10,155,475</sup>.

El hígado es el órgano donde el CCR metastatiza más frecuentemente (69-87%), seguido del pulmón (24%-31%)<sup>506</sup> y del peritoneo (10%)<sup>143</sup>. En nuestro estudio, acorde con la literatura, un 22% de los pacientes (67 de 305 casos) presentó enfermedad hepática en algún momento de la evolución de su enfermedad, y un 20% (61 de 305 pacientes) presentó

enfermedad extrahepática. Dentro de este último grupo, el órgano donde metastató más frecuentemente es el pulmón en 24 de 61 pacientes (7,86% del total) y el peritoneo, en 15 de 61 pacientes (4,91% del total).

La estrategia de tratamiento en los pacientes con CCR y MHCCR potencialmente resecables al diagnóstico ha ido evolucionando desde la desaparición de los criterios específicos de resecabilidad basados en el número, tamaño y localización de las lesiones, y la combinación de la cirugía y el tratamiento quimioterápico<sup>464,472</sup>. En nuestro estudio se realizó cirugía hepática al 49,3% de los pacientes con MHCCR (33 de 67 casos). En el 63,6% de los pacientes intervenidos (21 de 33 pacientes) la enfermedad hepática fue sincrónica, y en el 36,4% (12 de 33 pacientes) fue metacrónica. Estos datos difieren de los hallazgos de la literatura.

En 2013 y posteriormente en 2014, Siegel R et al<sup>143, 628</sup> publicó un estudio multicéntrico basado en los datos de la *American Cancer Society* sobre incidencia, mortalidad y supervivencia en los distintos tipos de tumores, y entre ellos, el CCR. El estudio señaló que un 25% de los pacientes diagnosticados de CCR tenían enfermedad hepática sincrónica y de un 35% a un 40% la enfermedad hepática fue metacrónica<sup>143</sup>. De éstos, en su serie, sólo entre un 15% y un 20% de los pacientes tienen metástasis hepáticas resecables<sup>143,628</sup>. En nuestra serie, la cifra de enfermedad metacrónica coincide con la publicada por Siegel et al<sup>143,628</sup> (36,4% en nuestra serie vs. Entre 35% y 40%). Pero nuestras cifras de enfermedad sincrónica y resecabilidad son mucho mayores (63,6% vs. 25% y 49,3% vs. Entre 15% y 20%, respectivamente). Estos hallazgos pueden deberse al escaso tamaño muestral en nuestra serie (67 casos) frente al de Siegel et al<sup>143,628</sup>, que es un estudio multicéntrico con 1660290 pacientes. En ningún caso nuestros datos relacionados con las MHCCR resultaron estadísticamente significativos, hallazgo atribuible también al escaso tamaño muestral.

Como se ha puntualizado anteriormente, el pulmón es el segundo lugar en frecuencia donde metastatiza el CCR en la literatura<sup>506</sup> y en nuestra serie, encontrando metástasis pulmonares en un 9,46% de los pacientes de nuestro estudio (32 de 338). Esta cifra es inferior a la publicada por Murata S et al<sup>507</sup> con un 22% de pacientes con metástasis pulmonares en su muestra. El estudio de Murata S et al<sup>507</sup>, junto con el análisis publicado por Robinson BJ et al<sup>508</sup> indican que la resección de la enfermedad pulmonar parece

aumentar la supervivencia del paciente de forma similar que la resección de las MHCCR. En nuestro estudio, de los 32 pacientes que fueron diagnosticados de enfermedad pulmonar, al 9,37% (3 de 32 casos) se les realizó una resección pulmonar. Esta cifra es pequeña en relación a los 32 pacientes diagnosticados de metástasis pulmonares, pero hay que tener en cuenta que la posibilidad de resección pulmonar dependerá no sólo de los criterios de reseabilidad (número de metástasis, localización dentro del parénquima, invasión de estructuras), sino también de operabilidad (funcionalidad respiratoria del paciente pre y postoperatoria) y del estudio de extensión del paciente<sup>10,155</sup>.

Todos los datos de los pacientes del estudio han sido recogidos de las historias clínicas, por lo que no siempre se han podido obtener todos los necesarios. Por esto algunas de las variables analizadas no se han estudiado sobre la totalidad de los pacientes, sino sólo sobre aquellos en los que ese dato se ha podido recoger. En algunos casos además han existido dificultades puntuales para conseguir los datos de algunos pacientes en seguimiento por el servicio de Oncología de otros hospitales, en aquellos casos en que el paciente ha sido derivado a nuestro centro para la intervención y se ha tratado posteriormente en su zona sanitaria.

Por este motivo, sería interesante instaurar en los próximos años en nuestra Comunidad Autónoma una historia clínica digital como la planteada por el Ministerio de Sanidad y Política Social<sup>†</sup> que permitiese el acceso a los distintos especialistas del equipo multidisciplinar evitando desplazamientos innecesarios de los pacientes a nuestro centro y duplicidad de consultas ambulatorias. En nuestro centro todos los pacientes tienen un seguimiento por parte del Servicio de Oncología Médica y Radioterápica, y por parte del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Este seguimiento se realiza de forma paralela y coordinada para evitar en la medida de lo posible la duplicidad de pruebas (*ver seguimiento postoperatorio, en Material y Métodos*).

---

<sup>†</sup> La Historia Clínica Digital del Sistema Nacional de Salud (HCDSNS) tiene como finalidad garantizar a ciudadanos y profesionales sanitarios el acceso a la documentación clínica más relevante para la atención sanitaria de cada paciente. Se incluye documentación que se encuentre disponible en soporte electrónico en cualquier lugar del SNS, asegurando a los ciudadanos que la consulta de sus datos queda restringida a quien esté autorizado para ello.  
[http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/HCDSNS\\_Castellano.pdf](http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/HCDSNS_Castellano.pdf)

Por otro lado, hemos realizado las curvas de supervivencia Kaplan-Meier de la serie para obtener cifras de supervivencia global a uno, tres y cinco años y supervivencia libre de enfermedad a uno y tres años tras la resección del CCR. Las publicaciones científicas sobre supervivencia oncológica suelen mostrar un análisis a largo plazo de forma similar a la realizada por nosotros. Estudios como el de Siegel R et al<sup>143,628</sup> definen una supervivencia global y libre de enfermedad a uno, tres, cinco y hasta diez años si existe seguimiento suficiente. En nuestro caso, no tenemos resultados de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años porque el seguimiento aún no ha concluido para un gran número de pacientes, y el seguimiento global máximo ha sido de cinco años. Por otro lado, aunque sí se han tenido en cuenta para realizar el estudio descriptivo, se han excluido del análisis estadístico a largo plazo a aquellos pacientes a los que siendo diagnosticados de CCR no se les realizó intervención quirúrgica (9 pacientes, 2,57% del total) y aquellos que fallecieron en el postoperatorio inmediato (17 pacientes, 4,85% del total), acorde con Siegel R et al<sup>143,628</sup>, para evitar sesgos. Se ha considerado postoperatorio inmediato los 30 días siguientes a la primera cirugía, acorde con los estudios de Fazio VW et al<sup>534</sup>, Prytowsky JB et al<sup>535</sup>, Holubar SD et al<sup>537</sup>, Masoomi H et al<sup>538</sup>, Rose J et al<sup>541</sup>, Halabi WJ et al<sup>545</sup>, Tang R et al<sup>558</sup>, Smith RL et al<sup>557</sup>, Blumetti J et al<sup>556</sup>, Choi HK et al<sup>348</sup>, Khuri SF et al<sup>414</sup> y Law WL et al<sup>602</sup>. A pesar de la tendencia actual de muchos autores que consideran postoperatorio inmediato los primeros 90 días tras la intervención quirúrgica en lugar de 30 días<sup>629-631</sup> hemos mantenido ésta última cifra porque el seguimiento en la consulta externa de oncología médica se realiza a las 3 o 4 semanas tras la cirugía en la mayoría de los pacientes, y tenemos datos clínicos concretos sobre su estado.

## V.2. SOBRE LOS RESULTADOS

El tratamiento del CCR varía en función de la localización del tumor y el estadiaje al diagnóstico. En el CCR resecable (estadios I, II y III) el tratamiento quirúrgico es capaz de eliminar el tumor primario y los ganglios linfáticos adyacentes, en el 94% de los CC y el 74% de los CR<sup>143,628</sup>. Actualmente, la supervivencia global en pacientes con CCR es del 83,2% al año y del 64,3% a los cinco años, aunque en casos de enfermedad localizada al diagnóstico, la tasa de supervivencia a los cinco años llega hasta el 90,3% en algunas series<sup>143,628</sup>. En los casos con invasión linfática la tasa de supervivencia a los cinco años oscila el 70,4%, disminuyendo hasta un 12,5% en los pacientes con estadio IV al diagnóstico<sup>143,628</sup>. Los resultados de nuestro estudio son comparables a los mostrados en la literatura, con una supervivencia global del 84% al año y el 64% a los cinco años. En función del estadiaje preoperatorio, en aquellos casos donde no existió invasión linfática (estadio I a IIC) la supervivencia global osciló entre un 98% en los casos con estadio I a un 89% en los casos con estadio IIC. A los cinco años, la supervivencia global fue de un 94% en los pacientes con estadio I. En el momento de finalización del estudio no teníamos datos de la supervivencia a los cinco años en el estadio IIC, ya que el seguimiento de estos pacientes había sido menor, pero sí obtuvimos esta cifra en los pacientes con estadio IIA, la cual fue del 70%. Estos hallazgos son comparables a los descritos por Siegel R et al en 2013 y 2014<sup>143,628</sup>, donde señalan una supervivencia a cinco años de hasta un 90,1% en los casos de enfermedad localizada sin invasión linfática.

En los pacientes que presentaron CCR con invasión linfática (estadio IIIA a IIIC) nuestros hallazgos también son similares a los presentados por Siegel R et al<sup>143,628</sup>, con una supervivencia global a los cinco años que oscila entre un 60% en estadios IIIA a un 51% para pacientes con estadio IIIC. En los pacientes estadio IV de nuestra serie la supervivencia a los cinco años fue del 31% para aquellos con estadio IVA y del 22% para los pacientes con estadio IVB. Estos hallazgos son levemente superiores a los mostrados por Siegel R et al<sup>143,628</sup>, que mostraron una supervivencia a los cinco años del 12,5%.

El tratamiento adyuvante y neoadyuvante en el caso de CR ha aumentado las cifras de supervivencia global y libre de enfermedad en los últimos años de forma significativa. Las tasas de SLE varían en función del estadio al diagnóstico y el tratamiento adyuvante

empleado. Los resultados son muy dispares en función de si se realiza tratamiento adyuvante o no y del fármaco utilizado, siendo la tendencia habitual un aumento de la SLE en los pacientes con invasión linfática tratados con quimioterapia (estadio III)<sup>3,10,155,180,354,424,432,433</sup>. En estudios como el publicado por Sargent D et al<sup>632</sup>, donde se estudia la SLE resultado en 18 ensayos clínicos de pacientes intervenidos por CCR con tratamiento adyuvante basado en 5-FU, concluye que el 80% de las recurrencias ocurren en los primeros tres años, y el 91% de los mismos muere antes de los cinco años. Actualmente se están realizando múltiples ensayos clínicos combinando distintos grupos de fármacos quimioterápicos, así como la implantación de las terapias antiangiogénicas en el arsenal terapéutico de estos pacientes<sup>3,10,155,354,424,425,429,477,478,515,526,527,532,633,634</sup>. En nuestra serie, la mortalidad global a los cinco años en pacientes que han recibido quimioterapia adyuvante fue del 41%, y la recurrencia de la enfermedad a los tres años en este grupo fue del 43%. Este último dato resultó estadísticamente significativo, con una  $p < 0,001$ . Para los pacientes que recibieron quimioterapia con 5-FU/LV la mortalidad a los cinco años resultó ser un 37%, sin embargo, la recurrencia de la enfermedad a los tres años fue del 80%. La mortalidad a los cinco años en nuestra serie es bastante menor a la descrita por Sargent D et al en 2005<sup>632</sup>, aunque las cifras de recurrencia a los tres años son similares. Estos hallazgos pueden deberse a que en el estudio de Sargent D et al<sup>632</sup> todos los pacientes presentan un estadiaje avanzado, mientras que nuestros resultados son globales, estando incluida toda la muestra de pacientes en el cálculo.

Por otro lado, en el tratamiento del CR cobra cada vez más importancia el uso de la RT neoadyuvante, con buenos resultados respecto al control local y disminución de la recurrencia local<sup>3,10,155,180,354,427,431-433</sup>. En nuestra serie existen 99 casos de CR (29,64% de los casos), de los cuales un 49,5% (49 de 99 pacientes) recibió terapia neoadyuvante. La supervivencia global en estos pacientes fue del 89% al año y el 71% a los cinco años, similar a las cifras globales de supervivencia, y en consonancia con los resultados publicados por Sauer R et al<sup>180</sup>, Roh MS et al<sup>432</sup> y Park JH et al<sup>433</sup>, que muestran una supervivencia global a los cinco años del 76%, 74,5% y 83% en el grupo de pacientes con neoadyuvancia, respectivamente. La supervivencia libre de enfermedad a los tres años fue del 50% en los pacientes que recibieron neoadyuvancia, comparable también a la supervivencia libre de

enfermedad global en nuestra serie (55%), pero inferior a las cifras publicadas por Sauer R et al<sup>180</sup>, Roh MS et al<sup>432</sup> y Park JH et al<sup>433</sup>, que muestran una supervivencia libre de enfermedad del 71%, 74% y 69% a los tres años. Estas cifras dispares quizás puedan deberse al tamaño muestral, significativamente menor en nuestra serie.



### V.3. SOBRE LA SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO Y LA MORTALIDAD

En nuestro estudio todas las laparotomías se realizaron con intención potencialmente curativa, aunque hubo cinco casos donde no se pudo realizar la resección intestinal por enfermedad no resecable (1,51% de los pacientes), en cuyo caso se realizó una colostomía paliativa en 4 de 5 pacientes y una derivación paliativa en 1 de 5 pacientes. En los casos de pacientes con enfermedad metastásica hepática se consideró la mejor secuencia de tratamiento según la comorbilidad del mismo, la localización y características del tumor primario y la enfermedad hepática<sup>155,173,463,465-469,472,480,492-495</sup>.

En nuestra serie de 329 pacientes sometidos a cirugía, los resultados de supervivencia a largo plazo han sido: supervivencia global a 1, 3 y 5 años del 84%, 71% y 64% respectivamente, y supervivencia libre de enfermedad a 1 y 3 años del 70% y del 55% respectivamente. Estos resultados, como se ha discutido anteriormente, son comparables a los de otras series publicadas en otros centros<sup>143,628</sup>. La mortalidad en nuestro caso fue del 5,2%, dato comparable a las series publicadas, que oscilan entre el 2% y el 9%<sup>533-535</sup>.

Los datos de morbilidad postoperatoria publicados son muy dispares, y oscilan entre el 20 y el 35%<sup>533-535</sup>. Además, no existe unificación respecto a la medida de la morbilidad en los distintos estudios, por lo que es difícil extrapolar nuestros datos a los mismos. Hemos medido la morbilidad postoperatoria según la escala de Clavien-Dindo<sup>626</sup>, calculando el porcentaje de pacientes complicados para cada grado. Al clasificar a los pacientes en función de sus complicaciones postoperatorias se ha tenido siempre en cuenta el grado de complicación mayor que haya presentado dicho paciente en el postoperatorio inmediato, en concordancia con los estudios de Prystowsky JB<sup>535</sup> y Alves A<sup>533</sup>.

La tasa de morbilidad postoperatoria global fue del 45,6% en nuestra serie (150 de 329 pacientes). La tasa de complicaciones menores (Clavien I-II) fue del 33,4% (110 de 329 pacientes) y de complicaciones mayores (Clavien III-IV) del 12,2% (40 de 329 pacientes)<sup>626</sup>. A pesar de que parecen cifras globales superiores a las publicadas por Prystowsky JB et al en 2002, Alves A et al en 2005 y Artinyan A en 2015<sup>533,535,629</sup> si observamos el apartado de material y método de estos estudios, basan la morbilidad en situaciones que podríamos clasificar como complicaciones mayores según Clavien<sup>626</sup>, obviando las menores. En este sentido, nuestra tasa de morbilidad podría equipararse a la mostrada en la literatura actual.

En consonancia con los resultados de Prystowsky JB et al en 2002, Alves A et al en 2005 y Artinyan A en marzo de 2015<sup>533,535,629</sup> la morbilidad postoperatoria por complicaciones mayores (grados III-IV de Clavien-Dindo<sup>626</sup>) ha sido un factor de mal pronóstico en nuestra serie, influyendo sobre la supervivencia global de estos pacientes a uno, tres y cinco años (71%, 64%, 63%) en comparación con los pacientes sin morbilidad postoperatoria (89%, 77%, 64%). En el caso de los pacientes que sufrieron complicaciones menores (grados I-II de Clavien-Dindo<sup>626</sup>) los porcentajes de supervivencia global a uno, tres y cinco años varían muy poco respecto a los pacientes sin morbilidad (84%, 68%, 68%) ( $p=0,001$ ). Estas diferencias han resultado también significativas respecto a la supervivencia libre de enfermedad al comparar el grupo de complicaciones mayores (grados III-IV) con los pacientes sin morbilidad postoperatoria o con complicaciones menores (grados I-II) a un año (47% vs. 72% y 68%, respectivamente) y a tres años (12% vs. 50% y 54% respectivamente) ( $p=0,046$ ).

La aparición de complicaciones postoperatorias se ha relacionado con un aumento de la mortalidad y un peor pronóstico a largo plazo<sup>602-605,607,623,629</sup>.

Khuri SF et al<sup>414</sup>, acorde a nuestros hallazgos, describe un aumento de la mortalidad al año y a los cinco años en pacientes que sufren algún tipo de complicación postoperatoria con resultados estadísticamente significativos excepto en el caso de las infecciones del sitio quirúrgico, aunque no utiliza ninguna clasificación estandarizada para agruparlas. Por otro lado, tampoco se trata de un trabajo específico para CCR, sino que incluye otras patologías intraabdominales, oncológicas y no oncológicas. Law WL et al<sup>602</sup> y Mrak et al<sup>603</sup>, sin embargo, sí realizan un estudio específico para CCR. Law WL et al<sup>602</sup> tampoco utiliza una clasificación específica para agrupar a los pacientes con complicaciones postoperatorias. Describen una supervivencia a los cinco años de 64,9%, dato similar al descrito en nuestro estudio, con una supervivencia global a cinco años en pacientes con algún tipo de morbilidad del 63%. Los autores señalan las complicaciones postoperatorias como un factor de mal pronóstico independiente asociado con una peor supervivencia global ( $p=0,23$ , HR 1,26, IC 95% 1,03-1,52)<sup>602</sup>. También relacionan las complicaciones postoperatorias con un aumento de la recurrencia a cinco años (29,1%) con resultados estadísticamente significativos ( $p=0,04$ , HR 1,26, IC 95% 1,01-1,57). En nuestro estudio no hemos obtenido este último dato por falta de seguimiento, como se ha puntualizado

anteriormente. Artinyan A et al<sup>629</sup> divide las complicaciones postoperatorias en infecciosas y no infecciosas, existiendo una disminución de la supervivencia global en el grupo de complicaciones infecciosas estadísticamente significativa (HR 1,24, IC 95% (1,15-1,34)). El análisis multivariante mostró además una disminución de la supervivencia estadísticamente significativa sólo en los pacientes con complicaciones infecciosas, y dentro de éstas, las infecciones severas (HR 1,41, IC 95% (1,15-1,73))<sup>629</sup>.

En contraparte, Mrak et al<sup>603</sup>, que sí utiliza la clasificación de Clavien-Dindo<sup>626</sup> para clasificar a los pacientes con complicaciones postoperatorias, no encuentra diferencias estadísticamente significativas en supervivencia y supervivencia libre de enfermedad entre complicaciones mayores, menores y no complicaciones en el postoperatorio inmediato, en contraposición con nuestros hallazgos. Los estudios de Nespoli A et al<sup>604</sup> y Tjusimoto H et al<sup>607</sup> relacionan exclusivamente las complicaciones postoperatorias infecciosas con el pronóstico, señalando una disminución de la supervivencia en los pacientes que presentaron algún tipo de complicación infecciosa. En nuestra serie, al utilizar la clasificación de Clavien-Dindo<sup>626</sup> este tipo de complicaciones se clasifican en distintos niveles, desde las infecciones de la herida quirúrgica, que se encuentran dentro de las complicaciones menores (grado I-II), al tratarse con antibioterapia o medidas conservadoras, hasta colecciones intraabdominales, sepsis y shock séptico, que pueden requerir radiología intervencionista, reintervenciones o ingresos en UCI con fracaso uni o multiorgánico (ver *anexo 3*). Por este motivo, no podemos obtener cifras exactas comparables a las obtenidas por estos autores<sup>604,607</sup>, aunque extrapolando las complicaciones infecciosas a la clasificación de Clavien-Dindo<sup>626</sup> sí hemos observado una disminución de la supervivencia en pacientes con complicaciones mayores (grados III y IV<sup>626</sup>), que incluye complicaciones infecciosas susceptibles de intervención quirúrgica o ingreso en UCI (ver *anexo 3*). Kube R et al<sup>605</sup> realiza una comparación específica entre las dehiscencias de la anastomosis y el pronóstico oncológico, señalando una disminución de la supervivencia global a cinco años (51% en el grupo con dehiscencia frente a 67,3% en el grupo sin dehiscencia) y una disminución de la supervivencia libre de enfermedad a los tres años (71% en el grupo con dehiscencia frente a 83% en el grupo sin dehiscencia). Aunque Kube R et al<sup>605</sup> tampoco clasifica las complicaciones según Clavien-Dindo<sup>626</sup>, podemos comparar sus resultados con los de nuestra serie ya que, extrapolando esta complicación a

nuestra clasificación, podemos suponer que todas las dehiscencias de la anastomosis entran dentro de las complicaciones mayores (grados III y IV de Clavien-Dindo<sup>626</sup>). Teniendo en cuenta este hecho, los datos son comparables a nuestra serie, con una supervivencia global a los cinco años del 64% y una supervivencia libre de enfermedad a los tres años del 47%. La supervivencia global a cinco años es mayor en nuestra serie (64% frente a 51% en el estudio de Kube R et al<sup>605</sup>, sin embargo, la supervivencia libre de enfermedad a tres años es sustancialmente menor en nuestro estudio (47% frente a 71% en el estudio de Kube R et al<sup>605</sup>). Esta diferencia puede deberse al tamaño muestral (28271 pacientes en el estudio de Kube R et al<sup>605</sup> frente a 350 pacientes de nuestro estudio) y a que se trata de un estudio multicéntrico.

La morbilidad postoperatoria, en nuestra serie, está directamente relacionada con la mortalidad ( $p=0,021$ ). La tasa de fallecimientos en el postoperatorio inmediato (grado V de Clavien-Dindo<sup>626</sup>) fue del 5,2% (17/329 pacientes). Esta cifra es levemente superior a las publicadas por Khuri SF et al<sup>414</sup>, Law WL et al<sup>602</sup> y Mrak K et al<sup>603</sup>, donde se registran cifras de mortalidad en el postoperatorio inmediato (30 días posteriores a la intervención) de 3,7%, 2,4% y 1,48% respectivamente. Esta diferencia puede deberse al tamaño muestral y a que, en el caso de Khuri SF<sup>414</sup> y Law WL<sup>602</sup> se trata de estudios multicéntricos, con un tamaño muestral de 105951 pacientes y 1657 pacientes respectivamente. Blumetti et al<sup>556</sup> señala una mortalidad del 6,1% en el postoperatorio inmediato, levemente superior a hallada en nuestra serie, con un tamaño muestral de 428 pacientes (cifra más cercana a nuestra muestra). El estudio de Mrak K<sup>603</sup> a pesar de ser el de menor tamaño muestral (811 pacientes) y unicéntrico, es el que señala menor tasa de mortalidad en el postoperatorio inmediato (1,48%). Sin embargo, Kube R et al<sup>605</sup> muestra una mortalidad postoperatoria del 21,2%, cifra mucho mayor a las descritas en nuestra serie. Se trata también de un estudio multicéntrico con un tamaño muestral de 28271 pacientes. Esta cifra elevada puede ser consecuencia de la metodología del estudio, puesto que se trata de un estudio retrospectivo, donde a partir de una base de datos multicéntrica, se seleccionaron los pacientes que habían presentado una dehiscencia de la anastomosis, y posteriormente se compararon con pacientes de la misma base de datos, y con características similares. Esto difiere del resto de los estudios analizados<sup>414,556,602,603</sup>, los cuales se basan en el seguimiento

de una cohorte de pacientes, y observar cuantos han desarrollado las distintas complicaciones.

En nuestra serie, las causas de los fallecimientos fueron: 4 de 16 pacientes que presentaron una dehiscencia de la anastomosis y fueron reintervenidos, falleciendo posteriormente por complicaciones secundarias a la infección; 12 de 16 pacientes que fallecieron por causas médicas (complicaciones derivadas de su comorbilidad, complicaciones infecciosas no quirúrgicas, respiratorias o cardiológicas). De estos pacientes, nueve eran hombres y siete mujeres, seis eran ASA 3 y diez ASA 4. Según la clasificación de Charlson, once pacientes tenían un índice de comorbilidad elevado. Todos eran mayores de 65 años. Siete pacientes tenían enfermedad metastásica al diagnóstico, y uno de ellos se sometió a cirugía combinada CCR/MHCCR. Diez de los 16 pacientes se intervinieron de forma urgente, encontrándose enfermedad diseminada y/o invasión de órganos adyacentes en dos casos. En 13 de los 16 pacientes se realizó una colostomía. En todos los casos el tiempo operatorio fue mayor de 120 minutos y todos fueron intervenidos mediante abordaje convencional. Dos de los 16 pacientes tenían un CR y habían sido sometidos a tratamiento neoadyuvante (radioterapia y capecitabina oral).

Al igual que las complicaciones mayores se relacionan con la mortalidad, las complicaciones menores lo están con la estancia hospitalaria prolongada<sup>556</sup>. Blumetti J et al<sup>556</sup> señala una tasa de infecciones del sitio quirúrgico de 24,5%. En nuestra serie las infecciones de la herida quirúrgica se tienen en cuenta dentro de las complicaciones menores (grados I y II<sup>526</sup>) ocurriendo en un 33,4% de los pacientes (110 de 329). Sin embargo, esta cifra no es comparable a la de los autores, puesto que las complicaciones menores forman un grupo muy amplio (ver *anexo 3*). Blumetti J et al<sup>556</sup> señala un aumento de la estancia hospitalaria en los pacientes que presentan una infección de la herida quirúrgica, de forma que a mayor gravedad de la infección, mayor estancia (10 días [4-30] en pacientes con infección de la herida y 17 días [3-147] en casos de infección que se extiende hacia la cavidad abdominal vs. 7 días [2-30] en pacientes sin infección  $p=0,003$ ). En nuestra serie la morbilidad postoperatoria estuvo directamente relacionada con una estancia postoperatoria superior a 15 días ( $p<0,001$ ), en concordancia con los hallazgos encontrados.

#### V.4. SOBRE LOS FACTORES PRONÓSTICOS

La importancia de la prevalencia de CCR en la población mundial, siendo el tercero en frecuencia en la actualidad en los países desarrollados<sup>1,2</sup> conlleva a que existan a lo largo de la historia multitud de estudios que intentan identificar factores pronósticos y determinar su influencia a corto y largo plazo. Los objetivos perseguidos en este sentido son disminuir la morbilidad postoperatoria y la recurrencia de la enfermedad y, por consiguiente, aumentar la supervivencia de los pacientes<sup>7,8,143,273,414,533,589,590,592,595,596,600,602,603,608,609,625</sup>. Este trabajo confirma la importancia de algunos de estos factores, en especial, aquellos relacionados con la comorbilidad del paciente y las complicaciones postoperatorias.

El índice de Charlson<sup>596,597</sup> y el estadiaje tumoral según la clasificación de la AJCC<sup>155</sup> se han relacionado con una mayor mortalidad postoperatoria global en nuestra serie ( $p=0,001$  y  $p=0,004$  respectivamente). Los factores que influyen sobre la supervivencia libre de enfermedad de forma global en nuestra serie son la edad ( $p=0,005$ ), el consumo de AINEs ( $p<0,001$ ), los antecedentes familiares de neoplasia digestiva ( $p=0,002$ ) y padecer una enfermedad hepática previa ( $p<0,001$ ). Estos datos están en consonancia con lo propuesto por autores como Piccirillo JF et al<sup>587</sup>, Eddy DM et al<sup>9</sup>, Gross CP et al<sup>589</sup> y Lemmens VE et al<sup>590</sup>, que sugieren que la edad y las enfermedades concomitantes empeoran el pronóstico oncológico de estos pacientes. El hallazgo del consumo de AINEs como factor de mal pronóstico en nuestra serie es un dato *a priori* contradictorio con lo hallado en la bibliografía. Autores como Rothwell PM<sup>56</sup> y Burn J<sup>57</sup> sugieren que los AINEs y en concreto la aspirina y el celecoxib podrían tener efectos preventivos contra el desarrollo de CCR. En nuestra recogida de datos no se ha incluido la aspirina dentro de los AINEs, sino que este fármaco se incluyó como otra variable distinta. Por otro lado, ninguno de los pacientes recogidos tomaba celecoxib. Por tanto, atribuimos este hallazgo a que los pacientes con tratamientos prolongados con AINEs también podrían tener mayor comorbilidad, y por tanto, peor pronóstico. Los antecedentes familiares también han sido sugeridos como factor de mal pronóstico en la literatura<sup>3,10,114-116</sup>, por lo que nuestros resultados están en consonancia con los de otros autores en este sentido.

Dentro del objetivo principal de nuestro estudio se han definido los factores pronósticos relacionados con la comorbilidad y las complicaciones postoperatorias que influyen en la supervivencia. Los factores que, en este sentido, influyen sobre la supervivencia actuarial son el índice de Charlson ( $p=0,003$ )<sup>596,597</sup> y la morbilidad postoperatoria según Clavien-Dindo ( $p=0,042$ )<sup>626</sup>. Estos hallazgos son esperables, puesto que los datos se han recogido en función de estas dos clasificaciones, actualmente consideradas índices pronósticos en la literatura actual por autores como Yancik R et al<sup>592</sup>, Ouellete JR et al<sup>597</sup>, Clavien PA et al<sup>626</sup>, Corkum M et al<sup>598</sup>, Munro AJ et al<sup>335</sup>, Ostensfeld EB et al<sup>591</sup> y Roxburgh CS et al<sup>599</sup>. Los factores pronósticos relacionados exclusivamente con la comorbilidad que influyen en la supervivencia actuarial en nuestra serie son el índice de Charlson, y sobre la supervivencia libre de enfermedad, la edad, la dislipemia y el consumo de AINEs. El único factor pronóstico relacionado con las complicaciones postoperatorias que se ha encontrado en el análisis de los datos es la morbilidad postoperatoria según Clavien-Dindo<sup>626</sup>. Respecto a los factores pronósticos relacionados con el seguimiento postoperatorio de los pacientes se ha encontrado que el uso de la terapia antiangiogénica tras la resección del tumor primario influye sobre la supervivencia actuarial. El beneficio de los antiangiogénicos en primera línea en pacientes con CCR metastásico ha sido comprobado por autores como Hurwitz H et al<sup>523</sup>, Kabbinavar F et al<sup>524</sup> y Saltz LB et al<sup>525</sup>, aunque el beneficio respecto a supervivencia global y libre de enfermedad aún no está definido<sup>633</sup>. Su elevada toxicidad y la falta de adhesión al tratamiento han hecho que se cuestione su uso rutinario en primera línea y ha obligado a individualizar los casos, aunque en la actualidad continúa estando indicado de forma generalizada, siempre que el paciente tolere la toxicidad<sup>3,10,155</sup>. El hallazgo del uso de estas terapias como factor de mal pronóstico podría ser debido al hecho de que son pacientes con CCR metastásico, con un peor pronóstico *per se*, y a la posibilidad de complicaciones derivadas de la toxicidad del fármaco. Los factores del seguimiento postoperatorio que se relacionan con la supervivencia libre de enfermedad en nuestra serie son la existencia de metástasis hepáticas (operadas o no operadas) y la quimioterapia adyuvante tras la resección del tumor primario. Estos hallazgos también están en consonancia con los revisados<sup>143,173,463</sup>. La existencia de metástasis hepáticas implica una menor supervivencia en los pacientes con CCR<sup>143,173,463</sup>, independientemente del tratamiento que pueda ofrecérsele. Actualmente, el tratamiento adyuvante está indicado en pacientes con CCR en estadio III o estadios II con factores de mal pronóstico<sup>3,10,155</sup>. El

hallazgo del tratamiento adyuvante como factor de mal pronóstico en nuestra serie puede deberse a que éstos pacientes tienen un estadiaje mayor de su enfermedad, y además, la toxicidad del tratamiento puede aumentar la incidencia de complicaciones y obligar a suspenderlo con el consiguiente empeoramiento del pronóstico.

En relación a los factores relacionados con el análisis anatomopatológico que influyen en la supervivencia actuarial encontramos la invasión vascular y el grado de diferenciación tumoral. Los estudios publicados por Betge J et al<sup>293</sup> y Compton CC et al<sup>268</sup> señalan la invasión vascular como un factor de mal pronóstico en el CCR, lo que concuerda con nuestros hallazgos. Además, nuestros resultados señalan la invasión vascular como el único factor anatomopatológico de mal pronóstico en la supervivencia libre de enfermedad. El grado de diferenciación tumoral está considerado como factor de mal pronóstico con un nivel de evidencia IIA<sup>271,296,297</sup> en la literatura. Siguiendo las últimas recomendaciones respecto a su clasificación hemos dividido el grado tumoral en dos variables en nuestro estudio: bajo grado (bien o moderadamente diferenciado) y alto grado (pobremente diferenciado o indiferenciado); teniendo en cuenta el porcentaje de formaciones glandulares que nos describía el informe anatomopatológico<sup>129,268</sup>.



#### **V.4.1. Datos de filiación y comorbilidad del paciente**

La literatura señala la edad como el principal factor de riesgo de CCR esporádico, con un aumento progresivo de la incidencia a partir de los 50 años<sup>9,10</sup> y una edad promedio de presentación entre 68 y 70 años<sup>1</sup>. Acorde con los autores revisados y con el objetivo de comparar los datos posteriormente, decidimos establecer tres grupos de pacientes: pacientes menores de 50 ó 55 años (grupo de menor incidencia de CCR), pacientes entre 55 y 70 ó 75 años (grupo de mayor incidencia de CCR) y por último, pacientes mayores de 70 ó 75 años<sup>588-592,625</sup>. Los pacientes de nuestra serie, al igual que la mayoría de los centros, presentaron una media de edad entorno a los 68 años ( $67,5 \pm 11,7$  años), donde el 54,1% (183/338) tenían entre 55 y 75 años, el 28,7% (97/338) tenían más de 75 años, y el 17,2% (58/338) tenía menos de 55 años. Estos porcentajes son, en general, similares a los descritos por Gross CP et al<sup>589</sup>, Chen RC et al<sup>588</sup>, Lemmens VE et al<sup>590</sup>, Sarftati D et al<sup>625</sup>, Yancik R et al<sup>592</sup> y Bjerre E et al<sup>591</sup> aunque la clasificación por edades difiere ligeramente entre estos estudios y, en algunos casos, también con la realizada en nuestra serie. Este hecho hace que los resultados sean difíciles de interpretar y comparar con algunos trabajos.

El aumento de la esperanza de vida ha provocado un aumento en el número de pacientes con CCR por encima de los 70 años de edad<sup>10</sup> y es por eso que el segundo grupo de mayor incidencia de CCR es el de los pacientes mayores de 75 años. A pesar de que estos pacientes suelen tener mayor comorbilidad que el resto de los grupos<sup>590</sup>, la estrategia de tratamiento en estos casos no difiere de los pacientes más jóvenes, estudiando los casos límite en el comité multidisciplinar, donde se decide la actitud de forma conjunta.

Nuestro estudio muestra una disminución de la supervivencia a largo plazo con el aumento de la edad de los pacientes<sup>10,590</sup>, aunque este hallazgo no ha resultado ser estadísticamente significativo ( $p=0,502$ ) (ver *resultados*). La supervivencia libre de enfermedad, sin embargo, se muestra disminuida a medida que el paciente es más joven ( $p=0,039$ ). Este hecho se explica en la literatura argumentando que, a medida que el paciente es más joven, podría tener más años para desarrollar una recidiva de la enfermedad, dependiendo de las características histológicas y el estadiaje del tumor<sup>10,354</sup>.

La incidencia y mortalidad del CCR difiere según el sexo, siendo un 25% mayor en hombres<sup>10,354</sup>, aunque existen diferencias en función de si se trata de CC o CR. El CC es más

frecuente en hombres en una proporción 1,2:1, y el CR es más frecuente en mujeres en una proporción 1,7:1<sup>1,2</sup>. En nuestra serie, un 54,7% de los casos son hombres, y un 45,3% mujeres. En función de la localización, el CC se presentó en el 51,1% en hombres y un 48,9% en mujeres, hallazgos acordes con la literatura actual. Sin embargo, de todos los casos de CR, un 62,4% eran hombres y un 37,6% eran mujeres, hallazgos no concordantes con los revisados<sup>1,2</sup>.

Los hábitos tóxicos como el tabaquismo y el enolismo se han relacionado con un aumento del desarrollo de CCR<sup>14,17-19,22,24,635</sup>. Fedirko V et al<sup>18</sup>, Cho E et al<sup>17</sup> y Mizoue T et al<sup>19</sup> relacionan el consumo de alcohol con un aumento del riesgo de CCR. Aunque los tres autores señalan un aumento del riesgo de CCR estadísticamente significativo con moderadas y elevadas cantidades de alcohol, Fedirko V et al<sup>18</sup> realiza un metaanálisis donde concluye que el consumo mayor a una dosis al día aumenta el riesgo de CCR, con un RR 1,21 (IC 95% 1,13-1,28). En otra parte, Doubeni CA et al<sup>14</sup>, Botteri E et al<sup>22</sup>, Wallace K et al<sup>25</sup> y Buchanan DD et al<sup>24</sup> relacionan el consumo de tabaco con un aumento de la incidencia de pólipos adenomatosos agresivos<sup>22</sup> y CCR, de forma estadísticamente significativa. Así mismo, señalan que el abandono del hábito tabáquico disminuye la aparición de pólipos adenomatosos. El 44,1% de los pacientes de nuestra serie eran fumadores, y el 14,7% tenían antecedentes de enolismo activo. Tanto la supervivencia global como libre de enfermedad a largo plazo fue menor en estos pacientes, aunque estos hallazgos no resultaron estadísticamente significativos ( $p=0,627$  y  $p=0,092$  respectivamente para el tabaquismo; y  $p=0,385$  y  $p=0,422$  respectivamente para el enolismo). Este hallazgo puede ser debido al tamaño muestral, ya que los estudios revisados son metaanálisis<sup>18,22</sup>, y estudios multicéntricos<sup>17,19,24,25</sup>, todos con tamaños muestrales mayores a 1000 pacientes, siendo nuestra muestra de 333 pacientes. Fedirko V et al<sup>18</sup> describe un riesgo relativo de CCR en pacientes con enolismo moderado y severo, ambos estadísticamente significativos (RR 1,21, IC 95% (1,13-1,28) y RR 1,52 IC 95% (1,27-1,81) respectivamente). Además, señala un mayor riesgo en hombres que en mujeres ( $p=0,02$ ) y en asiáticos ( $p=0,04$ )<sup>18</sup>. Botteri E et al<sup>22</sup> estudia la asociación entre el hábito tabáquico y la aparición de CCR, y estima un RR de 2,14 IC 95% (1,86-2,46) de pólipos con displasia severa en fumadores severos respecto a no fumadores. Respecto a los estudios multicéntricos revisados, Cho E et al<sup>17</sup> relaciona el consumo de alcohol con el CCR, señalando un aumento del riesgo en pacientes que

consumen más de 45g de alcohol al día (RR 1,41, IC 95% (1,15-1,72)). Mizoue T et al<sup>19</sup>, sin embargo, señala un mayor riesgo de CCR en pacientes que consumen más de 23g al día, siendo los resultados estadísticamente significativos (RR 1,42, IC 95% (1,21-1,66)). Wallace K et al y Buchanan DD et al<sup>24,25</sup> estudian los posibles factores de riesgo de aparición de pólipos displásicos, relacionándolo con el hábito tabáquico, de forma estadísticamente significativa ( $p=0,004$ ).

La diabetes mellitus es otra enfermedad que se ha relacionado con un aumento de la incidencia de CCR en la literatura actual<sup>74-78,80</sup>. En nuestra serie la diabetes se relaciona con una disminución de la supervivencia global a un año y la supervivencia libre de enfermedad, aunque los resultados no son estadísticamente significativos ( $p= 0,857$  y  $p= 0,218$  respectivamente). La supervivencia a tres y cinco años no se ve afectada. Además, los pacientes usuarios de terapia insulínica tienen menor supervivencia a largo plazo que los usuarios de antidiabéticos orales. Estos hallazgos están en consonancia con los de algunos autores como Giovannucci E<sup>82</sup>, Watkins LF<sup>81</sup> y Ma J<sup>83</sup>, que relacionan la terapia insulínica con un mayor riesgo de CCR y peor pronóstico del mismo, en contraposición con la administración de metformina, que ha sido relacionada con una disminución de la incidencia de CCR en la revisión de Franciosi M et al en 2013<sup>88</sup>. Por otro lado, el trabajo de Dehal AN et al<sup>86</sup> señala un peor pronóstico del CCR en pacientes con diabetes mellitus independientemente del tratamiento aunque los hallazgos de este estudio, al igual que los nuestros, no resultaron estadísticamente significativos.

La aspirina y otros AINEs han sido señalados como protectores contra el desarrollo de adenomas colónicos y CCR en la literatura<sup>56,57</sup>. Previamente se ha puntualizado el hallazgo del consumo de AINEs como un factor de mal pronóstico en nuestra serie (ver resultados). Sólo 28 pacientes (8,4%) consumía AINES (no aspirina) de forma prolongada, y su implicación en la supervivencia a largo plazo no resultó ser estadísticamente significativa ( $p= 0,395$ ).

Otro factor que ha sido relacionado con el aumento de la incidencia de CCR es el antecedente de cirugía digestiva<sup>3,10</sup>. Estudios como los de Giovanucci E et al<sup>91</sup> y Reid FD et al<sup>92</sup> han relacionado el antecedente de colecistectomía con un aumento de la incidencia de CC derecho, aunque son metaanálisis basados en estudios pequeños. Giovannucci E et al<sup>91</sup>

señala un RR de 1,88, CI 95% (1,54-2,30) de CCR proximal en pacientes colecistectomizados. El estudio de Reid FD et al<sup>192</sup> también describe una relación estadísticamente significativa entre colecistectomía y CC derecho, con un RR 1,14, IC 95% (1,01-1,28). En nuestra serie un 35,1% de los pacientes tenía antecedente de cirugía digestiva, y un 8,1% estaban colecistectomizados previamente. En ambos casos, la influencia de este hecho en la supervivencia global no fue estadísticamente significativa ( $p=0,741$  y  $p=0,374$  respectivamente).

Todos nuestros pacientes fueron catalogados en la consulta preanestésica con algún tipo de comorbilidad asociada en base al riesgo anestésico ASA<sup>595</sup>. Esta clasificación conlleva un grado de subjetividad en la interpretación del riesgo de cada paciente. En nuestra serie no se ha considerado ningún paciente como ASA 1, ya que el Servicio de Anestesiología consideró que el hecho de presentar una enfermedad oncológica ya eximía a los pacientes de la condición de “paciente sano”<sup>595</sup>. El 61,8% de los pacientes presentaron un ASA 2, el 31,7% presentaron un ASA 3 y el 6,5%, un ASA 4. El riesgo ASA se relacionó con una disminución de la supervivencia global de forma estadísticamente significativa en nuestro estudio ( $p=0,004$ ), resultados comparables con otras series publicadas<sup>588-592,625</sup>.

Para definir el grado de comorbilidad de los pacientes y su implicación en el pronóstico oncológico, se utilizó el índice de comorbilidad de Charlson<sup>596,597</sup>, utilizado en la literatura para establecer una relación entre las distintas enfermedades concomitantes del paciente y la probabilidad de supervivencia. No existió ningún paciente en nuestra serie con ausencia de comorbilidad<sup>596,597</sup>, puesto que el hecho de padecer una enfermedad oncológica activa tiene una puntuación de 2 en el índice. Por esto, todos nuestros pacientes partían de un Índice de Charlson de 2<sup>596,597</sup>. El 62,8% de los pacientes presentó una comorbilidad baja, y el 37,2% presentó una comorbilidad elevada. En nuestro estudio, la clasificación de Charlson se relacionó con un aumento de la mortalidad a largo plazo de forma estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ), datos que concuerdan con los hallazgos de Oullette JR et al<sup>597</sup>, Corkum M et al<sup>598</sup>, Munro AJ et al<sup>335</sup>, Ostenfeld EB et al<sup>591</sup> y Roxburgh CS et al<sup>599</sup>.

#### **V.4.2. Factores dependientes del tumor primario.**

En un paciente que acude a una consulta, los síntomas que deben hacernos sospechar de un posible CCR son el dolor abdominal, hematoquecia o melenas, anemia ferropénica constante y/o cambio en el hábito intestinal (estreñimiento alterno con diarrea)<sup>3,10</sup>. Con menor frecuencia, puede aparecer distensión abdominal, náuseas y/o vómitos, síntomas que deben hacernos sospechar de una complicación. En los casos de tumores rectales también puede aparecer tenesmo, dolor anal y disminución del calibre de las heces<sup>138,139</sup>. En nuestra serie, acorde con la literatura, la rectorragia fue el síntoma más frecuente del paciente en consultas (61,8%, 175 de 283 pacientes), seguido del dolor abdominal (36,4%, 103 de 283 pacientes), el síndrome constitucional (22,6%, 64 de 283 pacientes), el estreñimiento (21,6%, 61 de 283 pacientes) y la diarrea (18,4%, 52 de 283 pacientes). Un 1,8% de nuestra muestra (5 de 283 pacientes) acudió con clínica de vómitos.

Las formas de presentación urgente del CCR se relacionan con un estadio más avanzado de la enfermedad y un peor pronóstico, independientemente del estadiaje del tumor, según los estudios publicados por Carraro PG et al<sup>135</sup>, Stapley S et al<sup>137</sup>, Ramos M et al<sup>140,141</sup> y Tarring ML et al<sup>142</sup>. En nuestra serie y, acorde a estos datos, la cirugía de urgencias fue un factor de mal pronóstico, con una disminución de la supervivencia global, aunque no resultó estadísticamente significativa ( $p=0,414$ ). Estos pacientes suelen acudir síntomas de obstrucción intestinal, peritonitis o hemorragia digestiva<sup>3</sup>. Un 88,9% de los pacientes de nuestra serie que acudieron a urgencias con un CCR (diagnosticado previamente o no) tenían síntomas obstructivos (40 de 45 pacientes). El resto, un 11,1% (5 de 45 pacientes) acudió con síntomas de perforación intestinal. Las obstrucciones intestinales por CCR se relacionaron con un peor pronóstico a largo plazo, existiendo una disminución en la supervivencia global en estos pacientes a uno y cinco años (80% y 49% respectivamente). También existió una disminución en la supervivencia libre de enfermedad a uno y tres años, siendo del 57% y 33% respectivamente. Sin embargo, en ninguno de los casos fue estadísticamente significativo ( $p=0,505$  para supervivencia global y  $p=0,584$  para supervivencia libre de enfermedad). Este hecho puede deberse al escaso número de pacientes de nuestra muestra con esta situación (45 de 338 pacientes) en comparación con las series publicadas, cuyo tamaño muestral oscila desde 268 pacientes del estudio de Tarring ML et al<sup>142</sup> hasta 18649 pacientes de los estudios de Ramos M et al<sup>140,141</sup>.

Puesto que las pérdidas hemáticas son un síntoma frecuente en pacientes con CCR, es importante realizar un despistaje de anemia antes de plantear el tratamiento quirúrgico<sup>3</sup>. En nuestra serie, sólo un 5,3% de los pacientes (18 de 338) presentaron una anemia grave, con cifras de hemoglobina inferiores a 8 g/dl. El 39,3% de nuestros pacientes presentaron una anemia leve-moderada (cifras de hemoglobina entre 8,1 g/dl y 11,9 g/dl) y un 55,3% de los pacientes no presentaron anemia en el momento del diagnóstico (cifras de hemoglobina superiores a 12g/dl). Una situación de anemia en el preoperatorio obliga a optimizar al paciente antes de la realización de la cirugía, realizando las transfusiones necesarias, por lo que la condición de anemia, de forma indirecta, podría tener una implicación negativa en el pronóstico oncológico del paciente.

En este sentido, las transfusiones durante el perioperatorio se han relacionado con una disminución de la supervivencia y aumento de la tasa de recurrencia. Este hecho comenzó a estudiarse por Burrows L et al en 1982<sup>608</sup>, y posteriormente por Ghinea R et al<sup>609</sup>, Amato A et al<sup>610</sup>, Baumgartner JM et al<sup>611</sup>, Sabalic S et al<sup>612</sup> y Busch OR et al<sup>613</sup>. El grupo de Amato A<sup>610</sup> publicó en el año 2006 un metaanálisis en la Cochrane Database System basado en 36 estudios donde concluyó que las transfusiones perioperatorias se asocian con un aumento de la tasa de recurrencia de la enfermedad oncológica (OR 1,42, IC 95% 1,20-1,67). El estudio de Ghinea R et al realizado en 2013<sup>609</sup> y basado en 201 pacientes tratados por CCR de forma curativa concluye que existió una disminución de la supervivencia global estadísticamente significativo ( $p=0,004$ ) y una disminución de la supervivencia libre de enfermedad, aunque esta última no resultó estadísticamente significativa ( $p=0,21$ ). En nuestra serie las transfusiones durante el periodo perioperatorio también empeoraron la supervivencia global a uno, tres y cinco años (78%, 69%, 63%), aunque, a diferencia del estudio de Ghinea et al<sup>609</sup>, estos datos no fueron estadísticamente significativos ( $p=0,141$ ). Sin embargo, en nuestro estudio no existe relación entre las transfusiones perioperatorias y el aumento de recurrencia de la enfermedad, dato acorde con el estudio de Ghinea R et al<sup>609</sup> pero contrario al metaanálisis de Amato A et al<sup>610</sup>. Este hallazgo quizás pueda deberse al tamaño muestral, puesto que el estudio de Ghinea R et al<sup>609</sup> tiene un tamaño muestral discretamente menor al de nuestra serie ( $n=335$  pacientes en nuestra serie y  $n=201$  pacientes en la serie de Ghinea R).

En otra parte, las series de Baumgartner JM et al<sup>611</sup> y Busch OR et al<sup>613</sup> sugieren que el mal pronóstico asociado a las transfusiones podría deberse a las circunstancias que llevan a la necesidad de transfusión (complicaciones intra o postoperatorias, comorbilidad del paciente) más que al impacto de la transfusión en el sistema inmune. En este sentido y como se ha desarrollado anteriormente, podemos suponer que pacientes con un mayor índice de Charlson podrían precisar mayor número de transfusiones y este hecho asociarse con un peor pronóstico. Este hecho está en consonancia con los hallazgos de Ghinea R et al<sup>609</sup>, que señala el índice de Charlson como el único factor de riesgo independiente que influye sobre la supervivencia global (HR 2,1,  $p=0,002$ ) y en nuestra serie, donde el índice de Charlson también es un factor de riesgo independiente que influye en la supervivencia global (HR 3,8,  $p<0,001$ ).

Otro factor que sí se ha relacionado con el pronóstico del CCR es el nivel de CEA<sup>146</sup>. En un estudio publicado en 2006 Locker GY et al<sup>146</sup> concluyó que niveles séricos aumentados de CEA se relacionaban con un peor pronóstico del CCR independientemente del estadio, y que un aumento del CEA durante el seguimiento o tratamiento adyuvante obliga a descartar progresión de la enfermedad. En los pacientes de nuestro estudio el nivel medio de CEA fue  $25,33 \pm 80,79$  ng/ml. En nuestro análisis multivariante se relacionó un nivel preoperatorio de CEA mayor de 200ng/ml con un peor pronóstico en supervivencia global a uno, tres y cinco años (87%, 68% y 51% respectivamente) y supervivencia libre de enfermedad a uno y tres años (70% y 38% respectivamente). Aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos ( $p=0,188$  y  $p=0,184$ ).

Tras valorar la clínica y las pruebas complementarias se establece un estadiaje, cuya herramienta principal es el TNM, establecido por la American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (AJCC-UICC), cuya última actualización es la 7ª edición (ver anexo II)<sup>129</sup>. El estadiaje tumoral se ha relacionado directamente y de forma independiente con el pronóstico oncológico a largo plazo<sup>3,10,155,354</sup>, empeorando el mismo a medida que aumenta el estadiaje. Al igual que en la literatura revisada, en nuestra serie el TNM se ha relacionado con una disminución de la supervivencia global a uno, tres y cinco años, siendo esta asociación estadísticamente significativa para el tamaño tumoral (T), la invasión ganglionar (N), las metástasis a distancia (M) y el estadiaje tumoral global ( $p<0,001$ ,  $p=0,036$ ,  $p<0,001$  y  $p<0,001$  respectivamente). La supervivencia libre de

enfermedad a uno y tres años también se ve afectada en función del estadiaje TNM, aunque estos hallazgos no resultaron estadísticamente significativos ( $p=0,126$ ,  $p=0,213$ ,  $p=0,064$  y  $p=0,248$  respectivamente), hallazgo quizás relacionado con el tamaño muestral.

En relación a la resección tumoral, desde la primera colectomía laparoscópica realizada en 1991 por Jacobs M et al<sup>405</sup> la cirugía laparoscópica ha sido una técnica en continuo avance, avalada positivamente por los estudios COST, CLASSIC, COLOR y Barcelona<sup>407-409</sup>, que mostraron una no inferioridad del abordaje laparoscópico respecto al convencional, en pacientes con tumores localizados y que no presentan complicaciones relativas al tumor. En otra parte, dos metaanálisis y una revisión de la Cochrane realizados entre 2007 y 2008 por Bonjer HJ et al<sup>412</sup>, Jackson TD et al<sup>413</sup> y Kuhry E et al<sup>623</sup> llegaron a la misma conclusión, sugiriendo que la colectomía laparoscópica es oncológicamente segura y proporciona resultados similares al abordaje convencional respecto a supervivencia relativa al cáncer, recurrencia de la enfermedad y número de linfáticos resecados<sup>412,413</sup>. En nuestra serie un 21% de los pacientes (69 de 329 casos) se intervinieron por abordaje laparoscópico, no existiendo diferencias estadísticamente significativas respecto a supervivencia global a uno y tres años ( $p=0,085$ ) entre las dos técnicas. Sin embargo, sí se observa una mayor supervivencia libre de enfermedad en el grupo de abordaje convencional a uno y tres años, que además resulta estadísticamente significativo ( $p=0,023$ ). Este hallazgo es concordante con el estudio publicado por Veldkamp R et al en 2009<sup>410</sup>, aunque los autores atribuyen este hecho en su estudio a que existieron pacientes que inicialmente estaban en el grupo de laparoscopia y finalmente se intervinieron por vía convencional, y justificaron esta actitud al procedimiento de implantación de la laparoscopia en la práctica diaria. En nuestro estudio, consideramos que el motivo podría ser similar al descrito por Veldkamp R<sup>410</sup>, y será necesario un número mayor de pacientes y un seguimiento más prolongado para sacar conclusiones sólidas al respecto.



#### **V.4.3. Factores pronósticos dependientes del seguimiento postoperatorio**

Una técnica quirúrgica óptima disminuye el riesgo potencial de recidiva local, sobre todo en CR, donde la combinación de tratamiento neoadyuvante y la optimización de la cirugía dependiendo del estadiaje son los factores más importantes para evitar la aparición de recidivas locales<sup>3,10,354,364,366</sup>. El metanálisis de Fitzgerald TL et al publicado en 2011<sup>365</sup> mostró que los pacientes con CR tratados con neoadyuvancia tenían un menor porcentaje de recidivas locales respecto a los no tratados, y que además no existía un aumento de la misma en los casos en los que el margen tumoral distal era inferior a un centímetro, en contraposición a los que no recibieron tratamiento adyuvante. En nuestro estudio, la tasa de recidiva local fue del 5,6% (17 de 304 casos) de los cuales 11 casos fueron tumores de recto (64,7%). Esta cifra es ligeramente inferior a la descrita en series como la de Lavery IC et al<sup>372</sup>, Martin ST et al<sup>373</sup>, Mathis KL et al<sup>374</sup>, Rullier E et al<sup>375</sup>, Silberfein EJ et al<sup>376</sup> y Zaheer S et al<sup>377</sup> donde oscila entre un 6% y un 31%. Sin embargo, Nissan A et al<sup>264</sup> señala un 4,1% de recidiva local en su serie, porcentaje levemente inferior al observado en nuestro estudio. La recidiva local se relacionó además con una disminución de la supervivencia global a uno, tres y cinco años, resultando estadísticamente significativa ( $p=0,017$ ). El rescate quirúrgico en los casos de pacientes con recidiva local está recomendado por las guías clínicas actuales revisadas<sup>3,10,354,364</sup>. De estos pacientes, el 58,8% fueron reintervenidos (10 de 17 pacientes), aumentando la supervivencia en ellos respecto a los no operados, aunque este hallazgo no resultó estadísticamente significativo.

La estrategia de tratamiento en los pacientes con CCR y MHCCR potencialmente resecables al diagnóstico ha ido evolucionando desde la desaparición de los criterios específicos de resecabilidad basados en el número, tamaño y localización de las lesiones<sup>472</sup>, y la combinación de la cirugía y el tratamiento quimioterápico. En nuestro estudio se realizó cirugía hepática al 49,3% de los pacientes con MHCCR (33 de 67 casos). Esta cifra es ostensiblemente mayor a la publicada por Siegel R et al en 2013<sup>143</sup>, que señala que entre los pacientes con enfermedad metastásica hepática, se considera resecable entre un 15 y un 20%. En el 63,6% de los pacientes intervenidos (21 de 33 pacientes) la enfermedad hepática fue sincrónica, y en el 36,4% (12 de 33 pacientes) fue metacrónica. El tratamiento

quirúrgico de las MHCCR sincrónicas puede realizarse mediante un abordaje clásico donde se interviene el tumor primario en primer lugar y las metástasis hepáticas en un segundo tiempo; un abordaje simultáneo donde se resecan el tumor primario y las metástasis hepáticas en el mismo acto quirúrgico; y un abordaje inverso donde se intervienen las metástasis hepáticas en primer lugar y se trata el tumor primario en un segundo tiempo<sup>492-495</sup>. Las guías clínicas actuales recomiendan individualizar cada caso y decidir la estrategia en un comité multidisciplinar<sup>10,155</sup>. En nuestro centro, todos los casos de MHCCR sincrónicas se discutieron en dicho comité. Un 47,6% de los pacientes con MHCCR sincrónicas de nuestra serie (10 de 21 pacientes) se intervinieron realizando un abordaje simultáneo, en el 38,1% (8 de 21 pacientes) se intervino el tumor primario en un primer tiempo, y en el 14,3% de los casos (3 de 21) se realizó una cirugía secuencial inversa. Acorde con los estudios de Lykoudis PM et al<sup>493</sup>, Slesser AA et al<sup>494</sup> y Yin Z et al<sup>495</sup> en nuestra serie existió un mayor número de pacientes con abordaje secuencial respecto al simultáneo. Además, el abordaje simultáneo parece ser el que ha demostrado menor número de complicaciones postoperatorias y menor estancia hospitalaria en los estudios de Karoui M et al<sup>492</sup>, Lykoudis PM et al<sup>493</sup>, Slesser AA et al<sup>494</sup> y Yin Z et al<sup>495</sup> aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos en ninguno de los estudios. Actualmente, en la literatura, no existe superioridad de ningún abordaje sobre los demás<sup>492,493,494,495</sup>.

En nuestro estudio aún no podemos comparar la supervivencia según el abordaje a tres y cinco años, ya que el seguimiento en todos los casos es inferior, y el tamaño muestral es muy reducido. No obstante, de los pacientes en los que se realizó una cirugía secuencia inversa (3 de 21 pacientes), al año han sobrevivido el 100%. La supervivencia al año respecto al abordaje simultáneo es del 79%, y de la cirugía secuencial convencional, el 21%. No podemos valorar estos datos aún en nuestra serie, puesto que el escaso tamaño muestral y la falta de seguimiento provocan un gran sesgo en la interpretación de los mismos.

Como se ha puntualizado anteriormente, el pulmón es el segundo lugar en frecuencia donde metastatiza el CCR en nuestra serie (7,86% del total). Esta cifra es discretamente inferior a la descrita por Mc Cormack PM et al<sup>506</sup>, que señaló que entre un 10% y un 20% de los pacientes con CCR desarrollan metástasis pulmonares en el curso de su enfermedad. La resección de la enfermedad pulmonar parece aumentar la supervivencia del paciente de

forma similar que la resección de las MHCCR<sup>507,508</sup>. En nuestra serie, de los 24 pacientes que fueron diagnosticados de enfermedad pulmonar, al 12,5% (3 de 24 casos) se les realizó una resección pulmonar. Esta cifra es pequeña en relación a los 24 pacientes diagnosticados de metástasis pulmonares, pero hay que tener en cuenta que la posibilidad de resección pulmonar dependerá no sólo de los criterios de resecabilidad (número de metástasis, localización dentro del parénquima, invasión de estructuras), sino también de operabilidad (funcionalidad respiratoria del paciente pre y postoperatoria)<sup>10,155</sup>.

#### **V.4.4. Factores pronósticos dependientes del estudio histológico**

Desde el punto de vista histológico, cerca del 95% de los tumores colorrectales son adenocarcinomas, constituidos por epitelio columnar con distintos grados de diferenciación y acúmulos de mucina variable<sup>3,10</sup>. En nuestra serie, el 99,7% de los casos (326 de 327) resultaron ser adenocarcinomas, existiendo un solo caso de carcinoma neuroendocrino (0,3%). Dentro del adenocarcinoma existen variantes, que pueden indicar cambios en el pronóstico<sup>10</sup>. Un 79,2% de los casos de nuestro estudio (259 de 327) fueron adenocarcinomas convencionales. En la literatura, la cifra de adenocarcinomas con patrón histológico convencional oscila entre el 83% y el 89%<sup>3,10</sup>, levemente superior a la analizada en nuestra serie.

El segundo en frecuencia es el patrón mucinoso, estando en un 17,4% de los pacientes (57 de 327 casos). Según los estudios de Haller DG<sup>10</sup>, Green JB et al<sup>260</sup> y Secco GB et al<sup>261</sup> el adenocarcinoma mucinoso representa del 11% al 17% de todos los adenocarcinomas aproximadamente, cifras concordantes con nuestros hallazgos. Además, Green JB<sup>260</sup>, junto con Lee DW et al<sup>262</sup> y Nitsche U et al<sup>263</sup> y Shin US et al<sup>560</sup> relacionaron el adenocarcinoma mucinoso con una peor respuesta al tratamiento adyuvante y neoadyuvante y por tanto, un peor pronóstico respecto a otros tipos histológicos, como el convencional. Nuestros hallazgos no son concordantes con los de los autores. La supervivencia global a uno, tres y cinco años en pacientes con el subtipo convencional es del 83%, 70% y 61% respectivamente, mientras que en aquellos pacientes con un patrón mucinoso, la supervivencia global fue del 91%, 73% y 73% a uno, tres y cinco años. En ningún caso nuestros hallazgos fueron estadísticamente significativos ( $p=0,264$  y  $p=0,365$  respectivamente), dato que consideramos que puede deberse al tamaño muestral, pequeño en relación con los estudios de Lee DW et al<sup>262</sup> y Nitsche U et al<sup>263</sup> (521 y 3479 respectivamente). Sin embargo, Green JB<sup>260</sup> y Shin US et al<sup>560</sup> tienen tamaños muestrales similares al nuestro (395 y 368 pacientes respectivamente) y sus resultados son estadísticamente significativos. En cualquier caso, las conclusiones de estos cuatro autores son controvertidas y en todos los casos puntualizan que son necesarios estudios prospectivos que afirmen la asociación del patrón mucinoso a un peor pronóstico<sup>262,263,560</sup>.

Según Haller DG<sup>20</sup>, Green JB et al<sup>260</sup> y Nissan A et al<sup>264</sup> aproximadamente el 1% de los tumores colorrectales son adenocarcinomas en anillo de sello. En nuestra serie, este patrón histológico representa el 1,8% de los casos (6 de 327 pacientes). Autores como Green JB et al<sup>260</sup> y Nissan A et al<sup>264</sup> también han relacionado el adenocarcinoma en anillo de sello con un peor pronóstico, con tendencia a la invasión intramural y extensión peritoneal. El pronóstico de los pacientes con este patrón histológico de nuestro estudio fue peor en comparación con el resto, con una supervivencia global del 60% al año. Este resultado tampoco fue estadísticamente significativo ( $p=0,135$ ), lo que hace este dato poco fiable, debido al escaso tamaño muestral (6 pacientes).

El grado de invasión linfática regional es uno de los mayores predictores de supervivencia tras la resección quirúrgica del tumor, sólo superado por las metástasis a distancia<sup>20</sup>. Tanto en tumores de colon como de recto la afectación ganglionar está relacionada con la invasión transmural del tumor y el grado histológico<sup>129</sup>. El número de ganglios linfáticos afectados por el tumor es un importante predictor de supervivencia y es la base de la clasificación de la invasión ganglionar en el TNM<sup>129</sup>. Chanj GJ et al<sup>275</sup> relacionó en un metaanálisis publicado en 2007, el número de ganglios examinados por paciente (con o sin enfermedad) con el estado libre de enfermedad a los cinco años y la tasa de supervivencia global en pacientes con estadios II y III. Las guías clínicas actuales recomiendan reseccionar al menos doce ganglios linfáticos para realizar un estadiaje correcto, aunque detección de la extensión ganglionar en la pieza quirúrgica está influenciada por la metodología utilizada en el análisis anatomopatológico<sup>469</sup>. Las causas por las que existe una relación entre el número de linfáticos en la pieza quirúrgica y la supervivencia no están claras. Baxter NN<sup>69</sup>, Moore J<sup>277</sup> y Parsons HM<sup>278</sup> postulan que un mayor número de ganglios reseccionados aumenta la precisión del estadiaje y refleja una mayor calidad de la cirugía al reseccionar mayor cantidad de mesenterio. En otra parte, autores como Bui L<sup>279</sup>, Tsikitis VL<sup>280</sup> y Wong SL<sup>281</sup> asocian un aumento del número de adenopatías a una mayor respuesta inmunológica del paciente contra el tumor, y concluyen en tres estudios basados en el registro de cáncer SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) que no existe relación entre el número de linfáticos reseccionados en la pieza quirúrgica, el número de ganglios positivos y la supervivencia global. En nuestra serie, en el 60,1% de los pacientes (203 de

338) se resecaron más de doce ganglios y en el 39,9% (135 de 338 pacientes) el número fue menor de doce. El número de ganglios resecados no tuvo implicación en el pronóstico, ya que no fue estadísticamente significativo ( $p=0,770$ ).

Al igual que la invasión ganglionar, la invasión vascular, en especial, la de las venas extramurales, representa un factor de mal pronóstico en el CCR, según un estudio publicado por Betge J et al<sup>293</sup> y la guía clínica del CAP publicada por Compton CC<sup>268</sup>. En nuestra serie, en el 14,2% de los pacientes (46 de 325) se describió invasión vascular en el informe de anatomía patológica, y además este hecho tuvo una implicación negativa en la supervivencia global que fue estadísticamente significativa ( $p=0,003$ ). Otros factores, como la invasión perineural, la fibrosis y la necrosis tumoral también se han definido actualmente como factores de mal pronóstico.

Clásicamente, Batsakis JG et al<sup>317</sup> definió la invasión perineural como la invasión tumoral microscópica a nivel de las estructuras nerviosas que se encuentran en la pared colónica y su extensión a lo largo de las vainas nerviosas. Posteriormente, Liebig C<sup>318</sup>, Peng J<sup>319</sup> y Ueno H<sup>320</sup> asociaron este hecho con un peor pronóstico a largo plazo de forma independiente. En nuestro estudio, en un 5,5% de los pacientes (18 de 325) se observó invasión perineural, cifra considerablemente inferior a la mostrada por los autores mencionados (14% de los pacientes en el estudio de Ueno H<sup>320</sup>, 22% en el de Liebig C<sup>318</sup> y 24,3% en el estudio de Peng J<sup>319</sup>). La implicación de la invasión perineural en la supervivencia global a uno y cinco años es clara en nuestra serie (72% y 48% respectivamente en aquellos con afectación perineural versus 85% y 66% respectivamente en los casos no afectados), aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos ( $p=0,190$ ), debido al tamaño muestral.

La necrosis y fibrosis peritumoral son hallazgos frecuentes durante el análisis anatomopatológico de una pieza de resección de CCR, y clásicamente han sido relacionados como factores de mal pronóstico independiente por autores como Shepherd NA et al<sup>270</sup>, Halvorsen TB et al<sup>313</sup> y Roncucci L et al<sup>337</sup>, aunque los resultados de estos estudios son dispares y poco concluyentes. Es por esto que, el CAP, en la guía de práctica clínica publicada por Compton CC<sup>268</sup> recoge estos factores con un nivel de evidencia III (ver Anexo). En nuestra serie el 10,2% de los pacientes (33 de 325) presentó necrosis tumoral, y el 20,9% (68 de 325) presentó fibrosis peritumoral. En ninguno de los casos el análisis de

supervivencia fue estadísticamente significativo ( $p=0,107$  y  $p=0,917$  respectivamente), por lo que, en nuestra serie, no tuvo una implicación clara en el pronóstico.

El grado histológico se considera un factor pronóstico independiente del estadiaje, con un nivel de evidencia IIA según los estudios de Newland RC<sup>271</sup>, Fisher ER<sup>296</sup> y Jessup JM<sup>297</sup>. Estos autores señalan que el grado histológico representa el grado de diferenciación tumoral<sup>271,296,297</sup>. Las guías clínicas del CAP<sup>268</sup> y la AJCC/UICC<sup>129</sup> recomiendan estratificar el grado tumoral en dos variables: bajo grado (bien o moderadamente diferenciado) y alto grado (pobremente diferenciado o indiferenciado). En nuestro estudio un 76,6% de los pacientes presentaron un bajo grado de diferenciación tumoral (249 de 325) y un 15,7% presentaron un alto grado (51 de 325). Acorde con lo publicado, el grado tumoral tuvo implicación en el pronóstico de forma estadísticamente significativa en nuestra serie ( $p<0,001$ ) con una supervivencia global a uno, tres y cinco años de 67%, 60% y 45% respectivamente para los tumores con alto grado tumoral, en contraposición a un 87%, 73% y 71% respectivamente para los tumores con bajo grado tumoral.

En los tumores de recto el margen radial es uno de los factores predictivos más importantes de invasión local y a distancia, según los estudios de Adam IJ<sup>299</sup>, Gosens MJ<sup>300</sup>, Nahtegaal ID<sup>301</sup> y Stocchi L<sup>302</sup>. En nuestra serie el margen radial estuvo afectado en el 45,4% de los pacientes intervenidos por CR (49 de 108), cifra discretamente superior a la descrita en los estudios de Adam IJ<sup>299</sup> (36%, 69 de 190 pacientes) y Gosens MJ<sup>300</sup> (43%, 86 de 201 pacientes). La supervivencia global se vió afectada negativamente en los cuatro estudios de referencia, siendo los hallazgos estadísticamente significativos para los cuatro autores, con una  $p<0,001$ <sup>299,300,301,302</sup>. En nuestro estudio también se observó una disminución de la supervivencia global a uno y cinco años clara (79% y 76% versus 94% y 71% respectivamente), siendo los resultados estadísticamente significativos ( $p=0,039$ ), acorde con la literatura.

El grado de regresión tumoral tras el tratamiento neoadyuvante en el CR es otro factor pronóstico importante, descrito por Ryan R et al<sup>267</sup> y Rodel C et al<sup>303</sup> con un nivel de evidencia IIA. La regresión tumoral tras neoadyuvancia se asocia a una menor toxicidad a largo plazo y, en algunos casos, permite la preservación del esfínter anal<sup>10</sup>. Aunque clásicamente se clasificaba en cinco grados, las guías del CAP<sup>268</sup> y la AJCC/UICC<sup>129</sup>

recomiendan actualmente una clasificación en tres grados (ver anexo VIII), en base a los hallazgos descritos en el estudio de Ryan R et al<sup>267</sup>, donde se demostró una mejor reproducibilidad interobservador con un significado pronóstico similar a las escalas de cinco grados. En nuestra serie un 14,6% (7 de 48 pacientes) presentaron una respuesta completa (grado 0), un 39,6% (19 de 48 pacientes) presentaron una respuesta moderada (grado 1), un 25% (12 de 48 pacientes) tuvieron una respuesta mínima (grado 2) y un 20,8% (10 de 48 pacientes) no presentaron regresión tumoral tras la neoadyuvancia (grado 3). Dado que el tamaño muestral en este caso fue pequeño (48 pacientes) los hallazgos respecto a la supervivencia no resultaron estadísticamente significativos ( $p=0,161$ ), por lo que actualmente no podemos valorar el pronóstico en nuestra serie en función a la regresión tumoral.

La mutación del oncogén K-ras es la más frecuente en el CCR humano<sup>214,215</sup>, habiéndose encontrado en más del 50% de los tumores colorrectales esporádicos y en el 50% de los adenomas mayores de 1 cm<sup>214,215</sup>. El 40% de los pacientes con CCR metastásico presentan una activación de la mutación del gen K-ras, principalmente en los codones 12, 13 y 61, que viene acompañada de la anulación del efecto de señalización EGFR, y que determina la respuesta a una serie de fármacos diana<sup>268,354</sup>. Miranda E et al<sup>220</sup> relaciona la mutación del K-ras con una predisposición a la aparición de metástasis, muy superior a p53 y BRAF. En nuestro estudio la determinación del k-ras sólo se realizó en los pacientes con estadio IV del CCR, tan y como describe Compton CC<sup>268</sup> en la guía de práctica clínica del CAP (ver *material y métodos*). Un 49,1% de los pacientes con CCR estadio IV de nuestra serie (26 de 53) presentaron un K-ras mutado. La supervivencia global a uno y tres años fue menor en aquellos con mutación de dicho oncogén (68% y 35% versus 78% y 47% en pacientes con k-ras nativo, respectivamente), aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos ( $p=0,692$ ). Este hallazgo es debido probablemente al escaso número de pacientes en los que se determinó la mutación (53 de 338 pacientes) en comparación con el estudio de Miranda E et al<sup>220</sup>, donde el tamaño muestral es de 202 pacientes.



## **VI. CONCLUSIONES**

**1. En base a los datos de morbilidad del postoperatorio inmediato y a las cifras de supervivencia actuarial y supervivencia libre de enfermedad, en nuestro Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo se cumplen los estándares de calidad actuales en el tratamiento quirúrgico de los pacientes con CCR.**

**2. En nuestra serie de pacientes intervenidos por CCR, en relación a la comorbilidad, el Índice de Charlson se ha relacionado de forma estadísticamente significativa con una disminución de la supervivencia global en el análisis univariante y multivariante. La edad, el consumo crónico de AINEs, los antecedentes familiares de neoplasia digestiva y el padecimiento de una enfermedad hepática previa se han relacionado con una disminución de la supervivencia libre de enfermedad, de forma estadísticamente significativa, en el análisis multivariante.**

**3. En nuestra serie de pacientes intervenidos por CCR, el estadiaje TNM se ha relacionado con una disminución de la supervivencia global a uno, tres y cinco años, en el análisis univariante y multivariante.**

**4. En nuestra serie de pacientes intervenidos por CCR, en relación a las complicaciones postoperatorias, la morbilidad postoperatoria según la clasificación de Clavien-Dindo se ha relacionado con una disminución de la supervivencia global, tanto en el análisis univariante como multivariante; y con una disminución de la supervivencia libre de enfermedad en el análisis univariante, que no se pudo confirmar en el análisis multivariante.**

**5. En nuestra serie de pacientes intervenidos por CCR, en relación a los factores anatomopatológicos, la invasión vascular y el grado de diferenciación tumoral se han relacionado con una disminución de la supervivencia actuarial en el análisis univariante y multivariante. Además, la invasión vascular también está relacionada con una disminución de la supervivencia libre de enfermedad en el análisis univariante y multivariante.**

## **VII. BIBLIOGRAFÍA**

- 1 W. H. O. *Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008.*, 2013).
- 2 Jemal, A. *et al.* Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* **61**, 69-90, doi:10.3322/caac.20107 (2011).
- 3 Gordon PH, N. S. *Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum and Anus.* 3 edn, (Informa Healthcare USA, 2007).
- 4 VM., B.-E. *Estudio de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal con rescate quirúrgico en un hospital de tercer nivel. Identificación de marcadores biológicos pronósticos*, Salamanca, (2010).
- 5 Borrego-Estella V, S. A., Artigas JM. Tratamiento quirúrgico del cancer colorrectal primario. *Rev Cancer* **25**, 91-99 (2011).
- 6 Molinos Arruebo I, B. E. V., Serrablo Requejo A. *Tratamiento quirurgico de pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en un hospital de tercer nivel: Estudio de los factores pronósticos sobre la supervivencia.* , Zaragoza, (2013).
- 7 Center, M. M., Jemal, A., Smith, R. A. & Ward, E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA: a cancer journal for clinicians* **59**, 366-378 (2009).
- 8 Lee, B. Y. & Sonnenberg, A. Time trends of mortality from colorectal cancer in the United States: a birth-cohort analysis. *JAMA Intern Med* **173**, 1148-1150, doi:10.1001/jamainternmed.2013.656 (2013).
- 9 Eddy, D. M. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* **113**, 373-384 (1990).
- 10 Haller DG, W. L., Hoskins WJ. *Cancer management: A Multidisciplinary Approach.*, (2013).
- 11 Schoenfeld, P. *et al.* Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N Engl J Med* **352**, 2061-2068, doi:10.1056/NEJMoa042990 (2005).
- 12 Lansdorp-Vogelaar, I. *et al.* Individualizing colonoscopy screening by sex and race. *Gastrointest Endosc* **70**, 96-108, 108 e101-124, doi:10.1016/j.gie.2008.08.040 (2009).
- 13 Jemal, A., Siegel, R., Xu, J. & Ward, E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* **60**, 277-300, doi:10.3322/caac.20073 (2010).
- 14 Doubeni, C. A. *et al.* Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Cancer* **118**, 3636-3644, doi:10.1002/cncr.26677 (2012).
- 15 Doubeni, C. A. *et al.* Contribution of behavioral risk factors and obesity to socioeconomic differences in colorectal cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* **104**, 1353-1362, doi:10.1093/jnci/djs346 (2012).

- 16 Willett, W. C., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Rosner, B. A. & Speizer, F. E. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* **323**, 1664-1672, doi:10.1056/nejm199012133232404 (1990).
- 17 Cho, E. *et al.* Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med* **140**, 603-613 (2004).
- 18 Fedirko, V. *et al.* Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol* **22**, 1958-1972, doi:10.1093/annonc/mdq653 (2011).
- 19 Mizoue, T. *et al.* Alcohol drinking and colorectal cancer in Japanese: a pooled analysis of results from five cohort studies. *Am J Epidemiol* **167**, 1397-1406, doi:10.1093/aje/kwn073 (2008).
- 20 Giovannucci, E. *et al.* Alcohol, low-methionine--low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *J Natl Cancer Inst* **87**, 265-273 (1995).
- 21 Harnack, L. *et al.* Relationship of folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and methionine intake to incidence of colorectal cancers. *Nutr Cancer* **43**, 152-158, doi:10.1207/s15327914nc432\_5 (2002).
- 22 Botteri, E. *et al.* Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *Jama* **300**, 2765-2778, doi:10.1001/jama.2008.839 (2008).
- 23 Botteri, E., Iodice, S., Raimondi, S., Maisonneuve, P. & Lowenfels, A. B. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology* **134**, 388-395, doi:10.1053/j.gastro.2007.11.007 (2008).
- 24 Buchanan, D. D. *et al.* Risk factors for colorectal cancer in patients with multiple serrated polyps: a cross-sectional case series from genetics clinics. *PLoS One* **5**, e11636, doi:10.1371/journal.pone.0011636 (2010).
- 25 Wallace, K. *et al.* The association of lifestyle and dietary factors with the risk for serrated polyps of the colorectum. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **18**, 2310-2317, doi:10.1158/1055-9965.epi-09-0211 (2009).
- 26 Pande, M. *et al.* Smoking and colorectal cancer in Lynch syndrome: results from the Colon Cancer Family Registry and the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *Clin Cancer Res* **16**, 1331-1339, doi:10.1158/1078-0432.ccr-09-1877 (2010).
- 27 Obrand, D. I. & Gordon, P. H. Continued change in the distribution of colorectal carcinoma. *Br J Surg* **85**, 246-248, doi:10.1046/j.1365-2168.1998.00507.x (1998).
- 28 Colorectal cancer report 2010: Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of colorectal Cancer. [Http://www.wcrf.org/PDFs/Colorectal%20cancer%20report%20summary%202011.pdf](http://www.wcrf.org/PDFs/Colorectal%20cancer%20report%20summary%202011.pdf) (Accessed on September 15, 2011). (2010).

- 29 Aune, D. *et al.* Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ* **343**, d6617, doi:10.1136/bmj.d6617 (2011).
- 30 Kim, Y. I. & Mason, J. B. Nutrition chemoprevention of gastrointestinal cancers: a critical review. *Nutr Rev* **54**, 259-279 (1996).
- 31 Slattery, M. L., Boucher, K. M., Caan, B. J., Potter, J. D. & Ma, K. N. Eating patterns and risk of colon cancer. *Am J Epidemiol* **148**, 4-16 (1998).
- 32 Terry, P. *et al.* Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* **93**, 525-533 (2001).
- 33 Park, Y., Leitzmann, M. F., Subar, A. F., Hollenbeck, A. & Schatzkin, A. Dairy food, calcium, and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med* **169**, 391-401, doi:10.1001/archinternmed.2008.578 (2009).
- 34 Wu, K., Willett, W. C., Fuchs, C. S., Colditz, G. A. & Giovannucci, E. L. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. *J Natl Cancer Inst* **94**, 437-446 (2002).
- 35 Cho, E. *et al.* Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst* **96**, 1015-1022 (2004).
- 36 Wactawski-Wende, J. *et al.* Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* **354**, 684-696, doi:10.1056/NEJMoa055222 (2006).
- 37 Shaukat, A., Scouras, N. & Schunemann, H. J. Role of supplemental calcium in the recurrence of colorectal adenomas: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* **100**, 390-394, doi:10.1111/j.1572-0241.2005.41220.x (2005).
- 38 Aune, D. *et al.* Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Oncol* **23**, 37-45, doi:10.1093/annonc/mdr269 (2012).
- 39 Chung, M., Lee, J., Terasawa, T., Lau, J. & Trikalinos, T. A. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* **155**, 827-838, doi:10.7326/0003-4819-155-12-201112200-00005 (2011).
- 40 Chan, D. S. *et al.* Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* **6**, e20456, doi:10.1371/journal.pone.0020456 (2011).
- 41 Chao, A. *et al.* Meat consumption and risk of colorectal cancer. *Jama* **293**, 172-182, doi:10.1001/jama.293.2.172 (2005).
- 42 Cross, A. J. *et al.* A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Res* **70**, 2406-2414, doi:10.1158/0008-5472.can-09-3929 (2010).

- 43 Norat, T. *et al.* Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst* **97**, 906-916, doi:10.1093/jnci/dji164 (2005).
- 44 MacLennan, R. *et al.* Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst* **87**, 1760-1766 (1995).
- 45 Cole, B. F. *et al.* Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *Jama* **297**, 2351-2359, doi:10.1001/jama.297.21.2351 (2007).
- 46 Larsson, S. C., Orsini, N. & Wolk, A. Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Jama* **303**, 1077-1083, doi:10.1001/jama.2010.263 (2010).
- 47 Larsson, S. C., Orsini, N. & Wolk, A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* **97**, 1679-1687, doi:10.1093/jnci/dji375 (2005).
- 48 Michels, K. B., Willett, W. C., Fuchs, C. S. & Giovannucci, E. Coffee, tea, and caffeine consumption and incidence of colon and rectal cancer. *J Natl Cancer Inst* **97**, 282-292, doi:10.1093/jnci/dji039 (2005).
- 49 Sinha, R. *et al.* Caffeinated and decaffeinated coffee and tea intakes and risk of colorectal cancer in a large prospective study. *Am J Clin Nutr* **96**, 374-381, doi:10.3945/ajcn.111.031328 (2012).
- 50 Stevens, V. L. *et al.* High levels of folate from supplements and fortification are not associated with increased risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* **141**, 98-105, 105 e101, doi:10.1053/j.gastro.2011.04.004 (2011).
- 51 West, N. J. *et al.* Eicosapentaenoic acid reduces rectal polyp number and size in familial adenomatous polyposis. *Gut* **59**, 918-925, doi:10.1136/gut.2009.200642 (2010).
- 52 Wu, S. *et al.* Fish consumption and colorectal cancer risk in humans: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* **125**, 551-559 e555, doi:10.1016/j.amjmed.2012.01.022 (2012).
- 53 Zhang, X. *et al.* Risk of colon cancer and coffee, tea, and sugar-sweetened soft drink intake: pooled analysis of prospective cohort studies. *J Natl Cancer Inst* **102**, 771-783, doi:10.1093/jnci/djq107 (2010).
- 54 Boyle, T., Keegel, T., Bull, F., Heyworth, J. & Fritschi, L. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* **104**, 1548-1561, doi:10.1093/jnci/djs354 (2012).
- 55 Renehan, A. G., Tyson, M., Egger, M., Heller, R. F. & Zwahlen, M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* **371**, 569-578, doi:10.1016/s0140-6736(08)60269-x (2008).
- 56 Rothwell, P. M. *et al.* Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* **376**, 1741-1750, doi:10.1016/s0140-6736(10)61543-7 (2010).



- 57 Burn, J. *et al.* Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* **378**, 2081-2087, doi:10.1016/s0140-6736(11)61049-0 (2011).
- 58 CAPP3. *Clinical trial information available at [www.CAPP3.org](http://www.CAPP3.org).*
- 59 Meyskens, F. L., Jr. *et al.* Difluoromethylornithine plus sulindac for the prevention of sporadic colorectal adenomas: a randomized placebo-controlled, double-blind trial. *Cancer Prev Res (Phila)* **1**, 32-38, doi:10.1158/1940-6207.capr-08-0042 (2008).
- 60 Simon, M. S. *et al.* Estrogen plus progestin and colorectal cancer incidence and mortality. *J Clin Oncol* **30**, 3983-3990, doi:10.1200/jco.2012.42.7732 (2012).
- 61 Chlebowski, R. T. *et al.* Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* **350**, 991-1004, doi:10.1056/NEJMoa032071 (2004).
- 62 Bjelakovic, G. *et al.* Meta-analysis: antioxidant supplements for primary and secondary prevention of colorectal adenoma. *Aliment Pharmacol Ther* **24**, 281-291, doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02970.x (2006).
- 63 Poynter, J. N. *et al.* Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* **352**, 2184-2192, doi:10.1056/NEJMoa043792 (2005).
- 64 Thosani, N. *et al.* Reduced risk of colorectal cancer with use of oral bisphosphonates: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* **31**, 623-630, doi:10.1200/jco.2012.42.9530 (2013).
- 65 Ekobom, A., Helmick, C., Zack, M. & Adami, H. O. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* **323**, 1228-1233, doi:10.1056/nejm199011013231802 (1990).
- 66 Henderson, T. O. *et al.* Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann Intern Med* **156**, 757-766, W-260, doi:10.7326/0003-4819-156-11-201206050-00002 (2012).
- 67 Nottage, K. *et al.* Secondary colorectal carcinoma after childhood cancer. *J Clin Oncol* **30**, 2552-2558, doi:10.1200/jco.2011.37.8760 (2012).
- 68 [Http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/ColorectalCancer.pdf](http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/ColorectalCancer.pdf) (Acceso en 28 de Agosto 2013).
- 69 Baxter, N. N., Tepper, J. E., Durham, S. B., Rothenberger, D. A. & Virnig, B. A. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* **128**, 819-824 (2005).
- 70 Delhougne, B. *et al.* The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J Clin Endocrinol Metab* **80**, 3223-3226, doi:10.1210/jcem.80.11.7593429 (1995).

- 71 Melmed, S. *et al.* Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* **94**, 1509-1517, doi:10.1210/jc.2008-2421 (2009).
- 72 Park, J. M. *et al.* Increased incidence of colorectal malignancies in renal transplant recipients: a case control study. *Am J Transplant* **10**, 2043-2050, doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03231.x (2010).
- 73 Webster, A. C., Craig, J. C., Simpson, J. M., Jones, M. P. & Chapman, J. R. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant* **7**, 2140-2151, doi:10.1111/j.1600-6143.2007.01908.x (2007).
- 74 Deng, L., Gui, Z., Zhao, L., Wang, J. & Shen, L. Diabetes mellitus and the incidence of colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* **57**, 1576-1585, doi:10.1007/s10620-012-2055-1 (2012).
- 75 He, J. *et al.* The association of diabetes with colorectal cancer risk: the Multiethnic Cohort. *Br J Cancer* **103**, 120-126, doi:10.1038/sj.bjc.6605721 (2010).
- 76 Inoue, M. *et al.* Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med* **166**, 1871-1877, doi:10.1001/archinte.166.17.1871 (2006).
- 77 Jee, S. H. *et al.* Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *Jama* **293**, 194-202, doi:10.1001/jama.293.2.194 (2005).
- 78 Larsson, S. C., Bergkvist, L. & Wolk, A. Magnesium intake in relation to risk of colorectal cancer in women. *Jama* **293**, 86-89, doi:10.1001/jama.293.1.86 (2005).
- 79 Yang, Y. X., Hennessy, S. & Lewis, J. D. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology* **127**, 1044-1050 (2004).
- 80 Yuhara, H. *et al.* Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol* **106**, 1911-1921; quiz 1922, doi:10.1038/ajg.2011.301 (2011).
- 81 Watkins, L. F., Lewis, L. R. & Levine, A. E. Characterization of the synergistic effect of insulin and transferrin and the regulation of their receptors on a human colon carcinoma cell line. *Int J Cancer* **45**, 372-375 (1990).
- 82 Giovannucci, E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control* **6**, 164-179 (1995).
- 83 Ma, J. *et al.* Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *J Natl Cancer Inst* **91**, 620-625 (1999).
- 84 Campbell, P. T. *et al.* Prospective study reveals associations between colorectal cancer and type 2 diabetes mellitus or insulin use in men. *Gastroenterology* **139**, 1138-1146, doi:10.1053/j.gastro.2010.06.072 (2010).

- 85 Ma, J. *et al.* A prospective study of plasma C-peptide and colorectal cancer risk in men. *J Natl Cancer Inst* **96**, 546-553 (2004).
- 86 Dehal, A. N. *et al.* Impact of diabetes mellitus and insulin use on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *J Clin Oncol* **30**, 53-59, doi:10.1200/jco.2011.38.0303 (2012).
- 87 Nathan, D. M. *et al.* Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* **32**, 193-203, doi:10.2337/dc08-9025 (2009).
- 88 Franciosi, M. *et al.* Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review. *PLoS One* **8**, e71583, doi:10.1371/journal.pone.0071583 (2013).
- 89 Newton, K. F. *et al.* Metachronous colorectal cancer risk in patients with a moderate family history. *Colorectal Dis* **15**, 309-316, doi:10.1111/codi.12005 (2013).
- 90 Atkin, W. S., Morson, B. C. & Cuzick, J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* **326**, 658-662, doi:10.1056/nejm199203053261002 (1992).
- 91 Giovannucci, E., Colditz, G. A. & Stampfer, M. J. A meta-analysis of cholecystectomy and risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* **105**, 130-141 (1993).
- 92 Reid, F. D., Mercer, P. M., Harrison, M. & Bates, T. Cholecystectomy as a risk factor for colorectal cancer: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* **31**, 160-169 (1996).
- 93 Tocchi, A. *et al.* Is there a causal connection between bile acids and colorectal cancer? *Surg Today* **26**, 101-104 (1996).
- 94 Todoroki, I., Friedman, G. D., Slattery, M. L., Potter, J. D. & Samowitz, W. Cholecystectomy and the risk of colon cancer. *Am J Gastroenterol* **94**, 41-46, doi:10.1111/j.1572-0241.1999.00769.x (1999).
- 95 Gillissen, S. *et al.* Risk of colorectal cancer in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* **102**, 1760-1770, doi:10.1093/jnci/djq419 (2010).
- 96 Lin, J. H. & Giovannucci, E. Sex hormones and colorectal cancer: what have we learned so far? *J Natl Cancer Inst* **102**, 1746-1747, doi:10.1093/jnci/djq444 (2010).
- 97 Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* **91**, 1310-1316 (1999).
- 98 Brose, M. S. *et al.* Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* **94**, 1365-1372 (2002).
- 99 Thompson, D. & Easton, D. F. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* **94**, 1358-1365 (2002).

100 Kirchhoff, T. *et al.* Frequency of BRCA1 and BRCA2 mutations in unselected Ashkenazi Jewish patients with colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* **96**, 68-70 (2004).

101 Niell, B. L. *et al.* BRCA1 and BRCA2 founder mutations and the risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* **96**, 15-21 (2004).

102 Burnett-Hartman, A. N., Newcomb, P. A. & Potter, J. D. Infectious agents and colorectal cancer: a review of *Helicobacter pylori*, *Streptococcus bovis*, JC virus, and human papillomavirus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **17**, 2970-2979, doi:10.1158/1055-9965.epi-08-0571 (2008).

103 Castellarin, M. *et al.* *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res* **22**, 299-306, doi:10.1101/gr.126516.111 (2012).

104 Kostic, A. D. *et al.* *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe* **14**, 207-215, doi:10.1016/j.chom.2013.07.007 (2013).

105 Kostic, A. D. *et al.* Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res* **22**, 292-298, doi:10.1101/gr.126573.111 (2012).

106 Zhang, Y., Hoffmeister, M., Weck, M. N., Chang-Claude, J. & Brenner, H. *Helicobacter pylori* infection and colorectal cancer risk: evidence from a large population-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol* **175**, 441-450, doi:10.1093/aje/kwr331 (2012).

107 Boleij, A. & Tjalsma, H. The itinerary of *Streptococcus gallolyticus* infection in patients with colonic malignant disease. *Lancet Infect Dis* **13**, 719-724, doi:10.1016/s1473-3099(13)70107-5 (2013).

108 Boleij, A., van Gelder, M. M., Swinkels, D. W. & Tjalsma, H. Clinical Importance of *Streptococcus gallolyticus* infection among colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* **53**, 870-878, doi:10.1093/cid/cir609 (2011).

109 Singh, H., Nugent, Z., Demers, A., Czaykowski, P. M. & Mahmud, S. M. Risk of colorectal cancer after diagnosis of endometrial cancer: a population-based study. *J Clin Oncol* **31**, 2010-2015, doi:10.1200/jco.2012.47.6481 (2013).

110 Andrici, J., Tio, M., Cox, M. R. & Eslick, G. D. Meta-analysis: Barrett's oesophagus and the risk of colonic tumours. *Aliment Pharmacol Ther* **37**, 401-410, doi:10.1111/apt.12146 (2013).

111 Schouten, L. J. *et al.* Total cancer incidence and overall mortality are not increased among patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* **9**, 754-761, doi:10.1016/j.cgh.2011.04.008 (2011).

112 Bini, E. J., Park, J. & Francois, F. Use of flexible sigmoidoscopy to screen for colorectal cancer in HIV-infected patients 50 years of age and older. *Arch Intern Med* **166**, 1626-1631, doi:10.1001/archinte.166.15.1626 (2006).

- 113 Clifford, G. M. *et al.* Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* **97**, 425-432, doi:10.1093/jnci/dji072 (2005).
- 114 Ahsan, H. *et al.* Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med* **128**, 900-905 (1998).
- 115 Cottet, V. *et al.* Colonoscopic screening of first-degree relatives of patients with large adenomas: increased risk of colorectal tumors. *Gastroenterology* **133**, 1086-1092, doi:10.1053/j.gastro.2007.07.023 (2007).
- 116 Winawer, S. J. *et al.* Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* **334**, 82-87, doi:10.1056/nejm199601113340204 (1996).
- 117 Imperiale, T. F. & Ransohoff, D. F. Risk for colorectal cancer in persons with a family history of adenomatous polyps: a systematic review. *Ann Intern Med* **156**, 703-709, doi:10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00006 (2012).
- 118 Nakama, H., Zhang, B., Fukazawa, K. & Abdul Fattah, A. S. Family history of colorectal adenomatous polyps as a risk factor for colorectal cancer. *Eur J Cancer* **36**, 2111-2114 (2000).
- 119 Levin, B. *et al.* Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* **58**, 130-160, doi:10.3322/ca.2007.0018 (2008).
- 120 Rex, D. K. *et al.* American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol* **104**, 739-750, doi:10.1038/ajg.2009.104 (2009).
- 121 Colorectal cancer screening. Recommendation statement from the Canadian task force on preventive health care. *Can Fam Physician* **47**, 1811-1813, 1815 (2001).
- 122 Burt, R. W., DiSario, J. A. & Cannon-Albright, L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med* **46**, 371-379, doi:10.1146/annurev.med.46.1.371 (1995).
- 123 Lynch, H. T. *et al.* Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology* **104**, 1535-1549 (1993).
- 124 Ponz de Leon, M., Sassatelli, R., Benatti, P. & Roncucci, L. Identification of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the general population. The 6-year experience of a population-based registry. *Cancer* **71**, 3493-3501 (1993).

125 Kalady, M. F. *et al.* Risk of colorectal adenoma and carcinoma after colectomy for colorectal cancer in patients meeting Amsterdam criteria. *Ann Surg* **252**, 507-511; discussion 511-503, doi:10.1097/SLA.0b013e3181f20bd2 (2010).

126 Win, A. K. *et al.* Risk of metachronous colon cancer following surgery for rectal cancer in mismatch repair gene mutation carriers. *Ann Surg Oncol* **20**, 1829-1836, doi:10.1245/s10434-012-2858-5 (2013).

127 Spirio, L. *et al.* Alleles of the APC gene: an attenuated form of familial polyposis. *Cell* **75**, 951-957 (1993).

128 Burt, R. & Neklason, D. W. Genetic testing for inherited colon cancer. *Gastroenterology* **128**, 1696-1716 (2005).

129 Burt, R. W. *et al.* NCCN clinical practice guidelines in oncology. Colorectal cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* **8**, 8-61 (2010).

130 Bonis, P. A. *et al.* Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: diagnostic strategies and their implications. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*, 1-180 (2007).

131 Dunlop, M. G. *et al.* Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* **6**, 105-110 (1997).

132 Wijnen, J. *et al.* Familial endometrial cancer in female carriers of MSH6 germline mutations. *Nat Genet* **23**, 142-144, doi:10.1038/13773 (1999).

133 American Gastroenterological Association medical position statement: hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* **121**, 195-197 (2001).

134 Umar, A. *et al.* Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* **96**, 261-268 (2004).

135 Carraro, P. G., Segala, M., Cesana, B. M. & Tiberio, G. Obstructing colonic cancer: failure and survival patterns over a ten-year follow-up after one-stage curative surgery. *Dis Colon Rectum* **44**, 243-250 (2001).

136 Caldarella, A., Crocetti, E., Messerini, L. & Paci, E. Trends in colorectal incidence by anatomic subsite from 1985 to 2005: a population-based study. *Int J Colorectal Dis* **28**, 637-641, doi:10.1007/s00384-013-1672-2 (2013).

137 Stapley, S., Peters, T. J., Sharp, D. & Hamilton, W. The mortality of colorectal cancer in relation to the initial symptom at presentation to primary care and to the duration of symptoms: a cohort study using medical records. *Br J Cancer* **95**, 1321-1325, doi:10.1038/sj.bjc.6603439 (2006).

138 Hamilton, W., Round, A., Sharp, D. & Peters, T. J. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. *Br J Cancer* **93**, 399-405, doi:10.1038/sj.bjc.6602714 (2005).

- 139 Saidi, H. S., Karuri, D. & Nyaim, E. O. Correlation of clinical data, anatomical site and disease stage in colorectal cancer. *East Afr Med J* **85**, 259-262 (2008).
- 140 Ramos, M. *et al.* Relationship of diagnostic and therapeutic delay with survival in colorectal cancer: a review. *Eur J Cancer* **43**, 2467-2478, doi:10.1016/j.ejca.2007.08.023 (2007).
- 141 Ramos, M., Esteva, M., Cabeza, E., Llobera, J. & Ruiz, A. Lack of association between diagnostic and therapeutic delay and stage of colorectal cancer. *Eur J Cancer* **44**, 510-521, doi:10.1016/j.ejca.2008.01.011 (2008).
- 142 Topping, M. L. *et al.* Time to diagnosis and mortality in colorectal cancer: a cohort study in primary care. *Br J Cancer* **104**, 934-940, doi:10.1038/bjc.2011.60 (2011).
- 143 Siegel, R., Naishadham, D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* **63**, 11-30, doi:10.3322/caac.21166 (2013).
- 144 Alvarez, J. A., Baldonado, R. F., Bear, I. G., Alvarez, P. & Jorge, J. L. Anaerobic liver abscesses as initial presentation of silent colonic cancer. *HPB (Oxford)* **6**, 41-42, doi:10.1080/13651820310015798 (2004).
- 145 Tsai, H. L. *et al.* Perforated colonic cancer presenting as intra-abdominal abscess. *Int J Colorectal Dis* **22**, 15-19, doi:10.1007/s00384-006-0097-6 (2007).
- 146 Locker, G. Y. *et al.* ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* **24**, 5313-5327, doi:10.1200/JCO.2006.08.2644 (2006).
- 147 Sorbye, H. & Dahl, O. Carcinoembryonic antigen surge in metastatic colorectal cancer patients responding to oxaliplatin combination chemotherapy: implications for tumor marker monitoring and guidelines. *J Clin Oncol* **21**, 4466-4467, doi:10.1200/jco.2003.99.200 (2003).
- 148 Mulder, S. A. *et al.* Prevalence and prognosis of synchronous colorectal cancer: a Dutch population-based study. *Cancer Epidemiol* **35**, 442-447, doi:10.1016/j.canep.2010.12.007 (2011).
- 149 Bressler, B. *et al.* Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. *Gastroenterology* **132**, 96-102, doi:10.1053/j.gastro.2006.10.027 (2007).
- 150 Soetikno, R. M. *et al.* Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *Jama* **299**, 1027-1035, doi:10.1001/jama.299.9.1027 (2008).
- 151 Rabeneck, L. *et al.* Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. *Gastroenterology* **135**, 1899-1906, 1906 e1891, doi:10.1053/j.gastro.2008.08.058 (2008).

152 Warren, J. L. *et al.* Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Ann Intern Med* **150**, 849-857, W152 (2009).

153 Halligan, S. *et al.* Computed tomographic colonography versus barium enema for diagnosis of colorectal cancer or large polyps in symptomatic patients (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet* **381**, 1185-1193, doi:10.1016/s0140-6736(12)62124-2 (2013).

154 Atkin, W. *et al.* Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet* **381**, 1194-1202, doi:10.1016/s0140-6736(12)62186-2 (2013).

155 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines, <[HTTP://www.nccn.org](http://www.nccn.org)> (2014).

156 Song, J. S. *et al.* Is the N1c category of the new American Joint Committee on cancer staging system applicable to patients with rectal cancer who receive preoperative chemoradiotherapy? *Cancer* **117**, 3917-3924, doi:10.1002/cncr.25968 (2011).

157 Horton, K. M., Abrams, R. A. & Fishman, E. K. Spiral CT of colon cancer: imaging features and role in management. *Radiographics* **20**, 419-430, doi:10.1148/radiographics.20.2.g00mc14419 (2000).

158 Hundt, W., Braunschweig, R. & Reiser, M. Evaluation of spiral CT in staging of colon and rectum carcinoma. *Eur Radiol* **9**, 78-84, doi:10.1007/s003300050632 (1999).

159 McAndrew, M. R. & Saba, A. K. Efficacy of routine preoperative computed tomography scans in colon cancer. *Am Surg* **65**, 205-208 (1999).

160 Koh, J. L., Yan, T. D., Glenn, D. & Morris, D. L. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* **16**, 327-333, doi:10.1245/s10434-008-0234-2 (2009).

161 McGory, M. L., Shekelle, P. G. & Ko, C. Y. Development of quality indicators for patients undergoing colorectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* **98**, 1623-1633, doi:10.1093/jnci/djj438 (2006).

162 Kim, N. K., Kim, M. J., Yun, S. H., Sohn, S. K. & Min, J. S. Comparative study of transrectal ultrasonography, pelvic computerized tomography, and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* **42**, 770-775 (1999).

163 Zerhouni, E. A. *et al.* CT and MR imaging in the staging of colorectal carcinoma: report of the Radiology Diagnostic Oncology Group II. *Radiology* **200**, 443-451, doi:10.1148/radiology.200.2.8685340 (1996).

164 Thoeni, R. F. Colorectal cancer. Radiologic staging. *Radiol Clin North Am* **35**, 457-485 (1997).



165 Brent, A., Talbot, R., Coyne, J. & Nash, G. Should indeterminate lung lesions reported on staging CT scans influence the management of patients with colorectal cancer? *Colorectal Dis* **9**, 816-818, doi:10.1111/j.1463-1318.2007.01229.x (2007).

166 Grossmann, I., Avenarius, J. K., Mastboom, W. J. & Klaase, J. M. Preoperative staging with chest CT in patients with colorectal carcinoma: not as a routine procedure. *Ann Surg Oncol* **17**, 2045-2050, doi:10.1245/s10434-010-0962-y (2010).

167 Kirke, R., Rajesh, A., Verma, R. & Bankart, M. J. Rectal cancer: incidence of pulmonary metastases on thoracic CT and correlation with T staging. *J Comput Assist Tomogr* **31**, 569-571, doi:10.1097/rct.0b013e318032e8c9 (2007).

168 McIntosh, J., Sylvester, P. A., Virjee, J., Callaway, M. & Thomas, M. G. Pulmonary staging in colorectal cancer--is computerised tomography the answer? *Ann R Coll Surg Engl* **87**, 331-333, doi:10.1308/003588405x60579 (2005).

169 Niekel, M. C., Bipat, S. & Stoker, J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* **257**, 674-684, doi:10.1148/radiol.10100729 (2010).

170 Furukawa, H. *et al.* Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Gut* **55**, 1007-1011, doi:10.1136/gut.2005.076273 (2006).

171 Nahas, C. S. *et al.* Positron emission tomography detection of distant metastatic or synchronous disease in patients with locally advanced rectal cancer receiving preoperative chemoradiation. *Ann Surg Oncol* **15**, 704-711, doi:10.1245/s10434-007-9626-y (2008).

172 Flamen, P. *et al.* Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). *Eur J Cancer* **37**, 862-869 (2001).

173 Fernandez, F. G. *et al.* Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* **240**, 438-447; discussion 447-450 (2004).

174 Pawlik, T. M. *et al.* Trends in nontherapeutic laparotomy rates in patients undergoing surgical therapy for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* **16**, 371-378, doi:10.1245/s10434-008-0230-6 (2009).

175 Wiering, B., Krabbe, P. F., Jager, G. J., Oyen, W. J. & Ruers, T. J. The impact of fluor-18-deoxyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases. *Cancer* **104**, 2658-2670, doi:10.1002/cncr.21569 (2005).

176 Glazer, E. S., Beaty, K., Abdalla, E. K., Vauthey, J. N. & Curley, S. A. Effectiveness of positron emission tomography for predicting chemotherapy response in colorectal cancer liver metastases. *Arch Surg* **145**, 340-345; discussion 345, doi:10.1001/archsurg.2010.41 (2010).

177 van Kessel, C. S. *et al.* Preoperative imaging of colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* **19**, 2805-2813, doi:10.1245/s10434-012-2300-z (2012).

178 Hall, N. R. *et al.* Circumferential margin involvement after mesorectal excision of rectal cancer with curative intent. Predictor of survival but not local recurrence? *Dis Colon Rectum* **41**, 979-983 (1998).

179 Wibe, A. *et al.* Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* **89**, 327-334, doi:10.1046/j.0007-1323.2001.02024.x (2002).

180 Sauer, R. *et al.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* **351**, 1731-1740, doi:10.1056/NEJMoa040694 (2004).

181 Sauer, R. *et al.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* **30**, 1926-1933, doi:10.1200/jco.2011.40.1836 (2012).

182 Rafaelsen, S. R., Sorensen, T., Jakobsen, A., Bisgaard, C. & Lindebjerg, J. Transrectal ultrasonography and magnetic resonance imaging in the staging of rectal cancer. Effect of experience. *Scand J Gastroenterol* **43**, 440-446, doi:10.1080/00365520701745842 (2008).

183 Solomon, M. J. & McLeod, R. S. Endoluminal transrectal ultrasonography: accuracy, reliability, and validity. *Dis Colon Rectum* **36**, 200-205 (1993).

184 Lahaye, M. J. *et al.* Imaging for predicting the risk factors--the circumferential resection margin and nodal disease--of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. *Semin Ultrasound CT MR* **26**, 259-268 (2005).

185 Puli, S. R. *et al.* Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancers: a meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol* **16**, 1255-1265, doi:10.1245/s10434-009-0337-4 (2009).

186 Blomqvist, L. *et al.* Rectal tumour staging: MR imaging using pelvic phased-array and endorectal coils vs endoscopic ultrasonography. *Eur Radiol* **10**, 653-660, doi:10.1007/s003300050979 (2000).

187 Brown, G. *et al.* Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology* **227**, 371-377, doi:10.1148/radiol.2272011747 (2003).

188 Gualdi, G. F. *et al.* Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: comparison with histologic findings. *Dis Colon Rectum* **43**, 338-345 (2000).

189 Al-Sukhni, E. *et al.* Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal

cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* **19**, 2212-2223, doi:10.1245/s10434-011-2210-5 (2012).

190 Shin, R. *et al.* Depth of mesorectal extension has prognostic significance in patients with T3 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* **55**, 1220-1228, doi:10.1097/DCR.0b013e31826fea6a (2012).

191 Taylor, F. G. *et al.* Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. *Ann Surg* **253**, 711-719, doi:10.1097/SLA.0b013e31820b8d52 (2011).

192 Frasson, M. *et al.* Preoperative chemoradiation may not always be needed for patients with T3 and T2N+ rectal cancer. *Cancer* **117**, 3118-3125, doi:10.1002/cncr.25866 (2011).

193 Fearon, E. R. & Vogelstein, B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* **61**, 759-767 (1990).

194 Zauber, A. G. *et al.* Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* **366**, 687-696, doi:10.1056/NEJMoa1100370 (2012).

195 Noffsinger, A. E. Serrated polyps and colorectal cancer: new pathway to malignancy. *Annu Rev Pathol* **4**, 343-364, doi:10.1146/annurev.pathol.4.110807.092317 (2009).

196 Lengauer, C., Kinzler, K. W. & Vogelstein, B. Genetic instability in colorectal cancers. *Nature* **386**, 623-627, doi:10.1038/386623a0 (1997).

197 Little, M. P., Vineis, P. & Li, G. A stochastic carcinogenesis model incorporating multiple types of genomic instability fitted to colon cancer data. *J Theor Biol* **254**, 229-238, doi:10.1016/j.jtbi.2008.05.027 (2008).

198 Das, P. M. & Singal, R. DNA methylation and cancer. *J Clin Oncol* **22**, 4632-4642, doi:10.1200/jco.2004.07.151 (2004).

199 van Engeland, M., Derks, S., Smits, K. M., Meijer, G. A. & Herman, J. G. Colorectal cancer epigenetics: complex simplicity. *J Clin Oncol* **29**, 1382-1391, doi:10.1200/jco.2010.28.2319 (2011).

200 Weisenberger, D. J. *et al.* CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet* **38**, 787-793, doi:10.1038/ng1834 (2006).

201 Goel, A. *et al.* The CpG island methylator phenotype and chromosomal instability are inversely correlated in sporadic colorectal cancer. *Gastroenterology* **132**, 127-138, doi:10.1053/j.gastro.2006.09.018 (2007).

202 Hawkins, N. *et al.* CpG island methylation in sporadic colorectal cancers and its relationship to microsatellite instability. *Gastroenterology* **122**, 1376-1387 (2002).

- 203 Nagasaka, T. *et al.* Colorectal cancer with mutation in BRAF, KRAS, and wild-type with respect to both oncogenes showing different patterns of DNA methylation. *J Clin Oncol* **22**, 4584-4594, doi:10.1200/jco.2004.02.154 (2004).
- 204 Samowitz, W. S. *et al.* Evaluation of a large, population-based sample supports a CpG island methylator phenotype in colon cancer. *Gastroenterology* **129**, 837-845, doi:10.1053/j.gastro.2005.06.020 (2005).
- 205 Spring, K. J. *et al.* High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology* **131**, 1400-1407, doi:10.1053/j.gastro.2006.08.038 (2006).
- 206 Domingo, E. *et al.* BRAF-V600E is not involved in the colorectal tumorigenesis of HNPCC in patients with functional MLH1 and MSH2 genes. *Oncogene* **24**, 3995-3998, doi:10.1038/sj.onc.1208569 (2005).
- 207 Rajagopalan, H. *et al.* Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature* **418**, 934, doi:10.1038/418934a (2002).
- 208 Samowitz, W. S. *et al.* Association of smoking, CpG island methylator phenotype, and V600E BRAF mutations in colon cancer. *J Natl Cancer Inst* **98**, 1731-1738, doi:10.1093/jnci/djj468 (2006).
- 209 Ogino, S. *et al.* CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut* **58**, 90-96, doi:10.1136/gut.2008.155473 (2009).
- 210 Sherr, C. J. Cancer cell cycles. *Science* **274**, 1672-1677 (1996).
- 211 Forgacs, I. Oncogenes and gastrointestinal cancer. *Gut* **29**, 417-421 (1988).
- 212 Hamilton, S. R. The molecular genetics of colorectal neoplasia. *Gastroenterology* **105**, 3-7 (1993).
- 213 Kapitanovic, S. *et al.* The expression of p185(HER-2/neu) correlates with the stage of disease and survival in colorectal cancer. *Gastroenterology* **112**, 1103-1113 (1997).
- 214 Takayama, T. *et al.* Analysis of K-ras, APC, and beta-catenin in aberrant crypt foci in sporadic adenoma, cancer, and familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* **121**, 599-611 (2001).
- 215 Tortola, S. *et al.* p53 and K-ras gene mutations correlate with tumor aggressiveness but are not of routine prognostic value in colorectal cancer. *J Clin Oncol* **17**, 1375-1381 (1999).
- 216 Pretlow, T. P., Brasitus, T. A., Fulton, N. C., Cheyer, C. & Kaplan, E. L. K-ras mutations in putative preneoplastic lesions in human colon. *J Natl Cancer Inst* **85**, 2004-2007 (1993).

- 217 Losi, L., Roncucci, L., di Gregorio, C., de Leon, M. P. & Benhattar, J. K-ras and p53 mutations in human colorectal aberrant crypt foci. *J Pathol* **178**, 259-263, doi:10.1002/(sici)1096-9896(199603)178:3<259::aid-path473>3.0.co;2-4 (1996).
- 218 Frattini, M. *et al.* Different genetic features associated with colon and rectal carcinogenesis. *Clin Cancer Res* **10**, 4015-4021, doi:10.1158/1078-0432.ccr-04-0031 (2004).
- 219 Harada, K. *et al.* Genetic and epigenetic alterations of Ras signalling pathway in colorectal neoplasia: analysis based on tumour clinicopathological features. *Br J Cancer* **97**, 1425-1431, doi:10.1038/sj.bjc.6604014 (2007).
- 220 Miranda, E. *et al.* Genetic and epigenetic changes in primary metastatic and nonmetastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* **95**, 1101-1107, doi:10.1038/sj.bjc.6603337 (2006).
- 221 Au, H. J. *et al.* Health-related quality of life in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab: overall and KRAS-specific results of the NCIC CTG and AGITG CO.17 Trial. *J Clin Oncol* **27**, 1822-1828, doi:10.1200/jco.2008.19.6048 (2009).
- 222 Karapetis, C. S. *et al.* K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* **359**, 1757-1765, doi:10.1056/NEJMoa0804385 (2008).
- 223 Vogelstein, B. *et al.* Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* **319**, 525-532, doi:10.1056/nejm198809013190901 (1988).
- 224 Vogelstein, B. *et al.* Allelotype of colorectal carcinomas. *Science* **244**, 207-211 (1989).
- 225 Heinen, C. D. Genotype to phenotype: analyzing the effects of inherited mutations in colorectal cancer families. *Mutat Res* **693**, 32-45, doi:10.1016/j.mrfmmm.2009.09.004 (2010).
- 226 Bienz, M. & Clevers, H. Linking colorectal cancer to Wnt signaling. *Cell* **103**, 311-320 (2000).
- 227 Morin, P. J. *et al.* Activation of beta-catenin-Tcf signaling in colon cancer by mutations in beta-catenin or APC. *Science* **275**, 1787-1790 (1997).
- 228 Kim, P. J., Plescia, J., Clevers, H., Fearon, E. R. & Altieri, D. C. Survivin and molecular pathogenesis of colorectal cancer. *Lancet* **362**, 205-209, doi:10.1016/s0140-6736(03)13910-4 (2003).
- 229 van de Wetering, M. *et al.* The beta-catenin/TCF-4 complex imposes a crypt progenitor phenotype on colorectal cancer cells. *Cell* **111**, 241-250 (2002).
- 230 Fodde, R. *et al.* Mutations in the APC tumour suppressor gene cause chromosomal instability. *Nat Cell Biol* **3**, 433-438, doi:10.1038/35070129 (2001).
- 231 Russo, A. *et al.* The TP53 colorectal cancer international collaborative study on the prognostic and predictive significance of p53 mutation: influence of tumor site, type of

mutation, and adjuvant treatment. *J Clin Oncol* **23**, 7518-7528, doi:10.1200/jco.2005.00.471 (2005).

232 Soussi, T. The p53 tumor suppressor gene: from molecular biology to clinical investigation. *Ann N Y Acad Sci* **910**, 121-137; discussion 137-129 (2000).

233 Kirsch, D. G. & Kastan, M. B. Tumor-suppressor p53: implications for tumor development and prognosis. *J Clin Oncol* **16**, 3158-3168 (1998).

234 Burmer, G. C. *et al.* Neoplastic progression in ulcerative colitis: histology, DNA content, and loss of a p53 allele. *Gastroenterology* **103**, 1602-1610 (1992).

235 Hamid, O. *et al.* Phase II trial of intravenous CI-1042 in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **21**, 1498-1504, doi:10.1200/jco.2003.09.114 (2003).

236 Raj, K., Ogston, P. & Beard, P. Virus-mediated killing of cells that lack p53 activity. *Nature* **412**, 914-917, doi:10.1038/35091082 (2001).

237 Warren, R. S. & Kirn, D. H. Liver-directed viral therapy for cancer p53-targeted adenoviruses and beyond. *Surg Oncol Clin N Am* **11**, 571-588, vi (2002).

238 Watanabe, T. & Sullenger, B. A. Induction of wild-type p53 activity in human cancer cells by ribozymes that repair mutant p53 transcripts. *Proc Natl Acad Sci U S A* **97**, 8490-8494, doi:10.1073/pnas.150104097 (2000).

239 Hedrick, L. *et al.* The DCC gene product in cellular differentiation and colorectal tumorigenesis. *Genes Dev* **8**, 1174-1183 (1994).

240 Popat, S. & Houlston, R. S. A systematic review and meta-analysis of the relationship between chromosome 18q genotype, DCC status and colorectal cancer prognosis. *Eur J Cancer* **41**, 2060-2070, doi:10.1016/j.ejca.2005.04.039 (2005).

241 Fulmes, M., Setrakian, S., Raj, P. K. & Bogard, B. M. Cancer biology and necrotic changes in metastatic lymph nodes and survival of colon cancer patients. *Am J Surg* **189**, 364-368, doi:10.1016/j.amjsurg.2004.11.028 (2005).

242 Kim, H. C. *et al.* CpG island methylation as an early event during adenoma progression in carcinogenesis of sporadic colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* **20**, 1920-1926, doi:10.1111/j.1440-1746.2005.03943.x (2005).

243 Xie, W., Rimm, D. L., Lin, Y., Shih, W. J. & Reiss, M. Loss of Smad signaling in human colorectal cancer is associated with advanced disease and poor prognosis. *Cancer J* **9**, 302-312 (2003).

244 Chung, D. C. & Rustgi, A. K. DNA mismatch repair and cancer. *Gastroenterology* **109**, 1685-1699 (1995).

245 Boland, C. R. *et al.* A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for

the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* **58**, 5248-5257 (1998).

246 Shibata, D., Peinado, M. A., Ionov, Y., Malkhosyan, S. & Perucho, M. Genomic instability in repeated sequences is an early somatic event in colorectal tumorigenesis that persists after transformation. *Nat Genet* **6**, 273-281, doi:10.1038/ng0394-273 (1994).

247 Ionov, Y., Peinado, M. A., Malkhosyan, S., Shibata, D. & Perucho, M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* **363**, 558-561, doi:10.1038/363558a0 (1993).

248 Fujiwara, T. *et al.* Accumulated clonal genetic alterations in familial and sporadic colorectal carcinomas with widespread instability in microsatellite sequences. *Am J Pathol* **153**, 1063-1078, doi:10.1016/s0002-9440(10)65651-9 (1998).

249 Jenkins, M. A. *et al.* Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. *Gastroenterology* **133**, 48-56, doi:10.1053/j.gastro.2007.04.044 (2007).

250 Schwitalle, Y. *et al.* Immune response against frameshift-induced neopeptides in HNPCC patients and healthy HNPCC mutation carriers. *Gastroenterology* **134**, 988-997, doi:10.1053/j.gastro.2008.01.015 (2008).

251 Hutchins, G. *et al.* Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol* **29**, 1261-1270, doi:10.1200/jco.2010.30.1366 (2011).

252 Kohonen-Corish, M. R. *et al.* Low microsatellite instability is associated with poor prognosis in stage C colon cancer. *J Clin Oncol* **23**, 2318-2324, doi:10.1200/jco.2005.00.109 (2005).

253 Lanza, G. *et al.* Immunohistochemical test for MLH1 and MSH2 expression predicts clinical outcome in stage II and III colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* **24**, 2359-2367, doi:10.1200/jco.2005.03.2433 (2006).

254 Malesci, A. *et al.* Reduced likelihood of metastases in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. *Clin Cancer Res* **13**, 3831-3839, doi:10.1158/1078-0432.ccr-07-0366 (2007).

255 de la Chapelle, A. & Hampel, H. Clinical relevance of microsatellite instability in colorectal cancer. *J Clin Oncol* **28**, 3380-3387, doi:10.1200/jco.2009.27.0652 (2010).

256 Haugen, A. C. *et al.* Genetic instability caused by loss of MutS homologue 3 in human colorectal cancer. *Cancer Res* **68**, 8465-8472, doi:10.1158/0008-5472.can-08-0002 (2008).

257 Weiss, J. M. *et al.* Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology, and end results--Medicare data. *J Clin Oncol* **29**, 4401-4409, doi:10.1200/jco.2011.36.4414 (2011).

- 258 Langevin, J. M. & Nivatvongs, S. The true incidence of synchronous cancer of the large bowel. A prospective study. *Am J Surg* **147**, 330-333 (1984).
- 259 Passman, M. A., Pommier, R. F. & Vetto, J. T. Synchronous colon primaries have the same prognosis as solitary colon cancers. *Dis Colon Rectum* **39**, 329-334 (1996).
- 260 Green, J. B. *et al.* Mucinous carcinoma--just another colon cancer? *Dis Colon Rectum* **36**, 49-54 (1993).
- 261 Secco, G. B. *et al.* Primary mucinous adenocarcinomas and signet-ring cell carcinomas of colon and rectum. *Oncology* **51**, 30-34 (1994).
- 262 Lee, D. W. *et al.* Prognostic implication of mucinous histology in colorectal cancer patients treated with adjuvant FOLFOX chemotherapy. *Br J Cancer* **108**, 1978-1984, doi:10.1038/bjc.2013.232 (2013).
- 263 Nitsche, U. *et al.* Mucinous and signet-ring cell colorectal cancers differ from classical adenocarcinomas in tumor biology and prognosis. *Ann Surg* **258**, 775-782; discussion 782-773, doi:10.1097/SLA.0b013e3182a69f7e (2013).
- 264 Nissan, A., Guillem, J. G., Paty, P. B., Wong, W. D. & Cohen, A. M. Signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum: a matched control study. *Dis Colon Rectum* **42**, 1176-1180 (1999).
- 265 Jass JR, S. L. in *WHO International Histological Classification of Tumours* (ed WHO) (Springer-Verlag, 1989).
- 266 Williams G, Q. P., Shepherd N. . *Dataset for colorectal cancer*. 2 edn, (The royal college of pathologists., 2007).
- 267 Ryan, R. *et al.* Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* **47**, 141-146, doi:10.1111/j.1365-2559.2005.02176.x (2005).
- 268 Compton, C. C. *et al.* Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* **124**, 979-994, doi:10.1043/0003-9985(2000)124<0979:pficc>2.0.co;2 (2000).
- 269 Tominaga, T. *et al.* Prognostic factors for patients with colon or rectal carcinoma treated with resection only. Five-year follow-up report. *Cancer* **78**, 403-408, doi:10.1002/(sici)1097-0142(19960801)78:3<403::aid-cnrc4>3.0.co;2-k (1996).
- 270 Shepherd, N. A., Baxter, K. J. & Love, S. B. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. *Gastroenterology* **112**, 1096-1102 (1997).
- 271 Newland, R. C., Dent, O. F., Lyttle, M. N., Chapuis, P. H. & Bokey, E. L. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer* **73**, 2076-2082 (1994).



272 Zeng, Z. *et al.* Serosal cytologic study to determine free mesothelial penetration of intraperitoneal colon cancer. *Cancer* **70**, 737-740 (1992).

273 Chen, S. L. & Bilchik, A. J. More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study. *Ann Surg* **244**, 602-610, doi:10.1097/01.sla.0000237655.11717.50 (2006).

274 Swanson, R. S., Compton, C. C., Stewart, A. K. & Bland, K. I. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* **10**, 65-71 (2003).

275 Chang G.J., Rodriguez-Bigas M.A., Skibber J.M., Moyer V.A. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst*; **99**:433 (2007).

276 Baxter, N. N., Ricciardi, R., Simunovic, M., Urbach, D. R. & Virnig, B. A. An evaluation of the relationship between lymph node number and staging in pT3 colon cancer using population-based data. *Dis Colon Rectum* **53**, 65-70, doi:10.1007/DCR.0b013e3181c70425 (2010).

277 Moore, J., Hyman, N., Callas, P. & Littenberg, B. Staging error does not explain the relationship between the number of lymph nodes in a colon cancer specimen and survival. *Surgery* **147**, 358-365, doi:10.1016/j.surg.2009.10.003 (2010).

278 Parsons, H. M. *et al.* Association between lymph node evaluation for colon cancer and node positivity over the past 20 years. *Jama* **306**, 1089-1097, doi:10.1001/jama.2011.1285 (2011).

279 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* **93**, 439-445, doi:10.1002/jso.20499 (2006).

280 Tsikitis, V. L. *et al.* Survival in stage III colon cancer is independent of the total number of lymph nodes retrieved. *J Am Coll Surg* **208**, 42-47, doi:10.1016/j.jamcollsurg.2008.10.013 (2009).

281 Wong, S. L. *et al.* Hospital lymph node examination rates and survival after resection for colon cancer. *Jama* **298**, 2149-2154, doi:10.1001/jama.298.18.2149 (2007).

282 Chang, G. J., Rodriguez-Bigas, M. A., Skibber, J. M. & Moyer, V. A. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* **99**, 433-441, doi:10.1093/jnci/djk092 (2007).

283 de Campos-Lobato, L. F. *et al.* Less than 12 nodes in the surgical specimen after total mesorectal excision following neoadjuvant chemoradiation: it means more than you think! *Ann Surg Oncol* **20**, 3398-3406, doi:10.1245/s10434-013-3010-x (2013).

284 Abbassi-Ghadi, N., Boshier, P. R., Goldin, R. & Hanna, G. B. Techniques to increase lymph node harvest from gastrointestinal cancer specimens: a systematic review and meta-analysis. *Histopathology* **61**, 531-542, doi:10.1111/j.1365-2559.2012.04357.x (2012).

285 Morris, E. J., Maughan, N. J., Forman, D. & Quirke, P. Identifying stage III colorectal cancer patients: the influence of the patient, surgeon, and pathologist. *J Clin Oncol* **25**, 2573-2579, doi:10.1200/jco.2007.11.0445 (2007).

286 Govindarajan, A. *et al.* Challenging the feasibility and clinical significance of current guidelines on lymph node examination in rectal cancer in the era of neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* **29**, 4568-4573, doi:10.1200/jco.2011.37.2235 (2011).

287 Berger, A. C. *et al.* Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol* **23**, 8706-8712, doi:10.1200/jco.2005.02.8852 (2005).

288 Ceelen, W., Van Nieuwenhove, Y. & Pattyn, P. Prognostic value of the lymph node ratio in stage III colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol* **17**, 2847-2855, doi:10.1245/s10434-010-1158-1 (2010).

289 Waldman S, H. T., Schulz S, *et al.* *A prospective multicenter study of guanyl cyclase C (GCC), quantified by the reverse transcriptase-polymerase chain reaction (qRT-PCR), as a prognostic marker of occult metastases in lymph nodes of pN0 colorectal cancer patients (abstract).* (Catalogue No. 26, J Clin Oncol, 2008).

290 Rahbari, N. N. *et al.* Molecular detection of tumor cells in regional lymph nodes is associated with disease recurrence and poor survival in node-negative colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* **30**, 60-70, doi:10.1200/jco.2011.36.9504 (2012).

291 Belt, E. J. *et al.* Lymph node negative colorectal cancers with isolated tumor deposits should be classified and treated as stage III. *Ann Surg Oncol* **17**, 3203-3211, doi:10.1245/s10434-010-1152-7 (2010).

292 Lo, D. S., Pollett, A., Siu, L. L., Gallinger, S. & Burkes, R. L. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer* **112**, 50-54, doi:10.1002/cncr.23136 (2008).

293 Betge, J. *et al.* Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer* **118**, 628-638, doi:10.1002/cncr.26310 (2012).

294 Wittekind, C., Compton, C. C., Greene, F. L. & Sobin, L. H. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* **94**, 2511-2516, doi:10.1002/cncr.10492 (2002).

295 Wittekind, C. *et al.* A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status. *Cancer* **115**, 3483-3488, doi:10.1002/cncr.24320 (2009).

- 296 Fisher, E. R., Sass, R., Palekar, A., Fisher, B. & Wolmark, N. Dukes' classification revisited. Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (Protocol R-01). *Cancer* **64**, 2354-2360 (1989).
- 297 Jessup, J. M., Stewart, A. K. & Menck, H. R. The National Cancer Data Base report on patterns of care for adenocarcinoma of the rectum, 1985-95. *Cancer* **83**, 2408-2418 (1998).
- 298 Goldstein, N. S. & Hart, J. Histologic features associated with lymph node metastasis in stage T1 and superficial T2 rectal adenocarcinomas in abdominoperineal resection specimens. Identifying a subset of patients for whom treatment with adjuvant therapy or completion abdominoperineal resection should be considered after local excision. *Am J Clin Pathol* **111**, 51-58 (1999).
- 299 Adam, I. J. *et al.* Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* **344**, 707-711 (1994).
- 300 Gosens, M. J. *et al.* Circumferential margin involvement is the crucial prognostic factor after multimodality treatment in patients with locally advanced rectal carcinoma. *Clin Cancer Res* **13**, 6617-6623, doi:10.1158/1078-0432.ccr-07-1197 (2007).
- 301 Nagtegaal, I. D. & Quirke, P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* **26**, 303-312, doi:10.1200/jco.2007.12.7027 (2008).
- 302 Stocchi, L. *et al.* Impact of surgical and pathologic variables in rectal cancer: a United States community and cooperative group report. *J Clin Oncol* **19**, 3895-3902 (2001).
- 303 Rodel, C. *et al.* Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* **23**, 8688-8696, doi:10.1200/jco.2005.02.1329 (2005).
- 304 Hynstrom, J. R. *et al.* Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol* **19**, 2814-2821, doi:10.1245/s10434-012-2321-7 (2012).
- 305 Gaffey, M. J., Mills, S. E. & Lack, E. E. Neuroendocrine carcinoma of the colon and rectum. A clinicopathologic, ultrastructural, and immunohistochemical study of 24 cases. *Am J Surg Pathol* **14**, 1010-1023 (1990).
- 306 Grabowski, P. *et al.* Neuroendocrine differentiation is a relevant prognostic factor in stage III-IV colorectal cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **13**, 405-411 (2001).
- 307 Thibodeau, S. N., Bren, G. & Schaid, D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* **260**, 816-819 (1993).
- 308 Kim, H., Jen, J., Vogelstein, B. & Hamilton, S. R. Clinical and pathological characteristics of sporadic colorectal carcinomas with DNA replication errors in microsatellite sequences. *Am J Pathol* **145**, 148-156 (1994).

309 Messerini, L. *et al.* Microsatellite instability in sporadic mucinous colorectal carcinomas: relationship to clinico-pathological variables. *J Pathol* **182**, 380-384, doi:10.1002/(sici)1096-9896(199708)182:4<380::aid-path871>3.0.co;2-u (1997).

310 Ruschoff, J. *et al.* Poorly differentiated colonic adenocarcinoma, medullary type: clinical, phenotypic, and molecular characteristics. *Am J Pathol* **150**, 1815-1825 (1997).

311 Ogino, S. *et al.* Prognostic significance and molecular associations of 18q loss of heterozygosity: a cohort study of microsatellite stable colorectal cancers. *J Clin Oncol* **27**, 4591-4598, doi:10.1200/jco.2009.22.8858 (2009).

312 Zauber, N. P. *et al.* Ki-ras gene mutations, LOH of the APC and DCC genes, and microsatellite instability in primary colorectal carcinoma are not associated with micrometastases in pericolic lymph nodes or with patients' survival. *J Clin Pathol* **57**, 938-942, doi:10.1136/jcp.2004.017814 (2004).

313 Halvorsen, T. B. & Seim, E. Association between invasiveness, inflammatory reaction, desmoplasia and survival in colorectal cancer. *J Clin Pathol* **42**, 162-166 (1989).

314 Morikawa, T. *et al.* Prognostic significance and molecular associations of tumor growth pattern in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* **19**, 1944-1953, doi:10.1245/s10434-011-2174-5 (2012).

315 Zlobec, I. & Lugli, A. Invasive front of colorectal cancer: dynamic interface of pro-/anti-tumor factors. *World J Gastroenterol* **15**, 5898-5906 (2009).

316 Hase, K., Shatney, C., Johnson, D., Trollope, M. & Vierra, M. Prognostic value of tumor "budding" in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* **36**, 627-635 (1993).

317 Batsakis, J. G. Nerves and neurotropic carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **94**, 426-427 (1985).

318 Liebig, C. *et al.* Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* **27**, 5131-5137, doi:10.1200/jco.2009.22.4949 (2009).

319 Peng, J. *et al.* Perineural invasion in pT3N0 rectal cancer: the incidence and its prognostic effect. *Cancer* **117**, 1415-1421, doi:10.1002/cncr.25620 (2011).

320 Ueno, H., Hase, K. & Mochizuki, H. Criteria for extramural perineural invasion as a prognostic factor in rectal cancer. *Br J Surg* **88**, 994-1000, doi:10.1046/j.0007-1323.2001.01810.x (2001).

321 Bazan, V. *et al.* DNA ploidy and S-phase fraction, but not p53 or NM23-H1 expression, predict outcome in colorectal cancer patients. Result of a 5-year prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol* **128**, 650-658, doi:10.1007/s00432-002-0394-6 (2002).

322 Garrity, M. M. *et al.* Prognostic value of proliferation, apoptosis, defective DNA mismatch repair, and p53 overexpression in patients with resected Dukes' B2 or C colon cancer: a North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol* **22**, 1572-1582, doi:10.1200/jco.2004.10.042 (2004).

- 323 Karelia, N. H. *et al.* Prognostic significance of DNA aneuploidy and p21 ras oncoprotein expression in colorectal cancer and their role in the determination of treatment modalities. *Int J Biol Markers* **16**, 97-104 (2001).
- 324 Risques, R. A. *et al.* Redefining the significance of aneuploidy in the prognostic assessment of colorectal cancer. *Lab Invest* **81**, 307-315 (2001).
- 325 Bottger, T. C. *et al.* Prognostic value of DNA analysis in colorectal carcinoma. *Cancer* **72**, 3579-3587 (1993).
- 326 Flyger, H. L., Larsen, J. K., Nielsen, H. J. & Christensen, I. J. DNA ploidy in colorectal cancer, heterogeneity within and between tumors and relation to survival. *Cytometry* **38**, 293-300 (1999).
- 327 Purdie, C. A. & Piris, J. Histopathological grade, mucinous differentiation and DNA ploidy in relation to prognosis in colorectal carcinoma. *Histopathology* **36**, 121-126 (2000).
- 328 Andreyev, H. J. *et al.* Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the 'RASCAL II' study. *Br J Cancer* **85**, 692-696, doi:10.1054/bjoc.2001.1964 (2001).
- 329 Andreyev, H. J., Norman, A. R., Cunningham, D., Oates, J. R. & Clarke, P. A. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the multicenter "RASCAL" study. *J Natl Cancer Inst* **90**, 675-684 (1998).
- 330 Clarke, G. A., Ryan, E., Crowe, J. P., O'Keane, J. C. & MacMathuna, P. Tumour-derived mutated K-ras codon 12 expression in regional lymph nodes of stage II colorectal cancer patients is not associated with increased risk of cancer-related death. *Int J Colorectal Dis* **16**, 108-111 (2001).
- 331 Esteller, M. *et al.* K-ras and p16 aberrations confer poor prognosis in human colorectal cancer. *J Clin Oncol* **19**, 299-304 (2001).
- 332 Munro, A. J., Lain, S. & Lane, D. P. P53 abnormalities and outcomes in colorectal cancer: a systematic review. *Br J Cancer* **92**, 434-444, doi:10.1038/sj.bjc.6602358 (2005).
- 333 Samowitz, W. S. *et al.* Relationship of Ki-ras mutations in colon cancers to tumor location, stage, and survival: a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **9**, 1193-1197 (2000).
- 334 Troungos, C., Valavanis, C., Kapranos, N. & Kittas, C. K-ras mutation in Greek patients with poorly and moderately differentiated tumours of the lower intestinal tract. *Anticancer Res* **17**, 1399-1404 (1997).
- 335 Munro, A. J. & Bentley, A. H. Deprivation, comorbidity and survival in a cohort of patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* **13**, 254-262, doi:10.1111/j.1365-2354.2004.00480.x (2004).
- 336 Des Guetz, G. *et al.* Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature. *Br J Cancer* **94**, 1823-1832, doi:10.1038/sj.bjc.6603176 (2006).

- 337 Roncucci, L. *et al.* Survival for colon and rectal cancer in a population-based cancer registry. *Eur J Cancer* **32A**, 295-302 (1996).
- 338 Canna, K. *et al.* The relationship between tumour T-lymphocyte infiltration, the systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer* **92**, 651-654, doi:10.1038/sj.bjc.6602419 (2005).
- 339 Lee, Y. M., Law, W. L., Chu, K. W. & Poon, R. T. Emergency surgery for obstructing colorectal cancers: a comparison between right-sided and left-sided lesions. *J Am Coll Surg* **192**, 719-725 (2001).
- 340 Mlecnik, B. *et al.* Histopathologic-based prognostic factors of colorectal cancers are associated with the state of the local immune reaction. *J Clin Oncol* **29**, 610-618, doi:10.1200/jco.2010.30.5425 (2011).
- 341 Naito, Y. *et al.* CD8+ T cells infiltrated within cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer. *Cancer Res* **58**, 3491-3494 (1998).
- 342 Pages, F. *et al.* Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med* **353**, 2654-2666, doi:10.1056/NEJMoa051424 (2005).
- 343 Pages, F. *et al.* In situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer. *J Clin Oncol* **27**, 5944-5951, doi:10.1200/jco.2008.19.6147 (2009).
- 344 Prall, F. *et al.* Prognostic role of CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes in stage III colorectal cancer with and without microsatellite instability. *Hum Pathol* **35**, 808-816 (2004).
- 345 Salama, P. *et al.* Tumor-infiltrating FOXP3+ T regulatory cells show strong prognostic significance in colorectal cancer. *J Clin Oncol* **27**, 186-192, doi:10.1200/jco.2008.18.7229 (2009).
- 346 Zou, W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* **6**, 295-307, doi:10.1038/nri1806 (2006).
- 347 Adachi, Y. *et al.* Nuclear DNA content and nucleolar organizer regions in colorectal cancer. *J Surg Oncol* **59**, 177-180 (1995).
- 348 Choi, H. J., Jung, I. K., Kim, S. S. & Hong, S. H. Proliferating cell nuclear antigen expression and its relationship to malignancy potential in invasive colorectal carcinomas. *Dis Colon Rectum* **40**, 51-59 (1997).
- 349 Holt, P. R., Moss, S. F., Kapetanakis, A. M., Petrotos, A. & Wang, S. Is Ki-67 a better proliferative marker in the colon than proliferating cell nuclear antigen? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **6**, 131-135 (1997).
- 350 Neoptolemos, J. P. *et al.* Cyclin/proliferation cell nuclear antigen immunohistochemistry does not improve the prognostic power of Dukes' or Jass' classifications for colorectal cancer. *Br J Surg* **82**, 184-187 (1995).

- 351 Rupa, J. D. *et al.* Simultaneous detection of apoptosis and proliferation in colorectal carcinoma by multiparameter flow cytometry allows separation of high and low-turnover tumors with distinct clinical outcome. *Cancer* **97**, 2404-2411, doi:10.1002/cncr.11366 (2003).
- 352 Sinicrope, F. A. *et al.* Apoptotic and mitotic indices predict survival rates in lymph node-negative colon carcinomas. *Clin Cancer Res* **5**, 1793-1804 (1999).
- 353 Kornprat, P. *et al.* Value of tumor size as a prognostic variable in colorectal cancer: a critical reappraisal. *Am J Clin Oncol* **34**, 43-49, doi:10.1097/COC.0b013e3181cae8dd (2011).
- 354 Goldberg A, B. A. in *Cancers of the colon and rectum. A multidisciplinary approach to diagnosis and management.* (ed Chakravathy A Benson A, Hamilton S, Sigurdson E, Thomas C) 129 - 174 (Demos Medical 2014, 2014).
- 355 Ellis, H. *A history of surgery.*, 109-10 (Greenwich Medical media limited, 2001).
- 356 Eskicioglu, C., Forbes, S. S., Fenech, D. S. & McLeod, R. S. Preoperative bowel preparation for patients undergoing elective colorectal surgery: a clinical practice guideline endorsed by the Canadian Society of Colon and Rectal Surgeons. *Can J Surg* **53**, 385-395 (2010).
- 357 Steinberg, J. P. *et al.* Timing of antimicrobial prophylaxis and the risk of surgical site infections: results from the Trial to Reduce Antimicrobial Prophylaxis Errors. *Ann Surg* **250**, 10-16, doi:10.1097/SLA.0b013e3181ad5fca (2009).
- 358 Weber, W. P. *et al.* The timing of surgical antimicrobial prophylaxis. *Ann Surg* **247**, 918-926, doi:10.1097/SLA.0b013e31816c3fec (2008).
- 359 Antimicrobial prophylaxis for surgery. *Treat Guidel Med Lett* **10**, 73-78; quiz 79-80 (2012).
- 360 Harbarth, S., Samore, M. H., Lichtenberg, D. & Carmeli, Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation* **101**, 2916-2921 (2000).
- 361 McDonald, M., Grabsch, E., Marshall, C. & Forbes, A. Single- versus multiple-dose antimicrobial prophylaxis for major surgery: a systematic review. *Aust N Z J Surg* **68**, 388-396 (1998).
- 362 Geerts, W. H. *et al.* Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* **133**, 381S-453S, doi:10.1378/chest.08-0656 (2008).
- 363 Neutzling, C. B., Lustosa, S. A., Proenca, I. M., da Silva, E. M. & Matos, D. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* **2**, CD003144, doi:10.1002/14651858.CD003144.pub2 (2012).
- 364 Monson, J. R. *et al.* Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum* **56**, 535-550, doi:10.1097/DCR.0b013e31828cb66c (2013).

365 Fitzgerald, T. L., Brinkley, J. & Zervos, E. E. Pushing the envelope beyond a centimeter in rectal cancer: oncologic implications of close, but negative margins. *J Am Coll Surg* **213**, 589-595, doi:10.1016/j.jamcollsurg.2011.07.020 (2011).

366 Nelson, H. *et al.* Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* **93**, 583-596 (2001).

367 Chang, A. J. *et al.* Early rectal cancer: local excision or radical surgery? *J Surg Educ* **65**, 67-72, doi:10.1016/j.jsurg.2007.11.002 (2008).

368 Endreseth, B. H. *et al.* Transanal excision vs. major surgery for T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* **48**, 1380-1388, doi:10.1007/s10350-005-0044-6 (2005).

369 Salinas, H. M. *et al.* Determining the need for radical surgery in patients with T1 rectal cancer. *Arch Surg* **146**, 540-543, doi:10.1001/archsurg.2011.76 (2011).

370 Paty, P. B. *et al.* Long-term results of local excision for rectal cancer. *Ann Surg* **236**, 522-529; discussion 529-530, doi:10.1097/01.sla.0000029001.10244.61 (2002).

371 Balch, G. C., De Meo, A. & Guillem, J. G. Modern management of rectal cancer: a 2006 update. *World J Gastroenterol* **12**, 3186-3195 (2006).

372 Lavery, I. C. *et al.* Chances of cure are not compromised with sphincter-saving procedures for cancer of the lower third of the rectum. *Surgery* **122**, 779-784; discussion 784-775 (1997).

373 Martin, S. T., Heneghan, H. M. & Winter, D. C. Systematic review of outcomes after intersphincteric resection for low rectal cancer. *Br J Surg* **99**, 603-612, doi:10.1002/bjs.8677 (2012).

374 Mathis, K. L. *et al.* Outcomes following surgery without radiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg* **99**, 137-143, doi:10.1002/bjs.7739 (2012).

375 Rullier, E. *et al.* Local recurrence of low rectal cancer after abdominoperineal and anterior resection. *Br J Surg* **84**, 525-528 (1997).

376 Silberfein, E. J. *et al.* Long-term survival and recurrence outcomes following surgery for distal rectal cancer. *Ann Surg Oncol* **17**, 2863-2869, doi:10.1245/s10434-010-1119-8 (2010).

377 Zaheer, S. *et al.* Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* **227**, 800-811 (1998).

378 Huser, N. *et al.* Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. *Ann Surg* **248**, 52-60, doi:10.1097/SLA.0b013e318176bf65 (2008).

379 Abou-Zeid, A. A. & Makki, M. T. Anterior perineal plane for ultra-low anterior resection of the rectum (The APPEAR Technique): a prospective clinical trial of a new



procedure. *Ann Surg* **250**, 174; author reply 174, doi:10.1097/SLA.0b013e3181ad8923 (2009).

380 Hassan, I. *et al.* Long-term functional and quality of life outcomes after coloanal anastomosis for distal rectal cancer. *Dis Colon Rectum* **49**, 1266-1274, doi:10.1007/s10350-006-0640-0 (2006).

381 Williams, N. S., Murphy, J. & Knowles, C. H. Anterior Perineal PlanE for Ultra-low Anterior Resection of the Rectum (the APPEAR technique): a prospective clinical trial of a new procedure. *Ann Surg* **247**, 750-758, doi:10.1097/SLA.0b013e31816b2ee3 (2008).

382 Allal, A. S. *et al.* Sphincter-sparing surgery after preoperative radiotherapy for low rectal cancers: feasibility, oncologic results and quality of life outcomes. *Br J Cancer* **82**, 1131-1137, doi:10.1054/bjoc.1999.1052 (2000).

383 Bruheim, K. *et al.* Radiotherapy for rectal cancer is associated with reduced serum testosterone and increased FSH and LH. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **70**, 722-727, doi:10.1016/j.ijrobp.2007.10.043 (2008).

384 Camilleri-Brennan, J. & Steele, R. J. Objective assessment of morbidity and quality of life after surgery for low rectal cancer. *Colorectal Dis* **4**, 61-66 (2002).

385 Cornish, J. A. *et al.* A meta-analysis of quality of life for abdominoperineal excision of rectum versus anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg Oncol* **14**, 2056-2068, doi:10.1245/s10434-007-9402-z (2007).

386 Grumann, M. M., Noack, E. M., Hoffmann, I. A. & Schlag, P. M. Comparison of quality of life in patients undergoing abdominoperineal extirpation or anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg* **233**, 149-156 (2001).

387 Pachler, J. & Wille-Jorgensen, P. Quality of life after rectal resection for cancer, with or without permanent colostomy. *Cochrane Database Syst Rev* **12**, CD004323, doi:10.1002/14651858.CD004323.pub4 (2012).

388 Williams, N. S. & Johnston, D. The quality of life after rectal excision for low rectal cancer. *Br J Surg* **70**, 460-462 (1983).

389 Abbas, M. A. Sphincter preservation for distal rectal cancer: how low is too low? *Am J Clin Oncol* **31**, 195-198, doi:10.1097/COC.0b013e3180ca7c72 (2008).

390 Kasperek, M. S. *et al.* Long-term quality of life and sexual and urinary function after abdominoperineal resection for distal rectal cancer. *Dis Colon Rectum* **55**, 147-154, doi:10.1097/DCR.0b013e31823d2606 (2012).

391 Chiappa, A., Zbar, A., Biella, F. & Staudacher, C. One-stage resection and primary anastomosis following acute obstruction of the left colon for cancer. *Am Surg* **66**, 619-622 (2000).

- 392 Hsu, T. C. Comparison of one-stage resection and anastomosis of acute complete obstruction of left and right colon. *Am J Surg* **189**, 384-387, doi:10.1016/j.amjsurg.2004.06.046 (2005).
- 393 Targownik, L. E. *et al.* Colonic stent vs. emergency surgery for management of acute left-sided malignant colonic obstruction: a decision analysis. *Gastrointest Endosc* **60**, 865-874 (2004).
- 394 Sabbagh, C. *et al.* Is stenting as "a bridge to surgery" an oncologically safe strategy for the management of acute, left-sided, malignant, colonic obstruction? A comparative study with a propensity score analysis. *Ann Surg* **258**, 107-115, doi:10.1097/SLA.0b013e31827e30ce (2013).
- 395 Sagar, J. Colorectal stents for the management of malignant colonic obstructions. *Cochrane Database Syst Rev*, CD007378, doi:10.1002/14651858.CD007378.pub2 (2011).
- 396 van Halsema, E. E. *et al.* Perforation in colorectal stenting: a meta-analysis and a search for risk factors. *Gastrointest Endosc* **79**, 970-982 e977; quiz 983 e972, 983 e975, doi:10.1016/j.gie.2013.11.038 (2014).
- 397 van Hooft, J. E. *et al.* Colonic stenting versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicentre randomised trial. *Lancet Oncol* **12**, 344-352, doi:10.1016/s1470-2045(11)70035-3 (2011).
- 398 Zhang, Y. *et al.* Self-expanding metallic stent as a bridge to surgery versus emergency surgery for obstructive colorectal cancer: a meta-analysis. *Surg Endosc* **26**, 110-119, doi:10.1007/s00464-011-1835-6 (2012).
- 399 Cirocchi, R. *et al.* Safety and efficacy of endoscopic colonic stenting as a bridge to surgery in the management of intestinal obstruction due to left colon and rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol* **22**, 14-21, doi:10.1016/j.suronc.2012.10.003 (2013).
- 400 Darakhshan, A. *et al.* Correlates and outcomes of tumor adherence in resected colonic and rectal cancers. *Ann Surg* **247**, 650-658, doi:10.1097/SLA.0b013e318163d264 (2008).
- 401 Govindarajan, A. *et al.* Population-based assessment of the surgical management of locally advanced colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* **98**, 1474-1481, doi:10.1093/jnci/djj396 (2006).
- 402 Lehnert, T. *et al.* Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients. *Ann Surg* **235**, 217-225 (2002).
- 403 Lopez, M. J. Multivisceral resections for colorectal cancer. *J Surg Oncol* **76**, 1-5 (2001).

- 404 Nakafusa, Y. *et al.* Comparison of multivisceral resection and standard operation for locally advanced colorectal cancer: analysis of prognostic factors for short-term and long-term outcome. *Dis Colon Rectum* **47**, 2055-2063, doi:10.1007/s10350-004-0716-7 (2004).
- 405 Jacobs, M., Verdeja, J. C. & Goldstein, H. S. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc* **1**, 144-150 (1991).
- 406 Berends, F. J., Kazemier, G., Bonjer, H. J. & Lange, J. F. Subcutaneous metastases after laparoscopic colectomy. *Lancet* **344**, 58 (1994).
- 407 Fleshman, J. *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* **246**, 655-662; discussion 662-654, doi:10.1097/SLA.0b013e318155a762 (2007).
- 408 Jayne, D. G. *et al.* Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* **25**, 3061-3068, doi:10.1200/jco.2006.09.7758 (2007).
- 409 Lacy, A. M. *et al.* The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Ann Surg* **248**, 1-7, doi:10.1097/SLA.0b013e31816a9d65 (2008).
- 410 Buunen, M. *et al.* Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* **10**, 44-52, doi:10.1016/s1470-2045(08)70310-3 (2009).
- 411 Jayne, D. G. *et al.* Bladder and sexual function following resection for rectal cancer in a randomized clinical trial of laparoscopic versus open technique. *Br J Surg* **92**, 1124-1132, doi:10.1002/bjs.4989 (2005).
- 412 Bonjer, H. J. *et al.* Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer: a meta-analysis. *Arch Surg* **142**, 298-303, doi:10.1001/archsurg.142.3.298 (2007).
- 413 Jackson, T. D., Kaplan, G. G., Arena, G., Page, J. H. & Rogers, S. O., Jr. Laparoscopic versus open resection for colorectal cancer: a metaanalysis of oncologic outcomes. *J Am Coll Surg* **204**, 439-446, doi:10.1016/j.jamcollsurg.2006.12.008 (2007).
- 414 Khuri, S. F. *et al.* Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg* **242**, 326-341; discussion 341-323 (2005).
- 415 Heemskerk, J. *et al.* Robot-assisted vs. conventional laparoscopic rectopexy for rectal prolapse: a comparative study on costs and time. *Dis Colon Rectum* **50**, 1825-1830, doi:10.1007/s10350-007-9017-2 (2007).
- 416 Heemskerk, J., Zandbergen, R., Maessen, J. G., Greve, J. W. & Bouvy, N. D. Advantages of advanced laparoscopic systems. *Surg Endosc* **20**, 730-733, doi:10.1007/s00464-005-0456-3 (2006).

- 417 Moertel, C. G. *et al.* Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* **322**, 352-358, doi:10.1056/nejm199002083220602 (1990).
- 418 Arkenau, H. T., Bermann, A., Rettig, K., Strohmeyer, G. & Porschen, R. 5-Fluorouracil plus leucovorin is an effective adjuvant chemotherapy in curatively resected stage III colon cancer: long-term follow-up results of the adjCCA-01 trial. *Ann Oncol* **14**, 395-399 (2003).
- 419 Chlebowski, R. T., Lillington, L., Nystrom, J. S. & Sayre, J. Late mortality and levamisole adjuvant therapy in colorectal cancer. *Br J Cancer* **69**, 1094-1097 (1994).
- 420 Poplin, E. A. *et al.* Phase III Southwest Oncology Group 9415/Intergroup 0153 randomized trial of fluorouracil, leucovorin, and levamisole versus fluorouracil continuous infusion and levamisole for adjuvant treatment of stage III and high-risk stage II colon cancer. *J Clin Oncol* **23**, 1819-1825, doi:10.1200/jco.2005.04.169 (2005).
- 421 Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* **345**, 939-944 (1995).
- 422 Haller, D. G. *et al.* Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol* **23**, 8671-8678, doi:10.1200/jco.2004.00.5686 (2005).
- 423 Twelves, C. *et al.* Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* **352**, 2696-2704, doi:10.1056/NEJMoa043116 (2005).
- 424 Schmoll, H. J. *et al.* ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* **23**, 2479-2516, doi:10.1093/annonc/mds236 (2012).
- 425 Andre, T. *et al.* Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* **27**, 3109-3116, doi:10.1200/jco.2008.20.6771 (2009).
- 426 Kuebler, J. P. *et al.* Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* **25**, 2198-2204, doi:10.1200/jco.2006.08.2974 (2007).
- 427 Schmoll, H. J. *et al.* Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* **25**, 102-109, doi:10.1200/jco.2006.08.1075 (2007).
- 428 Saltz, L. B. *et al.* Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* **343**, 905-914, doi:10.1056/nejm200009283431302 (2000).
- 429 Engstrom, P. F. *et al.* NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: colon cancer. *J Natl Compr Canc Netw* **7**, 778-831 (2009).

- 430 Benson, A. B., 3rd *et al.* American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* **22**, 3408-3419, doi:10.1200/jco.2004.05.063 (2004).
- 431 Frykholm, G. J., Glimelius, B. & Pahlman, L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* **36**, 564-572 (1993).
- 432 Roh, M. S. *et al.* Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* **27**, 5124-5130, doi:10.1200/jco.2009.22.0467 (2009).
- 433 Park, J. H. *et al.* Randomized phase 3 trial comparing preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal cancer. *Cancer* **117**, 3703-3712, doi:10.1002/cncr.25943 (2011).
- 434 Chan, E., Wise, P. E. & Chakravarthy, A. B. Controversies in radiation for upper rectal cancers. *J Natl Compr Canc Netw* **10**, 1567-1572 (2012).
- 435 Nissan, A. *et al.* Predictors of recurrence in patients with T2 and early T3, N0 adenocarcinoma of the rectum treated by surgery alone. *J Clin Oncol* **24**, 4078-4084, doi:10.1200/jco.2006.06.2968 (2006).
- 436 Peeters, K. C. *et al.* The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* **246**, 693-701, doi:10.1097/01.sla.0000257358.56863.ce (2007).
- 437 Guillem, J. G. *et al.* cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* **26**, 368-373, doi:10.1200/jco.2007.13.5434 (2008).
- 438 Merkel, S. *et al.* The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis* **16**, 298-304 (2001).
- 439 Quirke, P., Durdey, P., Dixon, M. F. & Williams, N. S. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* **2**, 996-999 (1986).
- 440 Minsky, B. D. Sphincter preservation for rectal cancer: fact or fiction? *J Clin Oncol* **20**, 1971-1972 (2002).
- 441 Rengan, R. *et al.* Distal cT2N0 rectal cancer: is there an alternative to abdominoperineal resection? *J Clin Oncol* **23**, 4905-4912, doi:10.1200/jco.2005.10.041 (2005).
- 442 Rouanet, P. *et al.* Restorative and nonrestorative surgery for low rectal cancer after high-dose radiation: long-term oncologic and functional results. *Dis Colon Rectum* **45**, 305-313; discussion 313-305 (2002).

- 443 Bosset, J. F. *et al.* Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. *J Clin Oncol* **23**, 5620-5627, doi:10.1200/jco.2005.02.113 (2005).
- 444 Bosset, J. F. *et al.* Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* **15**, 184-190, doi:10.1016/s1470-2045(13)70599-0 (2014).
- 445 Bosset, J. F. *et al.* Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* **355**, 1114-1123, doi:10.1056/NEJMoa060829 (2006).
- 446 Bujko, K. *et al.* Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* **93**, 1215-1223, doi:10.1002/bjs.5506 (2006).
- 447 Gerard, J. P. *et al.* Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* **24**, 4620-4625, doi:10.1200/jco.2006.06.7629 (2006).
- 448 Latkauskas, T. *et al.* Initial results of a randomized controlled trial comparing clinical and pathological downstaging of rectal cancer after preoperative short-course radiotherapy or long-term chemoradiotherapy, both with delayed surgery. *Colorectal Dis* **14**, 294-298, doi:10.1111/j.1463-1318.2011.02815.x (2012).
- 449 Aschele, C. *et al.* Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* **29**, 2773-2780, doi:10.1200/jco.2010.34.4911 (2011).
- 450 Gerard, J. P. *et al.* Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol* **30**, 4558-4565, doi:10.1200/jco.2012.42.8771 (2012).
- 451 Gerard, J. P. *et al.* Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* **28**, 1638-1644, doi:10.1200/jco.2009.25.8376 (2010).
- 452 Navarro, M. *et al.* A Phase II study of preoperative radiotherapy and concomitant weekly irinotecan in combination with protracted venous infusion 5-fluorouracil, for resectable locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **66**, 201-205, doi:10.1016/j.ijrobp.2006.04.007 (2006).
- 453 Willeke, F. *et al.* A phase II study of capecitabine and irinotecan in combination with concurrent pelvic radiotherapy (Caplri-RT) as neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer* **96**, 912-917, doi:10.1038/sj.bjc.6603645 (2007).
- 454 Helbling, D. *et al.* Neoadjuvant chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with wild-type KRAS, locally advanced rectal cancer (LARC): a randomized, multicenter, phase II trial SAKK 41/07. *Ann Oncol* **24**, 718-725, doi:10.1093/annonc/mds519 (2013).

- 455 Uehara, K. *et al.* Neoadjuvant oxaliplatin and capecitabine and bevacizumab without radiotherapy for poor-risk rectal cancer: N-SOG 03 Phase II trial. *Jpn J Clin Oncol* **43**, 964-971, doi:10.1093/jjco/hyt115 (2013).
- 456 Dhadha, A. S., Zaitoun, A. M. & Bessell, E. M. Regression of rectal cancer with radiotherapy with or without concurrent capecitabine--optimising the timing of surgical resection. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* **21**, 23-31, doi:10.1016/j.clon.2008.10.011 (2009).
- 457 Minsky, B. D., Mies, C., Recht, A., Rich, T. A. & Chaffey, J. T. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. I. Patterns of failure and survival. *Cancer* **61**, 1408-1416 (1988).
- 458 Douglass, H. O., Jr. *et al.* Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med* **315**, 1294-1295, doi:10.1056/nejm198611133152014 (1986).
- 459 Krook, J. E. *et al.* Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* **324**, 709-715, doi:10.1056/nejm199103143241101 (1991).
- 460 Petersen, S. H., Harling, H., Kirkeby, L. T., Wille-Jorgensen, P. & Mocellin, S. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev* **3**, CD004078, doi:10.1002/14651858.CD004078.pub2 (2012).
- 461 Fisher, B. *et al.* Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* **80**, 21-29 (1988).
- 462 Kim, T. W. *et al.* Randomized trial of postoperative adjuvant therapy in Stage II and III rectal cancer to define the optimal sequence of chemotherapy and radiotherapy: 10-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **81**, 1025-1031, doi:10.1016/j.ijrobp.2010.07.012 (2011).
- 463 Abdalla, E. K. *et al.* Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* **239**, 818-825; discussion 825-817 (2004).
- 464 Khatri, V. P., Petrelli, N. J. & Belghiti, J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol* **23**, 8490-8499, doi:10.1200/jco.2004.00.6155 (2005).
- 465 Wei, A. C. *et al.* Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol* **13**, 668-676, doi:10.1245/aso.2006.05.039 (2006).
- 466 Simmonds, P. C. *et al.* Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* **94**, 982-999, doi:10.1038/sj.bjc.6603033 (2006).
- 467 Cummings, L. C., Payes, J. D. & Cooper, G. S. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. *Cancer* **109**, 718-726, doi:10.1002/cncr.22448 (2007).

468 Rees, M., Tekkis, P. P., Welsh, F. K., O'Rourke, T. & John, T. G. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg* **247**, 125-135, doi:10.1097/SLA.0b013e31815aa2c2 (2008).

469 Morris, E. J. *et al.* Surgical management and outcomes of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg* **97**, 1110-1118, doi:10.1002/bjs.7032 (2010).

470 Robertson, D. J., Stukel, T. A., Gottlieb, D. J., Sutherland, J. M. & Fisher, E. S. Survival after hepatic resection of colorectal cancer metastases: a national experience. *Cancer* **115**, 752-759, doi:10.1002/cncr.24081 (2009).

471 Ferrarotto, R. *et al.* Durable complete responses in metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy alone. *Clin Colorectal Cancer* **10**, 178-182, doi:10.1016/j.clcc.2011.03.023 (2011).

472 Berri, R. N. & Abdalla, E. K. Curable metastatic colorectal cancer: recommended paradigms. *Curr Oncol Rep* **11**, 200-208 (2009).

473 Reddy, S. K. *et al.* Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* **14**, 3481-3491, doi:10.1245/s10434-007-9522-5 (2007).

474 Bokemeyer, C. *et al.* Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **27**, 663-671, doi:10.1200/jco.2008.20.8397 (2009).

475 Falcone, A. *et al.* Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* **25**, 1670-1676, doi:10.1200/jco.2006.09.0928 (2007).

476 Tournigand, C. *et al.* FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* **22**, 229-237, doi:10.1200/jco.2004.05.113 (2004).

477 Van Cutsem, E. *et al.* Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* **360**, 1408-1417, doi:10.1056/NEJMoa0805019 (2009).

478 Folprecht, G. *et al.* Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* **11**, 38-47, doi:10.1016/s1470-2045(09)70330-4 (2010).

479 Chua, T. C., Saxena, A., Liauw, W., Kokandi, A. & Morris, D. L. Systematic review of randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* **17**, 492-501, doi:10.1245/s10434-009-0781-1 (2010).



- 480 Blazer, D. G., 3rd *et al.* Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* **26**, 5344-5351, doi:10.1200/jco.2008.17.5299 (2008).
- 481 Adam, R. *et al.* Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* **240**, 1052-1061; discussion 1061-1054 (2004).
- 482 Rubbia-Brandt, L. *et al.* Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* **15**, 460-466 (2004).
- 483 Vauthey, J. N. *et al.* Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* **24**, 2065-2072, doi:10.1200/jco.2005.05.3074 (2006).
- 484 Nordlinger, B. *et al.* Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* **371**, 1007-1016, doi:10.1016/s0140-6736(08)60455-9 (2008).
- 485 Chiappa, A. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy followed by hepatectomy for primarily resectable colorectal cancer liver metastases. *Hepato-gastroenterology* **56**, 829-834 (2009).
- 486 Farma JM, S. E. in *Cancers of the colon and rectum. A multidisciplinary approach to diagnosis and management.* (ed Bapsi A Benson AB, Hamilton SR, Sigurdson ER.) 161-174. (Demos Medical, 2014).
- 487 Nordlinger, B. *et al.* The timing of chemotherapy and surgery for the treatment of colorectal liver metastases. *Clin Colorectal Cancer* **9**, 212-218, doi:10.3816/CCC.2010.n.031 (2010).
- 488 Nordlinger, B. *et al.* Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* **14**, 1208-1215, doi:10.1016/s1470-2045(13)70447-9 (2013).
- 489 Langer, C. J., Choy, H., Glaspy, J. A. & Colowick, A. Standards of care for anemia management in oncology: focus on lung carcinoma. *Cancer* **95**, 613-623, doi:10.1002/cncr.10712 (2002).
- 490 Portier, G. *et al.* Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* **24**, 4976-4982, doi:10.1200/jco.2006.06.8353 (2006).
- 491 Mitry, E. *et al.* Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* **26**, 4906-4911, doi:10.1200/jco.2008.17.3781 (2008).

492 Karoui, M. *et al.* Combined first-stage hepatectomy and colorectal resection in a two-stage hepatectomy strategy for bilobar synchronous liver metastases. *Br J Surg* **97**, 1354-1362, doi:10.1002/bjs.7128 (2010).

493 Lykoudis, P. M., O'Reilly, D., Nastos, K. & Fusai, G. Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *Br J Surg* **101**, 605-612, doi:10.1002/bjs.9449 (2014).

494 Slessor, A. A. *et al.* A meta-analysis comparing simultaneous versus delayed resections in patients with synchronous colorectal liver metastases. *Surg Oncol* **22**, 36-47, doi:10.1016/j.suronc.2012.11.002 (2013).

495 Yin, Z. *et al.* Timing of hepatectomy in resectable synchronous colorectal liver metastases (SCRLM): Simultaneous or delayed? *Hepatology (Baltimore, Md.)* **57**, 2346-2357, doi:10.1002/hep.26283 (2013).

496 Benoist, S. [Recommendations for clinical practice. Therapeutic choices for rectal cancer. How should rectal cancers with synchronous metastases be managed?]. *Gastroenterol Clin Biol* **31 Spec No 1**, 1S75-80, S100-102 (2007).

497 Brouquet, A. *et al.* Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy? *J Am Coll Surg* **210**, 934-941, doi:10.1016/j.jamcollsurg.2010.02.039 (2010).

498 Capussotti, L. *et al.* Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: proposal of prognosis-based decisional model. *Ann Surg Oncol* **14**, 1143-1150, doi:10.1245/s10434-006-9284-5 (2007).

499 de Haas, R. J. *et al.* Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronous colorectal metastases. *Br J Surg* **97**, 1279-1289, doi:10.1002/bjs.7106 (2010).

500 Yoshidome, H. *et al.* Interval period tumor progression: does delayed hepatectomy detect occult metastases in synchronous colorectal liver metastases? *J Gastrointest Surg* **12**, 1391-1398, doi:10.1007/s11605-008-0540-9 (2008).

501 Turrini, O. *et al.* Strategies for the treatment of synchronous liver metastasis. *Eur J Surg Oncol* **33**, 735-740, doi:10.1016/j.ejso.2007.02.025 (2007).

502 de Jong, M. C. *et al.* The liver-first approach for synchronous colorectal liver metastasis: a 5-year single-centre experience. *HPB (Oxford)* **13**, 745-752, doi:10.1111/j.1477-2574.2011.00372.x (2011).

503 Mentha, G. *et al.* 'Liver first' approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Dig Surg* **25**, 430-435, doi:10.1159/000184734 (2008).

504 Vigano, L. *et al.* Locally advanced mid/low rectal cancer with synchronous liver metastases. *World J Surg* **35**, 2788-2795, doi:10.1007/s00268-011-1272-7 (2011).

505 Valadao, M. Reverse approach: a new paradigm in the treatment of synchronous liver metastasis from colorectal cancer. *Rev Col Bras Cir* **37**, 314-315 (2010).

- 506 McCormack, P. M. *et al.* Lung resection for colorectal metastases. 10-year results. *Arch Surg* **127**, 1403-1406 (1992).
- 507 Murata, S., Moriya, Y., Akasu, T., Fujita, S. & Sugihara, K. Resection of both hepatic and pulmonary metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* **83**, 1086-1093 (1998).
- 508 Robinson, B. J., Rice, T. W., Strong, S. A., Rybicki, L. A. & Blackstone, E. H. Is resection of pulmonary and hepatic metastases warranted in patients with colorectal cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg* **117**, 66-75; discussion 75-66 (1999).
- 509 Watanabe, K., Nagai, K., Kobayashi, A., Sugito, M. & Saito, N. Factors influencing survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* **96**, 1058-1065, doi:10.1002/bjs.6682 (2009).
- 510 Abir, F. *et al.* The postoperative surveillance of patients with colon cancer and rectal cancer. *Am J Surg* **192**, 100-108, doi:10.1016/j.amjsurg.2006.01.053 (2006).
- 511 Reis-Filho, J. S. *et al.* Is TTF1 a good immunohistochemical marker to distinguish primary from metastatic lung adenocarcinomas? *Pathol Res Pract* **196**, 835-840, doi:10.1016/s0344-0338(00)80084-9 (2000).
- 512 Pfannschmidt, J., Dienemann, H. & Hoffmann, H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. *Ann Thorac Surg* **84**, 324-338, doi:10.1016/j.athoracsur.2007.02.093 (2007).
- 513 Vogelsang, H. *et al.* Factors influencing survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* **91**, 1066-1071, doi:10.1002/bjs.4602 (2004).
- 514 Thumar J, H. H. in *Cancers of the colon and rectum. A multidisciplinary approach to diagnosis and management.* (ed Bapsi A Benson AB, Hamilton SR, Sigurdson ER.) 197-217 (Demos Medical, 2014).
- 515 Weeks, J. C. *et al.* Patients' expectations about effects of chemotherapy for advanced cancer. *N Engl J Med* **367**, 1616-1625, doi:10.1056/NEJMoa1204410 (2012).
- 516 Koopman, M. *et al.* Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* **370**, 135-142, doi:10.1016/s0140-6736(07)61086-1 (2007).
- 517 Seymour, M. T. *et al.* Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* **370**, 143-152, doi:10.1016/s0140-6736(07)61087-3 (2007).
- 518 Masi, G. *et al.* Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. *J Natl Cancer Inst* **103**, 21-30, doi:10.1093/jnci/djq456 (2011).

519 Goldberg, R. M. *et al.* Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a North American Intergroup Trial. *J Clin Oncol* **24**, 3347-3353, doi:10.1200/jco.2006.06.1317 (2006).

520 Hoff, P. M. *et al.* Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* **19**, 2282-2292 (2001).

521 Cassidy, J. *et al.* Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **26**, 2006-2012, doi:10.1200/jco.2007.14.9898 (2008).

522 Diaz-Rubio, E. *et al.* Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol* **25**, 4224-4230, doi:10.1200/jco.2006.09.8467 (2007).

523 Hurwitz, H. *et al.* Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* **350**, 2335-2342, doi:10.1056/NEJMoa032691 (2004).

524 Kabbinavar, F. *et al.* Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **21**, 60-65 (2003).

525 Saltz, L. B. *et al.* Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* **26**, 2013-2019, doi:10.1200/jco.2007.14.9930 (2008).

526 Douillard, J. Y. *et al.* Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* **28**, 4697-4705, doi:10.1200/jco.2009.27.4860 (2010).

527 Douillard, J. Y. *et al.* Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* **369**, 1023-1034, doi:10.1056/NEJMoa1305275 (2013).

528 Cunningham, D. *et al.* Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* **352**, 1413-1418, doi:10.1016/s0140-6736(98)02309-5 (1998).

529 Fuchs, C. S. *et al.* Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **21**, 807-814 (2003).

530 Peeters, M. *et al.* Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **28**, 4706-4713, doi:10.1200/jco.2009.27.6055 (2010).

- 531 Sobrero, A. F. *et al.* EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **26**, 2311-2319, doi:10.1200/jco.2007.13.1193 (2008).
- 532 Grothey, A. *et al.* Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* **381**, 303-312, doi:10.1016/s0140-6736(12)61900-x (2013).
- 533 Alves, A. *et al.* Postoperative mortality and morbidity in French patients undergoing colorectal surgery: results of a prospective multicenter study. *Arch Surg* **140**, 278-283, discussion 284, doi:10.1001/archsurg.140.3.278 (2005).
- 534 Fazio, V. W., Tekkis, P. P., Remzi, F. & Lavery, I. C. Assessment of operative risk in colorectal cancer surgery: the Cleveland Clinic Foundation colorectal cancer model. *Dis Colon Rectum* **47**, 2015-2024, doi:10.1007/s10350-004-0704-y (2004).
- 535 Prystowsky, J. B., Bordage, G. & Feinglass, J. M. Patient outcomes for segmental colon resection according to surgeon's training, certification, and experience. *Surgery* **132**, 663-670; discussion 670-662 (2002).
- 536 Cassar, K. & Munro, A. Iatrogenic splenic injury. *J R Coll Surg Edinb* **47**, 731-741 (2002).
- 537 Holubar, S. D. *et al.* Splenic salvage after intraoperative splenic injury during colectomy. *Arch Surg* **144**, 1040-1045, doi:10.1001/archsurg.2009.188 (2009).
- 538 Masoomi, H. *et al.* Predictive factors of splenic injury in colorectal surgery: data from the Nationwide Inpatient Sample, 2006-2008. *Arch Surg* **147**, 324-329, doi:10.1001/archsurg.2011.1010 (2012).
- 539 McGory, M. L., Zingmond, D. S., Sekeris, E. & Ko, C. Y. The significance of inadvertent splenectomy during colorectal cancer resection. *Arch Surg* **142**, 668-674, doi:10.1001/archsurg.142.7.668 (2007).
- 540 Franko, J. *et al.* The influence of prior abdominal operations on conversion and complication rates in laparoscopic colorectal surgery. *JSLS* **10**, 169-175 (2006).
- 541 Rose, J. *et al.* Complications in laparoscopic colorectal surgery: results of a multicentre trial. *Tech Coloproctol* **8 Suppl 1**, s25-28, doi:10.1007/s10151-004-0103-3 (2004).
- 542 Leggett, P. L., Bissell, C. D. & Churchman-Winn, R. Aortic injury during laparoscopic fundoplication: an underreported complication. *Surg Endosc* **16**, 362, doi:10.1007/s00464-001-4109-x (2002).
- 543 D'Ambra, L. *et al.* Hemostatic step-by-step procedure to control presacral bleeding during laparoscopic total mesorectal excision. *World J Surg* **33**, 812-815, doi:10.1007/s00268-008-9846-8 (2009).

- 544 Becker, A., Koltun, L., Shulman, C. & Sayfan, J. Bone cement for control of massive presacral bleeding. *Colorectal Dis* **10**, 409-410, doi:10.1111/j.1463-1318.2007.01373.x (2008).
- 545 Halabi, W. J. *et al.* Ureteral injuries in colorectal surgery: an analysis of trends, outcomes, and risk factors over a 10-year period in the United States. *Dis Colon Rectum* **57**, 179-186, doi:10.1097/dcr.0000000000000033 (2014).
- 546 Redan, J. A. & McCarus, S. D. Protect the ureters. *JLS* **13**, 139-141 (2009).
- 547 Bothwell, W. N., Bleicher, R. J. & Dent, T. L. Prophylactic ureteral catheterization in colon surgery. A five-year review. *Dis Colon Rectum* **37**, 330-334 (1994).
- 548 Rosenstein, D. I. & Alsikafi, N. F. Diagnosis and classification of urethral injuries. *Urol Clin North Am* **33**, 73-85, vi-vii, doi:10.1016/j.ucl.2005.11.004 (2006).
- 549 Banerjee, A. K. Sexual dysfunction after surgery for rectal cancer. *Lancet* **353**, 1900-1902 (1999).
- 550 Havenga, K. *et al.* Male and female sexual and urinary function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* **182**, 495-502 (1996).
- 551 Pocard, M. *et al.* A prospective study of sexual and urinary function before and after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for rectal cancer. *Surgery* **131**, 368-372 (2002).
- 552 Tekkis, P. P. *et al.* Measuring sexual and urinary outcomes in women after rectal cancer excision. *Dis Colon Rectum* **52**, 46-54, doi:10.1007/DCR.0b013e318197551e (2009).
- 553 Ho, V. P., Lee, Y., Stein, S. L. & Temple, L. K. Sexual function after treatment for rectal cancer: a review. *Dis Colon Rectum* **54**, 113-125, doi:10.1007/DCR.0b013e3181fb7b82 (2011).
- 554 Lange, M. M. *et al.* Risk factors for sexual dysfunction after rectal cancer treatment. *Eur J Cancer* **45**, 1578-1588, doi:10.1016/j.ejca.2008.12.014 (2009).
- 555 Platell, C. & Hall, J. C. The prevention of wound infection in patients undergoing colorectal surgery. *J Hosp Infect* **49**, 233-238, doi:10.1053/jhin.2001.1061 (2001).
- 556 Blumetti, J. *et al.* Surgical site infections after colorectal surgery: do risk factors vary depending on the type of infection considered? *Surgery* **142**, 704-711, doi:10.1016/j.surg.2007.05.012 (2007).
- 557 Smith, R. L. *et al.* Wound infection after elective colorectal resection. *Ann Surg* **239**, 599-605; discussion 605-597 (2004).
- 558 Tang, R. *et al.* Risk factors for surgical site infection after elective resection of the colon and rectum: a single-center prospective study of 2,809 consecutive patients. *Ann Surg* **234**, 181-189 (2001).

559 Quan, S. H. & Stearns, M. W., Jr. Early postoperative intestinal obstruction and postoperative intestinal ileus. *Dis Colon Rectum* **4**, 307-318 (1961).

560 Shin, J. Y. & Hong, K. H. Risk factors for early postoperative small-bowel obstruction after colectomy in colorectal cancer. *World J Surg* **32**, 2287-2292, doi:10.1007/s00268-008-9652-3 (2008).

561 Kim, C. H., Joo, J. K., Kim, H. R. & Kim, Y. J. The incidence and risk of early postoperative small bowel obstruction after laparoscopic resection for colorectal cancer. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* **24**, 543-549, doi:10.1089/lap.2014.0039 (2014).

562 Christian, C. K. *et al.* Risk factors for perineal wound complications following abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum* **48**, 43-48 (2005).

563 Wiatrek, R. L., Thomas, J. S. & Papaconstantinou, H. T. Perineal wound complications after abdominoperineal resection. *Clin Colon Rectal Surg* **21**, 76-85, doi:10.1055/s-2008-1055325 (2008).

564 Bruce, J., Krukowski, Z. H., Al-Khairi, G., Russell, E. M. & Park, K. G. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg* **88**, 1157-1168, doi:10.1046/j.0007-1323.2001.01829.x (2001).

565 Law, W. I., Chu, K. W., Ho, J. W. & Chan, C. W. Risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection with total mesorectal excision. *Am J Surg* **179**, 92-96 (2000).

566 Lipska, M. A., Bissett, I. P., Parry, B. R. & Merrie, A. E. Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. *ANZ J Surg* **76**, 579-585, doi:10.1111/j.1445-2197.2006.03780.x (2006).

567 Kingham, T. P. & Pachter, H. L. Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis, and treatment. *J Am Coll Surg* **208**, 269-278, doi:10.1016/j.jamcollsurg.2008.10.015 (2009).

568 Park, J. S. *et al.* Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group. *Ann Surg* **257**, 665-671, doi:10.1097/SLA.0b013e31827b8ed9 (2013).

569 Sliker, J. C. *et al.* Long-term and perioperative corticosteroids in anastomotic leakage: a prospective study of 259 left-sided colorectal anastomoses. *Arch Surg* **147**, 447-452, doi:10.1001/archsurg.2011.1690 (2012).

570 Choi, H. K., Law, W. L. & Ho, J. W. Leakage after resection and intraperitoneal anastomosis for colorectal malignancy: analysis of risk factors. *Dis Colon Rectum* **49**, 1719-1725, doi:10.1007/s10350-006-0703-2 (2006).

571 Walker, K. G. *et al.* Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg* **240**, 255-259 (2004).

572 Choy, P. Y., Bissett, I. P., Docherty, J. G., Parry, B. R. & Merrie, A. E. Stapled versus handsewn methods for ileocolic anastomoses. *Cochrane Database Syst Rev*, CD004320, doi:10.1002/14651858.CD004320.pub2 (2007).

573 Konishi, T., Watanabe, T., Kishimoto, J. & Nagawa, H. Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance. *J Am Coll Surg* **202**, 439-444, doi:10.1016/j.jamcollsurg.2005.10.019 (2006).

574 Yeh, C. Y. *et al.* Pelvic drainage and other risk factors for leakage after elective anterior resection in rectal cancer patients: a prospective study of 978 patients. *Ann Surg* **241**, 9-13 (2005).

575 Karliczek, A. *et al.* Drainage or nondrainage in elective colorectal anastomosis: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* **8**, 259-265, doi:10.1111/j.1463-1318.2006.00999.x (2006).

576 Bannura, G. C. *et al.* Predictive factors of stenosis after stapled colorectal anastomosis: prospective analysis of 179 consecutive patients. *World J Surg* **28**, 921-925 (2004).

577 Schlegel, R. D., Dehni, N., Parc, R., Caplin, S. & Turet, E. Results of reoperations in colorectal anastomotic strictures. *Dis Colon Rectum* **44**, 1464-1468 (2001).

578 Shimada, S. *et al.* A new device for the treatment of coloproctostomic stricture after double stapling anastomoses. *Ann Surg* **224**, 603-608 (1996).

579 Suchan, K. L., Muldner, A. & Manegold, B. C. Endoscopic treatment of postoperative colorectal anastomotic strictures. *Surg Endosc* **17**, 1110-1113, doi:10.1007/s00464-002-8926-3 (2003).

580 Fazio, V. W. *et al.* A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers. *Ann Surg* **246**, 481-488; discussion 488-490, doi:10.1097/SLA.0b013e3181485617 (2007).

581 Kosugi, C. *et al.* Rectovaginal fistulas after rectal cancer surgery: Incidence and operative repair by gluteal-fold flap repair. *Surgery* **137**, 329-336, doi:10.1016/j.surg.2004.10.004 (2005).

582 Matthiessen, P., Hansson, L., Sjodahl, R. & Rutegard, J. Anastomotic-vaginal fistula (AVF) after anterior resection of the rectum for cancer--occurrence and risk factors. *Colorectal Dis* **12**, 351-357, doi:10.1111/j.1463-1318.2009.01798.x (2010).

583 Arbman, G. Rectovaginal fistulas and the double-stapling technique. *Dis Colon Rectum* **36**, 310-311 (1993).

584 Sugarbaker, P. H. Rectovaginal fistula following low circular stapled anastomosis in women with rectal cancer. *J Surg Oncol* **61**, 155-158, doi:10.1002/(sici)1096-9098(199602)61:2<155::aid-jso12>3.0.co;2-8 (1996).

585 Martinez, J. L., Luque-de-Leon, E., Mier, J., Blanco-Benavides, R. & Robledo, F. Systematic management of postoperative enterocutaneous fistulas: factors related to outcomes. *World J Surg* **32**, 436-443; discussion 444, doi:10.1007/s00268-007-9304-z (2008).



586 Nunoo-Mensah, J. W. *et al.* Management of acquired rectourinary fistulas: how often and when is permanent fecal or urinary diversion necessary? *Dis Colon Rectum* **51**, 1049-1054, doi:10.1007/s10350-008-9303-7 (2008).

587 Piccirillo, J. F. *et al.* The changing prevalence of comorbidity across the age spectrum. *Crit Rev Oncol Hematol* **67**, 124-132, doi:10.1016/j.critrevonc.2008.01.013 (2008).

588 Chen, R. C., Royce, T. J., Extermann, M. & Reeve, B. B. Impact of age and comorbidity on treatment and outcomes in elderly cancer patients. *Semin Radiat Oncol* **22**, 265-271, doi:10.1016/j.semradonc.2012.05.002 (2012).

589 Gross, C. P. *et al.* Multimorbidity and survival in older persons with colorectal cancer. *J Am Geriatr Soc* **54**, 1898-1904, doi:10.1111/j.1532-5415.2006.00973.x (2006).

590 Lemmens, V. E. *et al.* Co-morbidity leads to altered treatment and worse survival of elderly patients with colorectal cancer. *Br J Surg* **92**, 615-623, doi:10.1002/bjs.4913 (2005).

591 Ostefeld, E. B. *et al.* Comorbidity and survival of Danish patients with colon and rectal cancer from 2000-2011: a population-based cohort study. *Clinical epidemiology* **5**, 65-74, doi:10.2147/clep.s47154 (2013).

592 Yancik, R. *et al.* Comorbidity and age as predictors of risk for early mortality of male and female colon carcinoma patients: a population-based study. *Cancer* **82**, 2123-2134 (1998).

593 Neugut, A. I. *et al.* Use of adjuvant chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer among the elderly: a population-based study. *J Clin Oncol* **20**, 2643-2650 (2002).

594 Balducci, L. & Yates, J. General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology (Williston Park)* **14**, 221-227 (2000).

595 Keats, A. S. The ASA classification of physical status--a recapitulation. *Anesthesiology* **49**, 233-236 (1978).

596 Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L. & MacKenzie, C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* **40**, 373-383 (1987).

597 Ouellette, J. R., Small, D. G. & Termuhlen, P. M. Evaluation of Charlson-Age Comorbidity Index as predictor of morbidity and mortality in patients with colorectal carcinoma. *J Gastrointest Surg* **8**, 1061-1067, doi:10.1016/j.gassur.2004.09.045 (2004).

598 Corkum, M. *et al.* Impact of comorbidity and healthcare utilization on colorectal cancer stage at diagnosis: literature review. *Cancer Causes Control* **23**, 213-220, doi:10.1007/s10552-011-9875-8 (2012).

599 Roxburgh, C. S. *et al.* Relationship between preoperative comorbidity, systemic inflammatory response, and survival in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* **18**, 997-1005, doi:10.1245/s10434-010-1410-8 (2011).

- 600 Bokey, E. L., Chapuis, P. H. & Dent, O. F. Recurrence after total mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* **48**, 1323; author reply 1323, doi:10.1007/s10350-005-0039-3 (2005).
- 601 Collins, T. C., Daley, J., Henderson, W. H. & Khuri, S. F. Risk factors for prolonged length of stay after major elective surgery. *Ann Surg* **230**, 251-259 (1999).
- 602 Law, W. L., Choi, H. K., Lee, Y. M. & Ho, J. W. The impact of postoperative complications on long-term outcomes following curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* **14**, 2559-2566, doi:10.1245/s10434-007-9434-4 (2007).
- 603 Mrak, K. *et al.* Impact of postoperative complications on long-term survival after resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* **56**, 20-28, doi:10.1097/DCR.0b013e31826f2672 (2013).
- 604 Nespoli, A. *et al.* Correlation between postoperative infections and long-term survival after colorectal resection for cancer. *Tumori* **90**, 485-490 (2004).
- 605 Kube, R. *et al.* Anastomotic leakage after colon cancer surgery: a predictor of significant morbidity and hospital mortality, and diminished tumour-free survival. *Eur J Surg Oncol* **36**, 120-124, doi:10.1016/j.ejso.2009.08.011 (2010).
- 606 O'Dwyer, P. J. & Martin, E. W., Jr. Viable intraluminal tumour cells and local/regional tumour growth in experimental colon cancer. *Ann R Coll Surg Engl* **71**, 54-56 (1989).
- 607 Tsujimoto, H. *et al.* Postoperative infections are associated with adverse outcome after resection with curative intent for colorectal cancer. *Oncol Lett* **1**, 119-125, doi:10.3892/ol\_00000022 (2010).
- 608 Burrows, L. & Tartter, P. Effect of blood transfusions on colonic malignancy recurrent rate. *Lancet* **2**, 662 (1982).
- 609 Ghinea, R. *et al.* Perioperative blood transfusion in cancer patients undergoing laparoscopic colorectal resection: risk factors and impact on survival. *Tech Coloproctol* **17**, 549-554, doi:10.1007/s10151-013-1014-y (2013).
- 610 Amato, A. & Pescatori, M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, CD005033, doi:10.1002/14651858.CD005033.pub2 (2006).
- 611 Baumgartner, J. M. *et al.* Red blood cell supernatant potentiates LPS-induced proinflammatory cytokine response from peripheral blood mononuclear cells. *J Interferon Cytokine Res* **29**, 333-338, doi:10.1089/jir.2008.0072 (2009).
- 612 Sabalic, S. *et al.* The immunomodulation effect of allogenic blood transfusion in colorectal cancer--a new approach. *Coll Antropol* **30**, 885-893 (2006).
- 613 Busch, O. R., Hop, W. C., Marquet, R. L. & Jeekel, J. Blood transfusions and local tumor recurrence in colorectal cancer. Evidence of a noncausal relationship. *Ann Surg* **220**, 791-797 (1994).

- 614 Timmers, T. K., Verhofstad, M. H., Moons, K. G. & Leenen, L. P. Long-term survival after surgical intensive care unit admission: fifty percent die within 10 years. *Ann Surg* **253**, 151-157, doi:10.1097/SLA.0b013e3181ff45df (2011).
- 615 Therasse, P. *et al.* New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* **92**, 205-216 (2000).
- 616 Therasse, P., Eisenhauer, E. A. & Verweij, J. RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment. *Eur J Cancer* **42**, 1031-1039, doi:10.1016/j.ejca.2006.01.026 (2006).
- 617 Eisenhauer, E. A. *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* **45**, 228-247, doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026 (2009).
- 618 Chun, Y. S. *et al.* Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. *Jama* **302**, 2338-2344, doi:10.1001/jama.2009.1755 (2009).
- 619 al, C. T. e. *Estadística en medicina*. (Masson-Salvat, 1999).
- 620 editors., C. o. b. *Guía para autores, editores y revisores en el campo de la medicina y la biología*. (Salvat, 1987).
- 621 Kaplan EL, M. P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* **53**, 457-481. (1958).
- 622 Breslow, N. Covariance analysis of censored survival data. *Biometrics* **30**, 89-99 (1974).
- 623 Kuhry, E., Schwenk, W. F., Gaupset, R., Romild, U. & Bonjer, H. J. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003432, doi:10.1002/14651858.CD003432.pub2 (2008).
- 624 Bratzler, D. W. *et al.* Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect (Larchmt)* **14**, 73-156, doi:10.1089/sur.2013.9999 (2013).
- 625 Sarfati, D. *et al.* The effect of comorbidity on the use of adjuvant chemotherapy and survival from colon cancer: a retrospective cohort study. *BMC cancer* **9**, 116, doi:10.1186/1471-2407-9-116 (2009).
- 626 Clavien, P. A. *et al.* The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* **250**, 187-196, doi:10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2 (2009).
- 627 Oken, M. M. *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* **5**, 649-655 (1982).

628 Siegel, R., Desantis C., Jemal Al. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* **64**, 104-117, (2014).

629 Artinyan, A. *et al.* Infectious postoperative complications decrease long-term survival in patients undergoing curative surgery for colorectal cancer: a study of 12,075 patients. *Ann Surg* **261**, 497-505, doi:10.1097/sla.0000000000000854 (2015).

630 Rutegard, M., Haapamaki, M., Matthiessen, P. & Rutegard, J. Early postoperative mortality after surgery for rectal cancer in Sweden, 2000-2011. *Colorectal Dis* **16**, 426-432, doi:10.1111/codi.12572 (2014).

631 Van Dorp, D. R., Boston, A. & Berri, R. N. Establishing a complex surgical oncology program with low morbidity and mortality at a community hospital. *Am J Surg* **209**, 536-541, doi:10.1016/j.amjsurg.2014.10.015 (2015).

632 Sargent, D. J. *et al.* Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* **23**, 8664-8670, doi:10.1200/jco.2005.01.6071 (2005).

633 Hurwitz, H. I. *et al.* Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials. *The oncologist* **18**, 1004-1012, doi:10.1634/theoncologist.2013-0107 (2013).

634 Primrose, J. *et al.* Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* **15**, 601-611, doi:10.1016/s1470-2045(14)70105-6 (2014).

635 Willett, W. C., Hu, F. B., Colditz, G. A. & Manson, J. E. Underweight, overweight, obesity, and excess deaths. *Jama* **294**, 551; author reply 552-553, doi:10.1001/jama.294.5.551-a (2005).

## **VIII. ANEXOS**

## **ANEXO I: CRITERIOS CLÍNICOS ESTABLECIDOS POR CONSENSO PARA EL DIAGNÓSTICO DE INDIVIDUOS CON HNPCC<sup>‡</sup>**

### **CRITERIOS DE AMSTERDAM MODIFICADOS**

1. Tres miembros de la familia con CCR, uno en relación de 1<sup>er</sup> grado con los otros dos y que estén involucrados las dos últimas generaciones, uno o más diagnosticados antes de los 50 años.
2. Tres familiares con tumores relacionados con HNPCC (CCR, endometrio, uretra o pelvis renal) de los cuales uno esté relacionado en 1<sup>er</sup> grado con otro.
3. Dos generaciones afectadas con CCR y un caso diagnosticado antes de los 50 años.

### **CRITERIOS DE BETHESDA**

1. Personas con cáncer cuyas familias cumplan con los criterios de Ámsterdam.
2. Persona con dos cánceres relacionados con HNPCC.
3. Persona con CCR que tenga un familiar en 1er grado con CCR o un cáncer extracolónico relacionado con HNPCC o adenoma colorrectal, uno de los cánceres diagnosticado antes de los 45 años de edad y el adenoma diagnosticado antes de los 40 años.
4. Persona con CCR o cáncer de endometrio con diagnóstico antes de los 45 años.
5. Persona con CCR en colon ascendente con patrón indiferenciado antes de los 45 años de edad.
6. Persona con CCR de células en anillo de sello, menor de 45 años.
7. Persona con adenomas diagnosticados antes de los 40 años.

---

<sup>‡</sup> Fuentes:

- Rodríguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda Guidelines. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89: 1758-62. Citado por: Montenegro M, Ramírez-Castro JL, Isaza J, Bedoya B, Muñetón-Peña CM. Microsatellite instability among patients with colorectal cancer. *Rev Méd Chile*; 134: 1223 (2006).
- American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology*; 121:195 (2001).
- Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*; 96:261 (2004).

**ANEXO II: ESTADIAJE TNM EN EL CANCER COLORRECTAL, 7ª EDICIÓN<sup>§</sup>**

<b>TUMOR PRIMARIO (T)</b>	
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ: Intraepitelial o invasión de la lámina propia **
T1	Tumor que invade la submucosa
T2	Tumor que invade la muscular propia
T3	Tumor que invade a través de la muscularis propia hacia los tejidos pericorreciales
T4a	Tumor que penetra la superficie del peritoneo visceral <sup>††</sup>
T4b	Tumor que invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras <sup>†††</sup>
<b>GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)<sup>§§</sup></b>	
NX	No se pueden evaluar
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Hay metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales
N1a	Hay metástasis en un ganglio linfático regional
N1b	Hay metástasis en 2 a 3 ganglios linfáticos regionales
N1c	Depósito/s tumoral/es en la subserosa o en los tejidos mesentéricos o pericorreciales no peritonealizados o en los tejidos pericorreciales, sin metástasis ganglionar regional.
N2	Metástasis en ≥ 4 ganglios linfáticos regionales
N2a	Metástasis en 4 a 6 ganglios linfáticos regionales
N2b	Metástasis en ≥ 7 ganglios linfáticos regionales

<sup>§</sup> Reproducido con el permiso de AJCC: Colon and rectum. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, págs. 143-164 (2010).

\*\* Tis incluye células neoplásicas dentro de la membrana basal glandular (intraepitelial) o la mucosa de la lámina propia (intramucosa) sin extensión de la muscularis mucosae hacia la submucosa.

†† La invasión directa en T4 incluye invasión de otros órganos y otros segmentos rectocolónicos como resultado de una diseminación directa a través de la serosa, según se haya confirmado mediante examen microscópico o por tumores retroperitoneales o subperitoneales, invasión directa de otros órganos o estructuras a causa de una diseminación mas allá de la muscularis propia (es decir, respectivamente, hasta un tumor en la pared posterior del colon descendente que invade el riñón izquierdo o la pared abdominal lateral, o cáncer rectal mediano o distal con invasión de la próstata, vesículas seminales, cuello uterino o vagina).

††† Tumor que se adhiere a otros órganos o estructuras de forma macrocítica, se clasifica como cT4b. Sin embargo, si no hay presencia tumoral microscópica en la adhesión, la clasificación deberá ser pT1-4a dependiendo de la profundidad anatómica de la invasión de la pared. Las clasificaciones V y L se deberán usar para identificar la presencia o ausencia de invasión linfática o vascular mientras que el factor específico PN se deberá usar para la invasión perineural.

§§ Un nódulo peritumoral satélite en el tejido adiposo pericorrecial de un carcinoma primario sin prueba histológica de un ganglio linfático residual en el nódulo puede representar una diseminación no continua, invasión venosa con diseminación extravascular (V 1/2) o un ganglio linfático totalmente reemplazado (N1/2). Los nódulos reemplazados se deben contar de forma separada como nódulos positivos en la categoría N, mientras que las diseminaciones no contiguas o la invasión venosa se deben clasificar y contar en la categoría de factor de sitio específico Depósitos Tumoraes (DT).

<b>METÁSTASIS A DISTANCIA (M)</b>	
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Hay metástasis a distancia
M1a	Metástasis confinada a un órgano o sitio ( hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional)
M1b	Metástasis en > de un órgano o sitio, o en peritoneo.

<b>ESTADIO ANATÓMICO/ GRUPOS DE PRONOSTICO ***</b>					
<b>ESTADI</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>DUKES<sup>+++</sup></b>	<b>MAC<sup>+++</sup></b>
<b>O</b>					
<b>0</b>	Tis	N0	M0	-	-
<b>I</b>	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
<b>IIA</b>	T3	N0	M0	B	B2
<b>IIB</b>	T4a	N0	M0	B	B2
<b>IIC</b>	T4b	N0	M0	B	B3
<b>IIIA</b>	T1-2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
<b>IIIB</b>	T3-4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
<b>IIIC</b>	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
<b>IVA</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1a	-	-
<b>IVB</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1b	-	-

\*\*\* cTNM es la clasificación clínica y pTNM es la patológica. El prefijo "y" se usa para aquellos cánceres que se clasifican tras un tratamiento neoadyuvante. Los pacientes que tienen una respuesta patológica completa (ypT0N0cM0) pueden ser similares al grupo en estadio 0 ó 1. El prefijo "r" se debe usar en aquellos cuyos tumores recidivaron tras un intervalo sin enfermedad (rTNM).

+++ Dukes B es una combinación de los mejores (T3N0M0) y los peores (T4N0M0) grupos pronósticos, como el Dukes C (cualquier T, N1M0 y cualquier T, N2M0).

+++ MAC es la clasificación modificada de Astler-Coller.



**ANEXO III: CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CCR<sup>§§§</sup>**

Vías de carcinogénesis	Inestabilidad cromosómica (IC)	Inestabilidad de microsatélites (MSI)	CIMP		Híbrida
	Hereditaria y esporádica	Hereditaria	Hereditaria y esporádica		Esporádica
Presencia CIMP	Negativo	Negativo	Alto	Alto	Bajo
Presencia MSI	MSS	H-MSI	H-MSI	L-MSI	L-MSI o MSS
IC	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
K-Ras mutado	+++	+/-	---	---	+++
BRAF mutado	---	---	+++	+++	---
Presencia MLH1	Normal	Mutado	Metilado	Metilado parcialmente	Normal
Metilación MGMT	---	---	+/-	+++	+++

- CIMP: Fenotipo metilador de islas de CpG (*CpG island methylator phenotype*)
- MSS: Estabilidad de microsatélites (*Microsatellite stability*)
- MSI: Inestabilidad de microsatélites (*Microsatellite instability*)
- H-MSI: Inestabilidad de microsatélites elevada (*High Microsatellite instability*)
- L-MSI: Inestabilidad de microsatélites baja (*Low Microsatellite instability*)
- MGMT: O-6-metilguanosa DNA metiltransferasa
- +++: Presente / +/-: más o menos presente / -: Ausente

<sup>§§§</sup> Noffsinger AE. Serrated polyps and colorectal cancer: new pathway to malignancy. *Annu Rev Pathol*; 4:343 (2009).

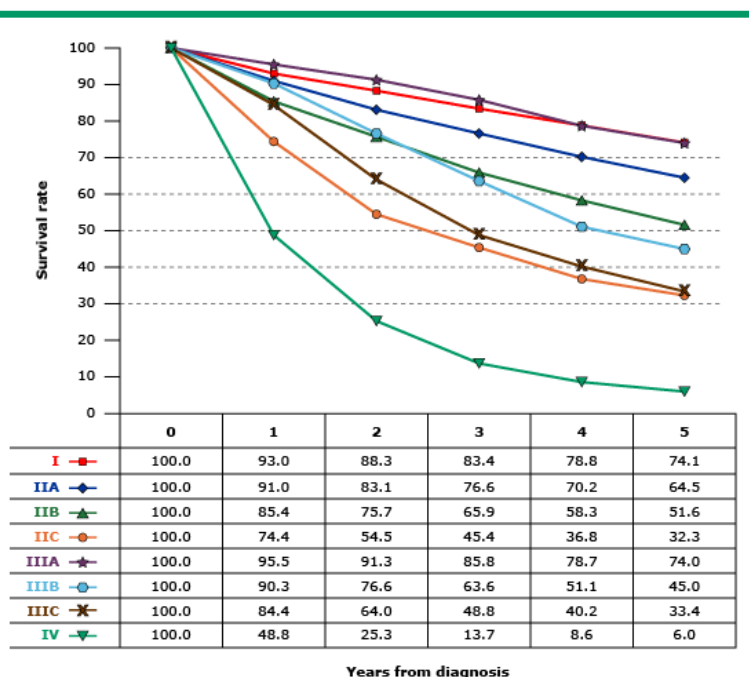
**ANEXO IV: MUTACIONES GENÉTICAS ASOCIADAS CON UN INCREMENTO DEL RIESGO DE CCR\*\*\*\***

Síndrome	Genes responsables	Modo de adquisición
FAP	APC	Germinal (Heredada)
CCHNP (Síndrome de Lynch)	MMR	
	hMSH2	
	hMLH1	
	hPMS1	
	hPMS2	
	hMSH3	
	hMSH6	
CCR esporádico	<i>Genes supresores de tumores</i>	Somática (Adquirida)
	p53	
	DCC	
	APC	
	<i>Oncogenes</i>	
	Myc	
	Ras	
	Src	
	erbB2	
	<i>Genes MMR (cambios epigenéticos)</i>	

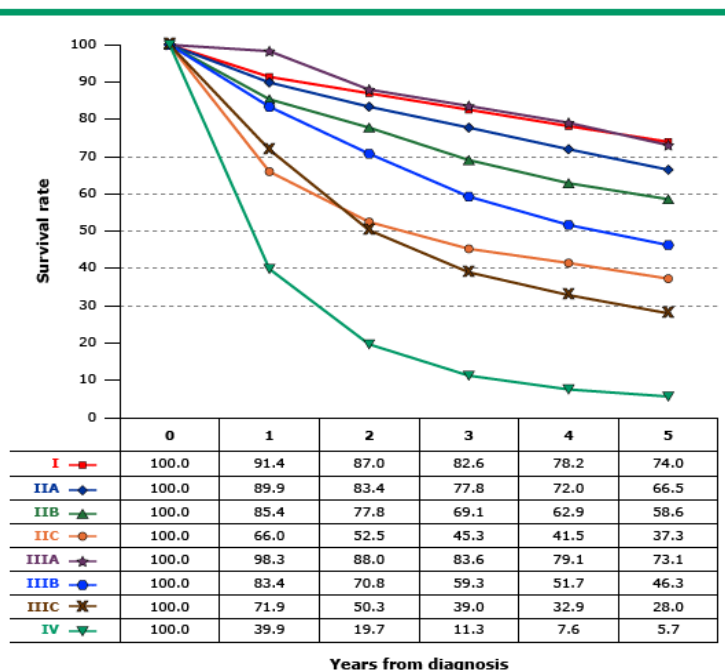
\*\*\*\* Fuente: Molecular genetics of colorectal cancer. Revisión UptoDate (Acceso septiembre 2014)  
[HTTP://www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

### ANEXO V: SUPERVIVENCIA SEGÚN ESTADIO TUMORAL A LOS CINCO AÑOS EN EL CCR<sup>††††</sup>

Observed survival rates for 9,860 cases with adenocarcinoma of the rectum



Observed survival rates for 28,491 cases with adenocarcinoma of the colon



<sup>††††</sup> Datos cedidos desde la AJCC, Chicago, Illinois. La versión original de este material se encuentra en *AJCC Cancer Staging Manual, 7<sup>o</sup> ed (2010), publicado por Springer New York, Inc.*

**ANEXO VI: NIVELES DE EVIDENCIA CIENTÍFICA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN<sup>\*\*\*\*</sup>**

<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Descripción</b>
<b>IA</b>	La evidencia proviene de meta-análisis de ensayos controlados, randomizados, bien diseñados
<b>IB</b>	La evidencia proviene de, al menos, un ensayo controlado aleatorizado
<b>IIA</b>	La evidencia proviene de, al menos, un estudio controlado bien diseñado sin aleatorizar
<b>IIB</b>	La evidencia proviene de, al menos, un estudio no completamente experimental, bien diseñado, como los estudios de cohortes. Se refiere a la situación en la que la aplicación de una intervención está fuera del control de los investigadores, pero su efecto puede evaluarse
<b>III</b>	La evidencia proviene de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, como los estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles
<b>IV</b>	La evidencia proviene de documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio o de estudios de series de casos

<b>Grado de recomendación</b>	<b>Descripción</b>
<b>A</b>	Requiere al menos un ensayo controlado aleatorio de alta calidad y consistencia sobre la que basar la recomendación concreta (niveles de evidencia Ia y Ib)
<b>B</b>	Requiere disponer de estudios clínicos bien realizados, pero no de ensayos clínicos aleatorios sobre el tema de la recomendación (niveles de evidencia IIA, IIB y III)
<b>C</b>	Requiere disponer de evidencia obtenida de documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio. Indica la ausencia de estudios clínicos directamente aplicables y de alta calidad (nivel de evidencia IV)

<sup>\*\*\*\*</sup> Los niveles de evidencia y los grados de recomendación son los elaborados por la US Agency for Health Care Policy and Research

**ANEXO VII: CLASIFICACIÓN DE ENFERMEDAD RESIDUAL TRAS EL TRATAMIENTO<sup>§§§§</sup>**

<b>Grado</b>	<b>Descripción</b>
<b>R0</b>	Resección tumoral completa con márgenes correctos
<b>R1</b>	Resección tumoral incompleta dejando enfermedad microscópica
<b>R2</b>	Resección tumoral incompleta dejando enfermedad macroscópica

---

<sup>§§§§</sup> Datos cedidos desde la AJCC, Chicago, Illinois. La versión original de este material se encuentra en *AJCC Cancer Staging Manual, 7<sup>o</sup> ed (2010), publicado por Springer New York, Inc.*

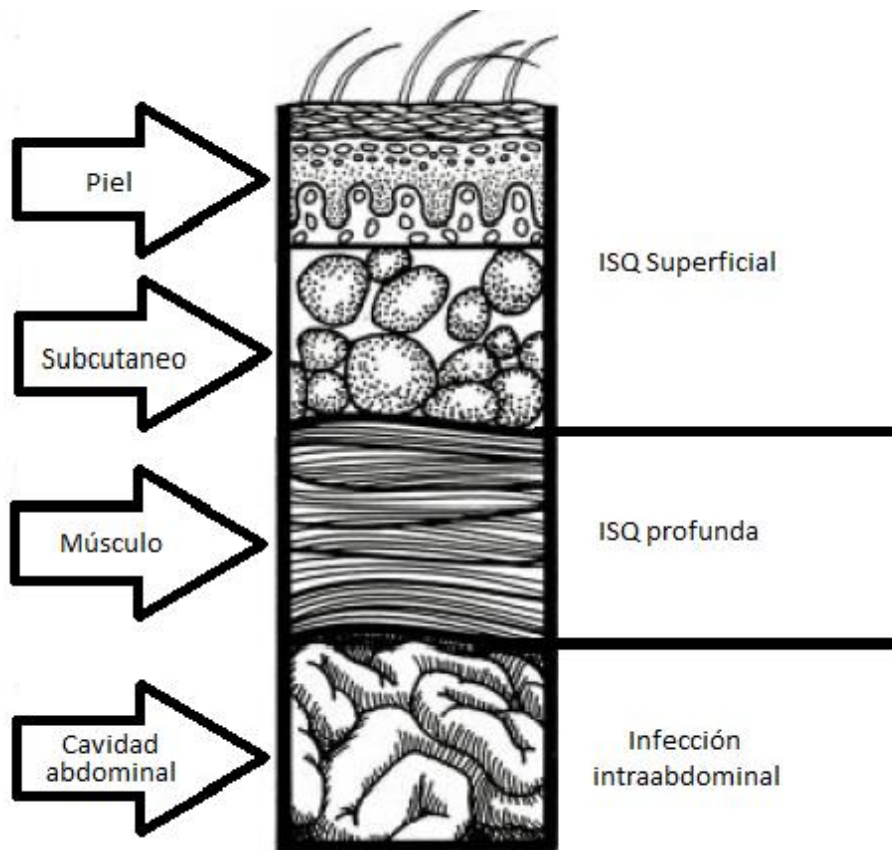
**ANEXO VIII: GRADOS DE REGRESIÓN TUMORAL\*\*\*\***

Descripción	Grado de regresión tumoral
No existencia de células neoplásicas	0 (Respuesta completa)
Células neoplásicas aisladas o pequeños grupos de células	1 (Respuesta moderada)
Tumor residual en mayor proporción que fibrosis	2 (Mínima respuesta)
Tumor residual extenso	3 (Pobre respuesta)

---

\*\*\*\* Datos cedidos desde la AJCC, Chicago, Illinois. La versión original de este material se encuentra en *AJCC Cancer Staging Manual, 7<sup>o</sup> ed (2010), publicado por Springer New York, Inc.*

**ANEXO IX: CLASIFICACIÓN DE LAS INFECCIONES DEL SITIO QUIRÚRGICO (ISQ)<sup>++++</sup>**



<sup>++++</sup> Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. Guideline for prevention of surgical site infection. In: Infection Control and Hospital Epidemiology, CDC; 20:247 (1999).

**Criterios de definición de una ISQ** <sup>\*\*\*\*</sup>**✓ ISQ Superficial**

*Infección que ocurre en el postoperatorio inmediato (< 30 días postoperatorios) que implica piel o tejido subcutáneo y al menos UNA de las siguientes opciones:*

- Drenaje purulento a través de la herida
- Microorganismos aislados en cultivo obtenido del exudado
- Al menos uno de los siguientes signos o síntomas de infección: dolor, tumoración, calor, eritema, o apertura de la herida por sospecha de un cirujano, al menos que el cultivo resulte negativo.
- Diagnóstico de ISQ por un cirujano.

**✓ ISQ profunda**

*Infección durante el postoperatorio inmediato que envuelve fascia o músculo y al menos UNA de las siguientes opciones:*

- Drenaje purulento procedente de la incisión a nivel profundo pero que no compromete la cavidad abdominal.
- Dehiscencia espontánea de la incisión o realizada por un cirujano ante un paciente con alguno de los siguientes síntomas: fiebre ( $T^a > 38^{\circ}$ ) y dolor localizado, al menos que el cultivo resulte negativo.
- Absceso o evidencia de infección profunda de la herida durante la reintervención del paciente o por examen histológico o patológico.
- Diagnóstico de ISQ profunda por un cirujano.

**✓ Infección intraabdominal**

*Infección que ocurre en el postoperatorio inmediato relacionada con la intervención quirúrgica, y que implica afectación de espacio intraabdominal y al menos UNA de las siguientes opciones:*

- Contenido purulento a través del drenaje intraabdominal.
- Cultivo positivo procedente del exudado intraabdominal

---

\*\*\*\* Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. Guideline for prevention of surgical site infection. In: Infection Control and Hospital Epidemiology, CDC; 20:247 (2009).



- Absceso o evidencia de infección en la cavidad intraabdominal y/o órganos intraabdominales durante una reintervención o pruebas complementarias.
- Diagnóstico de infección intraabdominal por un cirujano.

**ANEXO X: CLASIFICACIÓN DE RIESGO ANESTÉSICO ASA**<sup>595</sup>

<b>Clase</b>	<b>Definición</b>
<b>Clase I</b>	Paciente saludable, no sometido a cirugía electiva
<b>Clase II</b>	Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención.
<b>Clase III</b>	Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante.
<b>Clase IV</b>	Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante que constituye además una amenaza importante para la vida y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía.
<b>Clase V</b>	Enfermo terminal o moribundo cuya expectativa de vida no supera las 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico.

**ANEXO XI: INDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON<sup>596</sup>**

Índice de comorbilidad de Charlson	
<b>1 punto</b>	Infarto de miocardio Insuficiencia cardiaca congestiva Enfermedad cerebrovascular Demencia Enfermedad respiratoria crónica Enfermedad del tejido conectivo Úlcus péptico Hepatopatía leve Diabetes mellitus sin afectación de órganos diana Hemiplejía Insuficiencia renal crónica moderada-severa
<b>2 puntos</b>	Diabetes con afectación de órganos diana Tumor sin metástasis Leucemia Linfoma
<b>3 puntos</b>	Enfermedad hepática moderada o severa
<b>6 puntos</b>	Tumor con metástasis SIDA (no únicamente VIH positivo)

**Definiciones:**

- Infarto agudo de miocardio: Evidencia en la historia clínica de hospitalización por IAM, se excluyen los cambios electrocardiográficos sin antecedentes médicos

- Insuficiencia cardiaca: Antecedentes de disnea de esfuerzo y/o signos de insuficiencia cardiaca en la exploración física que respondieron favorablemente con el tratamiento con diuréticos o vasodilatadores.

- Enfermedad arterial periférica: Incluye claudicación intermitente, intervenidos de by-pass periférico, isquemia arterial aguda y pacientes con aneurisma de aorta (torácica o abdominal) de más de 6 cm de diámetro.

- Enfermedad cerebrovascular: Pacientes con accidente vascular cerebral y mínimas secuelas o accidente isquémico transitorio.

- Demencia: Pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico.

- Enfermedad respiratoria crónica: Evidencia en la historia clínica, exploración física o exploraciones complementarias de cualquier enfermedad respiratoria crónica.

- Úlcera gastroduodenal: Pacientes con diagnóstico y tratamiento completo por úlcus (Incluye hemorragia digestiva alta)
- Conectivopatía: Incluye lupus, polimiositis, enfermedad mixta, polimialgia reumática, arteritis de células gigantes y artritis reumatoide.
- Hemiplejía: Evidencia de hemiplejía o paraplejía por cualquier causa.
- Insuficiencia renal crónica: Incluye pacientes con diálisis o creatinina > 3 mg/dl de forma repetida
- Hepatopatía crónica leve: Sin HTP
- Hepatopatía crónica moderada/grave: Con HTP (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)
- Diabetes: Paciente con insulina o ADOs sin complicaciones tardías (no incluye los tratados con dieta)
- Diabetes con LOD: Evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía. Incluye antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar.
- Tumor o neoplasia sólida: Pacientes con cáncer pero sin metástasis documentadas. Excluir si han pasado más de 5 años desde el diagnóstico.
- Leucemia: Incluye LMC, LLA, PV, otras leucemias crónicas y toda leucosis aguda.
- Linfoma: Incluye linfomas, enfermedad de Waldenström y mieloma
- SIDA: No incluye portadores asintomáticos

### Interpretación de la puntuación

Se considera ausencia de comorbilidad 0-1 puntos, comorbilidad baja 2 puntos y alta > 3 puntos.

### Predicción de mortalidad en seguimientos cortos (<3 años)

Puntuación	Mortalidad/año
0	12%
1-2	26%
3-4	52%
>5	85%

### Predicción de la mortalidad en seguimiento prolongados (> 5 años)

La predicción de la mortalidad deberá corregirse con el factor edad. Esta corrección se efectúa añadiendo un punto al índice por cada década existente a partir de los 50 años.

El índice tiene como limitación que la mortalidad del SIDA en la actualidad no es la misma que cuando se publicó.

**ANEXO XII: CLASIFICACIÓN DE LAS COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS SEGÚN CLAVIEN-DINDO**

**TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE CLAVIEN-DINDO<sup>§§§§§</sup>**

<b>Grado</b>	<b>Definición</b>
<b>Grado I</b>	Cambios en el seguimiento postoperatorio normal sin la necesidad de tratamientos farmacológicos, quirúrgicos, endoscópicos e intervencionismo radiológico. También incluye infecciones de heridas abiertas durante el postoperatorio.
<b>Grado II</b>	Necesidad de tratamiento farmacológico con medicamentos semejantes a los empleados para tratar las complicaciones del grado I. Se incluyen las transfusiones sanguíneas y la nutrición parenteral.
<b>Grado III</b>	Requieren actuaciones quirúrgicas, endoscópicas y/o radiológicas
<b>Grado IIIa</b>	Sin anestesia general
<b>Grado IIIb</b>	Con anestesia general
<b>Grado IV</b>	Complicaciones con riesgo vital (incluyendo complicaciones del SNC isquémicas y/o hemorrágicas excluyendo AITs) y manejo en UCI
<b>Grado IVa</b>	Disfunción de un órgano (incluyendo diálisis)
<b>Grado IVb</b>	Disfunción multiorgánica
<b>Grado V</b>	Muerte del paciente
<b>Sufijo "d"</b>	Complicación durante la recuperación (ver ejemplos en la tabla 2). El sufijo se añade al grado de complicación, e indica la necesidad de seguimiento exhaustivo para la evaluación de la complicación.

<sup>§§§§§</sup> Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*; 250: 187-196 (2009).

TABLA 2: EJEMPLOS CLÍNICOS DE LOS GRADOS DE COMPLICACIÓN \*\*\*\*\*

Grado	Sistema	Ejemplos
<b>Grado I</b>	<b>Cardiaco</b>	Fibrilación Auricular revertida
	<b>Respiratorio</b>	Atelectasias que requieren fisioterapia
	<b>Neurológico</b>	AIT que no requiere tratamiento
	<b>Gastrointestinal</b>	Diarrea no infecciosa. Íleo postoperatorio
	<b>Renal</b>	Aumento transitorio de creatinina sérica
	<b>Otro</b>	Fiebre postoperatoria (incluida FOD), Infección de la herida quirúrgica superficial que puede resolverse con ab orales en domicilio
<b>Grado II</b>	<b>Cardiaco</b>	Taquicardia que precisa betabloqueantes
	<b>Respiratorio</b>	Neumonía tratada con antibióticos
	<b>Neurológico</b>	AIT que requiere anticoagulación
	<b>Gastrointestinal</b>	Diarrea infecciosa tratada con antibióticos
	<b>Renal</b>	Infección urinaria tratada con antibióticos
	<b>Otro</b>	Nutrición parenteral, transfusión sanguínea, infección de la herida quirúrgica que precisa antibioterapia IV y cur
<b>Grado IIIa</b>	<b>Cardiaco</b>	Bradicardia que requiere la implantación de marcapasos con anestesia local
	<b>Respiratorio</b>	Derrame pleural que requiere drenaje
	<b>Neurológico</b>	Ver grado IV
	<b>Gastrointestinal</b>	Absceso intraabdominal que precisa drenaje percutáneo
	<b>Renal</b>	Estenosis de uréter tratado con stent
	<b>Otro</b>	Cierre de dehiscencia de herida quirúrgica con anestesia local
<b>Grado IIIb</b>	<b>Cardiaco</b>	Taponamiento cardiaco tras cirugía cardiaca que precisa drenaje
	<b>Respiratorio</b>	Fístulas broncopleurales tras cirugía torácica que precisan cierre
	<b>Neurológico</b>	Ver grado IV
	<b>Gastrointestinal</b>	Fuga de anastomosis que precisa reintervención
	<b>Renal</b>	Estenosis de uréter tratado con cirugía
	<b>Otro</b>	Herida infectada que produce evisceración
<b>Grado IVa</b>	<b>Cardiaco</b>	Fallo cardiaco que lleva a un síndrome de hipotensión ortostática
	<b>Respiratorio</b>	Fallo pulmonar que requiere intubación
	<b>Neurológico</b>	AIT/ hemorragia cerebral
	<b>Gastrointestinal</b>	Pancreatitis necrotizante, sepsis secundaria o terciaria
	<b>Renal</b>	Insuficiencia renal en diálisis
<b>Grado IVb</b>	<b>Cardiaco</b>	Algo de IVa combinado con fallo renal
	<b>Respiratorio</b>	Algo de IVa combinado con fallo renal
	<b>Neurológico</b>	AIT/ hemorragia cerebral con fallo respiratorio
	<b>Gastrointestinal</b>	Algo de IVa combinado con inestabilidad hemodinámica
	<b>Renal</b>	Algo de IVa combinado con inestabilidad hemodinámica
<b>Sufijo "d"</b>	<b>Cardiaco</b>	Insuficiencia cardiaca tras infarto de miocardio
	<b>Respiratorio</b>	Disnea tras neumonectomía por sangrado tras colocación de tubo de tórax
	<b>Neurológico</b>	Accidente con síndrome sensitivomotor
	<b>Gastrointestinal</b>	Incontinencia fecal residual tras absceso drenado quirúrgicamente
	<b>Renal</b>	Insuficiencia renal tras sepsis con fallo multiorgánico

\*\*\*\*\* Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*; 250: 187-196 (2009).

**ANEXO XIII: ESCALA ECOG (EASTERN ONCOLOGIC COOPERATIVE GROUP)<sup>+++++</sup>**

Grado	Descripción
0	Actividad normal sin restricción ni ayuda
1	Actividad restringida. Deambula.
2	Incapacidad para cualquier actividad laboral. Menos del 50% del tiempo encamado.
3	Capacidad restringida para los cuidados y el aseo personal. Más del 50% del tiempo encamado.
4	Incapacidad total. No puede cuidar de sí mismo. El 100% del tiempo encamado.
5	Difunto

---

+++++ Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655 (1982).