



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**Tesis doctoral**

Análisis de factores clinicopatológicos relacionados con metástasis de  
ganglios linfáticos del cáncer colorrectal en estadio pT1





**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**FACULTAD DE MEDICINA DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**Tesis doctoral**



Análisis de factores clinicopatológicos relacionados con metástasis  
de ganglios linfáticos del cáncer colorrectal en estadio pT1



**Tutor de tesis:**

Dr. Manuel Romero Gómez

**Directores de tesis:**

Dr. Francisco José García Fernández

Dra. Ángeles Pizarro Moreno

**Doctorando:**

Bo Qiu

Sevilla, mayo de 2023



**Dr. MANUEL ROMERO GÓMEZ, CATEDRÁTICO DE MEDICINA  
DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE  
SEVILLA**

**CERTIFICA:**

Que la Tesis Doctoral que lleva por título: “Análisis de factores clinicopatológicos relacionados con metástasis de ganglios linfáticos del cáncer colorrectal en estadio pT1”, presentada por Dr. Bo Qiu para optar al grado de Doctor, ha sido realizada en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

Revisado el texto, doy mi conformidad para su presentación y defensa para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla.

Fdo. Dr. Manuel Romero Gómez

Tutor de la Tesis

1 de mayo de 2023



**Dr. FRANCISCO JOSÉ GARCÍA FERNÁNDEZ, DOCTOR EN  
MEDICINA Y PROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE  
MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**CERTIFICA:**

Que la Tesis Doctoral que lleva por título: “Análisis de factores clinicopatológicos relacionados con metástasis de ganglios linfáticos del cáncer colorrectal en estadio pT1”, presentada por D. Bo Qiu para optar al grado de Doctor, ha sido realizada en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

Revisado el texto, doy mi conformidad para su presentación y defensa para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla.

Dr. Francisco José García Fernández

Director de la Tesis

1 de mayo de 2023



**Dra. ÁNGELES PIZARRO MORENO, DOCTORA EN MEDICINA Y  
PROFESORA ASOCIADA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**CERTIFICA:**

Que la Tesis Doctoral que lleva por título: “Análisis de factores clinicopatológicos relacionados con metástasis de ganglios linfáticos del cáncer colorrectal en estadio pT1”, presentada por D. Bo Qiu para optar al grado de Doctor, ha sido realizada en el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

Revisado el texto, doy mi conformidad para su presentación y defensa para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla.

Dra. Ángeles Pizarro Moreno

Directora de la Tesis

1 de mayo de 2023

**CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío**

D. Carlos García Pérez  
Secretario del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

**CERTIFICA**

1º. Que el CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío en su reunión del día 15/04/2021, acta CEI VM-VR\_06/2021 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título:** ADENOMAS CON CARCINOMA INVASOR. SITUACION DE MANEJO ACTUAL EN ANDALUCIA. VALIDEZ DE LOS CRITERIOS ACTUALES DE INDICACION QUIRURGICA. ESTUDIO MULTICENTRICO ANDALUZ.

**Código Promotor:** 0012021 **Código Interno:** 0063-N-21

**Promotor:** Investigador

**Versión Protocolo Evaluada:** 05/04/2021

1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEI emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este CEI acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEI/Centros por los Investigadores:

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

Dr. Francisco José García Fernández  
*(Digestivo) Hospital Universitario Virgen del Rocío*

Lo que firmo en Sevilla, en la fecha reseñada en la firma electrónica.

Fdo:

D. Carlos García Pérez  
Secretario del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

FIRMADO POR	JOSE CARLOS GARCIA PEREZ	21/04/2021 14:36:33	PÁGINA 1/2
VERIFICACIÓN	UUM32QKP2MY7BY4GNCN68TDP9LFZ8C	<a href="https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/">https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/</a>	

**CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío**

Al ejecutar este proyecto, el investigador contrae una serie de compromisos con respecto al Comité, que se detallan en el Anexo.

**ANEXO: Compromisos contraídos por el investigador con respecto al Comité de Ética de la Investigación:**

Se recuerda al investigador que la ejecución del proyecto de investigación le supone los siguientes compromisos con el Comité:

- Ejecutar el proyecto con arreglo a lo especificado en el protocolo, tanto en los aspectos científicos como en los aspectos éticos.
- Notificar al Comité todas las modificaciones o enmiendas en el proyecto y solicitar una nueva evaluación de las enmiendas relevantes.
- Enviar al Comité un informe final al término de la ejecución del proyecto. Este informe deberá incluir los siguientes apartados:
  - o Indicación del número de registro del proyecto en bases de datos públicas de proyectos de investigación, si procede;
  - o la memoria final del proyecto, semejante a la que se envía a las agencias financiadoras de la investigación;
  - o la relación de las publicaciones científicas generadas por el proyectos;
  - o el tipo y modo de información transmitida a los sujetos del proyecto sobre los resultados que afecten directamente a su salud y sobre los resultados generales del proyecto, si procede;

El Comité, dentro del ejercicio de sus funciones, podría realizar el seguimiento aleatorio de los proyectos durante su ejecución o al finalizar el mismo.

FIRMADO POR	JOSE CARLOS GARCIA PEREZ	21/04/2021 14:36:33	PÁGINA 2/2
VERIFICACIÓN	UUM320KP2MY7BY4GNCN68TDP9LFZ8C	<a href="https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/">https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/</a>	

## Resumen

**Antecedentes:** El cáncer colorrectal (CCR) es la tercera causa de muerte vinculada al cáncer. En comparación con el CCR en fase avanzada, el CCR en fase temprana presenta un pronóstico mucho mejor. En la actualidad, los carcinomas submucosos de bajo riesgo tienden a manejarse mediante tratamiento endoscópico. Sin embargo, los pacientes de alto riesgo deben recibir una cirugía radical adicional por el riesgo de presencia de metástasis linfática (LNM). La identificación de los pacientes de alto riesgo es crucial para la elección del tratamiento adecuado. El riesgo de LNM puede inferirse mediante una evaluación rigurosa de ciertos parámetros patológicos de la pieza de resección endoscópica, identificar estos parámetros de mal pronóstico es un factor clave para indicar resección quirúrgica tras la resección endoscópica.

**Objetivos:** 1) Realizar un metaanálisis para identificar los factores de riesgo descritos en la literatura y evaluar el valor predictivo de cada factor de riesgo para la presencia de LNM. 2) Validar en una cohorte de pacientes el papel de los factores de riesgo identificados en el metaanálisis en la predicción del riesgo de LNM e identificar los factores de riesgo asociados a la supervivencia a largo plazo de los pacientes con CCR en estadio pT1.

### **Métodos:**

*Metaanálisis:* Tras una revisión sistemática de los estudios pertinentes, se evaluó el pronóstico basándose en odds ratio (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95%. Se aplicaron los estadísticos  $\chi^2$  e  $I^2$  para medir la heterogeneidad de los estudios. Si se observaba heterogeneidad, se realizaban meta regresiones univariantes o análisis de subgrupos para explorar las causas de la heterogeneidad. Además, se realizaron análisis de sensibilidad con objeto de verificar la influencia indebida de un solo estudio en los resultados de los



estudios combinados. Se utilizó la prueba de Egger para evaluar cualquier sesgo de publicación. Los métodos de podar y completar se utilizaron para estimar el efecto del sesgo de publicación en la interpretación de los resultados. Se trazó la curva de resumen de las características operativas del receptor (SROC) y se calculó el área bajo la curva (AUC), con el valor de diagnóstico reflejado por el nivel del AUC.

*Estudio en cohorte de pacientes:* Se incluyeron 66 pacientes consecutivos que se sometieron a cirugía o escisión local sola, o escisión local seguida de cirugía radical para el cáncer colorrectal temprano entre 2005 y 2022. Se realizaron análisis univariantes y multivariantes para analizar los factores patológicos de riesgo de presencia de metástasis linfáticas. Posteriormente se realizó un análisis de supervivencia para analizar el valor pronóstico de estos factores de riesgo.

**Resultados:** Para el metaanálisis se incluyeron 34 estudios con un total de 12417 pacientes con estado ganglionar disponible. Se objetivó que la invasión submucosa (OR 3.34, IC 95% 2.64- 4.23), la mala diferenciación histológica (OR 4.80, 95% de IC 3.89-5.93), la invasión linfática (OR 8.31, 95% de IC 6.34-10.89), la invasión vascular (OR 2.81, IC 95% 2.11–3.74), el budding tumoral positivo (OR 4.25, 95% de IC 3.71-4.87), el cáncer de recto (OR 1.27, IC 95% 1.03-1.56) y el sexo femenino (OR 1.39, 95% de IC 1.12-1.72) se asociaron significativamente con la presencia de LNM.

En el análisis de la cohorte de pacientes, se detectó la presencia de LNM en el 10.6% de los casos (7/66 pacientes). De los factores patológicos analizados, la invasión linfovascular (ILV) y el budding tumoral (BT), se relacionaron significativamente con la presencia de LNM en el análisis univariante y multivariante ( $P < 0.05$ ), con un valor predictivo negativo de 93.5% y un área bajo la curva de 0.92. La combinación de estos dos factores proporcionó una capacidad predictiva óptima.

**Conclusión:** De los factores asociados a la presencia de LNM en el CCR precoz (pT1) descritos en la literatura, sólo la invasión linfovascular y el budding tumoral positivo mostraron una asociación significativa. La combinación de ambos factores ofrece la mejor opción predictiva de presencia de LNM.

## **Abreviaturas**

AUC: área debajo de la curva

BT: budding tumoral

CCIS: cáncer colorrectal invasivo submucoso

CCR: cáncer colorrectal

CEA: antígeno carcinoembrionario

FN: falso negativo

FP: falso positivo

GD: grado de diferenciación

HNPCC: cáncer colorrectal hereditario no polipósico

IC: intervalo de confianza

IL: invasión linfática

ILV: invasión linfovascular

ISM: invasión submucosa

IV: invasión vascular

LNM: metástasis en los ganglios linfáticos

NOS: escala Newcastle-Ottawa

OR: odds ratio

PAF: poliposis adenomatosa familiar

ROC: curva de características operativas del receptor

SD: desviación estándar

SROC: curva característica operativa del receptor de resumen tradicional

TC: tomografía computarizada

TNM: Tumor-Nodos-Metástasis

VN: verdadero negativo

VP: verdadero positivo

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

# Índice

Resumen .....	I
Abreviaturas .....	IV
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Concepto De Cáncer Colorrectal .....	2
1.2 Epidemiología .....	2
1.3 Factores de riesgo .....	7
1.4 Vías de diseminación .....	8
1.5 Síntomas de cáncer colorrectal .....	8
1.6 Diagnóstico .....	10
1.7 Estadificación .....	13
1.8 Tratamiento .....	20
1.9 Seguimiento .....	23
<b>2. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA .....</b>	<b>28</b>
2.1 Margen de resección .....	32
2.2 Invasión linfovascular .....	33
2.3 Diferenciación celular .....	34
2.4 Nivel de invasión tumoral .....	35
2.5 Budding tumoral .....	40
<b>3. HIPÓTESIS .....</b>	<b>44</b>
<b>4. OBJETIVOS</b>	
4.1 Metaanálisis .....	47
4.2 Ensayos clínicos .....	47
<b>5. METODOLOGÍA</b>	
5.1 Metaanálisis .....	50
5.1.1 Estrategia de búsqueda de literatura .....	50
5.1.2 Los criterios de inclusión y exclusión .....	50
5.1.3 Extracción de datos y evaluación de calidad .....	51
5.1.4 Determinación de la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos .....	51
5.1.5 Análisis estadístico .....	54

5.2 Estudio clínico .....	56
5.2.1 Pacientes .....	56
5.2.2 Criterios de Exclusión .....	56
5.2.3 Parámetros histopatológicos .....	57
5.2.4 Análisis estadístico .....	58
<b>6. RESULTADO</b>	
6.1 Metaanálisis .....	61
6.1.1 Selección e inclusión de estudios .....	61
6.1.2 Características elegibles del estudio .....	62
6.1.3 Análisis de calidad de los estudios .....	62
6.1.4 Factores predictivos de la LNM .....	68
6.1.4.1 Profundidad de invasión submucosa .....	68
6.1.4.2 Diferenciación histológica .....	68
6.1.4.3 Invasión linfovascular .....	68
6.1.4.4 Budding tumoral .....	68
6.1.4.5 Ubicación del carcinoma .....	69
6.1.4.6 Género .....	69
6.1.4.7 Factores adicionales .....	69
6.1.5 Análisis de sensibilidad.....	72
6.1.6 El sesgo de publicación.....	73
6.1.7 SROC y AUC .....	76
6.2 Estudio clínico .....	79
6.2.1 Características de los pacientes .....	79
6.2.2 Relación entre factores histopatológicos y LNM .....	82
6.2.3 Valor predictivo de los factores de riesgo .....	85
6.2.4 Relación entre LNM y el número de factores de riesgo .....	87
6.2.5 Seguimiento y análisis de supervivencia .....	88
<b>7. DISCUSIÓN</b> .....	91
7.1 Metaanálisis .....	93
7.1.1 Discusión.....	93
7.1.2 Limitaciones .....	96

7.2 Estudio clínico .....	97
7.2.1 Discusión .....	97
7.2.2 Limitaciones .....	102
<b>8. CONCLUSIÓN</b>	
8.1 Conclusión .....	103
8.2 Perspectivas de investigación .....	105
<b>9. ANEXO</b>	
9.1 Leyenda de las figuras .....	108
9.2 Leyenda de las tablas .....	110
<b>10. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>111</b>

# **1. INTRODUCCIÓN**

## **1.1 Concepto De Cáncer Colorrectal**

El cáncer colorrectal (CCR) se caracteriza por la existencia de una proliferación anormal de células de la mucosa del intestino grueso.

Sobre la mucosa del colon se pueden generar lesiones que protruyen sobre la mucosa normal, denominándose pólipos. Estos pólipos pueden originarse por proliferación de distintos tipos de células. La mayoría de los pólipos no son cancerosos, pero ciertos tipos de pólipos pueden degenerar hacia adenocarcinoma, en especial los pólipos que se originan desde la proliferación de células de las glándulas de la mucosa colónica (llamados adenomas). La mayoría de los CCR comienzan como un pólipo de este tipo y son el tipo de cáncer más frecuentes del colon, más del 95% de los tumores del colon y del recto son adenocarcinomas.

Según la clasificación Tumor-Nodos-Metástasis (TNM), el CCR temprano es un pólipo canceroso en el que las células malignas se extienden hasta la capa submucosa, independientemente de la presencia o ausencia de metástasis ganglionares [1].

## **1.2 Epidemiología**

En general, el CCR es el tercer tumor en incidencia, por detrás del cáncer de pulmón y mama, pero ocupa el segundo lugar en cuanto a la mortalidad [2].

El CCR es una neoplasia que predomina en personas mayores. La mayoría de los pacientes tienen más de 50 años en el momento del diagnóstico, aunque también puede presentarse en personas más jóvenes. Afecta a hombres y mujeres casi por igual. A nivel mundial, en hombres ocupa el cuarto lugar de



mortalidad, por detrás del cáncer de pulmón, hígado y estómago. En mujeres, se sitúa en tercer lugar por detrás del cáncer de mama y pulmón (Figura 1).

El CCR se distribuye de manera amplia en todo el mundo; las tasas más elevadas de incidencia se observan en Estados Unidos, Australia / Nueva Zelanda, partes de Europa (p. Ej., En Hungría, Eslovenia, Eslovaquia, Países Bajos y Noruega), América del Norte y Asia oriental (Japón y la República de Corea, Singapur). A nivel mundial se estima que en 2018 ocurrieron más de 1.8 millones de nuevos casos de CCR y 881.000 muertes, lo que representa aproximadamente 1 de cada 10 casos de cáncer y muerte.

En España, los nuevos casos de cáncer no han dejado de aumentar en los últimos años. En 2021, concretamente, aparecieron 285.530 casos nuevos según cifras de la Asociación Española contra el Cáncer (Figura 2). El CCR fue el tumor más frecuentemente diagnosticado, responsable del mayor número de muertes en ambos sexos, seguido por cáncer de mama, próstata, y pulmón (Figura 3). En varones, supone la segunda causa de muerte por cáncer, tras el cáncer de próstata (Figura 4), y en mujeres, también ocupa el segundo lugar detrás del cáncer de mama (Figura 5).

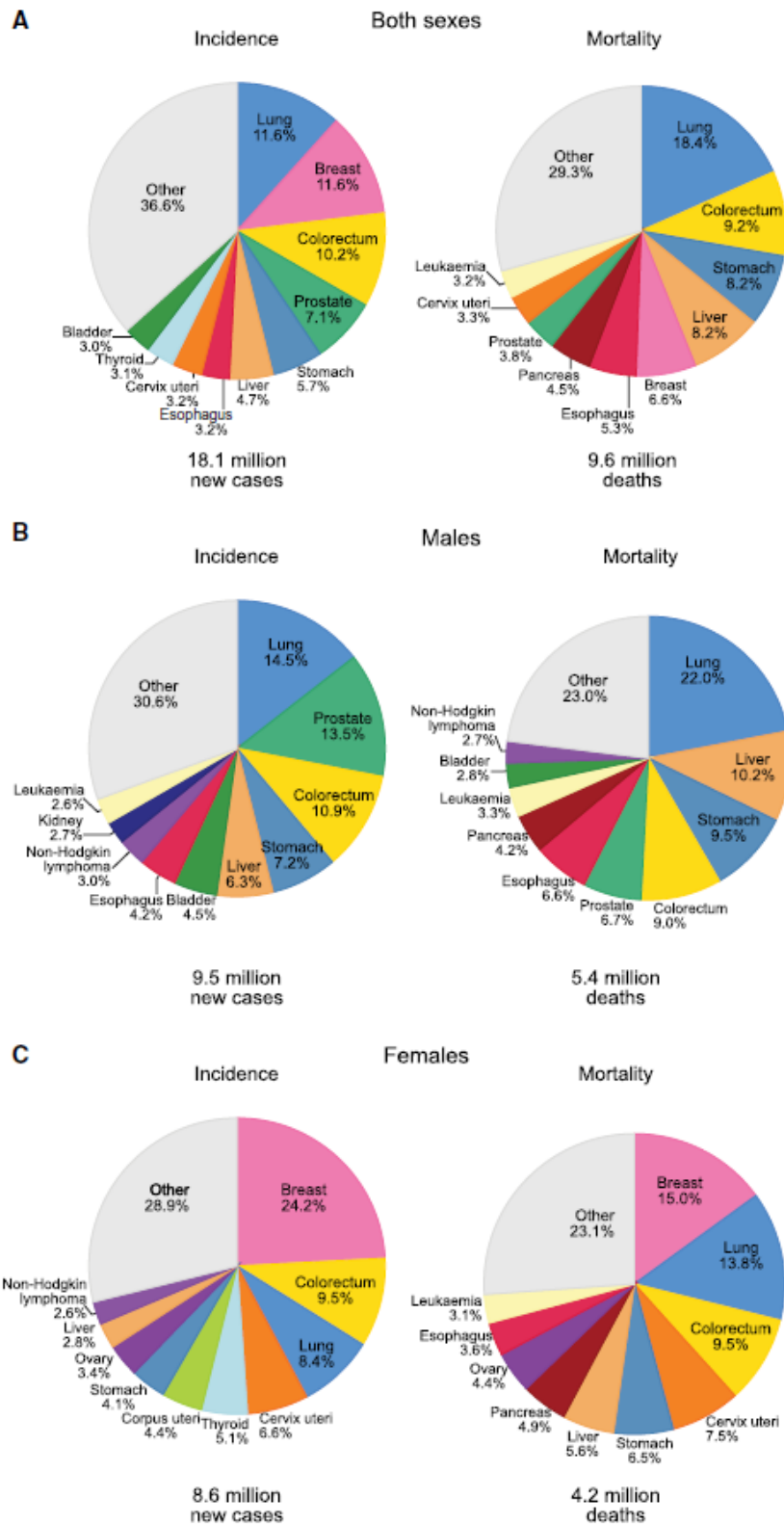


Figura 1. Los gráficos circulares presentan la distribución de casos y muertes de los 10 cánceres más comunes en 2018 para (A) ambos sexos, (B) hombres y (C) mujeres. (Fuente: Global Cancer Observatory. 2018.)

### Evolución de los casos de cáncer detectados al año en España

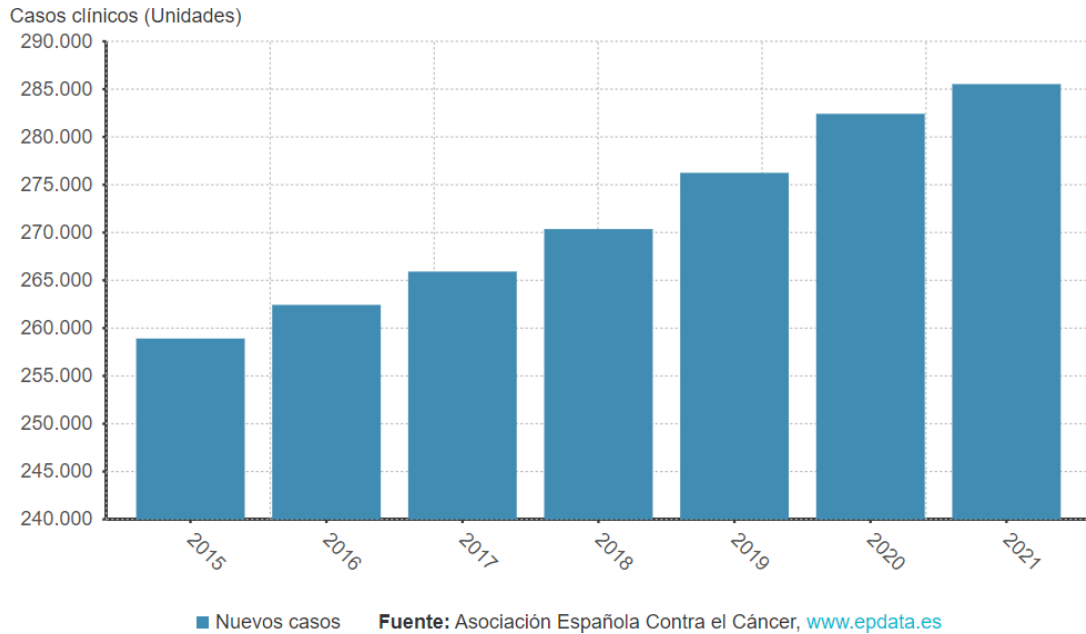


Figura 2. Nuevos casos de cáncer detectado al año en España.

(Fuente: Asociación Española Contra el Cáncer, [www.epdata.es](http://www.epdata.es))

### Los tipos de cáncer más frecuentes en la sociedad española

Ambos sexos

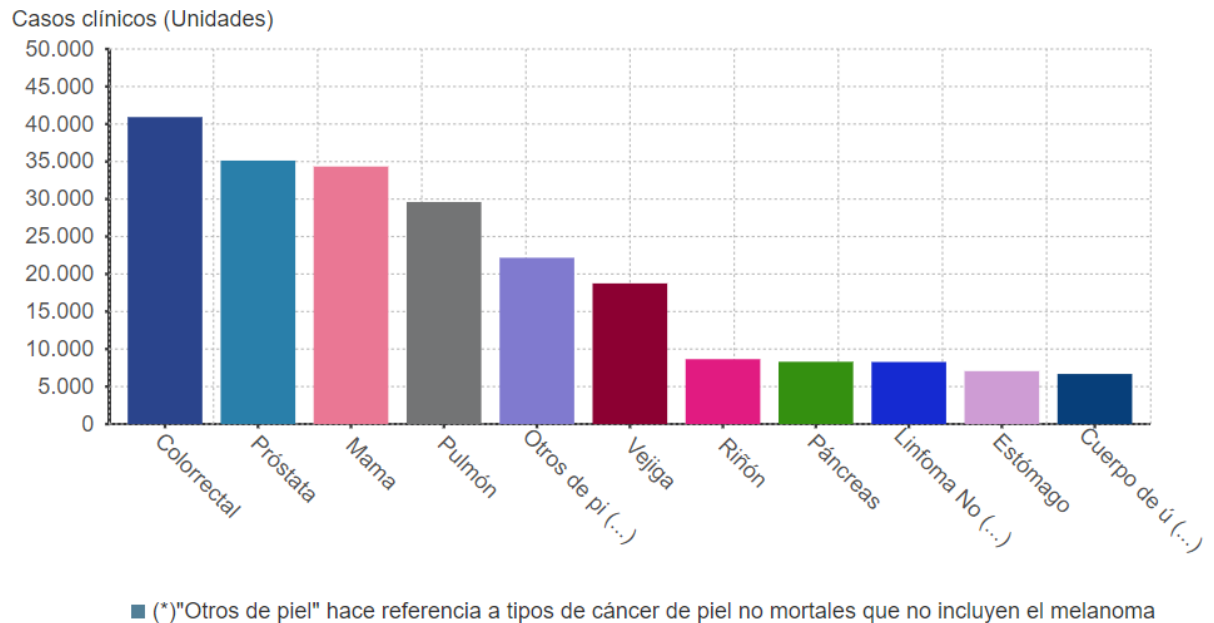


Figura 3. Los tipos de cáncer más frecuentes en la sociedad española.

(Fuente: Asociación Española Contra el Cáncer, [www.epdata.es](http://www.epdata.es))

### Tipos de cáncer más frecuentes en hombres en España

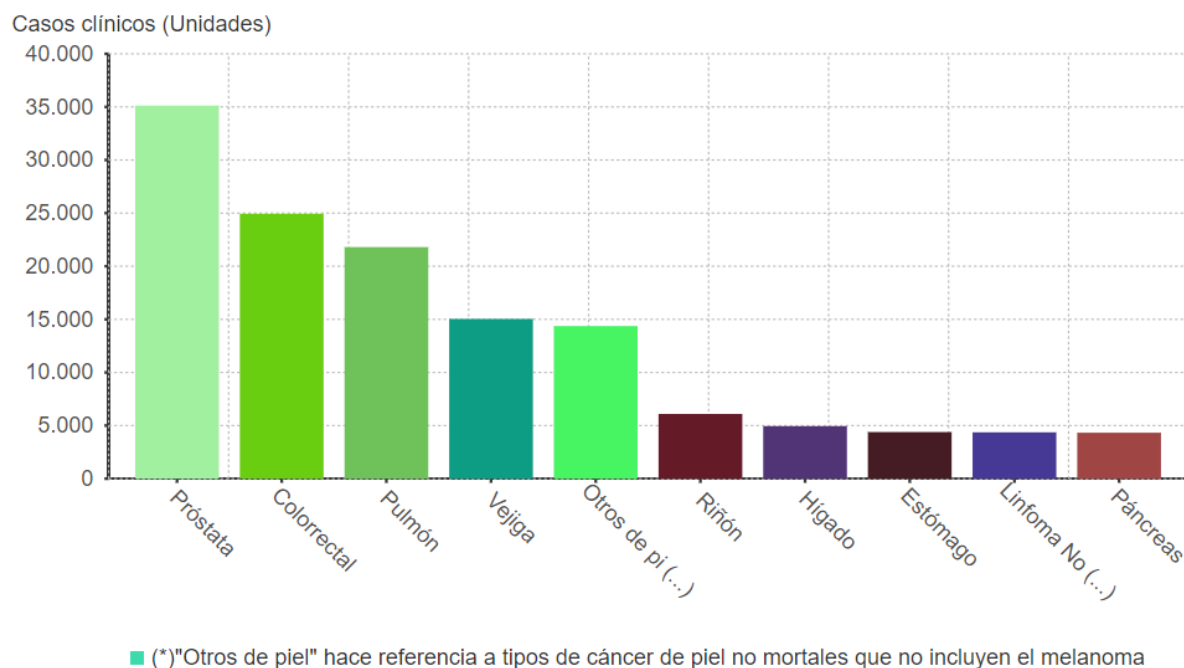


Figura 4. Tipos de cáncer más frecuente en hombres.

(Fuente: Asociación Española Contra el Cáncer, [www.epdata.es](http://www.epdata.es))

### Tipos de cáncer más frecuentes en mujeres en España

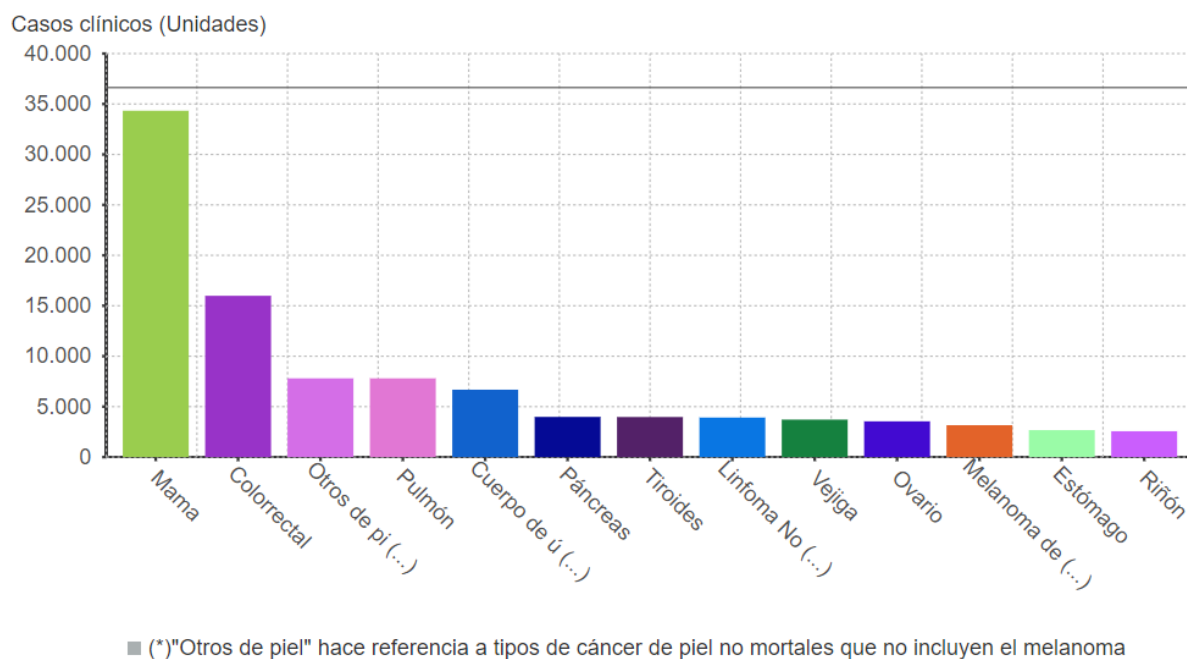


Figura 5. Tipos de cáncer más frecuente en mujeres.

(Fuente: Asociación Española Contra el Cáncer, [www.epdata.es](http://www.epdata.es))

## 1.3 Factores de riesgo

Con respecto al cáncer colorrectal, los factores que incrementan en mayor o menor proporción el riesgo de desarrollar este tumor son:

- **Antecedentes familiares de cáncer colorrectal:** los individuos con antecedentes familiares de CCR o adenomas colorrectales presentan un riesgo de padecer esta enfermedad con un riesgo del doble que la población normal, en función del grado de parentesco, el número de familiares afectados y la edad de diagnóstico en el familiar afectado. El mayor riesgo se presenta cuando un familiar en primer grado ha sido diagnosticado de CCR antes de los 60 años o en el caso de tener al menos 2 familiares en primer grado con CCR.
- **Síndromes hereditarios:** El riesgo de padecer CCR también es mayor para los familiares con ciertas afecciones hereditarias poco frecuentes. Los síndromes hereditarios más comunes que aumentan el riesgo de cáncer de colon son la poliposis adenomatosa familiar (PAF) y el síndrome de Lynch, también conocido como cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP).
- **Antecedente personal de cáncer o pólipos:** Las personas que han sido diagnosticadas y tratadas previamente de cáncer o de pólipos precancerosos (adenomas) presentan un mayor riesgo que la población general de contraer cáncer colorrectal en el futuro.
- **Enfermedades inflamatorias intestinales:** Las enfermedades inflamatorias crónicas del colon, como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, pueden aumentar el riesgo de cáncer de colon.
- **Alimentación:** El consumo de dietas ricas en carbohidratos y grasas animales (carne roja), y pobres en fibra vegetal y micronutrientes protectores (vitaminas A, C y E) puede aumentar el riesgo de cáncer colorrectal [3]. Este tipo de dieta

da lugar a una menor masa fecal y a una mayor lentitud en el tránsito intestinal, lo que significa que la concentración de cualquier carcinógeno obtenido a partir de esta dieta será mayor y tendrá más tiempo para actuar.

- **Hábito tóxico:** El consumo de alcohol y el tabaquismo multiplican el riesgo de padecer pólipos, que a menudo son un precursor del CCR.
- **Edad:** Los pólipos en el colon y el recto aumentan con la edad, así como el riesgo de desarrollar un CCR. Sin embargo, hoy en día el cáncer colorrectal no es infrecuente en personas menores de 50 años. [4].
- **Actividad física:** Es más probable que las personas que no acostumbran a ser físicamente activas desarrollen un CCR. La actividad física regular de moderada a intensa puede ayudar a reducir el riesgo.

## 1.4 Vías de diseminación

La vía de diseminación más frecuente es la linfática (aproximadamente el 50% de los casos tienen afectación de los ganglios linfáticos en el momento del diagnóstico), debido a la rica red linfática del colon; la hematológica (generalmente hay metástasis hepáticas y, con menos frecuencia, metástasis pulmonares, cerebrales y óseas) y la propagación por contigüidad a órganos vecinos, en especial la carcinomatosis peritoneal [5].

## 1.5 Síntomas de cáncer colorrectal

Los adenocarcinomas de colon se desarrollan lentamente y requieren un largo intervalo de tiempo antes de alcanzar el tamaño suficiente para causar

síntomas. La sintomatología del cáncer colorrectal dependerá del tiempo de evolución y de su localización (distancia del margen anal, ubicación en pared anterior, circunferencial, etc.). El CCR temprano no suele provocar ningún síntoma, por lo que requiere un alto nivel de sospecha por parte de los médicos para evitar un diagnóstico tardío y sus fatales consecuencias. Los síntomas más habituales son:

- **Un cambio en los hábitos intestinales**, como estreñimiento, diarrea o disminución del diámetro de las heces fecales (excremento) a lo largo de varios días seguidos.
- **Sangre en las heces**: Habitualmente el cuadro comienza con rectorragia intermitente y mucosidad que puede presentarse a la vez que la deposición (hematoquecia) o independientemente de ésta (rectorragia franca), pero a menudo las heces tienen un aspecto normal.
- **Dolor al defecar**: La presencia de tenesmo rectal o de dolor durante la defecación normalmente suele indicar la presencia de un tumor ulcerado que invade la musculatura del esfínter anal. Como la mucosa anal es muy sensible, los tumores que crecen directamente sobre el esfínter anal suelen ser muy dolorosos.
- **Síntomas generales**: pérdida injustificada de peso, anemia ferropénica, debilidad.
- **Otros**: En el caso de tumores de la pared anterior del recto puede haber síntomas prostáticos en el hombre y dispareunia en la mujer. Puede causar estreñimiento y heces acintadas debido a la obstrucción parcial del contenido fecal a su paso por el recto. La uretritis ocurre cuando el tumor se encuentra muy cerca de la uretra o la vejiga, pudiendo comprimirla y originar infecciones urinarias recurrentes. En caso de que la extensión sobrepase los límites de la

pared rectal, el paciente puede presentar síntomas urinarios atribuibles a invasión de la vejiga, como polaquiuria y hematuria.

Algunos síntomas pueden causados por otras enfermedades benignas distintas del cáncer colorrectal, como la patología hemorroidal, las infecciones o el síndrome del intestino irritable. Sin embargo, es importantes que ante la presencia de estos síntomas los pacientes consulten a su médico para descartar la presencia de un CCR y no demorar el diagnóstico y tratamiento.

## 1.6 Diagnóstico

La manifestación del CCR es muy variable, dependiendo de su localización en diferentes partes del colon o recto, y de las características de la propia lesión. En la mayoría de los casos, el paciente no tiene manifestaciones especiales y los síntomas cuando aparecen, muchas veces corresponden a lesiones en estadios avanzados.

En muchos casos, el análisis de rutina es completamente normal. Sin embargo, se puede lograr un diagnóstico determinado combinando datos clínicos y analíticos y el uso de técnicas de imagen y de abordaje directo, lo que también nos permite tomar muestras para estudios histológicos. Las herramientas utilizadas en la detección del CCR son:

- **Entrevista con el médico**, mediante una historia clínica completa buscando antecedentes familiares de riesgo y síntomas y signos característicos del CCR (cambio del ritmo intestinal, rectorragia, anemia...) que indiquen la necesidad de estudios complementarios.
- **Exploración física general**, en la que es fundamental la realización del tacto rectal, en el caso de palpar una lesión se deben especificar los siguientes datos: 1) Localización: recto bajo: 0-5 cm; recto medio: 5-10 cm. 2) Tamaño,



presencia o no de ulceración. 3) Afectación circunferencial: posición de cuadrantes afectos. 4) Movilidad: se clasifica la movilidad como confinado o móvil a la pared rectal, transmural o parcialmente adherido o fijo a estructuras vecinas. 5) Distancia de borde inferior al margen anal. 6) Función esfinteriana: tono basal y de esfuerzo.

- **Sangre oculta en heces (SOH):** Para detectar la presencia de sangre oculta en heces, prueba muy sensible y se emplea principalmente en el programa de cribado poblacional de CCR y en casos de sospecha (principalmente anemia microcítica) para orientar el origen de las pérdidas e indicar la realización de colonoscopia.

- **Marcadores tumorales:** Son unos estudios que analizan los niveles de ciertas proteínas asociadas al CCR en la sangre. Los más utilizados son el antígeno carcinoembrionario (CEA) y el CA 19.9. Sin embargo, no es recomendable utilizar los marcadores tumorales para diagnosticar el CCR. Se debe utilizar únicamente para el seguimiento de la enfermedad después de que el paciente haya sido diagnosticado de cáncer de colon para control postquirúrgico de posibles recidivas y para respuesta a quimioterapia.

- **Colonoscopia:** es la prueba principal para el diagnóstico y en el caso de lesiones superficiales es suficiente para realizar el tratamiento. Mediante la colonoscopia realizamos una valoración muy precisa de la mucosa colónica y podemos identificar la presencia de pólipos, determinar su aspecto macroscópico, tamaño aproximado, número, distancia del borde anal, así como la toma de muestras para biopsia sobre todo de lesiones sospechosas de degeneración hacia CCR. Del mismo modo se pueden resear las lesiones sin datos de afectación en profundidad, siendo éste el tratamiento definitivo para las lesiones, que, aunque estén degeneradas, no superen la capa mucosa de la pared del colon.

- **Biopsia:** La histología sigue siendo la base para el diagnóstico y en casos de resección endoscópica de la lesión, poder realizar la estadificación

patológica y el manejo posterior. Además de la estadificación TNM clásica, cada vez tiene mayor valor para establecer el manejo y pronóstico la subtipificación histológica, la clasificación y la evaluación histológica de la invasión linfática, perineural y venosa, y el estudio de alteraciones en las proteínas reparadoras del ADN [6-9].

- **Pruebas de imagen:** son fundamentales para la valoración de la extensión locoregional de la lesión y la existencia de afectación a distancia con metástasis. Con esta información se planificará la estrategia de tratamiento y el pronóstico. Las técnicas de imagen más empleadas para la estadificación preoperatoria del CCR son: la ecografía endorrectal, la resonancia nuclear magnética y el TAC abdominopélvico.

- **Tomografía computarizada (TAC):** Es la principal técnica de imagen para la estadificación tumoral y para el seguimiento postoperatorio, permite con elevado grado de sensibilidad la extensión local y la presencia de metástasis. También permite dirigir la realización de punción aspiración con aguja fina (PAAF) para el diagnóstico histológico de las metástasis.

- **Resonancia magnética (RM):** En general presenta similar utilidad que el TAC, pero suele ser de segunda línea y se emplea sobre todo en casos de no poder realizar el TAC, como en caso de alergia a contrastes iodados. La principal utilidad de la RM está en la valoración de extensión pélvica de los cánceres rectales.

- **Ecografía endorrectal:** Especialmente útil en los cánceres rectales, para la valoración de la extensión local y la afectación de estructuras vecinas: esfínteres, próstata, vejiga, vesículas seminales, ... Importante para la planificación de la estrategia terapéutica.

- **Otras pruebas de imagen:**

- **Ecografía abdominal:** No es útil para el diagnóstico del CCR ni para el estudio de la extensión local. Si permite identificar la presencia de metástasis hepáticas sin el uso de radiaciones ionizantes y guiar la

realización de PAAF.

- **Radiografía de tórax:** Permite identificar presencia de metástasis pulmonares, pero siendo más sensible el TAC de tórax.

- **Tomografía por emisión de positrones (PET):** Permite la identificación de metástasis no identificadas mediante el TAC o RM. Se suele emplear en caso de sospecha de metástasis no confirmada y en ocasiones para el seguimiento postoperatorio de recurrencia de enfermedad.

En la actualidad el programa de cribado poblacional del CCR está implantado a nivel nacional dada la importancia que tiene la incidencia de esta neoplasia, este programa se basa en la realización anual de la prueba de SOH en individuos asintomáticos a partir de los 50 años, en caso positivo, se recomienda realizar colonoscopia o enema de bario de doble contraste y sigmoidoscopia.

En función del número y grado de parentescos familiares, las personas con antecedentes familiares de adenoma o cáncer colorrectal deben someterse a un cribado mediante colonoscopia, análisis de sangre en heces, sigmoidoscopia y/o enema de bario según unos criterios establecidos internacionalmente. Normalmente, los individuos de alto riesgo por ser portadores de síndromes hereditarios deberán comenzar estos controles a edad más temprana [10].

El diagnóstico precoz aumenta las probabilidades de curación del cáncer colorrectal, alcanzándose hasta en el 90% de los casos.

## 1.7 Estadificación

La estadificación de los pacientes con CCR es fundamental no sólo para estimar el pronóstico sino para definir las distintas alternativas terapéuticas. En

el caso de los tumores malignos en estadio temprano la curación se consigue solo con la resección local, bien quirúrgica o endoscópica, sin tratamientos complementarios. En el caso de tumores avanzados se precisará complementar el tratamiento con quimioterapia o radioterapia para mejorar la supervivencia.

El sistema TNM (Tablas 1 y 2) es el método de estadificación de tumores desarrollado por la AJCC (American Joint Committee on Cancer). La estadificación puede ser dividida en dos, el estadiaje locorregional (T y N) y la estadificación de metástasis a distancia (M). La estadificación locorregional, incluye la invasión del tumor en la pared del tubo digestivo y la afectación de ganglios linfáticos. La localización más frecuente de metástasis es en hígado y pulmón [11].

Tabla 1. Clasificación TNM en cáncer colorrectal del American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2017.

**1. T = Tumor:**

- a) Tx= No se puede evaluar el tumor primario.
- b) T0= No hay prueba de tumor primario.
- c) Tis= Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia.
- d) T1= El tumor invade la submucosa.
- e) T2= El tumor invade la muscular propia.
- f) T3= El tumor atraviesa la muscular propia y llega a la subserosa o al tejido pericolónico o perirrectal no peritonealizado.
- g) T4= El tumor invade directamente otros órganos o estructuras (T4a) o perfora el peritoneo visceral (T4b).

**2. N = Ganglios linfáticos:**

- a) Nx= No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
- b) N0= No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
- c) N1= Hay metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales.
  - N1a: Metástasis en un ganglio linfático regional.
  - N1b: Metástasis en 2 a 3 ganglios linfáticos regionales.
  - N1c: Depósito(s) tumoral(es) en los tejidos de la subserosa, mesentéricos o pericólicos no peritonealizados, o tejidos perirrectales sin metástasis en los ganglios regionales.
- d) N2= Metástasis en  $\geq 4$  ganglios linfáticos regionales.
  - N2a Metástasis en 4 a 6 ganglios linfáticos regionales.
  - N2b Metástasis en  $\geq 7$  ganglios linfáticos regionales.

**3. M = Metástasis a distancia:**

- a) M0= No hay metástasis a distancia.
- b) M1= Metástasis a distancia.
  - M1a: Metástasis a un sitio sin afectación peritoneo.
  - M1b: Metástasis a dos o más sitios sin afectación peritoneo.
  - M1c: Metástasis peritoneal con o sin otros órganos.

Tabla 2. Estadificación de cáncer colorrectal

Estadio	T	N	M	Descripción de la etapa
0	Tis	N0	M0	El cáncer se encuentra en su etapa más temprana. Esta etapa también se conoce como carcinoma in situ o carcinoma intramucoso (Tis). No ha crecido más allá de la capa interna (mucosa) del colon o del recto.
I	T1	N0	M0	El cáncer ha crecido a través de la capa muscular de la mucosa (muscularis mucosae) hasta la submucosa (T1), y también es posible que haya crecido hasta la muscular propia (T2). No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
	T2	N0	M0	
IIA	T3	N0	M0	El cáncer ha crecido hacia las capas más externas del colon o del recto, pero no ha atravesado estas capas (T3). No ha alcanzado órganos adyacentes. No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
IIB	T4a	N0	M0	El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto, pero no ha crecido hacia otros tejidos u órganos adyacentes (T4a). El cáncer aún no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0) ni a sitios distantes (M0).
IIC	T4b	N0	M0	El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto y está unido o crece hacia otros tejidos u órganos adyacentes (T4b). El cáncer aún no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0) ni a sitios distantes (M0).
IIIA	T1–T2	N1/N1c	M0	El cáncer ha crecido a través de la mucosa hasta la submucosa (T1) y también es posible que haya crecido hasta la muscular propia (T2). Se propagó a entre 1 y 3 ganglios linfáticos adyacentes (N1) o hacia áreas de grasa cercanas a los ganglios linfáticos, pero no a los ganglios en sí (N1c). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	T1	N2a	M0	El cáncer ha atravesado la mucosa hasta la submucosa (T1). De 4 a 6 ganglios linfáticos cercanos están afectados por la propagación del cáncer (N2a). No se ha propagado a sitios distantes (M0).

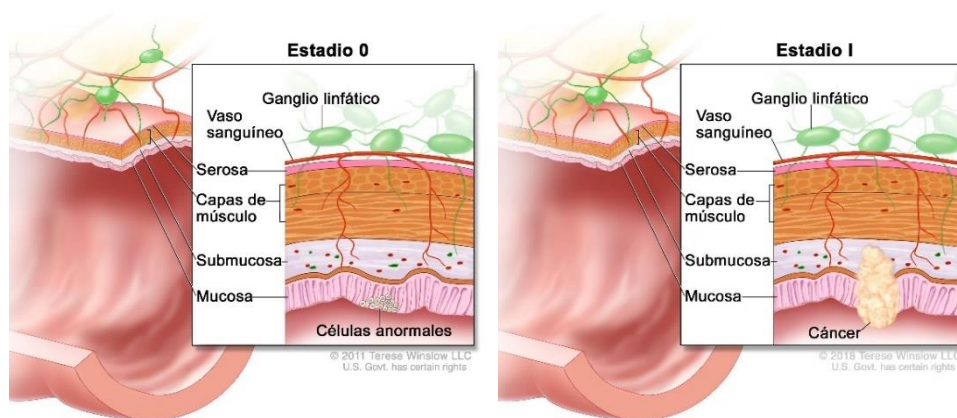
IIIB	T3–T4a	N1/N1c	M0	El cáncer ha crecido hacia las capas más externas del colon o del recto (T3), o a través del peritoneo visceral (T4a), pero no ha alcanzado los órganos adyacentes. Se propagó a entre 1 y 3 ganglios linfáticos adyacentes (N1a o N1b) o hacia áreas de grasa cercanas a los ganglios linfáticos, pero no a los ganglios en sí (N1c). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	T2–T3	N2a	M0	El cáncer ha crecido hacia la muscular propia (T2) o hacia las capas más externas del colon o del recto (T3). De 4 a 6 ganglios linfáticos cercanos están afectados por la propagación del cáncer (N2a). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	T1–T2	N2b	M0	El cáncer ha crecido a través de la mucosa hasta la submucosa (T1) y también es posible que haya crecido hasta la muscular propia (T2). Se propagó a siete o más ganglios linfáticos adyacentes (N2b). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
IIIC	T4a	N2a	M0	El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto (incluyendo el peritoneo visceral), pero no ha alcanzado los órganos adyacentes (T4a). De 4 a 6 ganglios linfáticos cercanos están afectados por la propagación del cáncer (N2a). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	T3–T4a	N2b	M0	El cáncer ha crecido hacia las capas más externas del colon o del recto (T3), o a través del peritoneo visceral (T4a), pero no ha alcanzado los órganos adyacentes. Se propagó a siete o más ganglios linfáticos adyacentes (N2b). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	T4b	N1–N2	M0	El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto y está unido o crece hacia otros tejidos u órganos adyacentes (T4b). Se propagó por lo menos a un ganglio linfático cercano o hacia áreas de grasa cercanas a los ganglios linfáticos (N1 o N2). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a	El cáncer pudo o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto (Cualquier T). Podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes. (Cualquier N). El cáncer se propagó a un órgano distante (tal como el hígado o el pulmón) o a un grupo de ganglios linfáticos distantes, pero no se ha propagado a partes distantes del peritoneo (el revestimiento de la cavidad abdominal) (M1a).

IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b	El cáncer pudo o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto (Cualquier T). Podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (Cualquier N). El cáncer se propagó a más de un órgano distante (tal como el hígado o el pulmón) o a un grupo de ganglios linfáticos distantes, pero no se ha propagado a partes distantes del peritoneo (el revestimiento de la cavidad abdominal) (M1b).
IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1c	El cáncer pudo o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto (Cualquier T). Podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (Cualquier N). Se ha propagado a partes distantes del peritoneo (el revestimiento de la cavidad abdominal) y puede o no haberse propagado a órganos o a ganglios linfáticos distantes (M1c).

TX: No se puede evaluar el tumor principal debido a falta de información.

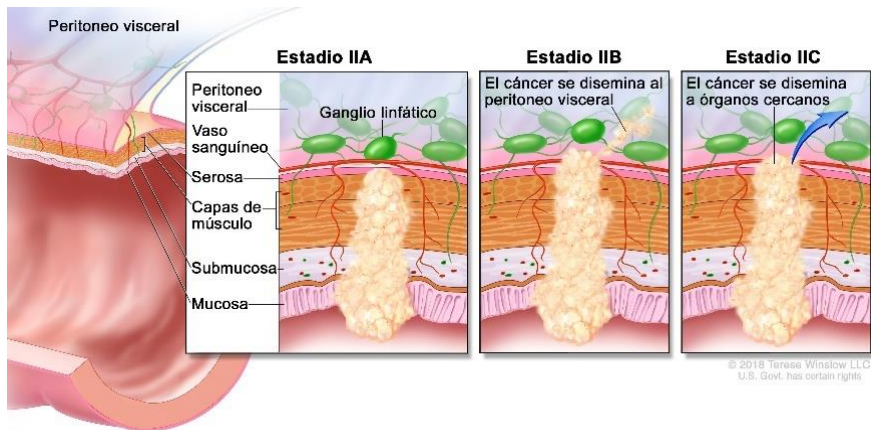
T0: No hay evidencia de un tumor primario.

NX: No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales debido a falta de información.

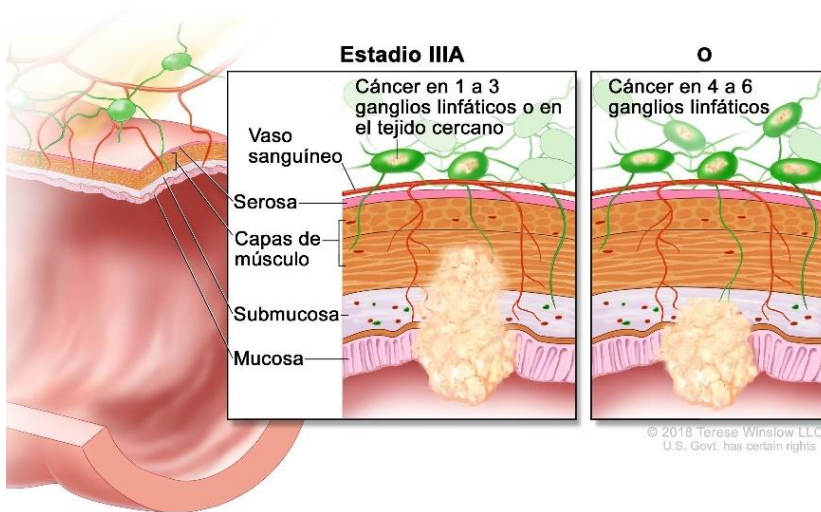


(A)

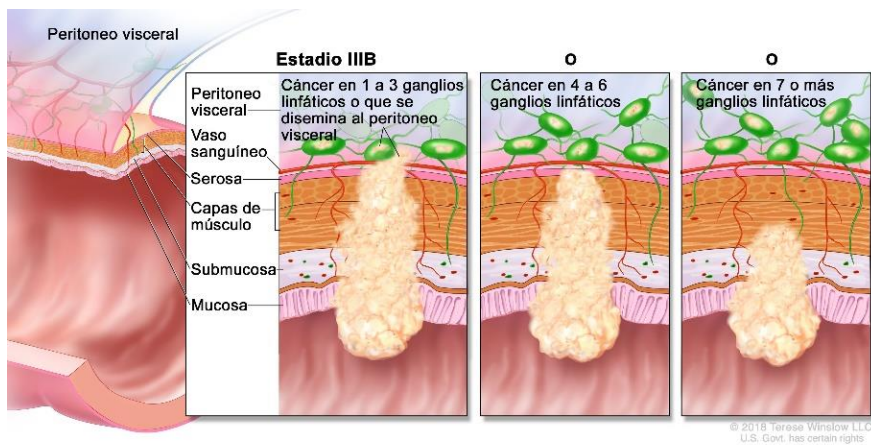




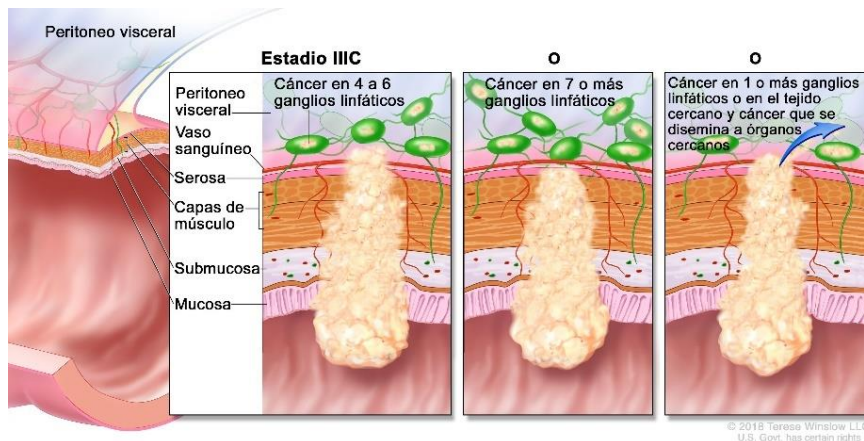
(B)



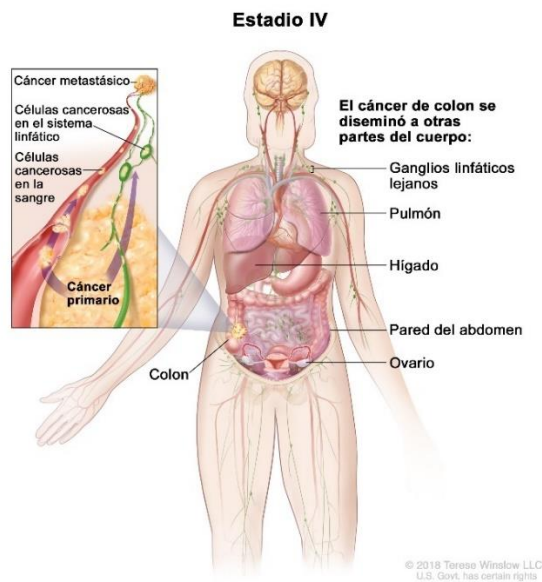
(C)



(D)



(E)



(F)

Figura 6. Estadio de cáncer colorrectal. (A) estadio 0 y I; (B) estadio II; (C) estadio IIIA; (D) estadio IIIB; (E) estadio IIIC; (F) estadio IV. (Fuente: Instituto Nacional Del Cáncer)

## 1.8 Tratamiento

Para los pacientes con cáncer colorrectal que no se ha propagado a partes distantes, la cirugía suele ser el primer o el principal tratamiento. Su propósito

es extirpar el tumor primario y cualquier expansión de área local que pueda provocar, sin causar diseminación tumoral, y brindar a los pacientes la mejor calidad de vida. Generalmente se combinan la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, sin embargo, en ocasiones sólo está indicada uno de ellos. Es decir, las decisiones de tratamiento las toman los pacientes con sus médicos después de considerar las mejores opciones disponibles para el estadio, la ubicación y otras características histológicas del tumor, así como los riesgos y beneficios asociados con cada uno. Según las diferentes etapas, las opciones de tratamiento son relativamente diferentes.

### **Tratamiento del estadio 0 (carcinoma in situ)**

El tratamiento habitual es una polipectomía durante una colonoscopia. En caso de que el tumor sea demasiado grande para la escisión local, puede que sea necesario la extirpación parcial del colon (colectomía parcial) [12].

### **Tratamiento del estadio I**

Se recomienda utilizar resección endoscópica, resección parcial o colectomía. Para el cáncer superficialmente invasivo que invade la submucosa, se puede considerar la resección endoscópica. Antes de decidir someterse a una resección endoscópica, es necesario evaluar cuidadosamente el tamaño del tumor, predecir la profundidad de la invasión y el grado de diferenciación tumoral. Si el tumor está completamente resecado, el margen (incluida la base) es negativo y tiene buenas características histológicas de pronóstico (como buena diferenciación, ausencia de invasión linfática o vascular, ausencia de tumor budding), no se recomienda una nueva resección quirúrgica, ya sea de base amplia o pediculada. Si hay características histológicas de mal pronóstico, o si la muestra no se reseca por completo y no se puede evaluar el margen fracturado de la muestra, se recomienda colectomía adicional más disección de ganglios linfáticos regionales [13-16].

## **Tratamiento del estadio II**

En esta fase es frecuente que la neoplasia haya atravesado la pared del colon o del recto, e incluso afectar a los tejidos adyacentes, pero no se han diseminado a los nódulos linfáticos.

La única forma de tratamiento de cirugía es la extirpación de la parte del colon que contiene cáncer (colectomía parcial) y los nódulos linfáticos regionales. Sin embargo, en casos de elevado riesgo de recurrencia, se puede valorar la administración de quimioterapia adyuvante. En este caso, las opciones principales incluyen 5-Fluoruracilo (5-FU), leucovorina, capecitabina o oxaliplatino. No obstante, también pueden utilizarse otras combinaciones según el caso [12,17].

## **Tratamiento del estadio III**

El CCR en estadio III se ha diseminado a los ganglios linfáticos vecinos, pero todavía no se han propagado a otras partes del cuerpo. El tratamiento suele consistir en una intervención quirúrgica para extirpar el tumor y los ganglios linfáticos circundantes seguida de quimioterapia adyuvante. La radioterapia se puede combinar con quimioterapia antes o después de la cirugía [18].

## **Tratamiento del estadio IV**

El CCR en estadio IV el CCR se ha diseminado hacia tejidos y órganos distantes. Con más frecuencia, se propaga al hígado, aunque también se puede extenderse a otras partes del cuerpo, tales como los pulmones, el cerebro, el peritoneo o los ganglios linfáticos distantes.

El plan de tratamiento en esta fase debe individualizarse según el caso y la extensión del tumor. Frecuentemente requiere en un abordaje multidisciplinar con una combinación de cirugía, radioterapia, quimioterapia, e inmunoterapia para frenar la propagación de la enfermedad, disminuir temporalmente el tamaño del cáncer y mejorar la supervivencia. En esta fase los cuidados

paliativos constituyen un elemento fundamental para el alivio de los síntomas y los efectos secundarios. [19].

En esta fase la cirugía no va encaminada a la curación de la enfermedad y suele tener una indicación paliativa, generalmente aliviar la obstrucción del colon u otros problemas asociados al cáncer. Sin embargo, en la actualidad mediante combinaciones de quimioterapia e inmunoterapia y cirugía de las metástasis pulmonares y hepáticas se consiguen largos periodos de remisión de la enfermedad y más supervivencia [18].

## **1.9 Seguimiento**

El seguimiento del CCR intervenido es fundamental para mejorar la supervivencia a largo plazo. El objetivo más importante de seguimiento es la detección precoz de la recidiva del cáncer, de modo que pueda realizarse un tratamiento con intención curativa o que permita mantener una larga supervivencia. El seguimiento en los cinco primeros años después del tratamiento es especialmente importante, ya que la mayoría de las recidivas ocurrirán dentro de los 2 años posteriores a la cirugía y el 90% a los 5 años [20,21].

El seguimiento suele incluir exámenes físicos periódicos y exploraciones de imagen (sobre todo TAC) y analítica (hemograma y marcadores tumorales). El seguimiento estrecho está sobre todo indicado para los estadios II o III [21]. No está bien definido qué pruebas deben realizarse a las personas con CCR en estadio I, debido a la poca probabilidad de recurrencia en este estadio.

Además de los exámenes físicos regulares cada tres a seis meses, se recomiendan las siguientes pruebas para monitorizar la recurrencia del CCR:

**Antígeno carcinoembrionario (CEA):** La sensibilidad de CEA depende del valor de corte utilizado para un resultado positivo de la prueba y el sitio de la recurrencia [22]. Un valor de CEA superior a 5 ng/ml tiene un valor predictivo positivo de 70% a 80% para la enfermedad recurrente [22-24]. Desafortunadamente, hasta el 30% de los cánceres colorrectales primarios y sus recurrencias no producen CEA, en particular los tumores de poco diferenciados, lo que conduce a resultados falsos negativos [25-27]. Se han descrito tasas de falsos positivos de elevación del CEA del 7% al 16% y tasas de falsos negativos de ~ 40% [28]. En una revisión retrospectiva, el 49% de los pacientes tuvieron elevaciones falsas de CEA al menos una vez en el seguimiento y el 93% de estos tuvieron valores entre 5 y 10 ng/ml, y ninguna elevación confirmada superior a 35 ng/ml fue un falso positivo [29]. En caso de elevación del CEA se debe realizar una segunda prueba que confirme la elevación antes de proceder a exploraciones en búsqueda de la posible recidiva [26,30].

**Tomografía computarizada (TC):** El hígado y el pulmón son los sitios más comunes de recurrencia del CCR metastásico, estas metástasis también son susceptibles de resección quirúrgica. Se recomienda realizar una TC de abdomen y de tórax una vez al año durante los tres primeros años [20]. Si se estima que hay un alto riesgo de recurrencia, se puede intensificar este seguimiento mediante una TC cada 6 a 12 meses durante los primeros 3 años. La TC permite explorar la región pélvica en el caso del cáncer de recto para la detección de recidiva a este nivel. Figueredo, Renehan y Jeffery encontraron en un metaanálisis que la mejora significativa en la supervivencia se asoció con una vigilancia intensiva mediante exploraciones que incluían estudios de imagen del hígado [31-33]. En otro estudio se detectó que la recurrencia asintomática mediante TC se asoció a una mayor probabilidad de resección curativa y supervivencia a largo plazo [34]. En los protocolos de vigilancia que

combinan la realización de TC y CEA se obtienen las mejores tasas de supervivencia [20].

**Endoscopia:** La colonoscopia o rectosigmoidoscopia durante el seguimiento se realiza con dos objetivos: (a) detectar tumores metacrónicos y (b) detectar recurrencias anastomóticas. En general, se acepta que se debe realizar una colonoscopia completa en todos los pacientes con cáncer colorrectal antes de la resección quirúrgica, para identificar tumores sincrónicos y extirpar pólipos adenomatosos. La evaluación del colon debe realizarse en los 6 meses siguientes a la cirugía, si existen factores que impiden la visualización completa del colon antes de la intervención [26,30,35].

El 3% de los pacientes desarrollaron tumores metacrónicos dentro de los 5 años posteriores a la cirugía y el 50% de ellos se desarrollaron dentro de 1 año. Este grupo puede representar en realidad tumores sincrónicos que se pasaron por alto antes de la cirugía [20]. Por lo tanto, la mayoría de los grupos de expertos como ASCO y NCCN recomiendan la colonoscopia dentro del primer año tras la cirugía.

Shoemaker et al [36]. concluyeron que el protocolo de seguimiento estándar (El seguimiento estándar consistió en pruebas de hemograma completo, función hepática, CEA y sangre oculta en heces cada 3 meses durante 2 años y luego de 6 meses a 5 años. La colonoscopia y la TC se realizaron solo si se detectaron anomalías de los análisis de sangre) era tan bueno como el protocolo de seguimiento intensivo (El protocolo de seguimiento intensivo además incluía una TC, una radiografía de tórax y una colonoscopia anuales) para prevenir la muerte relacionada con el cáncer y que la colonoscopia debería realizarse a los 5 años de la cirugía.

La realización de una rectosigmoidoscopia es más adecuada para pacientes con cánceres de recto que se han sometido a una resección anterior baja y no

han recibido radioterapia pélvica [37]. Además, es más barato, con menor complejidad técnica y con mejor tolerancia en comparación con la colonoscopia. Sin embargo, existe discrepancia en este aspecto entre los grupos de expertos. La ASCO recomienda la rectosigmoidoscopia mientras que la NCCN y la ESMO abogan a favor de la colonoscopia completa. Su utilidad es máxima en pacientes que no han recibido radioterapia pélvica ya que son más susceptibles a presentar recidivas locales [38].

En cuanto a las pruebas complementarias realizadas para detectar la recidiva local (dentro de los 5 cm de la sutura), el hemograma o el análisis de sangre oculta en heces no resultan eficaces dado que frecuentemente presentan un crecimiento extraluminal, sólo un 12% presentan afectación de la mucosa intestinal, por lo que resulta inadecuada su realización de manera habitual [26,39-42]. Se han publicado y respaldado por sociedades científicas varias recomendaciones sobre la vigilancia tras la resección del CCR. Los más recientes se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Resumen de las recomendaciones de vigilancia postoperatoria del cáncer colorrectal de diferentes sociedades profesionales

Organización	Examen físico	CEA	TC	Endoscopia
<b>ASCO [43] 2013 (Estadio II-III)</b>	cada 3 a 6 meses durante 5 años.	cada 3 a 6 meses durante 5 años.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudios de TC en el abdomen y el pecho cada año durante 3-5 años.</li> <li>• Para los pacientes con cáncer rectal, una TC pélvica cada año durante 3-5 años.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colonoscopia un año después de la cirugía, si es negativo, cada 5 años.</li> <li>• Rectosigmoidoscopia cada 6 meses para pacientes con cáncer rectal que no recibieron</li> </ul>



				radioterapia en la pelvis.
<b>ESMO [28] 2013 colon (Estadio I, II, III)</b>	cada 3 a 6 meses durante 3 años, luego cada 6-12 meses durante 2 años.	cada 3 a 6 meses durante 3 años, luego cada 6-12 meses durante 2 años.	Estudios de TC en el abdomen y el pecho cada 6 a 12 meses. Se puede utilizar una ecografía transabdominal en lugar de una TC de abdomen.	Colonoscopia un año después de la cirugía, si es negativo, cada 3-5 años.
<b>ESMO [44] 2013 recto (Estadio II, III)</b>	Cada 6 meses durante 2 años.	Cada 6 meses durante 3 años.	Al menos 2 estudios de TC de tórax / abdomen / pelvis en los primeros 3 años.	Colonoscopia cada 5 años hasta los 75 años.
<b>NCCN [45] 2018 (Estadio II, III, IV)</b>	cada 3 a 6 meses durante 3 años, luego cada 6 meses durante 3 años.	Cada 3 a 6 meses durante 2 años para la enfermedad $\geq$ T2, luego cada 6 meses durante 3 años (hasta 5 años si se reseca la metástasis).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• para cáncer de colon: TC de tórax / abdomen / pelvis cada 6-12 meses hasta 5 años;</li> <li>• Para el cáncer de recto, TC de tórax / abdomen y pelvis cada 3-6 meses durante 2 años, luego cada 6-12 meses hasta 5 años.</li> </ul>	Colonoscopia al 1 año; si es negativo, repita a los 3 años, luego cada 5 años posteriormente. Si se encuentra un adenoma, repita al cabo de 1 año.
<b>USMSTF [46] 2016 (solo para vigilancia endoscópica)</b>				Colonoscopia al 1 año; si es negativo, repita a los 3 años, luego cada 5 años. Para el cáncer de recto, sigmoidoscopia flexible cada 3-6 meses durante los primeros 2 a 3 años después de la cirugía para pacientes con alto riesgo de recurrencia local.

**ASCO:** American society of clinical oncology; **ESMO:** European society for medical oncology;  
**NCCN:** National comprehensive cancer network; **USMSTF:** United States Multi-Society Task Force.

## **2. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA**

El CCR temprano se define como la presencia de células neoplásicas en mucosa o submucosa, independientemente de la presencia o ausencia de metástasis ganglionares [47], su incidencia oscila entre el 0.2% y el 9% de todos los adenomas resecados endoscópicamente y del 9 al 11% de los adenomas resecados quirúrgicamente [48]. Esta variabilidad depende de las distintas poblaciones incluidas en los distintos estudios y de si se incluyen en las series todos los pólipos extirpados o sólo los de mayor tamaño. Con el mayor uso diagnóstico de la colonoscopia y la implantación de los programas de cribado de cáncer colorrectal de base poblacional, su incidencia ha aumentado hasta el punto de que el 10% de los cánceres colorrectales detectados en un programa de cribado con carcinomas pT1 sobre pólipos [49-51].

La invasión de la submucosa permite la invasión vascular y linfática, por lo que el carcinoma colorrectal con invasión submucosa (T1) puede tener metástasis ganglionares, en este caso, la resección endoscópica no es curativa [52]. Se describe que hasta el 16% de los pacientes con carcinoma pT1 tienen metástasis en los ganglios linfáticos, mientras que en los pacientes con carcinoma colorrectal in situ (pTis) no se detectan metástasis ganglionares [53]. En consecuencia, el carcinoma colorrectal de pTis generalmente se trata mediante resección endoscópica y ésta es curativa.

Las pautas de 2016 de la Sociedad Japonesa para el Cáncer de Colon y Recto (JSCCR) para el CCR pT1 recomiendan la resección quirúrgica adicional después de la resección endoscópica en pacientes con un margen vertical positivo, invasión submucosa de >1000 µm, invasión linfovascular positivo, grado histológico pobremente diferenciado, carcinoma en anillo de sello o carcinoma mucinoso, o budding tumoral de grado 2 ó 3 en el sitio de invasión más profunda [54]. La resección quirúrgica adicional permite la extirpación completa del tumor junto con los nódulos linfáticos regionales potencialmente

afectados. Se diferencia de la cirugía estándar de CCR en que la resección se realiza después de la escisión local del tumor mediante endoscopia. La diseminación de células tumorales puede ocurrir en casos con resección incompleta [55].

La resección endoscópica incompleta o en fragmentos de un adenoma maligno implica la necesidad posterior de cirugía para garantizar la curación por la dificultad de establecer márgenes libres de tumor; pero después de una resección endoscópica completa el manejo posterior de un pólipo maligno es difícil, puesto que aunque ésta resección puede ser curativa, sigue existiendo riesgo de que haya tumor residual en el lugar de la polipectomía, metástasis linfáticas loco regionales o metástasis a distancia, con una incidencia variable en los diferentes estudios [56-58].

La evidencia en la que se sustenta el manejo de estas lesiones es pobre, se basa en revisiones de casos en la mayoría de las veces de pacientes sintomáticos. La literatura disponible carece de ensayos clínicos por motivos éticos evidentes y la mayor evidencia se extrae de estudios amplios de cohortes de población bien seleccionada, pero los criterios de selección de los diferentes estudios disponibles hasta la fecha son muy heterogéneos.

La resección endoscópica de un pólipo con carcinoma invasor implica la necesidad de establecer si este tratamiento endoscópico por sí solo es adecuado o por el contrario el paciente requerirá una resección quirúrgica oncológica posterior, siempre teniendo en cuenta la morbimortalidad quirúrgica para cada paciente.

En general las opciones son seguimiento sin cirugía cuando se considera que el riesgo de enfermedad residual es bajo por las características de la lesión, y cirugía mayor oncológica para aquellos con lesiones que se consideran de alto riesgo. Para guiar las opciones de tratamiento, es necesario identificar los

factores de riesgo asociados con la recurrencia del cáncer y la LNM. De acuerdo con las directrices de la Sociedad Japonesa para el Cáncer de Colon y Recto (JSCCR) [59], se requiere cirugía adicional con disección de ganglios linfáticos sólo para pacientes que presentan uno o más criterios histológicos adversos [60]; De acuerdo con estos criterios, los pólipos malignos se clasifican en 2 categorías: 1) alto riesgo de metástasis de LN (mala diferenciación, invasión vascular o linfática, márgenes de escisión afectados, presencia de budding tumoral, profundidad de invasión tumoral > 1000 µm) [61-65]; 2) bajo riesgo de metástasis de ganglios linfáticos (ausencia de cualquiera de los factores antes mencionados). Sin embargo, hay casos en los que, a pesar de que no existen riesgos potenciales de metástasis de ganglios linfáticos, se realiza una cirugía adicional, así como casos de alto riesgo de metástasis de ganglios linfáticos que no se tratan mediante resección quirúrgica adicional [14].

El proceso de toma de decisiones es con frecuencia difícil de realizar y además hay que considerar las comorbilidades, edad del paciente que condicionan el riesgo quirúrgico, la elección informada del paciente y también la localización de la lesión que también puede condicionar el futuro manejo del paciente [48,66,67]. Aunque la cirugía permite un estadiaje correcto y un tratamiento local y de la posible afectación linfonodal, además de tener una importante morbimortalidad asociada, no evita el riesgo de una evolución desfavorable en la totalidad de los casos, puesto que hay casos comunicados de diseminación hematógena sin evidencia de tumor residual en las piezas de resección [48,58,68-70].

Por otro lado, el riesgo de carcinoma residual después del tratamiento del CCR temprano varía ampliamente según los estudios, oscilando entre el 0% al 2.3% después de la resección endoscópica para los cánceres pT1 de bajo riesgo, del 4.4% al 20% después de la resección endoscópica para el cáncer pT1 de alto riesgo y del 1.4% – 5.6% después de la resección quirúrgica del cáncer

pT1 de alto riesgo [71-77].

Los criterios histológicos han variado a lo largo del tiempo y dependiendo de los autores, pero los más importantes incluyen: la afectación del margen de resección endoscópica, el grado de diferenciación y la invasión tumoral de los vasos venosos y linfáticos de la submucosa. Más recientemente han cobrado importancia en las series publicadas el nivel de invasión tumoral en el pólipo y el budding tumoral [78].

## **2.1 Margen de resección**

La importancia de poder asegurar un margen de resección libre de afectación tumoral esta universalmente aceptada. Sin embargo, no existe un acuerdo acerca del mínimo margen libre de enfermedad que debemos exigir para considerar que la resección endoscópica es segura. Es importante poder asegurar una resección completa tanto en profundidad como en los márgenes laterales, la afectación del margen en profundidad implica la necesidad de cirugía mientras que la afectación lateral puede implicar solo la ampliación de la resección local. El correcto estudio de los márgenes de resección está dificultado por el artefacto de la diatermia y por la resección en fragmentos, esta última implica en la mayoría de los casos la indicación de cirugía. No hay consenso en la literatura a cerca de lo que significa un margen libre de enfermedad, para algunos autores implica que el cáncer no contacta la línea de cauterio, para otros el concepto implica que hay afectación en más de un campo de gran aumento, para otros más de un milímetro y para otros dos milímetros libres de afectación tumoral antes de la línea de cauterio. Las guías europeas actuales recomiendan un margen mayor o igual de un milímetro como indicativo de margen libre de afectación. La presencia de cáncer cerca o en el margen de resección aumenta el riesgo de evolución desfavorable con la aparición de recidiva local y de metástasis linfáticas. Se debe informar en el

estudio anatomopatológico del pólipo resecado el estado del margen de resección (positivo o negativo), así como la distancia del tumor al margen en los casos negativos. En general se acepta que el riesgo es menor del 2% cuando el margen de resección es mayor de 1 mm y alcanza el 33% cuando este margen es menor de 1 mm aceptándose que esto implica el mismo riesgo que la afectación de márgenes [78-80]. Los pacientes con márgenes positivos o cercanos a menudo requieren una intervención quirúrgica adicional [80-81].

## **2.2 Invasión linfovascular**

La presencia de células cancerosas dentro de los vasos sanguíneos o linfáticos se conoce como invasión linfovascular. Se considera que los vasos linfáticos juegan un papel crucial en la posibilidad de metástasis en los ganglios linfáticos y su presencia aumenta el riesgo de metástasis [82]. A pesar de que esta definición es simple, su aplicación a la práctica real no lo es, puesto que existen dificultades para determinar la presencia de invasión linfática en un pólipo maligno ya que puede ser difícil diferenciarla de artefactos de fijación y cauterio y además no existen protocolos que determinen el número de secciones que deben ser revisadas o si se precisan técnicas inmunohistoquímicas para estudiarla. Probablemente este es el motivo para que exista una prevalencia de este criterio histológico que varía entre el 3.5 y el 39% de los pólipos malignos [83]. Por tanto, varios autores sugieren que cuando se encuentra invasión linfovascular como único criterio histológico desfavorable sería razonable solicitar revisión de la pieza por un segundo patólogo [84].

En la serie de Muller et al [85], el 17.6% de los pacientes presentaban un tumor con infiltración linfática o venosa y el 83.3% de ellos tenían metástasis linfáticas regionales o desarrollaron una recidiva local. Sin embargo, esta no ha sido la experiencia posterior en otras series como la del hospital de St Mark's y series posteriores. Geraghty, Williams y Talbot realizaron un minucioso análisis de la

invasión linfática en su serie de pólipos con carcinoma invasor [86]. Encontraron invasión linfática en el 37% de sus pacientes, sin embargo, solo uno de los 21 pacientes que tenían invasión linfática como único criterio desfavorable histológico falleció a causa del tumor, el resto tuvo una evolución favorable después de un seguimiento medio de 16 años. La alta frecuencia de invasión linfática encontrada por estos autores se estima que se debe al alto grado de sensibilización de los patólogos y a un entrenamiento especial para la detección de este criterio histológico. Kitajima et al [87], en una amplia serie de pacientes japoneses mostró en un análisis multivariante correlación entre la presencia de invasión linfática en el pólipo maligno y la presencia de metástasis linfáticas en la pieza quirúrgica. En el metaanálisis de Hassan et al [79], mostró un 18% de pacientes con invasión linfovascular, de los cuales el 35% tenía metástasis linfáticas en la pieza. Por otro lado, el 7% de los pacientes sin invasión linfática tumoral en el pólipo tenían metástasis linfáticas.

En base a estos datos la invasión linfovascular se asocia a un incremento del riesgo de metástasis linfáticas en la pieza de pacientes con adenomas malignos, aunque la presencia de invasión linfovascular aislada es un dato histológico inusual en los adenomas con carcinoma invasor. Por tanto, la invasión linfovascular aislada debe considerarse un factor de riesgo intermedio y ante estas limitaciones se debe discutir con el paciente la indicación de una cirugía en base solo a este criterio.

## **2.3 Diferenciación celular**

Respecto a la diferenciación celular, usamos la clasificación de 4 grados establecida por la Organización Mundial de la Salud:

- Grado 1 para el adenocarcinoma bien diferenciado, se define como el que presenta más del 95% de formación de glándulas.



- Grado 2 para adenocarcinoma moderadamente diferenciado con 50-95% de formación de glándulas.
- Grado 3 para el adenocarcinoma poco diferenciado con menos del 50% de formación de glándulas.
- Grado 4 para el carcinoma indiferenciado que carece de formación de glándulas o producción de mucina [88].

Los adenocarcinomas pobremente o mal diferenciados suponen el 5-10% de los casos y se asocian a una significativa mayor incidencia de metástasis a distancia en comparación con los tumores bien diferenciados [84]. La mala diferenciación en un pólipo maligno se asocia además en numerosos estudios con un riesgo elevado de enfermedad residual, se ha descrito hasta un 50% de riesgo de metástasis linfáticas [78,89].

En la serie de Hassan et al [79], el riesgo de metástasis linfáticas en los pacientes intervenidos por tumores mal diferenciados fue del 23% y el riesgo de metástasis a distancia del 10% [79].

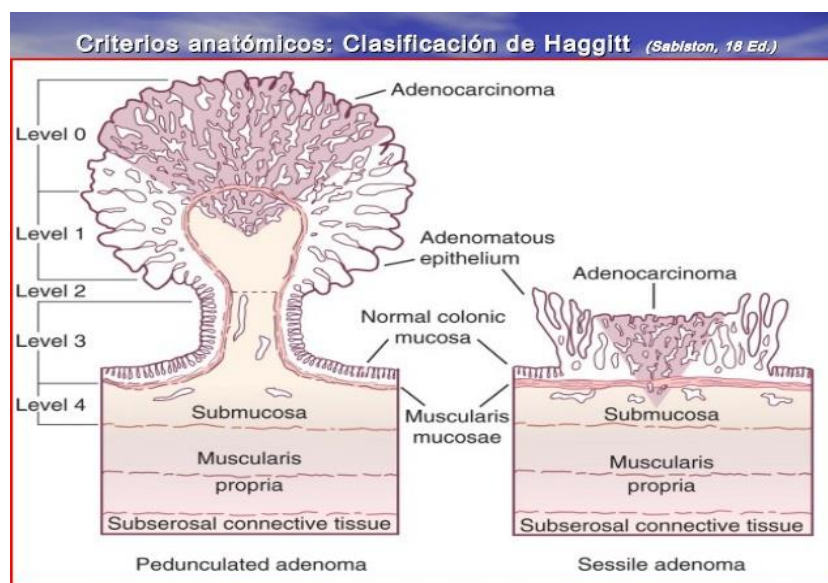
La mala diferenciación tumoral es un criterio histológico desfavorable poco frecuente y que además suele aparecer en combinación con otras características histológicas de mal pronóstico [90].

Las guías clínicas actuales recomiendan la resección quirúrgica del segmento afecto con linfadenectomía en caso de pólipo maligno mal diferenciado, siempre que el paciente sea candidato a cirugía [78].

## **2.4 Nivel de invasión tumoral**

Por otro lado, diferentes autores han relacionado el nivel de invasión tumoral en el pólipo con el riesgo de metástasis linfáticas y a distancia. El primer autor

que sugirió esta correlación fue Haggitt en 1984 [91]. Haggitt estableció 4 niveles de invasión (Figura 7): el nivel I implicaba la invasión tumoral afectando solo a la submucosa de la cabeza del pólipo; el nivel II implicaba que la invasión tumoral alcanzaba la submucosa del cuello del pólipo; el nivel III implicaba la invasión de la submucosa del tallo y el nivel IV implicaba la afectación de la submucosa de la pared del colon. Esta clasificación consideraba a todos los pólipos sésiles malignos como un nivel IV de invasión.



NIVEL	Carcinoma "In Situ"
Nivel 0	Carcinoma "In Situ"
Nivel 1	Invasión de la "Muscularis Mucosae" a través de la Submucosa en la cabeza del pólipo
Nivel 2	Invasión de la base de la cabeza.
Nivel 3	Invasión del tallo.
Nivel 4	Invasión de la submucosa en la pared del colon por debajo del tallo

*Para los pólipos sésiles "son clasificados en NIVEL 4, cuando el carcinoma se extiende más allá de la MUSCULARIS MUCOSAE.*

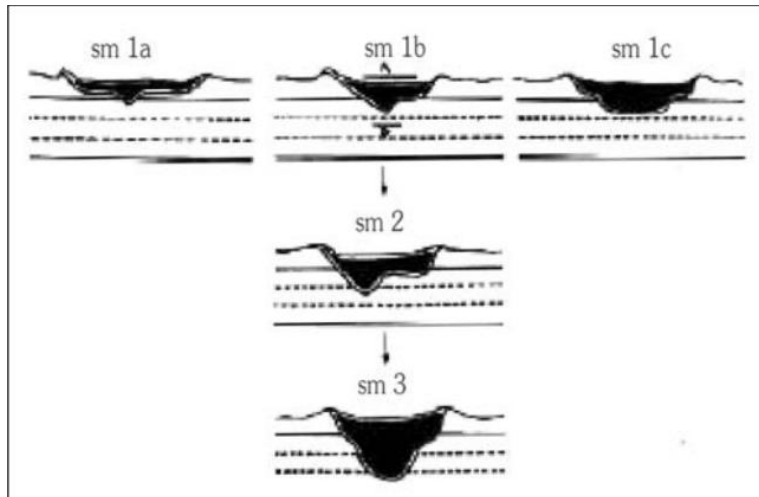
Figura 7. Grado de invasión en lesiones polipoideas según Haggitt.

Tanto en la serie de Haggitt como en series posteriores, los niveles I-III de invasión, tenían riesgo muy bajo de metástasis linfáticas y todos los pacientes con metástasis linfáticas tenían un nivel IV de invasión [84]. Se asumía por tanto que la presencia de un nivel de invasión IV de Haggitt implicaba una indicación quirúrgica y que en caso de que el tumor estuviese localizado en la cabeza del pólipo debía recomendarse un manejo conservador. Sin embargo, la incidencia de metástasis ganglionares y la tasa de recurrencia fueron del 6.2% y el 0.8%, respectivamente, mientras que el 38% de las lesiones de invasión peduncular fueron positivas a la invasión linfovascular [92].

Todos estos estudios tienen el problema de que incluyen a pacientes con pólipos resecados endoscópicamente y pacientes con pólipos remitidos directamente a cirugía, lo cual supone un sesgo de selección ya que con frecuencia los pólipos remitidos a cirugía son de mayor tamaño y además las piezas que se obtienen para estudio histológico son diferentes a las obtenidas mediante polipectomía endoscópica. Kyzer et al. intentaron aplicar los niveles de invasión de Haggitt a una serie de pólipos malignos resecados endoscópicamente y encontraron que en el 14% de los pólipos pediculados no podía determinarse el nivel de invasión por problemas de orientación de los cortes histológicos [93]. Otros autores refieren las limitaciones de los niveles de invasión de Haggitt en las piezas de polipectomía puesto que además del problema de orientación de los cortes, en la mayoría de los casos el pedículo no está incluido en su totalidad en la pieza y muchas veces el pólipo es seccionado por el cuello y además casi nunca hay disponible submucosa de la pared en un pólipo pediculado lo cual impediría diferenciar en muchas ocasiones entre nivel II y nivel III y entre nivel III y nivel IV [78]. Además, Haggitt consideraba que todos los pólipos malignos sésiles tenían un nivel IV y por tanto indicación de cirugía y numerosas series de pacientes con pólipos malignos constatan que pacientes con pólipos malignos sésiles con criterios histológicos favorables se curan mediante resección endoscópica sin

necesidad de cirugía de rescate, implicando un sobretratamiento en estas lesiones [94,95].

Kikuchi et. al. modificaron la clasificación de Kudo que dividan la invasión submucosa en tres niveles de profundidad clasificados como sm1, sm2 y sm3 según si la invasión afectaba al tercio superior, medio o inferior de la submucosa [96,97] (Figura 8). Kikuchi subdividió la afectación del tercio superior de la submucosa en sm1a, sm1b y sm1c en función de si la extensión superficial de la invasión afectaba a menos de un cuarto de la superficie, entre un cuarto y la mitad y más de la mitad de la superficie de la lesión. A nivel pronóstico, sm1 equivale a un grado 1 de Haggitt, sm2 es comparable a los grados 2 y 3 de Haggitt, mientras que sm3 puede corresponder un grado 4 de Haggitt [52]. Kikuchi et al. correlacionaron el nivel de invasión sm1 con un 0% de riesgo de metástasis linfáticas y el nivel sm3 con un 14.4% de riesgo [97]. Sin embargo, realizar una clasificación adecuada de los niveles de invasión de Kikuchi es complicado ya que los niveles se definen según la distancia del borde de invasión a la muscular y en las resecciones mucosas endoscópicas la muscular no está incluida en la pieza. En las muestras en las que la muscularis mucosa está intacta, la invasión se mide desde el nivel de la muscularis mucosa. Cuando no se pudo identificar la muscularis mucosa, la invasión se puede medir desde la superficie del pólipo [80].



<i>Sm1</i>	Tercio superior de submucosa
<i>Sm1a</i>	Invasión submucosa menor a $\frac{1}{4}$ del espesor del tumor
<i>Sm1b</i>	Invasión submucosa entre $\frac{1}{4}$ y $\frac{1}{2}$ del espesor tumoral
<i>Sm1c</i>	Compromiso horizontal del tercio superior de la submucosa mayor a $\frac{1}{2}$ del espesor tumoral
<i>Sm2</i>	Tercio medio de submucosa
<i>Sm3</i>	Tercio inferior de submucosa

Figura 8. Clasificación de la invasión submucosa en el cáncer colorrectal temprano según Kikuchi

El uso práctico de las clasificaciones de Kikuchi y Haggitt puede resultar difícil en muestras de polipectomía, ya que la muscularis propia no suele estar presente para medir el nivel de invasión. Las directrices europeas para el aseguramiento de la calidad en el diagnóstico del cáncer colorrectal recomiendan utilizar un método más objetivo defendido por Ueno et al. en el que se puede medir la profundidad y el ancho del carcinoma invasivo más allá de la muscularis mucosae [98,99]. En su serie, la profundidad de invasión de  $<2000 \mu\text{m}$  en la submucosa se asoció con compromiso ganglionar en el 5.6% de los casos, en comparación con el compromiso ganglionar del 17.1% donde la invasión submucosa fue  $> 2000 \mu\text{m}$ . Para Kitajima un nivel de invasión menor de 3000 micras para pólipos pediculados y 1000 micras para pólipos sésiles implicaba que no existía riesgo de metástasis linfáticas [87]. La medición en micras del nivel de invasión ha remplazado en la valoración de riesgo a la clasificación de Kikuchi en las últimas series de adenomas malignos

resecados endoscópicamente.

En el caso de los pólipos malignos rectales, la situación es más compleja, ya que la mayoría serán lesiones sésiles y a menudo se realiza una extirpación de espesor total. Una mención especial requiere los adenomas malignos rectales sésiles resecados mediante microcirugía endoscópica transanal. La frecuencia de recurrencia tras estas resecciones varía del 2 al 24% según las series [78]. Hay que tener en cuenta que las lesiones pT1 con criterios histológicos desfavorables tendrán tasas más altas de recurrencia y estos criterios no son tenidos en cuenta en todas las series a pesar de que deben ser valorados para realizar un manejo adecuado de estas lesiones. De hecho, la tasa de recurrencias varía desde un 3-5% cuando las lesiones resecadas son pT1, sm1, bien o moderadamente diferenciadas, menores de 3 cm y sin invasión vascular, y al 10-15% cuando son pT1, sm2/sm3, bien o moderadamente diferenciadas, menores de 3 cm sin invasión vascular [78].

## **2.5 Budding tumoral**

Otro criterio histológico recientemente incorporado a los criterios a valorar en la toma de decisiones acerca del tratamiento óptimo del pólipo maligno resecado endoscópicamente es el budding tumoral. El budding tumoral (BT) se define como la presencia de células tumorales aisladas o pequeños nidos de menos de 5 células tumorales en el borde de avance de la invasión tumoral [100,101]. Varios estudios definen que existe un budding positivo cuando existen 5 o más nidos de células tumorales por cada 20 campos de gran aumento en el borde de invasión [80,102]. La presencia de budding positivo es un criterio histológico desfavorable que se asocia con frecuencia a la presencia de otros criterios histológicos desfavorables y se relaciona con el riesgo de metástasis linfáticas. De acuerdo con el Colegio americano de Patólogos se recomienda informar de este criterio en las piezas de todos los

adenocarcinomas sobre pólipo. La Conferencia de Consenso Internacional sobre BT estableció la guía de valoración y clasificación del BT. De acuerdo con estas guías los nidos de células tumorales deben contarse en cortes en hematoxilina-eosina, la inmunohistoquímica para citoqueratina puede usarse en casos con fondo inflamatorio, pero deben contarse finalmente en hematoxilina-eosina [103]. El budding se valora en una zona seleccionada (hot spot) que debe ser un campo de 0.785 mm<sup>2</sup> (típicamente con un objetivo de 20 aumentos); deben valorarse al menos 10 campos con un objetivo de 10 aumentos para identificar dicha zona. El sistema de gradación propuesto es:

- Budding 1 (bajo): de 0 a 4 nidos celulares.
- Budding 2 (intermedio): de 5 a 9 nidos celulares.
- Budding 3 (alto): más de 10 nidos de células tumorales.

Usando este sistema de clasificación los grados de budding intermedio y alto se asocian a un mayor riesgo de recurrencia y mortalidad. En el cáncer colorrectal pT1 resecado endoscópicamente, el BT se asocia con un riesgo aumentado de metástasis ganglionares. Por lo tanto, los pacientes con budding pueden beneficiarse de la escisión quirúrgica. También el BT evaluada en biopsias preoperatorias podría ayudar a seleccionar pacientes que pueden calificar para la terapia neoadyuvante y potencialmente podría predecir la regresión del tumor [100]. En los carcinomas mucinosos y en anillo de sello y en los carcinomas medulares y micro papilares debe tenerse un cuidado especial en la evaluación del budding dada la existencia de fenómenos histológicos que pueden condicionar una evaluación incorrecta [84]. En los casos en los que no se pueda realizar un recuento del BT exacto, el recuento y el grado del BT se deben informar como "no se puede evaluar" con una nota que explique el motivo. Además, no se debe informar el BT en las resecciones de cáncer de recto después de la terapia neoadyuvante, ya que no hay datos suficientes sobre su importancia pronóstica [100].

Todos estos criterios de riesgo deberían ser estudiados ante el diagnóstico histológico de un pólipo con carcinoma invasor, ya que en un mismo pólipo pueden coincidir al mismo tiempo varios criterios desfavorables y es importante determinar el riesgo acumulativo de enfermedad residual postpolipectomía que esto implica. En el estudio de Hassan et al [79]. los autores utilizaban la combinación de factores de riesgo para clasificar a los pólipos malignos en bajo riesgo, si no presentaban ningún criterio histológico de riesgo y alto riesgo si presentaban al menos uno de los criterios histológicos de riesgo. Varios estudios se informaron que las tasas de recidiva local y/o metastásica después de la resección endoscópica eran muy bajas (0-2.3%) en ausencia de factores de riesgo de LNM [96-98,104]. Así mismo la guía británica propone una clasificación de riesgo en muy bajo, bajo, moderado, alto y muy alto en función de la combinación de factores de riesgo existentes en el pólipo [78]. Estas clasificaciones de riesgo son fundamentales para poder tomar la decisión de considerar la polipectomía endoscópica como un tratamiento suficiente o por el contrario indicar una resección quirúrgica con criterios oncológicos del segmento donde asentaba el pólipo. Las guías europeas recomiendan cirugía adicional en pacientes con lesiones de alto riesgo y manejo conservador en lesiones de bajo riesgo. Sin embargo, dichas recomendaciones se basan en evidencia débil dejando una incertidumbre residual sobre el mejor tratamiento de estas lesiones. Además, la implementación de dichas guías de práctica clínica no está clara y es esperable mucha variabilidad.

Por otro lado, a pesar de la indicación de cirugía oncológica basada en la presencia de criterios histológicos de riesgo, sabemos que solo en 15-30% de los pacientes intervenidos tendrán enfermedad residual y un porcentaje menor tiene metástasis en los ganglios linfáticos [105]. Esto implica que el 70% de los pacientes independientemente de su evolución posterior no se benefician de someterse a la cirugía, lo que supone un sobretratamiento en muchos de los pacientes, además de los riesgos asociados a una resección quirúrgica.



Uno de los objetivos de investigaciones futuras es determinar nuevos criterios histológicos o nuevos biomarcadores que nos permitan hacer una mejor discriminación de las indicaciones quirúrgicas.

Siguen existiendo muchas lagunas de conocimiento en este tema derivadas en parte de la heterogeneidad en los criterios de selección de las lesiones en las diferentes series, la heterogeneidad en los criterios histológicos utilizados para establecer el riesgo y el número limitado de pacientes incluidos en los distintos estudios, hasta el punto que a día de hoy la mejor evidencia disponible a pesar de los sesgos de selección y el carácter retrospectivo del estudio procede de los datos del metaanálisis de Hassan publicado en 2005. Por tanto, son necesarios más estudios multicéntricos prospectivos con criterios de inclusión homogéneos y valoración experta de los distintos criterios histológicos de riesgo para establecer la validez de estos para determinar la polipectomía como tratamiento curativo con seguridad; tanto de cada uno de ellos de forma individual como de distintas combinaciones de criterios.

El propósito de este estudio es valorar en nuestro medio el manejo clínico y el seguimiento actual de estas lesiones, la calidad de los informes histológicos e identificar los factores principales que determinan la toma de decisiones sobre el tratamiento a realizar.

### **3. HIPÓTESIS**

El estadio T1 suele ser un estadio temprano del CCR con un buen pronóstico, pero el pronóstico empeora de manera sensible en caso de presencia de metástasis en los ganglios linfáticos. Para guiar la estrategia de tratamiento, es necesario identificar los factores de riesgo asociados a la recidiva del cáncer y a la presencia de LNM.

Se trata principalmente de factores patológicos analizados en la pieza de resección endoscópica como: mala diferenciación, invasión vascular o linfática, impacto en los márgenes de resección, presencia de budding tumorales y profundidad de la invasión tumoral.

El conocimiento de estos factores predictores de presencia de LNM y su ponderación sobre el riesgo de LNM, permitirá optimizar las decisiones de tratamiento tras la resección endoscópica, resección quirúrgica del segmento colónico o seguimiento endoscópico. La finalidad es evitar tratamiento insuficientes o excesivos.

## **4. OBJETIVOS**

## **4.1 metaanálisis**

1. Realizar una revisión bibliográfica sistémica y un meta-análisis para determinar los factores histológicos descritos que podrían predecir la presencia de metástasis ganglionares en el cáncer colorrectal temprano.

2. Determinar en este meta-análisis la precisión diagnóstica de factores clínico-patológicos en la predicción de metástasis ganglionares del CCR en estadio pT1, y establecer la necesidad de completar con cirugía a resección endoscópica.

## **4.2 Análisis de cohorte de pacientes del Hospital Virgen del Rocío**

1. Investigar las características y el valor pronóstico de la metástasis en los ganglios linfáticos en pacientes con CCR en estadio pT1 diagnosticados en nuestro hospital.

2. Establecer la validez de las distintas combinaciones de factores de riesgo de mal pronóstico establecidas en la literatura (mediante la combinación de los resultados del meta-análisis), para determinar la probabilidad de evolución desfavorable de los pacientes con adenomas malignos en estadio pT1, y así establecer la necesidad de completar con cirugía la resección endoscópica.

3. Identificar los factores de riesgo asociados a la supervivencia a largo plazo de los pacientes con CCR en estadio pT1.



## **5. METODOLOGÍA**

## **5.1 Meta-análisis de factores de riesgo anatomopatológico de presencia de metástasis linfática**

### **5.1.1 Estrategia de búsqueda de literatura**

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva utilizando la base de datos MEDLINE (utilizando PubMed como motor de búsqueda), EMBASE y las bases de datos Cochrane hasta el 31 de marzo de 2022 mediante una estrategia de búsqueda que combinó términos de encabezado de búsqueda médica (Mesh), incluidos “Colorectal Neoplasms” or “Colorectal Cancers” or “Colorectal Carcinomas” or “Colorectal Tumors” and “submucosal invasive” or “T1” and “Lymph Node metastasis” or “LNM” and “Pathological risk factors” or “histopathological risk factors”. Se realizó una búsqueda manual utilizando las referencias enumeradas en los artículos originales y los artículos de revisión recuperados. Solo se incluyeron estudios publicados escritos en inglés.

### **5.1.2 Los criterios de inclusión y exclusión**

Los estudios cumplieron con los criterios de inclusión:

- ① Los estudios se incluyeron si presentaban la asociación entre la LNM y factores de riesgo específicos en pacientes con cáncer colorrectal temprano que se sometieron a resección endoscópica, cirugías radicales o una combinación de ambas.
- ② El porcentaje o número de pacientes con afectación de ganglios linfáticos se informó por separado.
- ③ En caso de superposición de datos por duplicación de publicaciones, solo se incluyó el artículo con mayor tamaño de muestra. Se excluyeron los estudios si se trataba:

- Series duplicadas de pacientes.



- Meta-análisis, revisión.
- Datos sobre casos pT1 no informados por separado.
- Estudios de carcinomas colorrectales avanzados.

### **5.1.3 Extracción de datos y evaluación de calidad**

Los datos fueron extraídos y analizados por dos investigadores. De cada estudio se extrajo la siguiente información: primer autor, año de publicación, diseño del estudio, número de pacientes con afectación ganglionar, sexo, edad, ubicación del tumor, tamaño del tumor, tipo de tumor, estado del margen de resección, invasión linfática, invasión venosa, invasión linfovascular, grado de diferenciación, profundidad de la invasión submucosa y budding tumoral. La discrepancia entre ambos autores en cualquier punto de análisis fue mediada por un 3er revisor. La calidad de los estudios no aleatorios se evaluó mediante la escala de Newcastle-Ottawa (NOS), investigando el método de selección de pacientes, la comparabilidad de los grupos de estudio y la evaluación de los resultados. Los estudios que obtuvieron siete o más estrellas de un máximo de nueve se consideraron de mayor calidad [106].

### **5.1.4 Determinación de la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos**

Con el fin de determinar la exactitud diagnóstica (también conocida como valor predictivo o validez predictiva) de una prueba de cribado, es importante comprobar primero si los resultados producidos por la prueba de cribado se corresponden con un estándar de referencia (a menudo denominado estándar de oro) para lo que se considera la misma condición objetivo [107]. El estándar de referencia, también conocido como estándar de oro, en definitiva,

corresponde a la manera mejor disponible y ampliamente aceptada de determinar la presencia o ausencia de una enfermedad. El término exactitud se refiere precisamente a la concordancia entre los resultados de una prueba diagnóstica y el estándar de referencia [108]. Los análisis suelen caracterizarse de la forma que se muestra en la table 4.

Table 4. Tabla de pruebas diagnósticas y posibles resultados.

Estado respecto a la enfermedad según el estándar de referencia			
Resultado de estudio	Enfermo	No enfermo	Total
<b>Positivo</b>	Verdadero positivo (VP)	Falso positivo (FP)	Total de positivos (VP+FP)
<b>Negativo</b>	Falso negativo (FN)	Verdadero negativo (VN)	Total de negativos (FN+VN)
<b>Total</b>	Enfermos (VP+FN)	No enfermos (FP+VN)	Población en estudio (VP+FN+FP+VN)

Estos términos se definen como:

- Verdadero positivo (VP): el paciente tiene la enfermedad y sale positivo en la prueba
- Falso positivo (FP): el paciente no tiene la enfermedad, pero el resultado del test es positivo
- Verdadero negativo (VN): el paciente no tiene la enfermedad y el test es negativo
- Falso negativo (FN): el paciente tiene la enfermedad, pero el resultado del test es negativo.

La sensibilidad y la especificidad son medidas de la capacidad de una prueba para identificar correctamente a una persona como portadora o no de una enfermedad. La sensibilidad se refiere a la capacidad de una prueba para

designar como positivo a un individuo con una enfermedad. Una prueba de alta sensibilidad indica que se dan pocos resultados falsos negativos y, por tanto, se pasan por alto menos casos de enfermedad. La especificidad de una prueba es la capacidad de asignar un negativo a un individuo que no tiene una enfermedad. Una prueba muy específica significa que hay pocos resultados falsos positivos. Puede que no sea factible utilizar una prueba con baja especificidad para el cribado, ya que muchas personas que no tienen la enfermedad darán un resultado positivo y podrían recibir procedimientos de diagnóstico innecesarios [109,110]. La tabla 5 muestra estas definiciones y fórmulas.

Tabla 5. Definición y cálculo de la exactitud diagnóstica de las variables experimentales.

Parámetro	Definición	Fórmula
Sensibilidad	Proporción de pacientes con la enfermedad que tendrán test positivo.	Sensibilidad = Verdaderos positivos / Total de enfermos = $VP / (VP + FN)$
Especificidad	Proporción de pacientes sin la enfermedad que tendrán test negativo.	Especificidad = Verdaderos negativos / Total de no enfermos = $VN / (VN + FP)$
Valor predictivo positivo (VPP)	Probabilidad de que un individuo con prueba positiva tenga la enfermedad.	VPP = Verdaderos positivos/ Total de positivo = $VP / (VP+FP)$
Valor predictivo negativo (VPN)	Probabilidad de que un individuo con prueba negativa no tenga la enfermedad.	VPN = Verdaderos negativos / Total de negativos = $VN / (VN+FN)$

La probabilidad de padecer la enfermedad, dados los resultados de una prueba, se denomina valor predictivo de la prueba. El valor predictivo positivo es la probabilidad de que un paciente con un resultado positivo (anormal) tenga realmente la enfermedad. El valor predictivo negativo es la probabilidad de que

una persona con un resultado negativo (normal) de la prueba esté realmente libre de la enfermedad.

El valor predictivo viene determinado por la sensibilidad y la especificidad de la prueba. Cuanto más sensible sea una prueba, menos probable será que un individuo con un resultado negativo tenga la enfermedad y, por tanto, mayor será el valor predictivo negativo. Cuanto más específica sea la prueba, menos probable será que un individuo con una prueba positiva esté libre de la enfermedad y mayor será el valor predictivo positivo [109-111].

En este estudio se definió el alto riesgo de metástasis de LN con LNM positivo como VP, alto riesgo de metástasis de LN con LNM negativo como FP, bajo riesgo de metástasis de LN con LNM positivo como FN, bajo riesgo de metástasis de LN con LNM negativo como VN.

- Alto riesgo + LNM (+) = VP
- Alto riesgo + LNM (-) = FP
- Bajo riesgo + LNM (+) = FN
- Bajo riesgo + LNM (-) = VN

1) alto riesgo de metástasis de LN: poca diferenciación, invasión vascular o linfática, márgenes de escisión afectados, presencia de budding tumoral, invasión tumoral profunda);

2) bajo riesgo de metástasis de ganglios linfáticos: ausencia de cualquiera de los factores antes mencionados.

### **5.1.5 Análisis estadístico**

Realizamos una evaluación pronóstica basada en el valor del odds ratio (OR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Utilizamos un modelo de efectos fijos y realizamos un análisis de sensibilidad para evaluar la estabilidad de los

resultados. La heterogeneidad entre los estudios se evalúa mediante el estadístico  $I^2$ , con  $P \leq 0.05$  y valores  $\geq 50\%$  que indican una heterogeneidad significativa [112]. Si se observaba heterogeneidad, se realizaban meta-regresiones univariadas o análisis de subgrupos para explorar las diferentes razones de la heterogeneidad. Luego se realizaron análisis de sensibilidad para determinar si hubo una influencia indebida de un solo estudio en los resultados del estudio combinado [113].

Se utilizó la prueba de Egger para evaluar cualquier sesgo de publicación, y el sesgo de publicación significativo se definió como  $P < 0.05$ . Se utilizó el método de podar y completar para estimar el efecto del sesgo de publicación en la interpretación de los resultados.

Se trazó la curva de resumen de las características operativas del receptor (SROC) y se calculó el área bajo la curva (AUC), con el valor de diagnóstico reflejado por el nivel del AUC.  $0.50 < AUC \leq 0.70$ , lo que indica un valor de diagnóstico bajo;  $0.70 < AUC \leq 0.90$  que indica un valor de diagnóstico moderado;  $0.90 < AUC$  que indica un alto valor de diagnóstico. Todos los análisis estadísticos se realizaron con Stata versión 15 (Stata Corp, College Station, Texas, USA) y RevMan 5.4 (The Cochrane Collaboration, Oxford, UK).

## **5.2 Estudio clínico de los factores de riesgos en la predicción de LNM del cáncer colorrectal en estadio pT1 en cohorte de pacientes**

### **5.2.1 Pacientes**

Se han considerado elegibles todos los pacientes con CCR pT1 tratados en el Hospital Virgen del Rocío, España, que fueron sometidos a resección endoscópica o quirúrgica desde enero de 2005 hasta enero de 2022, con una evaluación patológica correcta y un seguimiento clínico protocolizado con las revisiones clínicas, analíticas y radiológicas pertinentes. Se analizaron de manera retrospectiva un total de 66 pacientes que cumplían estos criterios de manera estricta.

El estudio fue aprobado por la junta de revisión institucional y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los pacientes del estudio para utilizar los datos de sus registros médicos. El estudio se realizó de acuerdo con las directrices éticas de la Declaración de Helsinki.

### **5.2.2 Criterios de Exclusión**

- Pacientes con síndrome de Cáncer colorrectal hereditario diagnosticados (síndrome de Lynch, y poliposis adenomatosa familiar) y enfermedad inflamatoria intestinal.
- Pacientes con patología ypT1 que recibieron tratamiento de quimio radiación preoperatoria.
- Historia de cáncer sea cual sea la localización menos de 5 años antes de la inclusión en el estudio.
- Pacientes con valoración histológica deficiente o sin seguimiento clínico

adecuado.

### 5.2.3 Parámetros histopatológicos

Se revisaron retrospectivamente los parámetros clinicopatológicos, incluyendo la edad, el sexo, la localización del tumor, el tamaño y el estado del LNM, a partir de las historias clínicas. Además de los parámetros convencionales de grado histológico tumoral e invasión linfovascular, se evaluaron la profundidad de la invasión submucosa, el budding tumoral para determinar una potencial correlación con el LNM.

La **ubicación del tumor** se clasificó en 3 grupos: colon derecho (definido como ciego - ángulo esplénico), colon izquierdo (definido como ángulo esplénico - unión rectosigmoidea) y recto.

Un **margen** se definió como positivo cuando se identificaron células malignas dentro de 1 mm del margen de la polipectomía.

La profundidad de la **invasión de la submucosa** (ISM) se evaluó utilizando la clasificación de Kudo como infiltración en el tercio superior (sm1), tercio medio (sm2) o tercio inferior (sm3) de la submucosa en especímenes resecados quirúrgicamente [96]. Para los tumores sésiles y planos resecados endoscópicamente, el punto de corte entre sm1 y sm2 fue de 1000  $\mu\text{m}$  según la clasificación de París, y la invasión de la submucosa  $>2000 \mu\text{m}$  se definió como sm3 [114]. En el caso de los tumores pediculados resecados endoscópicamente, el punto de corte entre sm1 y sm2 fue a nivel del cuello [91], y la invasión submucosa  $>3000 \mu\text{m}$  desde el cuello se definió como sm3. La profundidad de la invasión submucosa  $\geq \text{sm2}$  se definió como invasión submucosa profunda.

La **invasión linfovascular** (ILV) se definió como la presencia de células

tumorales dentro de endotelio linfovascular.

El **grado de diferenciación** (GD) se clasificó según la clasificación de la OMS en adenocarcinoma bien (G1), moderadamente (G2) y poco diferenciado (G3). Los grados 1 y 2 se definieron como grado histológico bajo, y el grado 3 se definió como grado histológico alto.

El **budding tumoral** (BT) es la presencia de células tumorales aisladas o en pequeños grupos situadas en el frente de invasión del tumor que han sido evaluadas como grado 1 (0-4 células tumorales), grado 2 (5-9 células tumorales) o grado 3 (10 o más células tumorales). El grado 2 y el grado 3 se definieron como positivos.

El seguimiento de los pacientes se realizó cada 3 meses durante los 3 primeros años y luego de forma semestral en el 4<sup>o</sup> y 5<sup>o</sup> año, según protocolo establecido en las guías de seguimiento de estos pacientes.

En cada visita de seguimiento se realizó un examen físico completo y la medición de los niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA).

Se realizó revisión endoscópica de la zona de resección a los 3 y 6 meses y colonoscopia completa 1 año después de la resección, y a los 3 años.

Se realizaron TAC abdominales y radiografías de tórax una vez al año. Se usaron los criterios radiológicos y/o la confirmación patológica para determinar la recurrencia de la neoplasia.

#### **5.2.4 Análisis estadístico**

Las variables cuantitativas se expresaron utilizando la media (desviación estándar) y las variables categóricas se expresaron con frecuencias (%). Se utilizaron las pruebas de Chi-cuadrado y exacta de Fisher para comparar las



variables categóricas, y las pruebas t para las variables continuas. Se realizaron análisis de regresión logística univariantes y multivariantes para identificar los factores de riesgo asociados a la LNM. Se definió un valor  $P < 0.05$  como estadísticamente significativo. Se utilizó el análisis de la curva de características operativa del receptor (ROC) para comparar los valores predictivos. Se realizó además un análisis de supervivencia para identificar factores de riesgo asociados a recurrencia. Se utilizaron curvas de Kaplan-Meier para comparar supervivencia libre de enfermedad entre las diferentes variables a estudio. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el IBM® SPSS® Statistics v26.

## **6. RESULTADO**

## 6.1 Meta-análisis de factores de riesgo patológico de metástasis en los ganglios linfáticos

### 6.1.1 Selección e inclusión de estudios

La búsqueda inicial arrojó un total de 763 estudios. A partir de la selección de títulos y resúmenes, se identificaron 52 estudios potencialmente relevantes como elegibles, de los cuales se seleccionaron 34 [87,115-147] artículos completamente publicados que cumplieron con los criterios de inclusión. El diagrama de flujo del proceso de selección de estudios se muestra en la Figura 9.

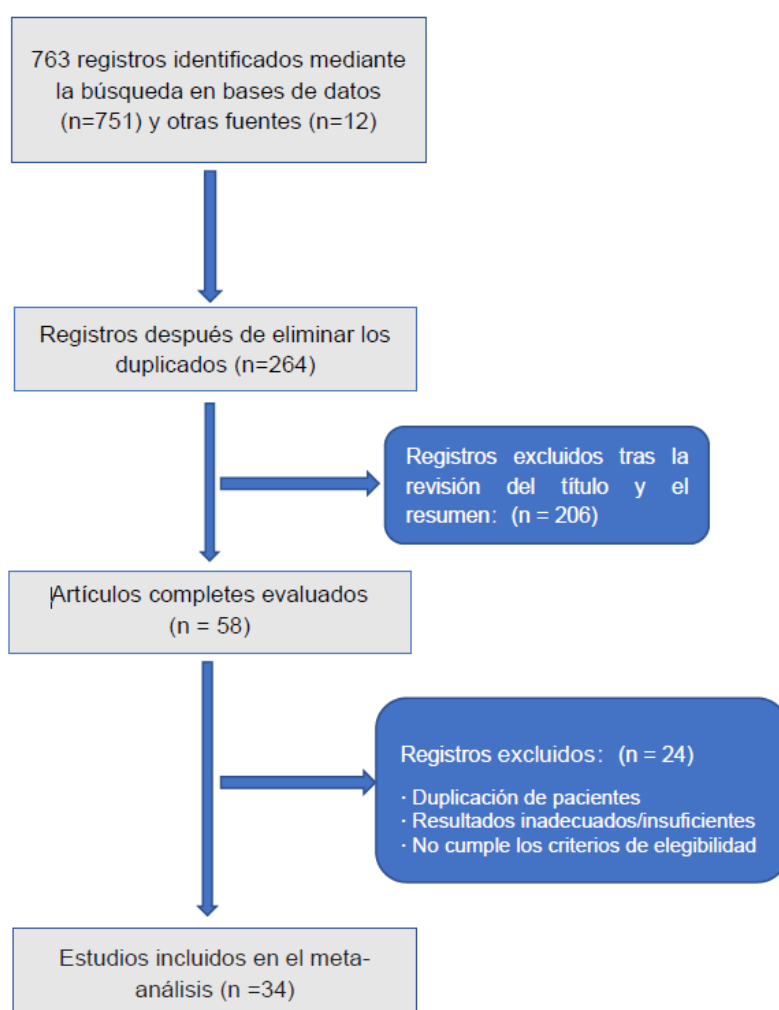


Figura 9. Diagrama de flujo de la selección de artículos.

### 6.1.2 Características elegibles del estudio

El número total de pacientes con tumores pT1 fue de 12417, y entre ellos, 11599 casos mostraron la relación entre la LNM y los factores histopatológicos a través de los resultados de la biopsia, solo estos pacientes fueron incluidos en el metaanálisis. La incidencia de LNM fue del 11.5% (1329/11599). Los predictores independientes de LNM incluyen el sexo, la edad, la localización del tumor, la invasión linfática y vascular, el tipo macroscópico, la profundidad de la invasión submucosa, el budding tumoral y el poco diferenciado. Los factores que se investigaron en al menos tres estudios se incluyen en el metaanálisis. Las características de los estudios incluidos se enumeran en la Tabla 6.

**6.1.3 La escala de Newcastle-Ottawa** es un método para evaluar la calidad de los estudios no aleatorios (incluidos los estudios de casos y controles y de cohortes). La escala da una puntuación con estrellas. Máximo 9 estrellas para:

- Selección: (1) Representatividad de la cohorte de expuestos, (2) Selección de la cohorte de no expuestos, (3) Determinación de la exposición, (4) Demostración de que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio. (máximo 4 estrellas).
- Comparabilidad: Comparabilidad de las cohortes según el diseño o el análisis. (máximo 2 estrellas).
- Resultado: (1) Evaluación de los resultados, (2) ¿El seguimiento fue lo suficientemente largo para que se produzcan los resultados?, (3) Adecuación del seguimiento de las cohortes. (máximo 3 estrellas).

La evaluación del riesgo de sesgo de los estudios observacionales se muestra en la Tabla 7, según la escala Newcastle-Ottawa (NOS) los 34 estudios

incluidos presentaron un mínimo de seis estrellas, considerándose de bajo riesgo de sesgo.

Tabla 6. Las características de los estudios elegibles.

Primer autor (año)	País	Tamaño de muestra	Tipo de terapia	Hombre, n (%)	Edad media/mediana ( $\pm$ SD/rango)	Recto, n (%)	LNM+, n (%)	Factores asociados a la LNM
Akishima (2011)	Japan	111	Cirugía radical	76 (68.5)	68.3 $\pm$ 11.8	50 (45.0)	36 (32.4)	IL
Aytac (2016)	USA	232	Cirugía radical	130 (56.0)	64.7 $\pm$ 12.7	68 (29.3)	24 (10.0)	None
Barresi (2014)	Italy	101	Cirugía radical	59 (58.4)	69.52 $\pm$ 10.76	23 (22.8)	8 (7.9)	ISM, ILV
Butte (2012)	USA	143	Resección endoscópica y/o quirúrgica	70 (49.0)	60.4 $\pm$ 12	0	10 (7.0)	ILV
Caputo (2014)	Italy	48	Cirugía radical	23 (47.9)	71 (40-87)	9 (18.8)	6 (12.5)	GD
Choi DH (2009)	Korea	87	Resección endoscópica y/o quirúrgica	49 (56.3)	58.2 (33-76)	40 (46.0)	6 (6.9)	BT
Choi PW (2008)	Korea	168	Cirugía radical	99 (58.9)	57 (29-78)	96 (57.1)	24 (14.3)	ISM, GD, BT
Debove (2016)	France	91	Resección endoscópica y/o quirúrgica	65 (71.4)	62 $\pm$ 12	91 (100.0)	16 (23.0)	ILV, BT
Egashira (2004)	Japan	140	Cirugía radical	u/k	u/k	u/k	13 (9.0)	ISM, IL, IV,
Ha (2017)	Korea	745	Resección endoscópica y/o quirúrgica	471 (63.2)	61.4 $\pm$ 10.6	267 (35.8)	91 (12.2)	ISM, IV, GD, BT
Ishikawa (2008)	Japan	71	Cirugía radical	48 (67.6)	u/k	27 (38.0)	28 (39.4)	IL, BT
Kitajima (2004)	Japan	865	Cirugía radical	514 (59.4)	63.2 $\pm$ 10.6	350 (40.5)	87 (10.1)	ISM, IL, BT
Kye (2012)	Korea	55	Cirugía radical	34 (61.8)	64.0 $\pm$ 8.9	21 (38.1)	8 (14.5)	BT
Masaki (2000)	Japan	75	Resección endoscópica	43 (57.3)	61 $\pm$ 6	46 (61.3)	6 (8.0)	IL, Borde invasivo

Matsuda (2011)	Japan	384	Resección endoscópica y/o quirúrgica	286 (74.5)	62.7 (29–89)	23 (6.0)	8 (3.5)	ISM
Miyachi (2015)	Japan	653	Resección endoscópica y/o quirúrgica	408 (62.5)	65.1 ± 11.3	190 (29.0)	60 (9.2)	F, ILV, GD, BT
Nakadoi (2012)	Japan	499	Resección endoscópica y/o quirúrgica	u/k	63.0 ± 11.0	118 (23.6)	41(8.2)	ISM, ILV, GD, BT
Nascimbeni (2002)	USA	353	Cirugía radical	204 (57.8)	68 (36-95)	119 (33.7)	46 (13.0)	ISM, ILV, UT
Oishi (2019)	Japan	217	Resección endoscópica y/o quirúrgica	146 (67.3)	66.9 ± 11.0	u/k	20 (9.0)	ISM, IL, IV, BT
Okabe (2004)	Japan	428	Cirugía radical	258 (60.3)	64 (26–89)	176 (41.1)	43 (10.0)	ISM, ILV
Park (2000)	Korea	90	Cirugía radical	45 (50.0)	u/k	u/k	5 (9.3)	ISM, ILV
Samuolis (2018)	Lithuania	40	Resección endoscópica y/o quirúrgica	20 (50.0)	66 (46–78)	12 (30.0)	6 (15.0)	F, ILV, tamaño tumoral
Shimomura (2004)	Japan	171	Cirugía radical	109 (63.7)	61.9 (41-81)	75 (43.9)	18 (10.5)	ISM, IL, BT
Suh JH (2012)	Korea	435	Cirugía radical	287 (66.0)	60.6 ± 10.4	u/k	42 (13)	IVL, GD, BT
Suh JP (2013)	Korea	150	Resección endoscópica y/o quirúrgica	90 (60.0)	62.4 ± 9.2	58 (38.7)	10 (13.3)	ILV, BT
Sun (2017)	China	321	Cirugía radical	172 (53.6)	u/k	170 (53.0)	27 (8.41)	ILV, GD
Tateishi (2010)	Japan	322	Cirugía radical	216 (67.1)	u/k	127 (39.4)	46 (14.3)	IL, GD, BT
Tominaga (2005)	Japan	155	Cirugía radical	103 (66.5)	63.5 ± 11.3	64 (41.3)	19 (12.3)	IL, GD
Ueno (2014)	Japan	3556	Cirugía radical	2174 (61.1)	64.7 (23–97)	u/k	393 (11.1)	ISM, ILV, BT, GD

Wang (2005)	China	159	Cirugía radical	107 (67.3)	64.9 ± 12.3	75 (47.2)	16 (10.1)	ILV, BT, GD
Yamauchi (2008)	Japan	164	Cirugía radical	103 (62.8)	62.4 ± 10.2	51 (31.1)	16 (9.8)	BT, GD
Yasue (2019)	Japan	846	Resección endoscópica y/o quirúrgica	470 (55.6)	66 (28–92)	237 (28.0)	74 (8.7)	ILV, BT, GD
Yim (2017)	Korea	252	Cirugía radical	130 (51.6)	61.35 ± 10.63	94 (37.3)	31 (12.3)	ISM, IL, BT
Zhang (2019)	China	290	Cirugía radical	151 (52.1)	59.7 (27–86)	194 (66.9)	45 (15.5)	ILV, BT, GD

LNM, metástasis en los ganglios linfáticos; u/k, unknown. IL, invasión linfática; IV, invasión vascular; ILV, invasión linfovascular; GD, grado de diferenciación; ISM, invasión submucosa; BT, budding tumoral; UT, ubicación tumoral; F, femenino.



Tabla 7. Análisis de sesgos de los estudios evaluados con la valoración de la escala de Newcastle-Ottawa.

<b>Estudios</b>	<b>Selección</b>	<b>Comparabilidad</b>	<b>Resultado</b>	<b>Calidad del estudio</b>
Akishima (2011)	★★★	★★	★★★	8
Aytac (2016)	★★★	★	★★	6
Barresi (2014)	★★★	★★	★★	7
Butte (2012)	★★★	★★	★★	7
Caputo (2014)	★★★★	★★	★★★	9
Choi DH (2009)	★★★	★★	★★	7
Choi PW (2008)	★★★	★★	★★	7
Debove (2016)	★★★	★★	★★	7
Egashira (2004)	★★★	★★	★★★	8
Ha (2017)	★★★	★	★★	6
Ishikawa (2008)	★★★	★★	★★	7
Kitajima (2004)	★★★	★★	★★	7
Kye (2012)	★★★	★	★★	6
Masaki (2000)	★★★	★★	★★	7
Matsuda (2011)	★★★	★★	★★★	8
Miyachi (2015)	★★★	★★	★★	7
Nakadoi (2012)	★★★	★★	★★	7
Nascimbeni (2002)	★★★	★★	★★	7
Oishi (2019)	★★★★	★★	★★★	9
Okabe (2004)	★★★	★	★★	6
Park (2000)	★★★	★★	★★	7
Samuolis (2018)	★★★	★	★★	6
Shimomura (2004)	★★★	★★	★★	7
Suh JH (2012)	★★★★	★★	★★★	9
Suh JP (2013)	★★★	★	★★	6
Sun (2017)	★★★	★★	★★★	8
Tateishi (2010)	★★★★	★★	★★★	9
Tominaga (2005)	★★★	★★	★★	7
Ueno (2014)	★★★	★★	★★★	8
Wang (2005)	★★★	★★	★★	7
Yamauchi (2008)	★★★	★	★★	6
Yasue (2019)	★★★	★★	★★★	8
Yim (2017)	★★★	★★	★★	7
Zhang (2019)	★★★	★★	★★	7

## **6.1.4 Factores predictivos de la LNM**

### **6.1.4.1 Profundidad de invasión submucosa**

Veintidós estudios evaluaron el riesgo de metástasis ganglionar según la profundidad absoluta de la invasión de la submucosa. El riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos se evaluó de acuerdo con nuestra clasificación de grupos de bajo (sm1) y alto (sm2/3) riesgo para la profundidad de la invasión de la submucosa. Hubo un riesgo significativamente mayor de LNM con invasión de la submucosa en los "grupos de alto riesgo" en comparación con los "grupos de bajo riesgo" (OR=3.34, IC del 95%: 2.64–4.23, P<0.05) (Figura 10 A).

### **6.1.4.2 Diferenciación histológica**

En nuestro meta-análisis de 27 estudios, se encontró que el carcinoma poco diferenciado, en comparación con el carcinoma bien o moderadamente diferenciado, se asoció significativamente con el riesgo de LNM (OR=4.80, IC del 95%: 3.89–5.93, P<0.05) (Figura 10 B).

### **6.1.4.3 Invasión linfovascular**

Se encontró que la invasión linfovascular estaba significativamente asociada con el riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos en 21 estudios (OR=5.37, IC del 95 %: 4.57–6.32, P<0.05). Se encontró que la invasión linfática (IL) es el predictor más poderoso de LNM que surge del meta-análisis (OR=8.31, IC del 95%: 6.34–10.89, P<0.05) de 9 estudios, y la invasión vascular (IV) es un predictor mucho más débil de LNM (OR=2.81, IC del 95%: 2.11–3.74, P<0.05) de 8 estudios (Figura 10 C, D, E).

### **6.1.4.4 Budding tumoral**

Los datos de 25 estudios demostraron que la BT positiva (grado 2/3) se asoció significativamente con LNM (OR=4.25, IC del 95%: 3.71–4.87, P<0.05) (Figura 10 F).

#### **6.1.4.5 Ubicación del carcinoma**

El análisis agrupado mostró una asociación positiva de LNM en tumores rectales en comparación con tumores en otras localizaciones colónicas, aunque la asociación con LNM fue menor (recto vs. colon: OR=1.27, IC del 95%: 1.03–1.56, P<0.05) (Figura 10 G).

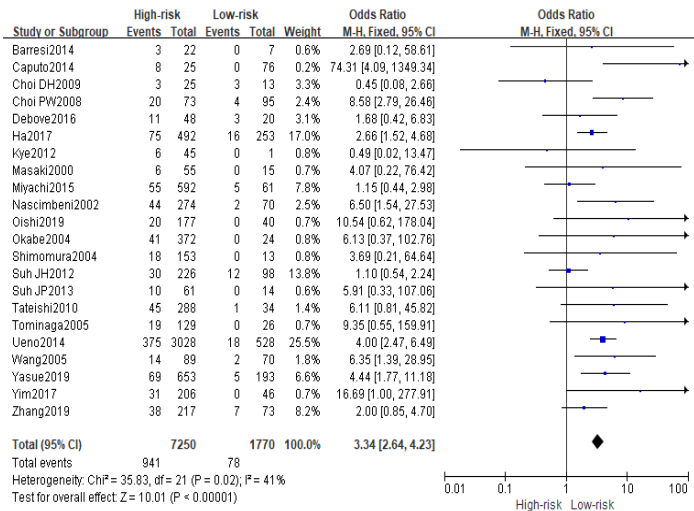
#### **6.1.4.6 Género**

En este estudio, los resultados mostraron una mayor asociación con LNM en mujeres que en hombres (mujeres vs. hombres: OR=1.39, IC del 95%: 1.12–1.72, P<0.05) (Figura 10 H).

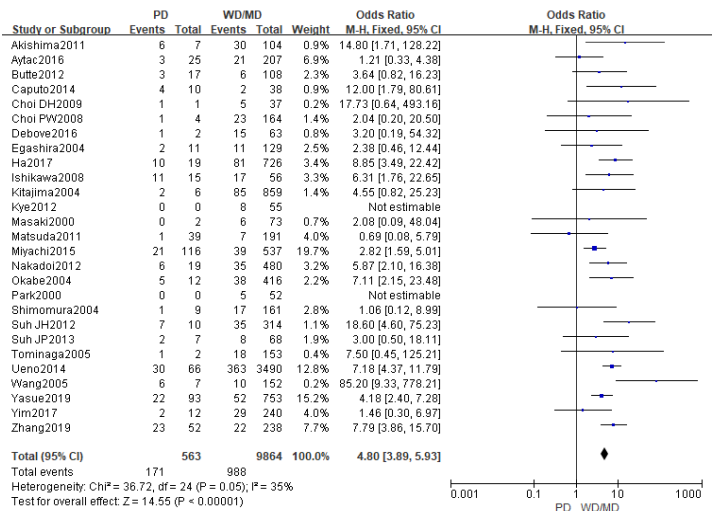
#### **6.1.4.7 Factores adicionales**

El patrón de crecimiento se clasificó en polipoide (PG) y no polipoide (NPG) según la clasificación de Shimoda et al. [55]. El patrón de crecimiento (polipoide vs. no polipoide: OR=0.91, IC del 95%: 0.35–1.20, P=0.36) no tuvo una asociación estadísticamente significativa con el riesgo de LNM.

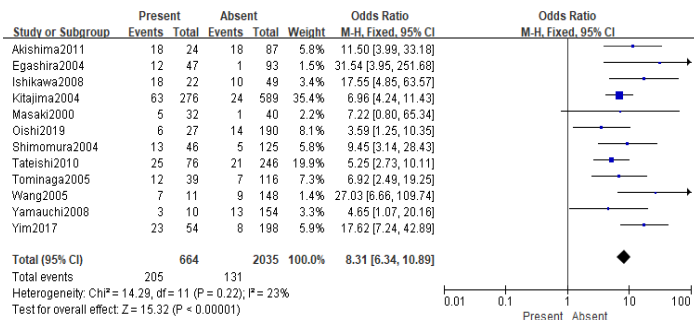
Un margen se definió como positivo si se identificaron células malignas dentro de 1 mm del margen de polipectomía. Estado del margen de resección (positivo vs. negativo: OR=1.74, IC del 95%: 0.72–4.22, P=0.22), tamaño del tumor ( $\geq 2$  cm vs.  $< 2$  cm: OR=1.14, IC del 95%: 0.79 –1.63, P=0.49) y edad (MD=-0.82, IC del 95%: -2.24–0.59, P=0.25) no mostraron significación estadística con la presencia de LNM (Figura 10 I, J, K, L).



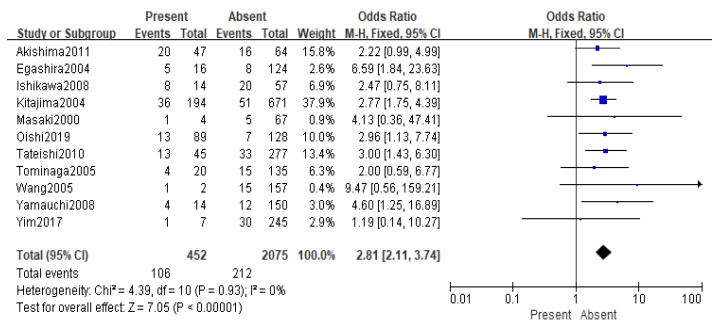
(A). Profundidad de la invasión submucosa.



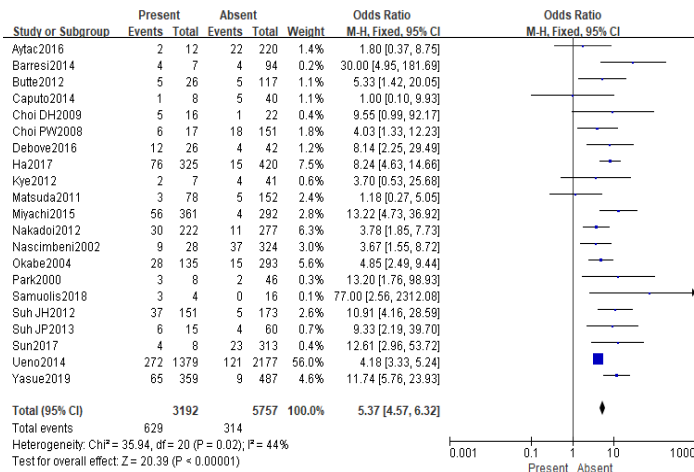
(B). Grado de diferenciación (PD vs. WD/MD)



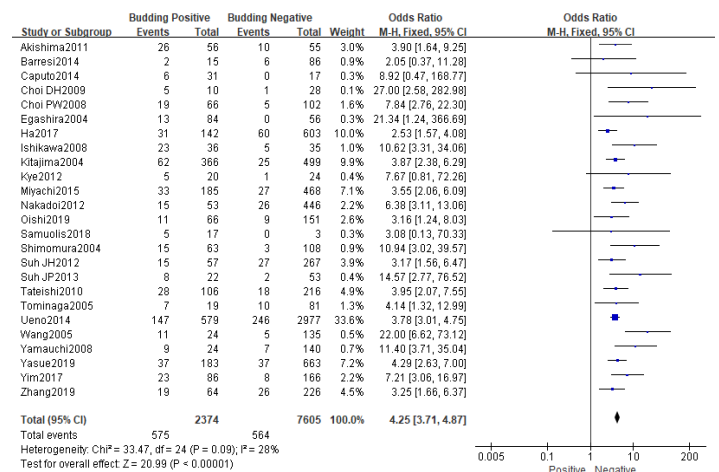
(C). Invasión linfática.



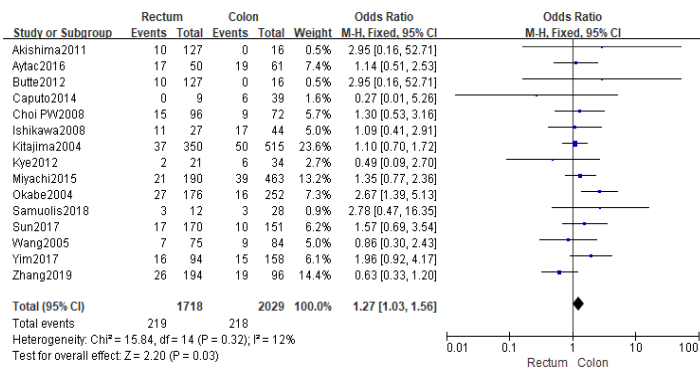
(D). Invasión vascular.



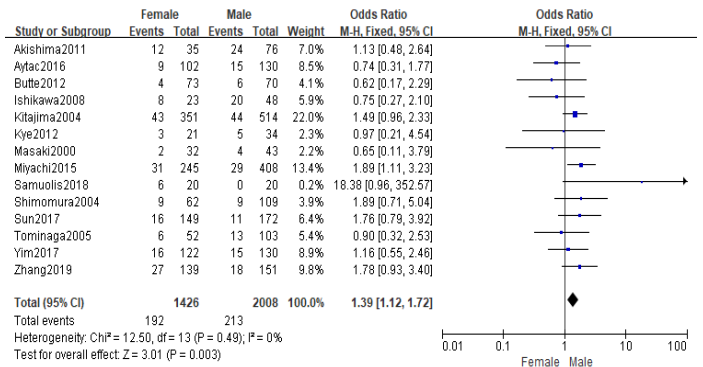
(E). Invasión linfovascular.



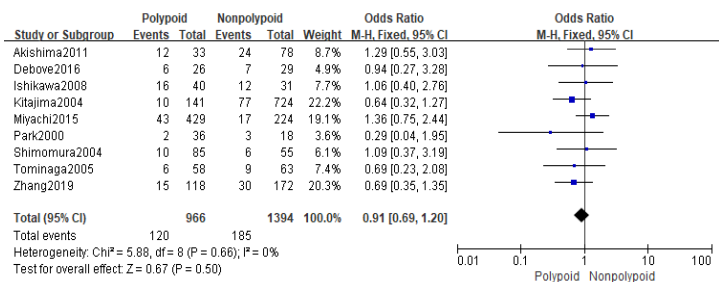
(F). Budding tumorales.



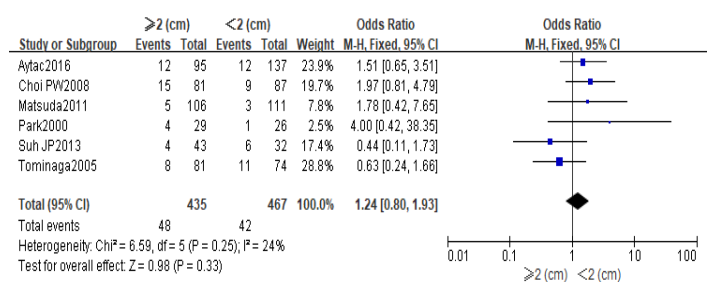
(G). Ubicación tumoral.



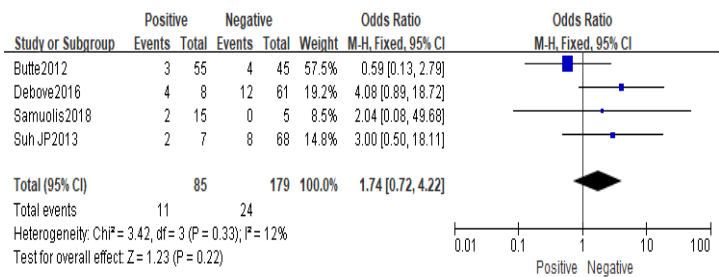
(H). Género (M/F).



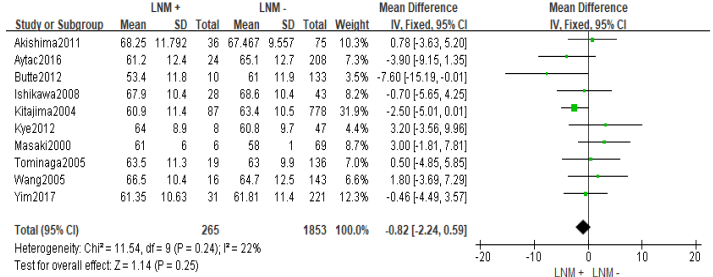
(I). Patrón de crecimiento.



(J). Tamaños de tumores.



(K). Estado del margen de resección.

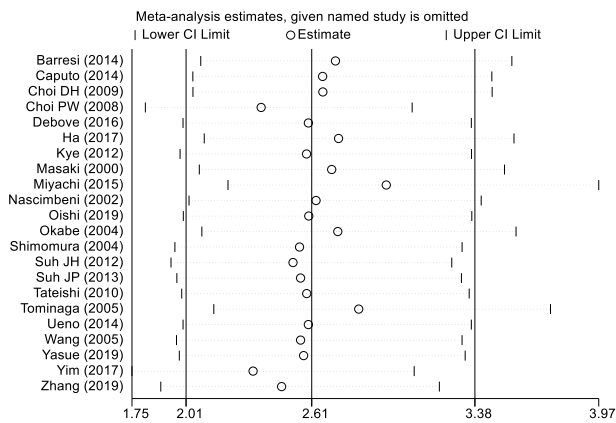


(L). Edad.

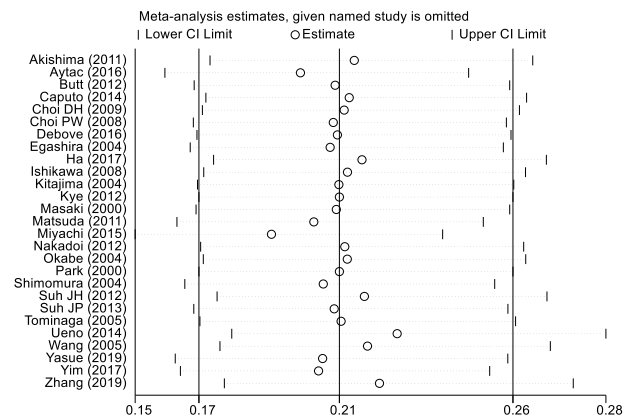
Figura 10. Diagrama de bosque. (A) Profundidad de invasión submucosa (alto riesgo vs. bajo riesgo); (B) Diferenciación histológica (Bien/Mod vs. Poco); (C) invasión linfática (positivo vs. negativo); (D) invasión vascular (positivo vs. negativo); (E) Invasión linfovascular (positivo vs. negativo); (F) Budding tumoral (positivo vs. negativo); (G) Ubicación tumoral (recto vs. colon); (H) Género (M vs. F); (I) Patrón de crecimiento (polipoide vs. no polipoide); (J) Tamaño del tumor (≥2 cm vs. <2 cm); (K) Estado del margen de resección (positivo vs. negativo); (L) Edad.

## 6.1.5 Análisis de sensibilidad

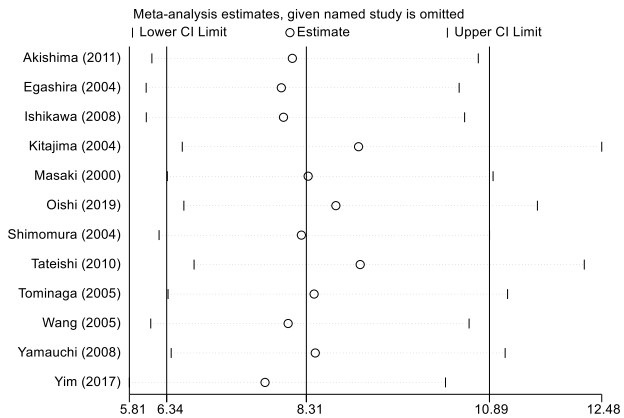
El análisis de sensibilidad se realizó eliminando un estudio y volviendo a calcular las estimaciones agrupadas para los estudios restantes, lo que mostró que los resultados agrupados no se vieron afectados significativamente por los estudios individuales (Figura 11).



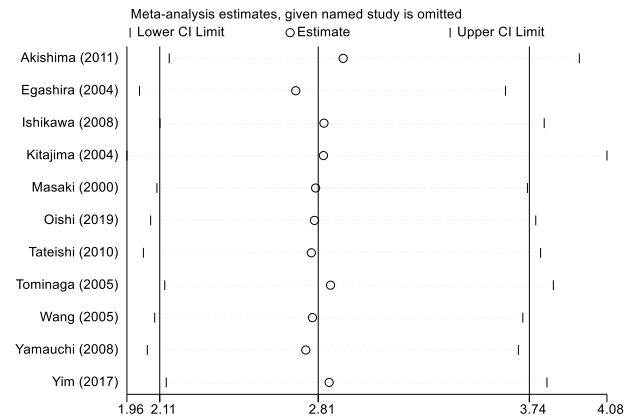
(1) ISM.



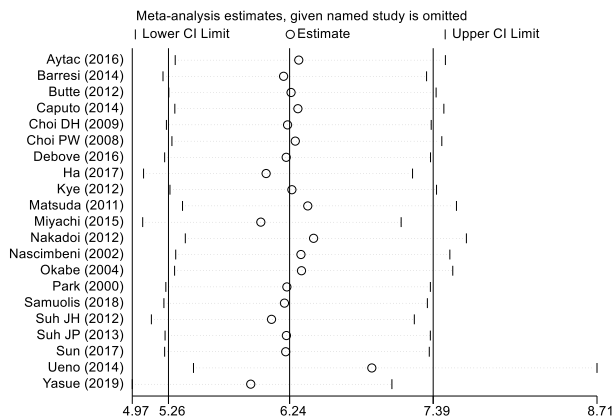
(2) GD



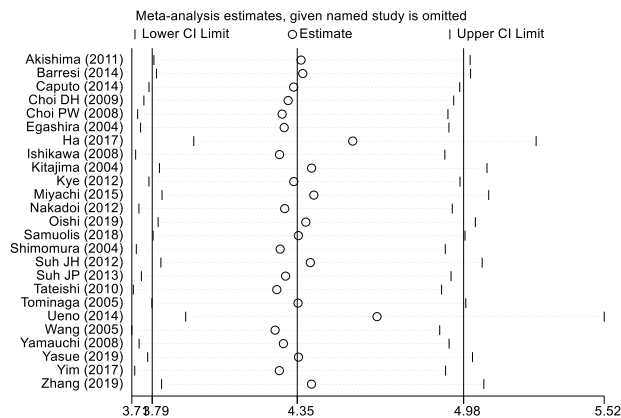
(3) IL.



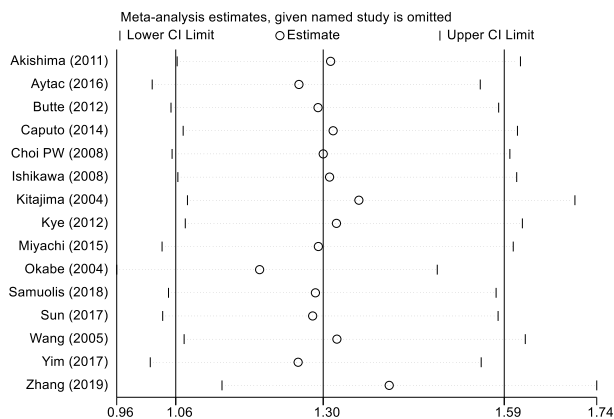
(4) IV.



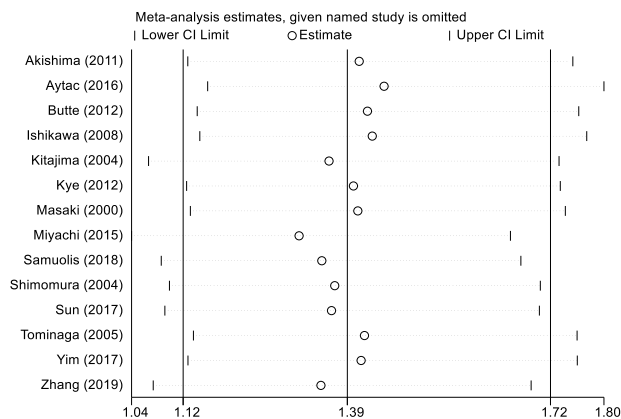
(5) ILV.



(6) BT.



(7) Ubicación tumoral.



(8) Género.

Figura 11. El análisis de sensibilidad. (1) Invasión submucosa; (2) Diferenciación histológica; (3) Invasión linfática; (4) Invasión vascular; (5) Invasión linfovascular; (6) Budding tumoral; (7) Ubicación tumoral; (8) Género.

### 6.1.6 El sesgo de publicación

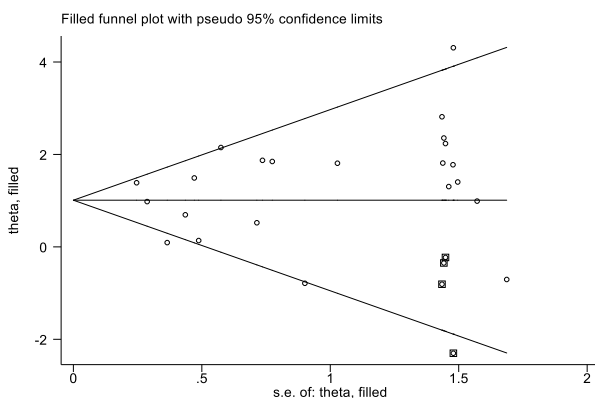
En este análisis, la prueba de Egger para ILV y BT estuvo sujeta a sesgo de publicación ( $P < 0.05$ ). Por lo tanto, realizamos un análisis de sensibilidad utilizando los métodos de podar y completar. Este método considera la posibilidad de que existan estudios hipotéticos "ausentes", imputa sus OR y recalcula un OR agrupado que incorpora los estudios hipotéticos ausentes

como si realmente existieran. La diferencia entre las estimaciones del tamaño del efecto original y corregido no fue significativa, lo que indica que el sesgo de publicación no tuvo un fuerte impacto en los resultados (Tabla 8 y Figura 12).

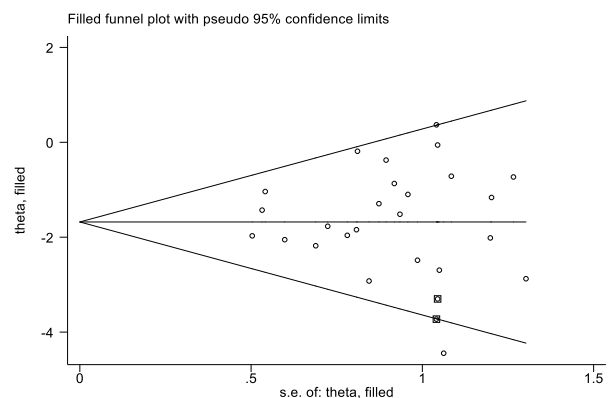
Tabla 8. Tamaños del efecto global Antes/Después de aplicar los métodos de podar y completar.

	ISM	GD	IL	IV	ILV	BT	Ubicación	Género
<b>Resultado de Egger</b>	0.29	0.27	0.09	0.18	0.02	0.001	0.69	0.29
<b>Estudios faltantes</b>	4	2	2	1	3	7	0	3
<b>imputados</b>								
<b>Antes de métodos de podar y completar</b>	1.13 (0.75-1.51)	1.59 (1.28-1.92)	2.09 (1.82-2.37)	1.06 (0.77-1.34)	1.80 (1.48-2.08)	1.16 (1.36-1.88)	1.43 (1.22-1.64)	0.32 (0.10-0.53)
<b>Después de métodos de podar y completar</b>	1.01 (0.62-1.40)	1.67 (1.34-2.00)	2.02 (1.75-2.46)	1.04 (0.76-1.33)	1.66 (1.30-2.03)	1.43 (1.15-1.71)	1.43 (1.22-1.64)	0.39 (0.19-0.60)

ISM, invasión submucosa; GD, grado de diferenciación; IL, invasión linfática; IV, invasión vascular; ILV, invasión linfovascular; BT, budding tumoral.

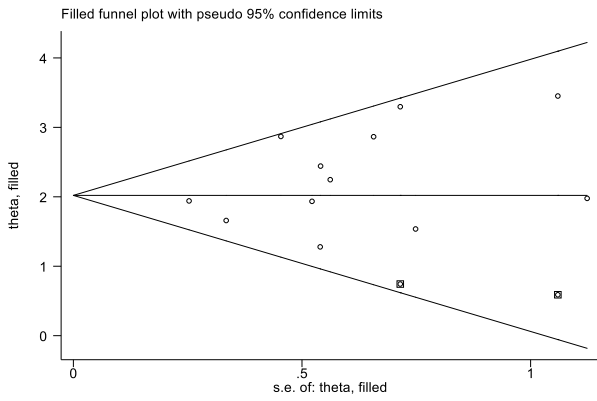


(1) ISM.

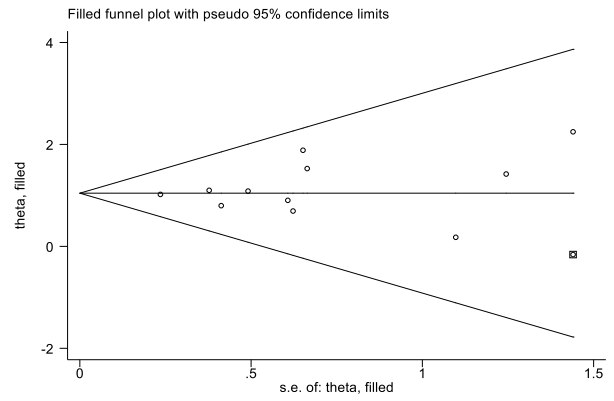


(2) GD.

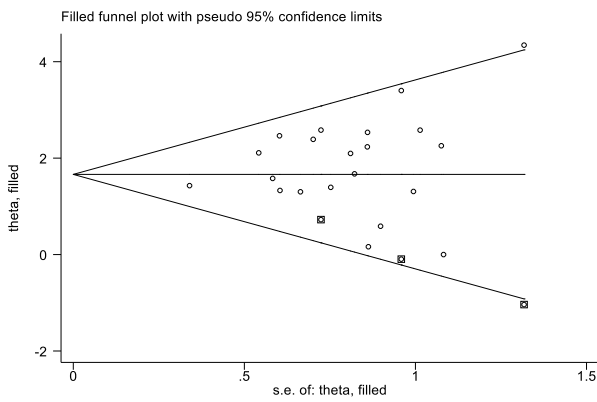




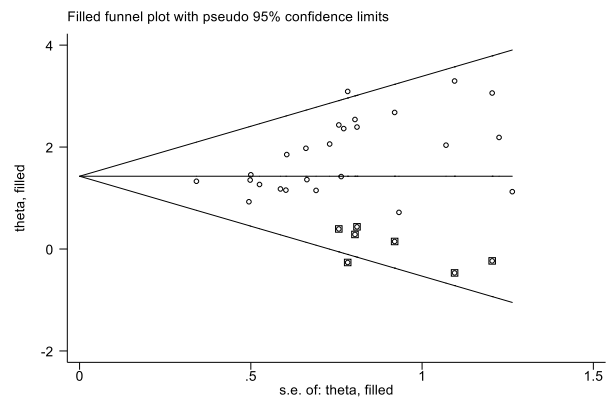
(3) IL.



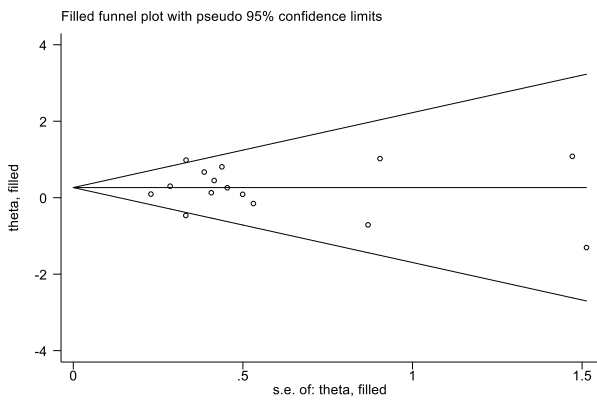
(4) IV.



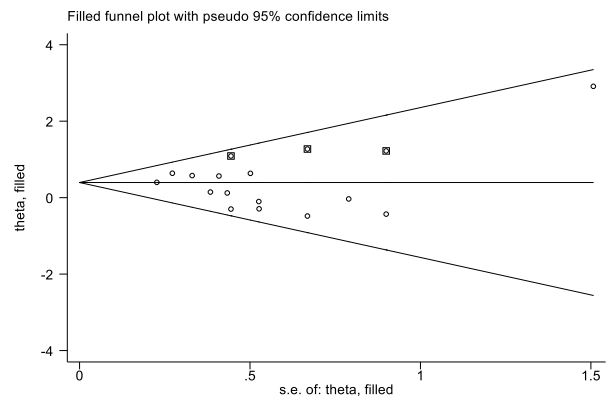
(5) ILV.



(6) BT.



(7) Ubicación tumoral.



(8) Género.

Figura 12. El análisis de métodos de podar y completar. (1) Invasión submucosa; (2) Diferenciación histológica; (3) Invasión linfática; (4) Invasión vascular; (5) Invasión linfovascular; (6) Budding tumoral; (7) Ubicación tumoral; (8) Género.

### 6.1.7 Curva de resumen de las características operativas del receptor (SROC) y Área bajo la curva (AUC)

**Invasión submucosa profunda:** sensibilidad 0.94, 95%CI 0.89-0.97; especificidad 0.23, 95%CI 0.17-0.32; AUC 0.70, 95%CI 0.66-0.74.

**Poco diferenciado:** sensibilidad 0.47, 95%CI 0.40-0.53; especificidad 0.89, 95%CI 0.85-0.92; AUC 0.73, 95%CI 0.69-0.77.

**Invasión linfática (+):** sensibilidad 0.60, 95%CI 0.48-0.71; especificidad 0.85, 95%CI 0.78-0.90; AUC 0.81, 95%CI 0.77-0.84.

**Invasión vascular (+):** sensibilidad 0.59, 95%CI 0.46-0.71; especificidad 0.86, 95%CI 0.78-0.91; AUC 0.81, 95%CI 0.77-0.84.

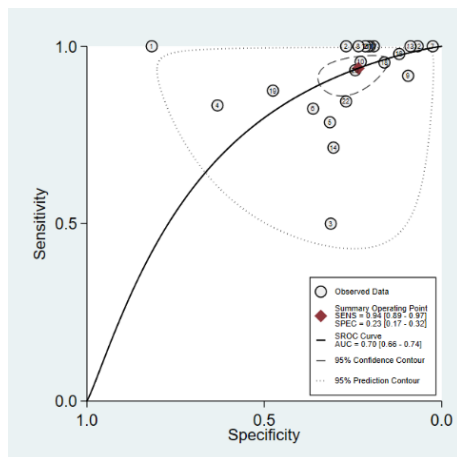
**BT (+) (grado 2/3):** sensibilidad 0.69, 95%CI 0.61-0.76; especificidad 0.75, 95%CI 0.69-0.80; AUC 0.78, 95%CI 0.74-0.82 (Figura 13 y Tabla 9).

Se demostró que el factor de ISM tiene una alta sensibilidad, pero una baja especificidad, lo que lleva a un diagnóstico erróneo en muchos pacientes sin enfermedad. GD, ILV, y BT tienen una sensibilidad baja y una especificidad alta y proporcionan la mejor predicción del estado de LNM negativo que de LNM positivo, ya que sus valores predictivos negativos (0.88, 0.91, 0.92, respectivamente) son mucho más altos que sus valores predictivos positivos (0.23, 0.20, 0.29, respectivamente). El valor diagnóstico se evalúa según el valor AUC, resultando que IL e IV tienen la mayor potencia diagnóstica, seguidos de BT e ILV.

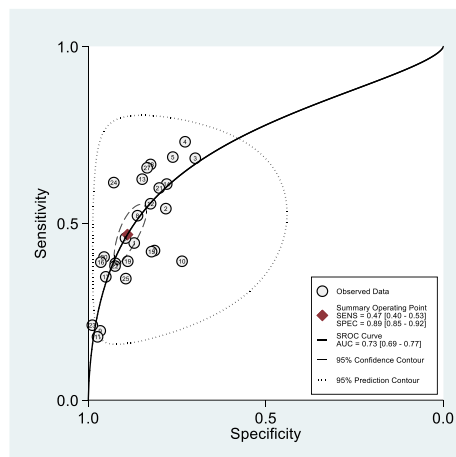
Tabla 9. Valores AUC con sus correspondientes capacidades de diagnóstico.

Categoría	AUC	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Valor diagnóstico
ISM	0.70	0.94	0.23	0.16	0.97	Moderado
GD	0.73	0.47	0.89	0.23	0.88	Moderado
IL	0.81	0.60	0.85	0.24	0.94	Moderado
IV	0.81	0.59	0.86	0.23	0.90	Moderado
ILV	0.78	0.56	0.82	0.20	0.91	Moderado
BT	0.78	0.69	0.75	0.29	0.92	Moderado
UT	0.53	0.50	0.56	0.13	0.89	Bajo
Género	0.44	0.52	0.41	0.11	0.87	Bajo

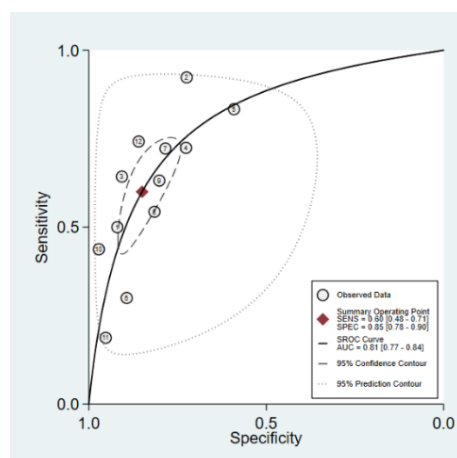
AUC, área bajo la curva; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; ISM, invasión submucosa; GD, grado de diferenciación; IL, invasión linfática; IV, invasión vascular; ILV, invasión linfovascular; BT, budding tumoral; UT, ubicación tumoral.



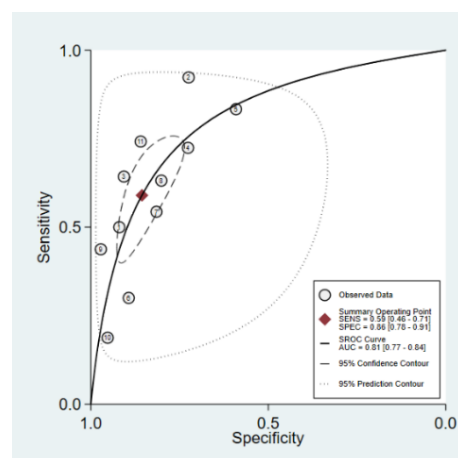
(1) ISM.



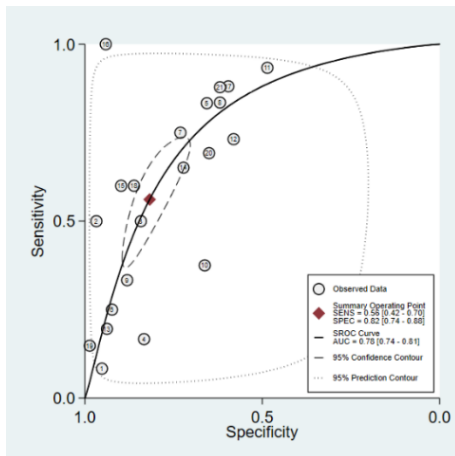
(2) GD.



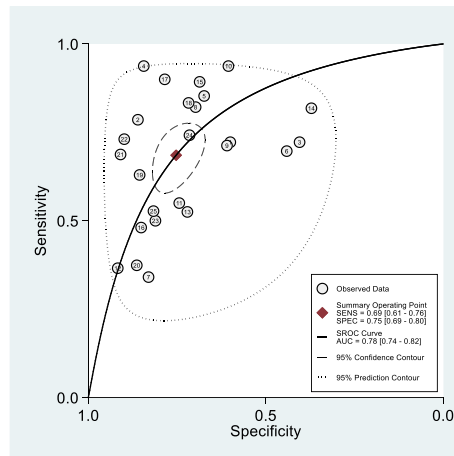
(3) IL.



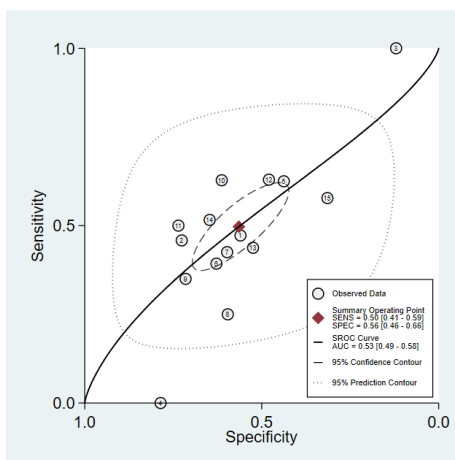
(4) IV.



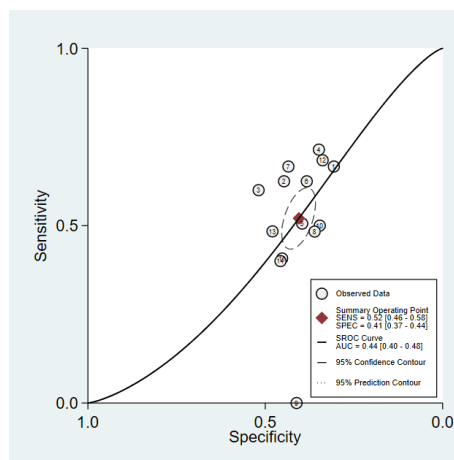
(5) ILV.



(6) BT.



(7) Ubicación tumoral.



(8) Género.

Figura 13. SROC y AUC. (1) Invasión submucosa; (2) Diferenciación histológica; (3) Invasión linfática; (4) Invasión vascular; (5) Invasión linfovascular; (6) Budding tumoral; (7) Ubicación tumoral; (8) Género.

## **6.2 Estudio clínico de los factores de riesgos en la predicción de LNM del cáncer colorrectal en estadio pT1 en cohorte de pacientes**

### **6.2.1 Características clínico-patológicas de los pacientes.**

Los 66 pacientes incluidos en este estudio incluyeron 37 hombres (56.1%) y 29 mujeres (43.9%), con una edad media de 67.3 años (rango, 45-86 años). El tamaño medio del tumor fue de  $22.0 \pm 9.6$  mm (rango, 9-50 mm). El tamaño del tumor en 29 pacientes (43.9%) fue inferior a 2 cm y el de 37 pacientes (56.1%) fue superior a 2 cm.

Respecto a la localización, 12 (18.2%) tenían tumores de colon derecho, 39 (59.1%) tenían tumores de colon izquierdo y 15 (22.7%) tenían tumores de recto.

30 (45.5%) fueron sometidos únicamente a resección endoscópica, y 36 (54.5%) se sometieron a resección quirúrgica con o sin polipectomía previa. Respecto al tipo de intervención realizada, 8 pacientes fueron sometidos a sigmoidectomía (22.2%), 11 pacientes a colectomía izquierda (30.6%), 10 pacientes a colectomía derecha (27.8%), 2 pacientes a colectomía subtotal (5.6%) y 5 pacientes a colectomía transversal (13.9%).

De los pacientes intervenidos, 15 pacientes fueron sometidos a polipectomía antes de someterse al tratamiento quirúrgico radical, principalmente por factores desfavorables (invasión submucosa profunda, invasión linfocelular, BT positivo, borde afectado y mala diferenciación).

Con respecto a la profundidad de la invasión submucosa, 36 pacientes (59.0%)

tenían sm1, 9 pacientes (14.8%) tenían sm2 y 16 pacientes (26.2%) tenían sm3. Además, 17 pacientes (25.8%) tenían un cáncer bien diferenciado, 45 pacientes (68.2%) tenían un cáncer moderadamente diferenciado y 4 pacientes (6.1%) tenían un cáncer poco diferenciado.

Se identificaron tumores con invasión linfovascular en 17 pacientes (29.4%).

El hallazgo patológico de budding tumorales se observó en 18 pacientes (27.7%) (Tabla 10).

Tabla 10. Características demográficas y clínicas de los pacientes del estudio.

Predictores	Total (n=66)	LNM Positivo (n=7)	LNM Negativo (n=59)
Edad	67.3 ± 11.5	71.7 ± 8.3	66.8 ± 11.8
Tamaño del tumor (mm)	22.0 ± 9.6	25.1 ± 10.5	21.6 ± 9.5
Sexo			
Masculino	37 (56.1%)	4 (8.1%)	33 (91.9%)
Femenino	29 (43.9%)	3 (10.3%)	26 (89.7%)
Localización del tumor			
Colon derecho	12 (18.2%)	2 (16.7%)	10 (83.3%)
Colon izquierdo	39 (59.1%)	4 (10.3%)	35 (89.7%)
Recto	15 (22.7%)	1 (6.7%)	14 (93.3%)
Configuración			
Pediculado	26 (39.4%)	1 (3.8%)	25 (96.2%)
Sésil	40 (60.6)	5 (12.5%)	35 (87.5%)
Histología			
Tubular	34 (51.5%)	3 (8.8%)	31 (91.2%)
Tubulovellososo	31 (47.0%)	3 (9.7%)	28 (90.3%)
Velloso	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (100%)
Borde afectado			
Positivo	10 (15.2%)	3 (30.0%)	7 (70.0%)
Negativo	56 (84.8%)	4 (7.1%)	52 (92.9%)
Invasión linfovascular			
Positivo	17 (26.2%)	5 (29.4%)	12 (70.6%)
Negativo	48 (73.8%)	2 (2.1%)	46 (97.9%)
Grado de diferenciación			
Bien	17 (25.8%)	0 (0%)	17 (100%)
Moderadamente	45 (68.2%)	5 (11.1%)	41 (88.9%)
Poco	4 (6.0%)	2 (50.0%)	2 (50.0%)
Nivel de la invasión			
Sm 1	37 (59.7%)	2 (5.4%)	18 (94.6%)
Sm 2	9 (14.5%)	1 (12.5%)	8 (100%)
Sm 3	16 (25.8%)	4 (25%)	12 (75%)
Budding tumoral			
Grado 1	47 (72.3%)	1 (2.1%)	46 (97.9%)
Grado 2	8 (12.3%)	1 (12.5%)	7 (87.5%)
Grado 3	10 (15.4%)	5 (50.0%)	5 (50.0%)

## 6.2.2 Factores de riesgo de presencia de en el CCR pT1.

Se observaron metástasis en el LN en 7 pacientes con CCR invasivo submucoso (10.6%). El número medio de ganglios linfáticos extraídos fue de 17 (rango 11-24).

En el **análisis univariante** de los posibles factores de riesgo de presencia de LNM, se obtuvieron los siguientes resultados.

- Según la **profundidad de la invasión de la submucosa**, se objetivó la siguiente incidencia de LNM: sm1, n=2 (59.7%); sm2, n=1 (14.5%); y sm3, n=4 (25.8%) (P=0.088), de manera que el grado de invasión submucosa no se asoció significativamente con la presencia de LNM.
- Según la **diferenciación celular**, las metástasis en el LN se presentaron de la siguiente manera: tumor bien diferenciado, n=0 (0%); tumor moderadamente diferenciado, n=5 (11.1%); y tumor poco diferenciado, n=2 (50%) (P=0.027). De manera que la presencia de tumor poco diferenciado se asoció con significación estadística con la presencia de LNM.
- **Invasión linfovascular (ILV)**. 17 pacientes presentaban ILV, 5 (29.4%) de ellos presentaron LNM (P=0.005). 48 pacientes no presentaban ILV, en los que 2 se objetivó la presencia de LNM (4.2%). Por lo que la presencia de ILV también se asoció con significación estadística con la presencia de LNM.
- **Budding tumoral**. 18 pacientes presentaban BT, 6 (33.3%) de ellos presentaron LNM (P=0.010). De los 47 pacientes sin BT, solo en uno de ellos (2.1%) presentó LNM. Por lo que la presencia de BT también se asoció con significación estadística con la presencia de LNM.
- **Tamaño tumoral**. 37 pacientes presentaban un tamaño de tumor superior a 2 cm, en 5 de ellos (13.5%) se objetivó la presencia de LNM



( $P=0.356$ ). 29 pacientes tenían un tamaño de tumor inferior a 2 cm, en los que sólo 2 pacientes (6.9%) presentaban LNM. El tamaño tumoral no se asoció a mayor riesgo de presencia de LNM.

- **Género:** El género tampoco fue un factor predictivo significativo de LNM en el análisis univariante ( $P=0.461$ ).
- **Localización del tumor:** Adicionalmente también se evaluó si la localización del tumor (recto vs resto del colon) suponía un mayor riesgo para presentar LNM, sin que se apreciaran diferencias estadísticamente significativas ( $P=0.578$ ).

Se realizó un análisis multivariante de los factores de riesgo de metástasis en el LN que resultaron ser significativos en el análisis univariante; se encontró que la ILV ( $P=0.027$ ) y el BT ( $P=0.035$ ) eran los factores de riesgo significativos. Sin embargo, la presencia de tumor poco diferenciado no fue un factor de riesgo estadísticamente significativo en el análisis multivariante ( $P=0.369$ ) (Tabla 11).

El **análisis de regresión logística univariante** mostró una correlación significativa entre la BT y la ILV (OR=3.80, IC del 95%:1.14-12.65,  $P=0.030$ ) (Tabla 12).

Tabla 11. Relaciones entre factores histopatológicos y metástasis ganglionares.

Predictores	Número, n (%)	LNM+, n (%)	Análisis	Análisis
			univariante	multivariante
			P-valor	P-valor
Tamaño del tumor (cm)			0.356	
< 2	29 (43.9)	2 (6.9)		
≥ 2	37 (56.1)	5 (13.5)		
Sexo			0.461	
Masculino	37 (56.1)	4 (8.1)		
Femenino	29 (43.9)	3 (10.3)		
Borde afectado			0.381	
Positivo	10 (15.2)	3 (30.0)		
Negativo	56 (84.8)	4 (7.1)		
Ubicación del tumor			0.578	
Colon derecho	12 (18.2)	2 (16.7)		
Colon izquierdo	39 (59.1)	4 (10.3)		
Recto	15 (22.7)	1 (6.7)		
Invasión linfovascular			0.005	0.027
Positivo	17 (26.2)	5 (29.4)		
Negativo	48 (73.8)	2 (4.2)		
Grado histológico			0.027	0.369
Bien/Moderadamente	62 (93.9)	5 (8.1)		
Poco	4 (6.1)	2 (50.0)		
Invasión submucosa			0.088	
Sm 1	37 (59.7)	2 (5.4)		
Sm 2/3	25 (40.3)	5 (20.0)		
Budding tumoral			0.010	0.035
Positivo	18 (24.6)	6 (33.3)		
Negativo	47 (72.3)	1 (2.1)		

Tabla 12. Análisis de regresión logística univariante. La relación entre los factores histopatológicos.

Análisis univariante, P-valor								
	TT	Sexo	BA	UT	ISM	GD	BT	ILV
TT		0.898	0.912	0.809	0.888	0.444	0.788	0.423
Sexo	0.898		0.912	0.809	0.775	0.444	0.487	0.371
BA	0.912	0.912		0.059	0.543	0.648	0.973	0.073
UT	0.809	0.809	0.059		0.627	0.911	0.919	0.538
ISM	0.888	0.775	0.543	0.627		0.776	0.073	0.746
GD	0.444	0.444	0.648	0.911	0.776		0.063	0.053
BT	0.788	0.487	0.973	0.919	0.073	0.063		<b>0.030</b>
ILV	0.423	0.371	0.073	0.538	0.746	0.053	<b>0.030</b>	

TT, tamaño del tumor; BA, borde afectado; UT, ubicación del tumor; ISM, invasión submucosa; GD, grado de diferenciación; BT, budding tumoral; ILV, invasión linfovascular.

### 6.2.3 Valor predictivo de los factores de riesgo

El análisis ROC mostró que la combinación de estos dos factores proporcionaba una capacidad predictiva óptima, con un área bajo la curva de 0.92. La sensibilidad fue de 100% y la especificidad fue de 66.7% (Tabla 13 y Figura 14).

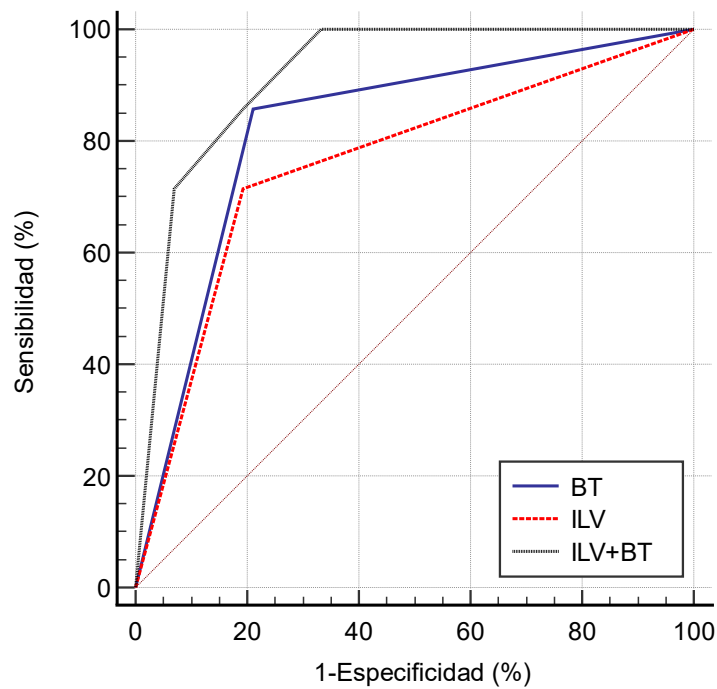


Figura 14. Curvas ROC de los dos factores adversos (invasión linfovascular y budding tumoral).

Tabla 13. Valores AUC con sus correspondientes capacidades de diagnóstico.

Predictores	BT	ILV	BT+ILV
AUC	0.82	0.75	0.92
P-valor	<0.05	<0.05	<0.05
Sensibilidad (%)	85.7	71.4	100.0
Especificidad (%)	79.3	79.3	66.7
VPP (%)	33.3	29.4	75.0
VPN (%)	97.8	95.8	93.5
Valor diagnóstico	Moderado	Moderado	Alto

AUC, área bajo la curva; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; BT, budding tumoral; ILV, invasión linfovascular.

## 6.2.4 Relación entre las metástasis en los ganglios linfáticos (LNM) y el número de factores de riesgo

Se identificaron cuatro factores de riesgo de LNM en los pacientes con CCR pT1: invasión profunda de la submucosa, alto grado histológico, invasión linfovascular, y budding tumoral. Se analizó la relación entre el número de factores de riesgo y la presencia de LNM (Tabla 14).

Entre los pacientes con uno, dos, tres y cuatro factores de riesgo, la tasa positiva de LNM fue del 0%, 30.8%, 50% y 100% respectivamente (P <0.001). Por consiguiente, la incidencia de LNM aumenta con el número de factores de riesgo positivos.

Tabla 14. Relación entre las metástasis en los ganglios linfáticos (LNM) y el número de factores de riesgo.

Subgrupos y factores de riesgo	Número	LNM+, n (%)
<b>Grupo de bajo riesgo</b>		
No hay factores de riesgo	26	0/26 (0%)
<b>Grupo de alto riesgo</b>		
<b>Un factor de riesgo</b>		
ISM	13	0
ILV	5	0
BT	3	0
GD	1	0
<b>Dos factores de riesgo</b>		
ISM+ILV	3	1
ISM+BT	6	2
IVL+BT	3	1
GD+ILV	1	0
<b>Tres factores de riesgo</b>		
ISM+ILV+BT	3	1
BT+ILV+GD	1	1
<b>Cuatro factores de riesgo</b>		
ISM+ILV+BT+GD	1	1

ISM, invasión submucosa profunda; ILV, invasión linfovascular; BT, budding tumoral; GD, grado de diferenciación.

#### **6.2.4 Seguimiento y análisis de supervivencia**

El periodo medio de seguimiento fue de 19.4 meses (rango, 3-71 meses). De los 26 pacientes del grupo de bajo riesgo, un paciente tuvo una recidiva local durante el seguimiento, pero no se encontró evidencia de LNM positivo en la TC. De los 40 pacientes del grupo de alto riesgo, 1 paciente presentó una recidiva local en la endoscopia de seguimiento. En este caso la lesión reseada originariamente era un CCR pT1 con ILV.

Los dos pacientes fueron sometidos a una cirugía de rescate adicional y ambos con LNM negativos en el análisis histopatológico de la pieza quirúrgica.

Hubo tres exitus en el postoperatorio, la causa del exitus no estuvo relacionados con el CCR, sino con comorbilidades y complicaciones postoperatorias.

Como se muestra en la Tabla 15, el análisis de supervivencia univariante demostró que la presencia de LNM estaba asociada de manera significativa con la supervivencia global (SG) ( $P < 0.05$ ). La curva de Kaplan-Meier mostró que la SG de los pacientes del grupo con metástasis en los ganglios linfáticos fue inferior en comparación con los pacientes del grupo sin metástasis en los ganglios linfáticos (Figura 15).

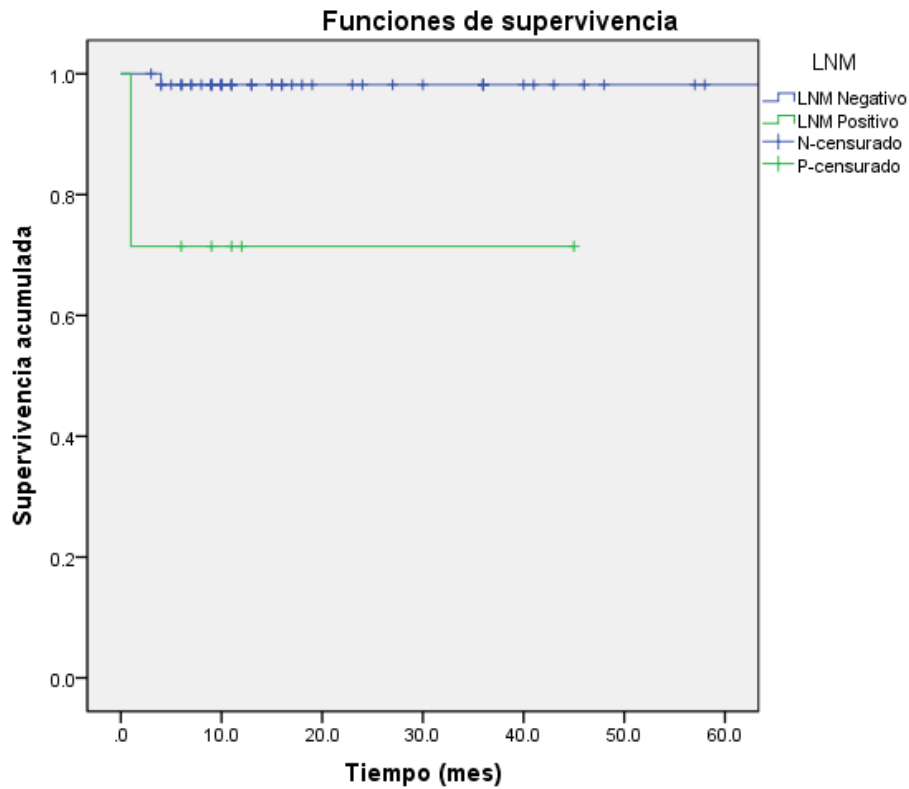


Figura 15. Curva de Kaplan-Meier de las metástasis en los ganglios linfáticos en pacientes con cáncer colorrectal en estadio T1. Se comparó la supervivencia global de los pacientes con cáncer colorrectal en estadio T1 sin LNM (azul) y con LNM (rojo) según las curvas de Kaplan-Meier y la prueba de rango logarítmico.

Tabla 15. Análisis univariante de la correlación entre los parámetros clinicopatológicos y la supervivencia global.

<b>Factores</b>	<b>Número</b>	<b>Supervivencia</b>	<b>Valor P</b>
Sexo	Masculino: 37	97.3%	NS
	Femenino: 29	93.1%	
Tamaño del tumor	< 2 cm: 29	96.6%	NS
	≥ 2 cm: 37	94.6%	
Tipo de resección	Endoscópico: 45	97.8%	NS
	Quirúrgico: 21	90.5%	
Borde afectado	Positivo: 10	100%	NS
	Negativo: 56	94.6%	
Ubicación del tumor	Colon: 51	94.1%	NS
	Recto: 15	100%	
LNM	Positivo: 7	71.4%	0.016
	Negativo: 59	98.3%	
Invasión linfovascular	Positivo: 17	94.1%	NS
	Negativo: 48	95.8%	
Grado de diferenciación	Bien/Mod: 62	96.8%	NS
	Poco: 4	75.0%	
Invasión submucosa	Positivo: 37	94.6%	NS
	Negativo: 25	96.0%	
Budding tumoral	Grado 2/3: 18	88.9%	NS
	Grado 1: 47	97.9%	

NS, no significativo; LNM, metástasis en los ganglios linfáticos.



## **7. DISCUSIÓN**

El CCR constituye el tercer cáncer más frecuente y a la vez la tercera causa de muerte relacionada con el cáncer en todo el mundo [148]. La tasa de SG a 5 años de los pacientes con cáncer de colon es del 64.9% y el 66.5% para los de cáncer de recto. El estadio pT1 suele ser un estado temprano del CCR y en general tiene un buen pronóstico, salvo cuando hay metástasis en los ganglios linfáticos, en cuyo caso el pronóstico empeora de manera significativa. Por lo tanto, la metástasis en los ganglios linfáticos es un factor muy importante para el pronóstico de estos tumores precoces y ha sido objeto de estudio en los últimos años. Según dos estudios anteriores, la proporción de metástasis en los ganglios linfáticos en pacientes con CCR en estadio pT1 fue del 5.6% y del 5.5%, lo que es relativamente bajo [149,150].

La metástasis en los ganglios linfáticos es la base principal de la estadificación clinicopatológica del CCR para la predicción del pronóstico de los pacientes y para la determinación del régimen adecuado de terapia adyuvante tras la resección de la lesión. Por lo tanto, es necesario estudiar los factores de riesgo que se correlacionan con la metástasis en los ganglios linfáticos del CCR, así como su influencia en el pronóstico del CCR en estadio pT1 [64,151,152].

La resección endoscópica permite resecar con seguridad y eficacia la mayoría de los CCR intramucosos o con invasión superficial de la submucosa [153]. Muchas de las lesiones resecaadas con este diagnóstico endoscópico, presentan invasión submucosa profunda en el análisis histológico de la pieza de resección (pT1), en estos casos no se interpreta la polipectomía como curativa y se suele complementar el tratamiento con una resección quirúrgica del segmento afecto y vaciamiento ganglionar loco regional, ante el riesgo de presentar LNM. De modo que, si identificamos los factores de riesgo asociados de manera significativa a la presencia de LNM, nos permitirá decidir con seguridad que pacientes precisan una resección quirúrgica complementaria y cuáles podría etiquetarse como polipectomía curativa, evitando el tratamiento

insuficiente o el sobretratamiento. El análisis detallado y minucioso de la pieza de resección es fundamental para poder llevar a cabo esta estrategia.

Muchos estudios han explorado la eficacia del tratamiento endoscópico del CCR. El índice de curación completa de la resección endoscópica de la mucosa (REM) para el CCR se conoce entre el 68.6% y el 79%, y el índice de recurrencia local fue del 0.8% entre los casos completamente curados [154,155]. La cirugía se recomienda para el cáncer profundo de SM o la invasión más profunda y cuando se diagnostica histológicamente invasión linfovascular o cáncer poco diferenciado [87,156]. La tasa de curación completa del carcinoma submucoso (37.5%) fue significativamente menor que la del carcinoma intramucoso (87.5%), aunque en algún caso no encontramos ningún tumor residual en las muestras reseçadas quirúrgicamente recogidas de los pacientes que se sometieron a cirugías adicionales después de una resección endoscópica.

Además, la colectomía y la escisión mesorrectal total están asociadas a una morbimortalidad considerable. Se ha descrito que la mortalidad tras la cirugía del cáncer de recto es del 1.9% al 6.5% y del 3.2% al 9.8% tras la cirugía del cáncer de colon no rectal [157,158].

Esto pone de manifiesto la necesidad de establecer criterios fiables de indicación o no de cirugía adicional tras la resección endoscópica, para evitar recidivas tras el tratamiento endoscópico o sobretratamientos quirúrgicos.

### **7.1.1 Discusión de Meta-análisis**

Hemos investigado los factores de riesgo patológico de LNM en el CCR que pueden proporcionar datos para una decisión basada en la evidencia con

respecto al seguimiento o las cirugías radicales adicionales después de una resección endoscópica.

La frecuencia de LNM es del 11.5% en pacientes con CCR. Los predictores más potentes de LNM para el CCR ordenados por OR en orden descendente son:

- La invasión linfática (OR=8.31).
- La invasión linfovascular (OR=5.37).
- La mala diferenciación histológica (OR=4.80).
- El budding tumoral positivo (OR=4.25).
- La invasión submucosa profunda (OR=3.34).
- La invasión vascular (OR=2.81).

Según el AUC, el mayor predictor de LNM fue la invasión linfática (AUC=0.81). Aunque la invasión linfática es el predictor con mayor eficacia, su valor diagnóstico es moderado de acuerdo con la clasificación. Coverlizza et al. [90] informaron de que el 45% de los pacientes con invasión linfática también tenían metástasis en los ganglios linfáticos. Muchos otros estudios también afirman que la invasión linfática es uno de los predictores más potentes de LNM [115,125,127]. Algunos estudios señalan que la invasión linfovascular es el factor predictivo más potente para la LNM, y agrupan la invasión linfática o vascular como invasión linfovascular [117,118,122]. Por otra parte, al combinar los dos factores en uno solo, denominado invasión linfovascular, se genera lógicamente un riesgo relativo intermedio que se vuelve menos informativo [159]. Por lo tanto, la invasión linfática y la invasión vascular deben describirse e investigarse como variables separadas para que sean más útiles en la predicción de LNM.

El BT es un factor de riesgo relativamente nuevo y no informado rutinariamente en los estudios histológicos. En la literatura se ha descrito que presenta una

asociación fuerte y consistente con la presencia de LNM. En nuestro estudio se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el alto grado de budding y la presencia metástasis en los ganglios linfáticos, el 24.2% de los pacientes con BT positivo tenían afectación de los ganglios linfáticos.

El grado de diferenciación tumoral también es otro factor predictor relevante, se ha descrito que el CCR pT1 poco diferenciado presenta un mayor riesgo de LNM. Aunque la proporción de casos de cánceres poco diferenciados en el CCR pT1 es baja, la presencia de LNM en estos casos se ha descrito en la literatura en aproximadamente un 40-100% [143,160,161]. En nuestro meta-análisis, el número de casos con tumor poco diferenciado fue de 563, con aproximadamente un 30.4% de afectación ganglionar. Los cánceres poco diferenciados se asociaron con un mayor riesgo de LNM que los cánceres bien o moderadamente diferenciados (OR=4.80, IC del 95%: 3.89–5.93,  $P<0.05$ ), aunque la proporción de cánceres poco diferenciados fue sólo del 1.6%.

Kudo [96] fue el primero en clasificar la invasión submucosa en tres niveles (tercio superior, tercio medio y tercio inferior) y definirlos como sm1, sm2 y sm3, respectivamente. Varios estudios han informado de la relación entre la profundidad de la invasión submucosa y la presencia de LNM [97, 131,143,162]. Nascimbeni et al. [131] indicaron que la incidencia de LNM en el CCR pT1 fue del 3% cuando la profundidad de la invasión fue sm1, del 8% cuando fue sm2 y del 23% cuando era sm3. En su estudio, la profundidad de la invasión submucosa fue un factor de riesgo independiente para las LNM, otras series presentaron resultados similares [97,162]. En nuestro estudio, la tasa de LNM fue mayor cuando la profundidad de la invasión fue sm2 o sm3 en comparación con sm1, y pudimos confirmar que la profundidad de la invasión submucosa fue uno de los factores de riesgo significativos para las LNM (OR=3.34, IC del 95%: 2.64–4.23,  $P<0.05$ ).

En nuestro estudio, se demostró que el cáncer de recto T1 tenía una mayor frecuencia de metástasis en los ganglios linfáticos en comparación con el cáncer de colon (OR=1.27, IC del 95%: 1.03-1.56, P<0.05). Aunque varios estudios han informado de un mayor riesgo de metástasis ganglionares en el cáncer de recto T1 en comparación con el cáncer de colon, esto no alcanzó significación estadística en la mayoría de las series [87,163]. Los estudios de la Clínica Mayo informaron de una mayor probabilidad de metástasis en los ganglios linfáticos en los cánceres de recto T1 localizados en la parte inferior del recto en comparación con otras partes del recto [131].

Mientras tanto, encontramos que los pacientes masculinos tenían un mayor riesgo de padecer LNM que las femeninas. Existen varios estudios que describen una asociación entre el sexo del paciente y la presencia de LNM. Unos pocos mostraron una tendencia a que las mujeres presentan LNM con más frecuencia, pero sin llegar a ser significativas [87,164]. Ningún estudio ha demostrado una relación significativa entre el sexo del paciente y el riesgo de LNM en pacientes con carcinomas T1.

Otros factores clínicos estudiados (tamaño del pólipo, borde afectado, y patrón de crecimiento de los pólipos) no mostraron diferencias significativas respecto a la presencia de LNM.

### **7.1.2 Limitaciones de Meta-análisis**

La limitación del presente estudio es que sólo pudimos evaluar un pequeño número de factores debido al limitado número de estudios disponibles. Otra limitación es la variedad de definiciones y clasificaciones utilizadas en cada estudio y la falta de disponibilidad de datos relevantes. Más aún, no pudimos investigar diferentes combinaciones de los factores. En muchos casos, el pólipo maligno presentaría más de un factor de riesgo reconocido para la

presencia de afectación ganglionar y, por lo tanto, es necesario evaluar el impacto de estos factores en el riesgo acumulado de enfermedad residual y recidiva local o metástasis tras la polipectomía, pero no pudimos realizar otras combinaciones de factores investigados. Además, el propósito de este meta-análisis no debe ser sólo verificar si existe una asociación entre las dos variables, sino revelar el tamaño del efecto acumulado de la presencia de varios factores. Por otra parte, la mayoría de los estudios incluidos proceden de países asiáticos en los que el análisis patológico puede presentar diferencias respecto a los criterios de diagnóstico de los países occidentales, lo que podría influir en los resultados. Es necesario validar los factores de riesgo actualmente identificados en poblaciones occidentales.

### **7.2.1 Discusión de los resultados en la cohorte de pacientes.**

En la práctica clínica, la presencia de LNM es un indicador importante de la predicción de la recidiva del CCR y de la supervivencia de los pacientes, y también es el método principal utilizado para determinar el protocolo terapéutico en los pacientes con CCR [165-168]. Cuando el tumor está confinado en la capa de la mucosa, no se producen LNM porque esta capa no tiene vasos linfáticos. Los vasos linfáticos están presentes en la submucosa, de modo que cuando el tumor invade la submucosa si existe la posibilidad de extenderse a los ganglios linfáticos. Si la tumoración afecta a capas más profundas (T2, T3, T4) se incrementa el riesgo de presencia de LNM [169,170]. En nuestro estudio, la tasa de LNM de este grupo de pacientes con CCR en estadio pT1 fue del 10.6%, que coincide con los datos comunicados en otros estudios [149,150].

El objetivo de nuestro estudio consiste en validar los factores de riesgo de presencia de LNM identificados en nuestro meta-análisis (localización del tumor, sexo, profundidad de la invasión submucosa, poco diferenciado,

invasión linfovascular, y budding tumoral), sobre una muestra de pacientes de nuestro hospital con CCR pT1, de modo que podamos identificar que pacientes presentan mayor riesgo de LNM y serían candidatos a cirugía tras la polipectomía endoscópica para ampliar la resección, y reducir el riesgo de recidiva. De este modo evitaríamos sobretratamientos al reseccionar quirúrgicamente lesiones con mínimo o nulo riesgo de LNM, y se limitaría la cirugía a los que realmente presentan riesgo de recidiva por afectación linfática.

De los factores de riesgo estudiados en nuestra muestra, solo el budding tumoral y la invasión linfovascular fueron predictores independientes de LNM de manera significativa el análisis multivariante. Discutimos a continuación los resultados obtenidos al analizar cada factor de riesgo.

En el meta-análisis, se encontró que la profundidad de la submucosa estaba significativamente relacionada con el LNM, lo que concuerda con otros estudios que muestran una mayor relación entre la profundidad de la submucosa y el LNM en pacientes con CCR T1 [96,131,133]. Sin embargo, en otros estudios previos mostraron que la profundidad de la submucosa no fue un factor de riesgo significativo de LNM en pacientes con CCR pT1 [120,140,171]. En nuestra cohorte de pacientes la profundidad de la invasión submucosa no se asoció con mayor incidencia de LNM. Otro dato relevante es que algunos autores han sugerido que, si la profundidad de la invasión de la submucosa es superficial (sm1), la polipectomía endoscópica puede considerarse curativa, dado que cuando existe afectación de la submucosa superficial (sm1) rara vez hace existe LNM [97,162]. No obstante, en nuestra serie se identificó presencia de LNM en 2 de los 37 cánceres sm1 (5.4%). La relación entre la profundidad de la submucosa y la LNM es aún confusa y precisa de más estudios con un número de pacientes mayor.



En nuestro estudio, el riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos en los grados 3 (carcinoma poco diferenciado) fue significativamente mayor que en los grados 1 y 2 (carcinoma bien diferenciado y moderadamente diferenciado) sólo en el análisis univariante, pero no en el multivariante. Estudios previos han demostrado que el grado del tumor es uno de los factores predictivos de las metástasis en el LN [80,121]. En nuestro estudio, la tasa de metástasis en el LN fue mayor en el grado 3 que en el grado 1/2 (50% frente a 8.1%), pero esto no fue estadísticamente significativo ( $P=0.369$ ). Esto podría conducir a un error de tipo II, debido a que el número de casos con grado 3 fue pequeño en nuestro estudio.

Nuestro estudio verificó que la ILV fue un factor de riesgo independiente positivo para la metástasis en los ganglios linfáticos en el estadio pT1 del CCR ( $P<0.05$ ). Se diagnosticó ILV en 17 (25.8%) de los 66 casos. En 5 (29.4%) de estos 17 casos con ILV se encontró presencia de LNM. En nuestro análisis también presentaba una relación significativa con la presencia de LNM. Además, la presencia de BT puede ser un factor relacionado con la invasión linfovascular ( $OR=3.80$ , IC del 95%:1.14-12.65,  $P=0.030$ ). Morodomi et al. [172] han sugerido que, al realizar secciones seriadas del espécimen, el budding se asocia fuertemente con la ILV. Además, algunos estudios sugieren que el factor más importante en relación con la presencia de budding es la ILV [163,173]. El BT de alto grado se ha relacionado sistemáticamente en los distintos estudios con la presencia de LNM, la metástasis a distancia y la recidiva local. El BT se propone como un indicador eficaz para la presencia de LNM, de modo que ante la ausencia de BT podría considerarse la resección endoscópica como curativa en los CCR pT1 [174]. Estos dos parámetros tienen una alta sensibilidad (BT: 85.7%, ILV: 71.4%), una especificidad aceptable (BT y ILV: 79.3%) y altos valores predictivos negativos (BT: 97.8%, ILV: 95.8%) y pueden ser valiosos predictores del estado de LNM negativo como factores de riesgo. En los casos que no presenten ninguno de estos factores, tienen un

alto valor predictivo negativo para la presencia de LNM. En caso de presencia de ambos factores existe una alta sensibilidad (100%) para la presencia de LNM. Esta asociación fue mayor que con la presencia de un solo factor (AUC=0.92). Dado que la presencia de LNM está relacionado con la recurrencia del tumor y la pobre supervivencia, en los casos de CCR pT1 con resección endoscópica completa con márgenes y que no presenten ninguno de los dos factores de riesgo se podría considerar como resección curativa sin necesidad de resección quirúrgica adicional.

No hay informes en la literatura sobre la relación entre el tamaño tumoral y la presencia de LNM. Aunque los criterios para categorizar los tumores según el tamaño fueron diferentes en los distintos estudios, nuestros resultados fueron similares a los de otros estudios [160,161,175,176]. Varios autores han indicado que el CCR pT1 localizado en el colon distal y en el recto tiene un mayor riesgo de LNM [97,131,133]. Okabe et al. [133] comunicaron que la biología del cáncer colorrectal varía con la localización, de modo que se apreciaba una alta tasa de estabilidad de microsatélites, aneuploidía, delección cromosómica y mutaciones de p53 en los cánceres rectales y sigmoides, pero no en los cánceres más proximales. En nuestro estudio, cuando dividimos el colorrectal en recto y los colones izquierdo y derecho, no encontramos diferencias significativas en la tasa de incidencia de LNM según la localización del tumor.

En metaanálisis se apreció que los pacientes varones presentaban un mayor riesgo de presentar LNM, sin diferencias significativas. Esta relación no la hemos apreciado en nuestra cohorte de pacientes. Otros factores como la edad o la morfología de los pólipos tampoco presentaron relación alguna con la presencia de LNM.

Varios estudios han sugerido que la presencia de compromiso del margen de resección se asocia con la presencia de enfermedad residual y mayor incidencia de LNM (118). Varias guías recomiendan una cirugía curativa adicional, si el margen de escisión no puede ser evaluado o si está patológicamente comprometido (177). Sin embargo, el resultado de nuestro estudio sugiere que, en caso de presencia de bordes comprometidos, en ausencia de otros factores de riesgo demostrados (ILV, BT), se puede realizar un abordaje mínimamente invasivo mediante la resección endoscópica ampliada de los bordes o lesión remanente en un segundo tiempo, pudiendo evitarse una resección quirúrgica adicional, tal como sugieren algunos estudios (178).

Muchos investigadores han demostrado que existe una relación directamente proporcional entre el número de ganglios linfáticos examinados y la supervivencia, especialmente en pacientes con CCR avanzado [179-182]. Del mismo modo, Wang et al [143] indicaron que el número total de ganglios linfáticos estudiados se correlacionaba significativamente con el pronóstico del CCR pT1. Por lo tanto, la obtención de un número suficiente de ganglios en la resección quirúrgica es crucial para investigar la relación entre los parámetros clinicopatológicos y el estado de los ganglios linfáticos en el CCR. Sin embargo, en la mayoría de los estudios con CCR pT1 se informa de la obtención para estudio de un número relativamente pequeño de ganglios linfáticos. En el estudio de Wang et al [143] se notificó una media de  $9.4 \pm 7.8$  ganglios linfáticos, 10 en el estudio de Okabe et al [133] y 14 en el estudio de Tateishi et al [140]. En nuestro estudio, el número medio de ganglios linfáticos extraídos fue de 17, que es una cantidad que se estima adecuada para el diagnóstico patológico, reforzando la validez de los resultados.

## **7.2.2 Limitaciones de ensayos clínicos**

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio realizado en un único centro hospitalario, por lo que podría haber un sesgo de selección. Segundo, se trata de un estudio retrospectivo en el que se utilizaron las historias clínicas de un número pequeño de pacientes, y no se pudo realizar la revisión patológica del tumor primario en todos los pacientes. El número de pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos o adenocarcinoma residual es bajo ( $n < 10$ ), lo que introduce un sesgo en el análisis estadístico, especialmente para el análisis multivariante, lo que da lugar a un amplio intervalo de confianza.

Para corregir estas limitaciones y poder establecer con mayor confianza la solidez de los resultados, recomendamos realizar este estudio de manera prospectiva, ampliar el estudio a otros centros y así aumentaría también el tamaño muestral

## **8. CONCLUSIÓN**

## 8.1 Conclusión

1. Identificamos la invasión profunda de la submucosa, los tumores poco diferenciados, la invasión vascular, la invasión linfática y el budding tumoral como principales factores de riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos en el CCR pT1 en un metaanálisis de la literatura publicada hasta la fecha.
2. Confirmamos en una cohorte de pacientes con CCR pT1 que la invasión linfovascular (ILV) y el budding tumoral (BT) fueron los únicos factores de riesgo de LNM con significación estadística.
3. El riesgo de LNM es aún mayor cuando están presentes ambos factores.
4. En los CCR pT1 puede considerarse que la resección endoscópica es curativa cuando en el estudio de la pieza no se aprecia ILV ni BT, no precisando resección quirúrgica complementaria.
5. En los CCR pT1 resecados endoscópicamente con presencia de ILV y/o BT, precisan resección quirúrgica complementaria y vaciamiento ganglionar tras la polipectomía.
6. La presencia de LNM en los CCR pT1 está asociada a una menor supervivencia global. Tasas de supervivencia de LNM+ y LNM- del 71.4% y el 98.3%, respectivamente.

## 8.2 Perspectivas de investigación

El CCR en estadio pT1 se considera generalmente como el estadio inicial, no obstante, un porcentaje de casos desarrollará LNM, lo que reduce significativamente la supervivencia.

Es crucial identificar los factores que permitan predecir la presencia de LNM para decidir una resección quirúrgica complementaria tras la polipectomía, o considerar la polipectomía como curativa y evitar cirugías innecesarias, que también presentan una elevada morbimortalidad asociada.

En nuestro estudio hemos puesto de manifiesto que la ILV y el BT son factores pronósticos muy útiles para tomar estas decisiones con alto valor predictivo negativo, y deberían ser evaluados sistemáticamente en todos los estudios anatomopatológicos de las lesiones reseçadas endoscópicamente.

Existen otros factores de riesgo descritos en la literatura y que también se han relacionado en nuestro metaanálisis, pero no han mostrado significación estadística en nuestro estudio sobre una amplia cohorte de pacientes.

Probablemente esta falta de asociación pueda ser explicada por las limitaciones de nuestro estudio, detalladas anteriormente, o bien porque no tengan una asociación significativa.

Para corroborar nuestros hallazgos y determinar la asociación de los otros factores de riesgo de LNM creemos necesario realizar un estudio prospectivo multicéntrico con mayor tamaño muestral.

En este sentido se está realizando en la actualidad un estudio con estas características, patrocinado por la Asociación Española de Gastroenterología (AEG) y liderado por la Dra. Pellisè, en el cual participamos como uno de los centros de referencia.

Esperemos poder dar respuesta a estas incertidumbres una vez termine dicho estudio y se extraigan las conclusiones.



## **9. ANEXO**

## 9.1 Leyenda de las figuras.

Figura 1. Los gráficos circulares presentan la distribución de casos y muertes de los 10 cánceres más comunes en 2018 para (A) ambos sexos, (B) hombre y (C) mujer.....	4
Figura 2. Nuevos casos de cáncer detectado al año.....	5
Figura 3. Diez casos más frecuentes de cáncer en sociedad española.....	5
Figura 4. Tipos de cáncer más frecuente en hombres.....	6
Figura 5. Tipos de cáncer más frecuente en mujeres.....	6
Figura 6. Estadio de cáncer colorrectal.....	20
Figura 7. Grado de invasión en lesiones polipoideas según Haggitt.....	36
Figura 8. Clasificación de la invasión submucosa en el cáncer colorrectal temprano según Kikuchi.....	39
Figura 9. Diagrama de flujo de la selección de artículos.....	61
Figura 10. (A) Profundidad de invasión submucosa (alto riesgo vs. bajo riesgo); (B) Diferenciación histológica (Bien/Mod vs. Poco); (C) invasión linfática (positivo vs. negativo); (D) invasión vascular (positivo vs. negativo); (E) Invasión linfovascular (positivo vs. negativo); (F) Budding tumoral (positivo vs. negativo); (G) Ubicación tumoral (recto vs. colon); (H) Género (M vs. F); (I) Patrón de crecimiento (polipoide vs. no polipoide); (J) Tamaño del tumor ( $\geq 2$ cm vs. $< 2$ cm); (K) Estado del margen de resección (positivo vs. negativo); (L) Edad.....	70
Figura 11. El análisis de sensibilidad. (1) Invasión submucosa; (2) Diferenciación histológica; (3) Invasión linfática; (4) Invasión vascular; (5) Invasión linfovascular; (6) Budding tumoral; (7) Ubicación tumoral; (8) Género.....	72
Figura 12. Métodos de podar y completar. (1) Invasión submucosa; (2) Diferenciación histológica; (3) Invasión linfática; (4) Invasión vascular; (5) Invasión linfovascular; (6) Budding tumoral; (7) Ubicación tumoral; (8) Género.....	75

Figura 13. El análisis de sensibilidad. (1) Invasión submucosa; (2) Diferenciación histológica; (3) Invasión linfática; (4) Invasión vascular; (5) Invasión linfovascular; (6) Budding tumoral.....	77
Figura 14. Curvas ROC de los dos factores adversos (invasión linfovascular y budding tumoral) .....	86
Figura 15. Curva de Kaplan-Meier de las metástasis en los ganglios linfáticos en pacientes con cáncer colorrectal en estadio T1. Se comparó la supervivencia global de los pacientes con cáncer colorrectal en estadio T1 sin LNM (azul) y con LNM (rojo) según las curvas de Kaplan-Meier y la prueba de rango logarítmico.....	89

## 9.2 Leyenda de las tablas

Tabla 1. Clasificación TNM en cáncer colorrectal del American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2017.....	15
Tabla 2. Estadificación de cáncer colorrectal.....	16
Tabla 3. Resumen de las recomendaciones de vigilancia postoperatoria del cáncer colorrectal de diferentes sociedades profesionales.....	26
Tabla 4. Tabla de pruebas diagnósticas y posibles resultados.....	52
Tabla 5. Definición y cálculo de la exactitud diagnóstica de las variables experimentales.....	53
Tabla 6. Las características de los estudios elegibles.....	64
Tabla 7. Análisis de sesgos de los estudios evaluados con la valoración de la escala de Newcastle-Ottawa.....	67
Tabla 8. Tamaños del efecto global Antes/Después de aplicar los métodos de podar y completar.....	74
Tabla 9. Valores AUC con sus correspondientes capacidades de diagnóstico.....	77
Tabla 10. Características demográficas y clínicas de los pacientes del estudio.....	81
Tabla 11. Relaciones entre factores histopatológicos y metástasis ganglionares.....	84
Tabla 12. Análisis de regresión logística univariante. La relación entre los factores histopatológicos.....	85
Tabla 13. Valores AUC con sus correspondientes capacidades de diagnóstico.....	86
Tabla 14. Relación entre las metástasis en los ganglios linfáticos (LNM) y el número de factores de riesgo.....	87
Tabla 15. Análisis univariante de la correlación entre los parámetros clinicopatológicos y la supervivencia global.....	90

## **10. BIBLIOGRAFÍA**

1. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol.* 2019;14(2):89-103..
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424.
3. Díaz-Rubio, E. (2010). La investigación traslacional en la oncología clínica: retos y oportunidades. *Farmacia Hospitalaria*, 34, 1-7.
4. Dozois EJ, Boardman LA, Suwanthanma W, et al. Young-onset colorectal cancer in patients with no known genetic predisposition: can we increase early recognition and improve outcome? *Medicine (Baltimore).* 2008;87(5):259-263.
5. Zhang C, Zhang L, Xu T, et al. Mapping the spreading routes of lymphatic metastases in human colorectal cancer. *Nat Commun.* 2020;11(1):1993. Published 2020 Apr 24.
6. Benson AB 3rd, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. NCCN guidelines insights: colon cancer, version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16: 359–69.
7. Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, et al. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *Lancet* 2018; 391: 2128–39
8. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3219–26.
9. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357: 409–13
10. Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, et al. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG) *Gut* 2020;69:411-444.

11. López-Köstner F, Carrillo K, Zárata A, et al. Cáncer de recto: diagnóstico, estudio y estadificación[J]. Revista chilena de cirugía, 2012, 64(2): 199-209.
12. Wolpin, B. M., & Mayer, R. J. (2008). Systemic treatment of colorectal cancer. *Gastroenterology*, 134(5), 1296-1310.
13. Lu W. Comisión de Salud y Planificación Familiar de la Oficina de Administración Médica de la República Popular China, Subdivisión de Oncología de la Asociación Médica China[J]. *Medicina de Shanghai* Vol.41, Número 8, 2018. 449-463.
14. Senore C, Giovo I, Ribaldone DG, et al. Management of Pt1 tumours removed by endoscopy during colorectal cancer screening: Outcome and treatment quality indicators. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Dec;44(12):1873-1879.
15. Pai, RK., Chen, Y, Jakubowski, MA, et al. (2017). Colorectal carcinomas with submucosal invasion (pT1): Analysis of histopathological and molecular factors predicting lymph node metastasis. *Modern Pathology*, 30 (1), 113-122.
16. Choi YS, Kim WS, Hwang SW, et al. Clinical outcomes of submucosal colorectal cancer diagnosed after endoscopic resection: a focus on the need for surgery. *Intest Res*. 2020;18(1): 96-106.
17. V Kumar, A Abbas, N Fausto et al. Guía Clínica de Carcinoma Colorrectal[M]. OncoSur: Grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid. 2008. 45.
18. Society AC. Colorectal Cancer Facts & Figures 2017-2019[M]. American Cancer Society. Atlanta: American Cancer Society; 2017. 24.
19. Kim, A., Fall, P., & Wang, D. (2005). Palliative care: optimizing quality of life. *Journal of Osteopathic Medicine*, 105(s5), 9-14.
20. Godhi S, Godhi A, Bhat R, Saluja S. Colorectal Cancer: Postoperative Follow-up and Surveillance. *Indian J Surg*. 2017;79(3):234-237.
21. Vera R, Aparicio J, Carballo F, Esteva M, González-Flores E, Santianes J, Santolaya F, Fernández-Cebrián JM. Recommendations for follow-up of colorectal cancer survivors. *Clin Transl Oncol*. 2019 Oct;21(10):1302-1311.

22. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA* 1993; 270: 943–947.
23. Maäkela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 1995; 130: 1062–1067.
24. Graffner H, Hultberg B, Johansson B, et al. Detection of recurrent cancer of the colon and rectum. *J Surg Oncol* 1985; 28:156–159.
25. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 1986; 104: 66–73.
26. Desch CE, Benson AB III, Smith TJ, et al. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1312.
27. Goslin R, Steele G Jr, Macintyre J, et al. The use of pre operative plasma CEA levels for the stratification of patients after curative resection of colorectal cancers. *Ann Surg* 1980; 192:747–751.
28. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, et al; ESMO Guidelines Working Group. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 6: vi64-vi72.
29. Litvak A, Cercek A, Segal N, et al. False-positive elevations of carcinoembryonic antigen in patients with a history of resected colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014 Jun;12(6):907-13.
30. Anthony T, Simmang C, Hyman N, et al. Practice parameters for the surveillance and follow-up of patients with colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 807–817.
31. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003;3:26.
32. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, et al. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002; 324: 813.



33. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;9(9):CD002200. Published 2019 Sep 4.
34. Chau I, AllenMJ, Cunningham D, et al. The value of routine serum carcinoembryonic antigen measurement and computed tomography in the surveillance of patients after adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1420–1429.
35. Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124: 544–560.
36. Schoemaker D, Black R, Giles L, Touli J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology.* 1998; 114: 7.
37. Schoellhammer HF, Gregorian AC, Sarkisyan GG, Petrie BA. How important is rigid proctosigmoidoscopy in localizing rectal cancer? *Am J Surg.* 2008 Dec;196(6):904-8; discussion 908.
38. Flamen P, Hoekstra OS, Homans F, et al. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). *Eur J Cancer.* 2001;37(7):862-869.
39. Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, Graffner H, Tranberg KG. Follow up after curative surgery for colorectal carcinoma: randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 619-26
40. Engstrom PF, Benson AB III, Cohen A, Doroshov J, Kiel K, et al. NCCN colorectal cancer practice guidelines: the National Comprehensive Cancer Network. *Oncology (Huntingt)* 1996;10(Suppl 11): 140-75
41. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of colon cancer. *Ann Oncol* 2001;12: 1053-4.

42. Safi F, Beyer HG. The value of follow-up after curative surgery of colorectal carcinoma. *Cancer Detect Prev* 1993;17: 417-24.
43. Meyerhardt, J. A., Mangu, P. B., Flynn, P. J., et al. (2013). Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *Journal of Clinical Oncology*, 31(35), 4465-4470.
44. Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 6: vi81-vi88
45. Benson, A. B., Venook, A. P., Al-Hawary, M. M., Cederquist, L., Chen, Y. J., Ciombor, K. K., ... & Freedman-Cass, D. A. (2018). NCCN guidelines insights: colon cancer, version 2.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 16(4), 359-369.
46. Kahi CJ, Boland CR, Dominitz JA, et al; United States Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Colonoscopy Surveillance After Colorectal Cancer Resection: Recommendations of the US MultiSociety Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2016; 150: 758-768.e11.
47. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. "Japanese Classification of Colorectal, Appendiceal, and Anal Carcinoma: the 3d English Edition [Secondary Publication]." *Journal of the anus, rectum and colon* vol. 3,4 175-195. 30 Oct. 2019.
48. Netzer P, Foster C, Biral R, Ruchti C, Neuweiler J, Stauffer E et al. Risk factor assesment of endoscopically removed malignant colorectal polyps. *Gut* 1998; 43:669-674
49. Logan R F, Patnick J, Nickerson E et al. Outcomes of the bowell cáncer screening programme (BCS) in England after the first 1 million tests. *Gut* 2012; 61: 1439-1446
50. Levin TR, Corley DA, Jensen CD et al. Effects of organized colorectal cáncer screening on cáncer incidence and mortality in a large, comunity –based

- population. *Gastroenterology* 2018; 155: 1383-1391
51. Hassan C, Wysocki P T, Fuccio L, Seufferlein T et al. Endoscopic surveillance after surgical or endoscopic resection for colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Digestive Oncology (ESDO) Guideline. *Endoscopy* 2019; 51:266-277
  52. Bujanda L, Cosme A, Gil I, Arenas-Mirave JI. Malignant colorectal polyps. *World J Gastroenterol.* 2010;16(25):3103-3111.
  53. Tominaga K, et al. Predictive histopathologic factors for lymph node metastasis in patients with non pedunculated submucosal invasive colorectal carcinoma. *Dis. Colon Rectum.* 2005;48:92–100.
  54. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2020;25(1):1-42.
  55. Iguchi K, Mushiake H, Aoyama T, et al. Additional Surgical Resection After Endoscopic Resection for Patients With High-risk T1 Colorectal Cancer. *In Vivo.* 2019 Jul-Aug;33(4):1243-1248.
  56. Wilcox G M, Anderson A, Colacchio A. Early invasive carcinoma in colonic polyps. *Cancer* 1986; 57(1): 160-163
  57. Colacchio T A, Forde K A, Scantlebury V P. Endoscopic polypectomy: Inadequate treatment for invasive colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1981; 194:704-707
  58. Cooper H S, Depisch L M, Gourley W K, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. *Gastroenterology* 1995; 108(6): 1657-1665
  59. Hashiguchi, Y., Muro, K., Saito, Y., et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (2020). Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *International journal of clinical oncology*, 25(1), 1–42.
  60. L. Bujanda, A. Cosme, I. Gil, J.I. Arenas-Mirave, Malignant colorectal polyps,

- W. J. Gastroenterol. 16 (2010) 3103-3111.
61. S.C. Glasgow, J.I.S. Bleier, L.J. Burgart, C.O. Finne, Meta-analysis of histopathological features of primary colorectal cancers that predict lymph node metastases, *J. Gastrointest. Surg.* 16 (2002) 1019-1028.
  62. S. Mou, R. Soetikno, T. Shimoda, R. Rouse, T. Kaltenbach, Pathologic predictive factors for lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, *Surg. Endosc.* 27 (2013) 2692-2703.
  63. C. Beaton, C.P. Twine, G.L. Williams, A.G. Radcliffe, Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer, *Colorectal. Dis.* 15 (2013) 788-797.
  64. S.L. Bosch, S. Teerenstra, J.H. de Wilt, C. Cunningham, I.D. Nagtegaal, Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions, *Endoscopy* 45 (2013) 827-834.
  65. H. Wada, M. Shiozawa, K. Katayama, N. Okamoto, Y. Miyagi, Y. Rino, et al, Systematic review and meta-analysis of histopathological predictive factors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer, *J. Gastroenterol.* 50 (2015) 727-734.
  66. Netzer P, BineK J, Hammer B, Lange J, Schmassmann A. Significance of histologic criteria for the management of patients with malignant colorectal polyps and polypectomy. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 910-916
  67. Rex DK, Shaikat A, Wallace M B. Optimal management of malignant polyps, from endoscopic assessment and resection to decisions about surgery. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019; 17: 1428-1437
  68. Morson B C, Bussey HJ RB, Samoorian S et al. Policy of local excision of early cancer of the colorectum. *Gut* 1972; 18: 1045-1050
  69. Helwig EB. Adenomas and the pathogenesis of cancer of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1959; 2: 5-17

- 70.** Kyzer S, Begin L R, Gordon PH, Mitmaker B. The care of patients with colorectal polyps that contain invasive adenocarcinoma. *Cancer* 1992; 70 (8): 2044-2050
- 71.** Kim JB, Lee HS, Lee HJ, et al. Long-term outcomes of endoscopic versus surgical resection of superficial submucosal colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 2015;60:2785-2792.
- 72.** Ikematsu H, Yoda Y, Matsuda T, et al. Long-term outcomes after resection for submucosal invasive colorectal cancers. *Gastroenterology* 2013;144:551-559.
- 73.** Yoda Y, Ikematsu H, Matsuda T, et al. A large-scale multicenter study of long-term outcomes after endoscopic resection for submucosal invasive colorectal cancer. *Endoscopy* 2013;45: 718-724.
- 74.** Heo J, Jeon SW, Jung MK, Kim SK, Kim J, Kim S. Endoscopic resection as the first-line treatment for early colorectal cancer: comparison with surgery. *Surg Endosc* 2014;28:3435-3442.
- 75.** Yoshii S, Nojima M, Nosho K, et al. Factors associated with risk for colorectal cancer recurrence after endoscopic resection of T1 tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:292-302.
- 76.** Asayama N, Oka S, Tanaka S, et al. Long-term outcomes after treatment for T1 colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2016;31:571-578.
- 77.** Nam MJ, Han KS, Kim BC, et al. Long-term outcomes of locally or radically resected T1 colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2016; 18:852-860.
- 78.** Williams J G, Pullan R D, Hill J, et al. Management of the malignant colorectal polyp: ACPGBI position statement. *Colorectal Disease* 2013; 15(2): 1-38
- 79.** Hassan C, Zullo A, Rision M, Rossini FP, Morini S. Histologic risk factors and clinical outcome in colorectal malignant polyp: apooled data analysis. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1588-1596
- 80.** Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(2): 385–394.

81. Cooper HS. Pathology of the endoscopically removed malignant colorectal polyp. *Curr Diagn Pathol*. 2007;13(6):423–437.
82. Huang Q, Luo K, Chen C, et al. Identification and validation of Lymphovascular invasion as a prognostic and staging factor in node-negative Esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Oncol*. 2016;11(4):583–92.
83. Cooper HS, Deppisch LM, Kahn EI, et al. Pathology of the malignant colorectal polyp. *Hum Pathol* 1998; 29: 15–26.
84. Hagen C E, Farooq A. Histologic evaluation of malignant polyps and low stage colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2019; 143: 1450-1454
85. Muller S, Chesner I M, Egan M J, et al. Significance of venous and lymphatic invasion in malignant polyps of the colon and rectum. *Gut* 1989; 30: 1385-1391
86. Geraghty J M, Williams C B, Talbot I C. Malignant colorectal polyps venous invasion and successful treatment by endoscopic polypectomy. *Gut* 1991; 32: 774-778
87. Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, et al. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *J Gastroenterology* 2004; 34: 534-543
88. Barel F, Cariou M, Saliou P, et al. Histopathological factors help to predict lymph node metastases more efficiently than extra-nodal recurrences in submucosa invading pT1 colorectal cancer. *Sci Rep*. 2019 Jun 6;9(1):8342.
89. Morson B C, Whiteway J E, Jones E A, Macrae F A, Williams CB. Histopathology and prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy. *Gut* 1984; 25: 437-444
90. Coverlizza S, Risio M, Ferrari A, Fenoglio-Preiser C M, Rossini F P. Colorectal adenomas containing invasive carcinoma. Pathologic assesment of lymph node metastatic potential. *Cancer* 1989; 64: 1937-1947
91. Haggitt R C, Glotzbach R E, Soffer E E. Prognostic factors in colorectal

- carcinomas arising in adenomas: implication for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985; 89 (2): 328-336
- 92.** Ciocalteu A, Gheonea DI, Saftoiu A, et al. Current strategies for malignant pedunculated colorectal polyps. *World J Gastrointest Oncol.* 2018 Dec 15;10(12):465-475..
- 93.** Kyzer S, Begin L R, Gordon P H, Mitmaker B. The care of patients with colorectal polyps that contain invasive adenocarcinoma. *Cancer* 1992; 70 (8): 2044-2050
- 94.** Pizarro A, Cordero C, Garzón A, et al. Malignant colonic adenomas. Therapeutic criteria. Long-term results of therapy in a series of 42 patients in our healthcare area. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101 (12): 830-836
- 95.** Sharma V, Junejo M A, Mitchell P J. Current management of malignant colorectal polyps across a regional United Kingdom cancer network. *Disease of the Colon and Rectum* 2020; 63: 39-45
- 96.** Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy* 1993; 25: 455-461
- 97.** Kikuchi R, Takano M, Takagi K, et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum.* 1995;38(12):1286-1295.
- 98.** Quirke P, Riso M, Lambert R, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition e quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis. *Endoscopy* 2012; 44(suppl 3): 116e30.
- 99.** Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal cancer. *Gastroenterology* 2004; 127: 385e94.
- 100.** Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol.* 2017 Sep;30(9):1299-1311.

- 101.** Barresi V, Reggiani Bonetti L, et al. Prognostic significance of grading based on the counting of poorly differentiated clusters in colorectal mucinous adenocarcinoma. *Hum Pathol.* 2015;46(11):1722–1729.
- 102.** Kaneko I, Tanaka S, Oka S, et al. Lymphatic vessel density at the site of deepest penetration as a predictor of lymph node metastasis in submucosal colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 13–21.
- 103.** Okamura T, Shimada Y, Nogami H, et al. Tumor Budding Detection by Immunohistochemical Staining is Not Superior to Hematoxylin and Eosin Staining for Predicting Lymph Node Metastasis in pT1 Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2016 May;59(5):396-402.
- 104.** Asayama N, Oka S, Tanaka S, Hayashi N, Arihiro K, Chayama K. Endoscopic submucosal dissection as total excisional biopsy for clinical T1 colorectal carcinoma. *Digestion.* 2015;91(1):64-69..
- 105.** Aarons, C. B., Shanmugan, S., & Bleier, J. I. (2014). Management of malignant colon polyps: current status and controversies. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(43), 16178.
- 106.** Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Available at: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). Accessed 13 Aug 2011.
- 107.** Trevethan R. Sensitivity, Specificity, and Predictive Values: Foundations, Pliabilities, and Pitfalls in Research and Practice. *Front Public Health.* 2017 Nov 20;5:307.
- 108.** Bravo-Grau, Sebastián, & Cruz Q, Juan Pablo. (2015). Estudios de exactitud diagnóstica: Herramientas para su Interpretación. *Revista chilena de radiología*, 21(4), 158-164.
- 109.** Shreffler J, Huecker MR. Diagnostic Testing Accuracy: Sensitivity, Specificity, Predictive Values and Likelihood Ratios. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; March 9, 2022.*



110. Abdul Ghaaliq Lalkhen, MB ChB FRCA, Anthony McCluskey, BSc MB ChB FRCA, Clinical tests: sensitivity and specificity, Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain, Volume 8, Issue 6, December 2008, Pages 221–223
111. Parikh R, Mathai A, Parikh S, Chandra Sekhar G, Thomas R. Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. Indian J Ophthalmol. 2008 Jan-Feb;56(1):45-50.
112. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a metaanalysis. Stat Med 2002;21:1539-58.
113. Copas JB, Shi JQ. A sensitivity analysis for publication bias in systematic reviews. Stat Methods Med Res. 2001;10(4):251-265.
114. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. Gastrointest Endosc 2003;58(6 Suppl):S3-43.
115. Akishima-Fukasawa Y, Ishikawa Y, Akasaka Y, et al. Histopathological predictors of regional lymph node metastasis at the invasive front in early colorectal cancer. Histopathology. 2011 Sep;59(3):470-81.
116. Aytac E, Gorgun E, Costedio MM, et al. Impact of tumor location on lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. Langenbecks Arch Surg. 2016 Aug;401(5):627-32.
117. Barresi V, Branca G, Ieni A, et al. Poorly differentiated clusters (PDCs) as a novel histological predictor of nodal metastases in pT1 colorectal cancer. Virchows Arch. 2014 Jun;464(6):655-62.
118. Butte JM, Tang P, Gonen M, et al. Rate of residual disease after complete endoscopic resection of malignant colonic polyp. Dis Colon Rectum. 2012 Feb;55(2):122-7..
119. Caputo D, Caricato M, La Vaccara V, et al. T1 colorectal cancer: poor histological grading is predictive of lymph-node metastases. Int J Surg. 2014;12(3):209-12.

120. Choi DH, Sohn DK, Chang HJ, Lim SB, Choi HS, Jeong SY. Indications for subsequent surgery after endoscopic resection of submucosally invasive colorectal carcinomas: a prospective cohort study. *Dis Colon Rectum*. 2009 Mar;52(3):438-45.
121. Choi PW, Yu CS, Jang SJ, et al. Risk factors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal cancer. *World J Surg*. 2008 Sep;32(9):2089-94.
122. Debove C, Svrcek M, Dumont S, et al. Is the assessment of submucosal invasion still useful in the management of early rectal cancer? A study of 91 consecutive patients. *Colorectal Dis*. 2017 Jan;19(1):27-37.
123. Egashira Y, Yoshida T, Hirata I, et al. Analysis of pathological risk factors for lymph node metastasis of submucosal invasive colon cancer. *Mod Pathol*. 2004 May;17(5):503-11.
124. Ha RK, Han KS, Sohn DK, et al. Histopathologic risk factors for lymph node metastasis in patients with T1 colorectal cancer. *Ann Surg Treat Res*. 2017 Nov;93(5):266-271.
125. Ishikawa Y, Akishima-Fukasawa Y, Ito K, et al; Toho Study Group for Cancer Biological Behavior. Histopathologic determinants of regional lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Cancer*. 2008 Feb 15;112(4):924-33.
126. Kye BH, Jung JH, Kim HJ, et al. Tumor budding as a risk factor of lymph node metastasis in submucosal invasive T1 colorectal carcinoma: a retrospective study. *BMC Surg*. 2012 Aug 6;12:16.
127. Masaki T, Muto T. Predictive value of histology at the invasive margin in the prognosis of early invasive colorectal carcinoma. *J Gastroenterol*. 2000;35(3):195-200.
128. Matsuda T, Fukuzawa M, Uraoka T, et al. Risk of lymph node metastasis in patients with pedunculated type early invasive colorectal cancer: a retrospective multicenter study. *Cancer Sci*. 2011 Sep;102(9):1693-7.

129. Miyachi H, Kudo SE, Ichimasa K, et al. Management of T1 colorectal cancers after endoscopic treatment based on the risk stratification of lymph node metastasis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jun;31(6):1126-32.
130. Nakadoi K, Tanaka S, Kanao H, et al. Management of T1 colorectal carcinoma with special reference to criteria for curative endoscopic resection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jun;27(6):1057-62.
131. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 2002 Feb;45(2):200-6.
132. Oishi K, Ito T, Sakonishi D, Uchida K, Sekine M, Negi M, et al. Cancer gland rupture as a potential risk factor for lymph node metastasis in early colorectal adenocarcinoma with deep submucosal invasion. *Histopathology*. 2020 Mar;76(4):603-612.
133. Okabe S, Shia J, Nash G, Wong WD, et al. Lymph node metastasis in T1 adenocarcinoma of the colon and rectum. *J Gastrointest Surg*. 2004 Dec;8(8):1032-9; discussion 1039-40.
134. Park YJ, Kim WH, Paeng SS, Park JG. Histoclinical analysis of early colorectal cancer. *World J Surg*. 2000 Sep;24(9):1029-35.
135. Samuolis N, Samalavicius NE, Dulskas A, et al. Surgical or endoscopic management of malignant colon polyps. *ANZ J Surg*. 2018 Dec;88(12): E824-E828.
136. Shimomura T, Ishiguro S, Konishi H, et al. New indication for endoscopic treatment of colorectal carcinoma with submucosal invasion. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Jan;19(1):48-55.
137. Suh JH, Han KS, Kim BC, et al. Predictors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *Endoscopy*. 2012 Jun;44(6):590-5.
138. Suh JP, Youk EG, Lee EJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for nonpedunculated submucosal invasive colorectal cancer: is it feasible? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Sep;25(9):1051-9.

139. Sun ZQ, Ma S, Zhou QB, et al. Prognostic value of lymph node metastasis in patients with T1-stage colorectal cancer from multiple centers in China. *World J Gastroenterol*. 2017 Dec 28;23(48):8582-8590.
140. Tateishi Y, Nakanishi Y, Taniguchi H, Shimoda T, Umemura S. Pathological prognostic factors predicting lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal carcinoma. *Mod Pathol*. 2010 Aug;23(8):1068-72.
141. Tominaga K, Nakanishi Y, Nimura S, et al. Predictive histopathologic factors for lymph node metastasis in patients with nonpedunculated submucosal invasive colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2005 Jan;48(1):92-100.
142. Ueno H, Hase K, Hashiguchi Y, et.al. Novel risk factors for lymph node metastasis in early invasive colorectal cancer: a multi-institution pathology review. *J Gastroenterol*. 2014 Sep;49(9):1314-23.
143. Wang HS, Liang WY, Lin TC, et.al. Curative resection of T1 colorectal carcinoma: risk of lymph node metastasis and long-term prognosis. *Dis Colon Rectum*. 2005 Jun;48(6):1182-92.
144. Yamauchi H, Togashi K, Kawamura YJ, et al. Pathological predictors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *Surg Today*. 2008;38(10):905-10.
145. Yasue C, Chino A, Takamatsu M, et al. Pathological risk factors and predictive endoscopic factors for lymph node metastasis of T1 colorectal cancer: a single-center study of 846 lesions. *J Gastroenterol*. 2019 Aug;54(8):708-717.
146. Yim K, Won DD, Lee IK, et al. Novel predictors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2017 Aug 28;23(32):5936-5944.
147. Zhang Q, Wang L, Huang D, et al. Pathological risk factors for lymph node metastasis in patients with submucosal invasive colorectal carcinoma. *Cancer Manag Res*. 2019 Jan 30;11:1107-1114.

148. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 212-236.
149. Chok KS, Law WL. Prognostic factors affecting survival and recurrence of patients with pT1 and pT2 colorectal cancer. *World J Surg*. 2007;31(7):1485-1490.
150. Gao C, Li JT, Fang L, Wen SW, Zhang L, Zhao HC. Pre-operative predictive factors for intra-operative pathological lymph node metastasis in rectal cancers. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(11):6293-6299.
151. Frattini M, Balestra D, Suardi S, et al. Different genetic features associated with colon and rectal carcinogenesis. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 4015-4021
152. Kawachi H, Eishi Y, Ueno H, et al. A three-tier classification system based on the depth of submucosal invasion and budding/ sprouting can improve the treatment strategy for T1 colorectal cancer: a retrospective multicenter study. *Mod Pathol* 2015; 28: 872-879
153. Larghi A, Waxman I. State of the art on endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2007 Jul;17(3):441-69, v.
154. Tung SY, Wu CS. Clinical outcome of endoscopically removed early colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Oct;18(10):1175-9.
155. Bergmann U, Beger HG. Endoscopic mucosal resection for advanced non-polypoid colorectal adenoma and early stage carcinoma. *Surg Endosc*. 2003 Mar;17(3):475-9.
156. Morson BC, Whiteway JE, Jones EA, Macrae FA, Williams CB. Histopathology and prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy. *Gut*. 1984 May;25(5):437-44.
157. Iversen LH, Nielsen H, Pedersen L, Harling H, Laurberg S. Seasonal variation in short-term mortality after surgery for colorectal cancer? *Colorectal Dis* 2010; 12: e31-6.

- 158.** Paulson EC, Mitra N, Sonnad S, Armstrong K, et al. National Cancer Institute designation predicts improved outcomes in colorectal cancer surgery. *Ann Surg* 2008; 248: 675-86.
- 159.** Bosch SL, Teerenstra S, de Wilt JH, Cunningham C, Nagtegaal ID. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. *Endoscopy* 2013; 45: 827-34.
- 160.** Huddy SP, Husband EM, Cook MG, et al. Lymph node metastases in early rectal cancer. *Br J Surg.* 1993;80(11):1457-1458.
- 161.** Suzuki T, Sadahiro S, Mukoyama S, et al. Risk of lymph node and distant metastases in patients with early invasive colorectal cancer classified as Haggitt's level 4 invasion: image analysis of submucosal layer invasion. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(2):203-208.
- 162.** Hase K, Shatney CH, Mochizuki H, et al. Long-term results of curative resection of "minimally invasive" colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1995;38(1):19-26.
- 163.** Okuyama T, Oya M, Ishikawa H. Budding as a risk factor for lymph node metastasis in pT1 or pT2 well-differentiated colorectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum.* 2002;45(5):628-634.
- 164.** Nakadoi K, Oka S, Tanaka S, et al. Condition of muscularis mucosae is a risk factor for lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma. *Surg Endosc.* 2014;28(4):1269-1276.
- 165.** Okugawa Y, Inoue Y, Tanaka K, et al. Loss of the metastasis suppressor gene KiSS1 is associated with lymph node metastasis and poor prognosis in human colorectal cancer. *Oncol Rep.* 2013;30(3):1449-1454..
- 166.** Huh JW, Kim HC, Kim SH, et al. Mismatch repair system and p53 expression in patients with T1 and T2 colorectal cancer: predictive role of lymph node metastasis and survival. *J Surg Oncol.* 2014;109(8):848-852.
- 167.** Wada H, Shiozawa M, Sugano N, et al. Lymphatic invasion identified with

- D2-40 immunostaining as a risk factor of nodal metastasis in T1 colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2013;18(6):1025-1031.
- 168.** Ishihara S, Kawai K, Tanaka T, et al. Oncological Outcomes of Lateral Pelvic Lymph Node Metastasis in Rectal Cancer Treated With Preoperative Chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(5):469-476.
- 169.** Huang C, Chen Y. Lymphangiogenesis and colorectal cancer. *Saudi Med J*. 2017;38(3):237-244.
- 170.** Haraguchi N, Ohara N, Koseki J, et al. High expression of ADAMTS5 is a potent marker for lymphatic invasion and lymph node metastasis in colorectal cancer. *Mol Clin Oncol*. 2017;6(1):130-134.
- 171.** Sohn DK, Chang HJ, Park JW, et al. Histopathological risk factors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal carcinoma of pedunculated or semipedunculated type. *J Clin Pathol*. 2007;60(8):912-915.
- 172.** Morodomi T, Isomoto H, Shirouzu K, Kakegawa K, Irie K, Morimatsu M. An index for estimating the probability of lymph node metastasis in rectal cancers. Lymph node metastasis and the histopathology of actively invasive regions of cancer. *Cancer*. 1989;63(3):539-543.
- 173.** Okuyama T, Oya M, Ishikawa H. Budding as a useful prognostic marker in pT3 well- or moderately-differentiated rectal adenocarcinoma. *J Surg Oncol*. 2003;83(1):42-47.
- 174.** Zlobec I, Lugli A. Epithelial mesenchymal transition and tumor budding in aggressive colorectal cancer: tumor budding as oncotarget. *Oncotarget*. 2010;1(7):651-661.
- 175.** Blumberg D, Paty PB, Guillem JG, et al. All patients with small intramural rectal cancers are at risk for lymph node metastasis. *Dis Colon Rectum*. 1999;42(7):881-885.
- 176.** Brodsky JT, Richard GK, Cohen AM, Minsky BD. Variables correlated with the risk of lymph node metastasis in early rectal cancer. *Cancer*. 1992;69(2):322-326.

- 177.** Kobayashi H, Higuchi T, Uetake H, et al. Resection with en bloc removal of regional lymph node after endoscopic resection for T1 colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(13):4161-4167.
- 178.** Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Eckel R, Sauer H, Hölzel D. Quality of life in rectal cancer patients: a four-year prospective study. *Ann Surg.* 2003;238(2):203-213.
- 179.** Deodhar KK, Budukh A, Ramadwar M, Bal MM, Shrikhande SV. Are we achieving the benchmark of retrieving 12 lymph nodes in colorectal carcinoma specimens? Experience from a tertiary referral center in India and review of literature. *Indian J Pathol Microbiol.* 2012;55(1):38-42.
- 180.** Lagoudianakis E, Pappas A, Koronakis N, et al. Lymph node harvesting in colorectal carcinoma specimens. *Tumori.* 2011;97(1):74-78.
- 181.** Dekker JW, Peeters KC, Putter H, Vahrmeijer AL, van de Velde CJ. Metastatic lymph node ratio in stage III rectal cancer; prognostic significance in addition to the 7th edition of the TNM classification. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(12):1180-1186.
- 182.** Stocchi L, Fazio VW, Lavery I, Hammel J. Individual surgeon, pathologist, and other factors affecting lymph node harvest in stage II colon carcinoma. Is a minimum of 12 examined lymph nodes sufficient?. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(2):405-412.