



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

2023

TESIS DOCTORAL

Fernando Martínez de Juan



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA (Q 7)

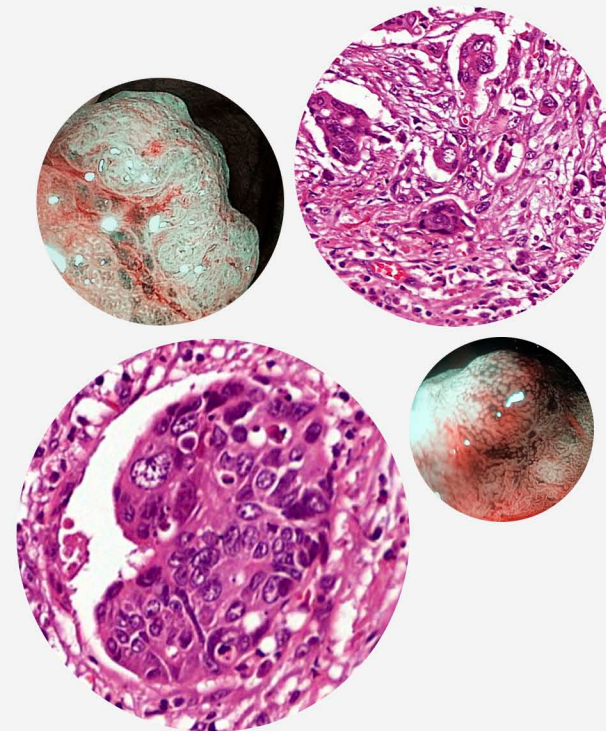
Facultat de Medicina i Odontologia

Departamento de Medicina

Programa de Doctorado 3139 de Medicina

Línea de Investigación: Medicina del Aparato Digestivo

## ESTUDIO DE FACTORES HISTOLÓGICOS PREDICTIVOS DE METÁSTASIS GANGLIONAR LOCORREGIONAL EN ADENOCARCINOMA COLORRECTAL T1



### TESIS DOCTORAL

Presentada por:

**Fernando Martínez de Juan**

Dirigida por:

Dr. Isidro Machado Puerto

Tutor:

Dr. Miguel Mínguez Pérez

Valencia, octubre de 2023





VNIVERSITAT  
E VALÈNCIA [ò ʼ]

Facultat de Medicina i Odontologia

Departamento de Medicina

Programa de Doctorado 3139 de Medicina

Línea de Investigación: Medicina del Aparato Digestivo

# ESTUDIO DE FACTORES HISTOLÓGICOS PREDICTIVOS DE METÁSTASIS GANGLIONAR LOCORREGIONAL EN ADENOCARCINOMA COLORRECTAL T1

## TESIS DOCTORAL

Presentada por:

**Fernando Martínez de Juan**

Licenciado en Medicina y Cirugía y Especialista en Aparato Digestivo

Dirigida por:

**Dr. Isidro Machado Puerto**

Tutor:

**Dr. Miguel Mínguez Pérez**

Valencia, octubre de 2023



INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Director (es) / Codirector (es):

1.- Apellidos y nombre: Machado Puerto, Isidro N.I.F. 26581426G, Departamento de Patología Centro: Instituto Valenciano de Oncología

Tutor:

Apellidos y nombre: Mínguez Pérez, Miguel , con N.I.F. 19459412D, Departamento de Medicina  
Centro: Universitat de Valencia

Directores/as y tutor/a, respectivamente, de la tesis doctoral: **"Estudio de factores histológicos predictivos de metástasis ganglionar locorregional en adenocarcinoma colorrectal T1"**  
de D/Dña. Fernando Martínez de Juan,

estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina** (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València,  
emiten informe favorable para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: 31/08/2023

Fdo.: Dr. Isidro Machado Puerto

ISIDRO|  
MACHADO|  
PUERTO

Firmado digitalmente por ISIDRO|  
MACHADO|PUERTO  
Nombre de reconocimiento (DN):  
cn=ISIDRO|MACHADO|PUERTO,  
serialNumber=26581426G,  
givenName=ISIDRO, sn=MACHADO  
PUERTO, ou=CIUDADANOS, o=ACCV,  
c=ES  
Fecha: 2023.08.01 10:00:54 +02'00'

Director

Fdo.: Dr. Miguel Mínguez Pérez

MIGUEL|  
MINGUEZ|  
PEREZ

Firmado  
digitalmente por  
MIGUEL|  
MINGUEZ|PEREZ  
Fecha: 2023.08.31  
19:43:58 +02'00'

Tutor

ESCUELA DOCTORAL  
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA



*A mi madre, que con su trabajo y su amor supo sacarnos adelante a mis hermanos y a mí en circunstancias muy difíciles.*

*A mi padre, médico, que falleció mucho antes de que yo aprendiera a serlo, pero sabía que quería ser como él.*

*A mi abuelo Elías, también médico, que vivió mis estudios de Medicina con tanta o más ilusión que yo.*

*A mis hijos, que siempre me han animado y jamás me han recriminado el tiempo que no les he dado.*

*Y sobre todo a Celia, que, con su bondad, su inteligencia, su fuerza y su amor, me ha sacado una y otra vez de la oscuridad y la procrastinación.*



## AGRADECIMIENTOS



Aunque la firma de esta tesis es la mía, realmente he necesitado a muchas otras personas para poder desarrollarla y quiero agradecer su aportación:

A la Doctora Laura Nájera, especialista en Anatomía Patológica en el Hospital Puerta de Hierro de Madrid, y amiga. Sin ella no habría sido posible el estudio de concordancia. Probablemente sea la persona más generosa que conozco.

A María Acedo, Auxiliar de la Unidad de Digestivo del IVO por estar pendiente de recopilar del archivo y devolver los documentos clínicos que he necesitado. Su capacidad de trabajo y su cariño con pacientes y compañeros hacen que las vidas de los demás sean mejores.

Al Doctor Isidro Machado, director de esta tesis, compañero de trabajo y amigo, que siempre ha estado dispuesto a aclararme conceptos y a revisar una y otra vez todos los datos histológicos que le he pedido.

Al Doctor Miguel Mínguez, especialista en Aparato Digestivo en el Hospital Clínico Universitario de Valencia y tutor de mi tesis, por su revisión crítica constructiva y su disponibilidad y accesibilidad en todo momento.

A Maider Aguerralde, especialista en Bioestadística, por su ayuda en el desarrollo de los modelos mediante regresión logística y sus matizaciones en otros aspectos estadísticos, y también por su paciencia.

A los técnicos del Servicio de Anatomía Patológica del IVO, que han recuperado de los archivos las laminillas que he necesitado.

A Encarna, secretaria del Servicio de Anatomía Patológica del IVO, por su ayuda en la tramitación de solicitudes de laminillas a otros centros.

Al Doctor Javier Ballestín, Radiólogo en el Hospital Arnau de Vilanova de Valencia, amigo y consejero en el desarrollo de esta tesis y en mi vida, a quien sin duda debería hacer más caso.

Al Doctor Vicente Sánchiz, especialista en Aparato Digestivo en el Hospital Clínico Universitario de Valencia, amigo y médico al que muchos quisiéramos parecernos, que me ha facilitado mis primeros contactos con la Universidad de Valencia y la Escuela de Doctorado, así como con mi tutor.

A la Doctora Celia Requena Caballero, Dermatóloga en el IVO y mi mujer, por su incansable apoyo, infinita paciencia y comprensión.

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS



## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

---

**μm:** micrómetros.

**ABC:** área bajo la curva (en las curvas ROC). En las figuras se emplea el acrónimo en inglés (**AUC:** *Area Under the Curve*).

**AIC:** *Akaike Information Criterion* (criterio de información de Akaike).

**AJCC:** *American Joint Committee on Cancer* (Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer)

**ANOVA:** Analysis of Variance (Análisis de la Varianza).

**AP:** Anatomía Patológica.

**APC:** Adenomatous Polyposis Coli gene (gen supresor que se encuentra mutado en la poliposis colónica adenomatosa familiar).

**ARN:** Ácido ribonucleico.

**ARNm:** ARN mensajero.

**ASGE:** *American Society for Gastrointestinal Endoscopy* (Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal).

**ASOC. N+:** pacientes incluidos en el estudio de asociación con metástasis ganglionares. (empleado solo en algunas figuras por razones de espacio o formato).

**ASOC. N+ RECIDIVA:** pacientes incluidos en el estudio de asociación con metástasis ganglionares y recidiva (empleado solo en algunas figuras por razones de espacio o formato).

**BRAF:** homólogo B del oncogén del sarcoma viral murino v-Raf (gen que codifica la proteína B-raf).

**CEA:** *Carcinoembryonic Antigen* (Antígeno carcinoembrionario).

**CCR:** Carcinoma colorrectal o adenocarcinoma colorrectal.

**DE:** Desviación Estándar

**E:** especificidad.

**ESGE:** *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal)

**f.:** frente (utilizado en algunas tablas por razones de espacio o formato. Por ejemplo, f. invasor).

**FN:** falsos negativos.

**FP:** falsos positivos.

**G:** grado de diferenciación tumoral

**GPD:** grupos de células tumorales pobremente diferenciados. Aunque en la mayor parte de los artículos se emplean las siglas en inglés (PDC: *Poorly Differentiated Clusters*), dado que su utilización aún está lejos de estandarizarse, hemos preferido emplear las siglas en español.

**GT:** gemaciones tumorales peritumorales. Si no se especifica de otra forma en el texto, GT corresponde siempre a las gemaciones tumorales en el frente invasivo del tumor. En los informes de la práctica clínica habitual se suelen emplear las siglas por su nombre en inglés (TB: *Tumor Budding*), pero de forma análoga a los grupos de tumor pobremente diferenciados, hemos preferido emplear la traducción en español.

**GTI:** gemaciones tumorales intratumorales.

**IARC:** International Agency for the Investigation in Cancer (Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer).

**IC 95%:** intervalo de confianza del 95%.

**ICC:** Índice de Comorbilidad de Charlson.

**Inv.:** invasión (utilizado en algunas tablas por razones de espacio o formato).

**IVO:** Instituto Valenciano de Oncología.

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

**KRAS:** Kirsten rat sarcoma (gen codifica la producción de la proteína K-ras).

**LV:** linfovascular (utilizado en algunas tablas por razones de espacio o formato).

**MG:** Metástasis ganglionares. Utilizado en algunas tablas. (presentes: MG+; ausentes: MG-)

**miARN:** micro-ARN (moléculas de ARN transcritas a partir de Ácido Desoxirribonucleico que no se traducen finalmente en proteínas, pero que participan en la regulación del ciclo celular).

**mm:** *muscularis mucosae* en algunas tablas, por razón de espacio o formato.

**MMR:** *Mismatch Repair genes*. Conjunto de genes implicados en el síndrome de Lynch.

**MYH:** *Myosine Heavy Chain 1 gene* (gen de la cadena pesada de la miosina, implicado en el desarrollo de algunos fenotipos polipósicos).

**NA:** No aplicable.

**NCCN:** *National Comprehensive Cancer Network guideline* (Red Nacional de Centros Oncológicos Integrales).

**NE:** No Evaluable.

**NV:** No Valorable.

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

**OR:** *Odds Ratio* (Razón de Oportunidades o de Probabilidades).

**p:** nivel de significación.

**pT:** estadificación histológica final del tumor resecado. En el caso de los pT1, se trata del diagnóstico histológico definitivo tras la resección de un tumor que penetra en la submucosa sin rebasarla.

**QT:** quimioterapia.

**QTRT:** quimo y radioterapia.

**Ref.:** referencia (empleado para indicar la categoría de referencia en algunas tablas).

**REDECAN:** Red Española de Registros de Cáncer.

**RMT:** Resección Mesorrectal Total.

**ROC (en curvas ROC):** *Receiver Operating Characteristic* (Característica Operativa del Receptor).

**RT:** radioterapia.

**S:** sensibilidad.

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

**Sgto:** seguimiento (empleado solo en algunas figuras por razones de espacio o formato).

**sm:** submucosa. En el texto se emplea solo para hablar de los niveles de profundidad de invasión según la clasificación de Kudo-Kikuchi (sm1, sm2 y sm3).

**TAC:** Tomografía Axial Computerizada.

**TAMIS:** *Transanal Minimally Invasive Surgery* (Cirugía Transanal Mínimamente Invasiva).

**TEM:** Transición Epitelio-Mesénquima.

**TEMS:** *Transanal Endoscopic Microsurgery* (Microcirugía Endoscópica Transanal).

**TEP:** Tromboembolismo Pulmonar.

**TNM:** *Tumor Node Metastasis* (Tumor, Nódulos Linfáticos, Metástasis). La clasificación TNM, facilitada por la AJCC, es el sistema de estadificación de tumores más empleado.

**VPN:** valor predictivo negativo.

**VPP:** valor predictivo positivo.

**X:** siguiendo a un número en los pies de las imágenes microscópicas, indica que la cifra es el número de aumentos.

## ÍNDICE GENERAL



# ÍNDICE GENERAL

|                                                                                                                                                     |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Agradecimientos.....                                                                                                                                | 6         |
| Lista de abreviaturas.....                                                                                                                          | 10        |
| Índice general.....                                                                                                                                 | 16        |
| Lista de tablas.....                                                                                                                                | 22        |
| Lista de figuras.....                                                                                                                               | 26        |
| <b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>                                                                                                                        | <b>33</b> |
| 1.1 Preámbulo .....                                                                                                                                 | 33        |
| 1.2 Epidemiología del cáncer colorrectal .....                                                                                                      | 34        |
| 1.3 Estado de la cuestión .....                                                                                                                     | 35        |
| 1.4 Justificación .....                                                                                                                             | 44        |
| 1.5 Hipótesis.....                                                                                                                                  | 45        |
| 1.6 Objetivos .....                                                                                                                                 | 45        |
| <b>2.METODOLOGÍA.....</b>                                                                                                                           | <b>49</b> |
| 2.1 Descripción general de los casos incluidos .....                                                                                                | 50        |
| 2.2 Descripción del estudio de asociación de las variables anatomopatológicas con metástasis ganglionares y con recidiva local y/o a distancia..... | 51        |
| 2.3 Descripción del estudio de concordancia .....                                                                                                   | 51        |
| 2.4 Descripción del estudio de efectos adversos.....                                                                                                | 52        |
| 2.5 Descripción del estudio de supervivencia .....                                                                                                  | 52        |
| 2.6 Criterios de exclusión.....                                                                                                                     | 54        |
| 2.7 Variables de estudio .....                                                                                                                      | 55        |
| 2.7.1 Variables clínicas y epidemiológicas .....                                                                                                    | 55        |
| 2.7.2 Variables relativas al tratamiento realizado (todas categóricas) .....                                                                        | 56        |
| 2.7.3 Variables relacionadas con evolución, supervivencia y/o recaída .....                                                                         | 61        |
| 2.7.4 Variables morfológicas (endoscópicas e histológicas/anatomopatológicas) relativas a la pieza de resección local.....                          | 61        |

|                                                                                                                                                             |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 2.7.5 Variables genéticas.....                                                                                                                              | 81         |
| <b>2.8 Aspectos estadísticos.....</b>                                                                                                                       | <b>81</b>  |
| 2.8.1 Estimación del tamaño muestral .....                                                                                                                  | 81         |
| 2.8.2 Análisis estadístico .....                                                                                                                            | 82         |
| <b>2.9 Aspectos ético-legales y de bioseguridad.....</b>                                                                                                    | <b>86</b>  |
| <b>3. RESULTADOS .....</b>                                                                                                                                  | <b>89</b>  |
| <b>3.1 Descripción general de la serie .....</b>                                                                                                            | <b>89</b>  |
| 3.1.1 Características basales .....                                                                                                                         | 94         |
| 3.1.2 Tratamiento local .....                                                                                                                               | 98         |
| 3.1.3 Resección locorregional .....                                                                                                                         | 101        |
| 3.1.4 Casos con indicación de cirugía locorregional quirúrgica finalmente no operados .....                                                                 | 103        |
| 3.1.5 Manejo realizado en los casos localizados en recto .....                                                                                              | 104        |
| 3.1.6 Rendimiento diagnóstico de la estrategia empleada en la práctica clínica ....                                                                         | 106        |
| 3.1.7 Seguimiento .....                                                                                                                                     | 109        |
| <b>3.2 Estudio de asociación de las variables predictivas con afectación ganglionar ...</b>                                                                 | <b>116</b> |
| 3.2.1 Análisis univariado .....                                                                                                                             | 116        |
| 3.2.2 Análisis multivariado .....                                                                                                                           | 121        |
| 3.2.3 Comparación con el rendimiento diagnóstico del modelo obtenido con los criterios habituales.....                                                      | 122        |
| <b>3.3 Estudio de asociación de las variables predictivas con resultado desfavorable (invasión ganglionar o desarrollo de metástasis a distancia) .....</b> | <b>123</b> |
| 3.3.1 Análisis univariado .....                                                                                                                             | 124        |
| 3.3.2 Análisis multivariado .....                                                                                                                           | 129        |
| 3.3.3 Comparación con el rendimiento diagnóstico del modelo obtenido con los criterios habituales.....                                                      | 130        |
| <b>3.4 Estudio de concordancia .....</b>                                                                                                                    | <b>131</b> |
| 3.4.1 Niveles de Haggitt .....                                                                                                                              | 131        |
| 3.4.2 Distancia del tumor al margen vertical de resección.....                                                                                              | 132        |
| 3.4.3 Grado de diferenciación .....                                                                                                                         | 136        |
| 3.4.4 Invasión linfovascular .....                                                                                                                          | 138        |
| 3.4.5 Gemaciones tumorales peritumorales (presencia o ausencia).....                                                                                        | 138        |
| 3.4.6 Grados de gemaciones tumorales peritumorales.....                                                                                                     | 139        |
| 3.4.7 Gemaciones tumorales intratumorales (presencia o ausencia).....                                                                                       | 140        |
| 3.4.8 Gradación de las gemaciones tumorales intratumorales .....                                                                                            | 141        |
| 3.4.9 Grupos de células tumorales pobremente diferenciados (presencia o ausencia, sin gradación).....                                                       | 142        |
| 3.4.10 Grado de grupos de células tumorales pobremente diferenciados (GPD)....                                                                              | 143        |

|                                                                                                                                |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3.4.11 Profundidad de invasión desde la <i>muscularis mucosae</i> .....                                                        | 144        |
| 3.4.12 Disrupción completa de la <i>muscularis mucosae</i> (presente o ausente).....                                           | 145        |
| 3.4.13 Anchura del frente invasor .....                                                                                        | 146        |
| 3.4.14 Presencia de adenoma residual ( <i>background</i> adenoma).....                                                         | 147        |
| 3.4.15 Inflamación intratumoral .....                                                                                          | 147        |
| 3.4.16 Inflamación peritumoral.....                                                                                            | 148        |
| 3.4.17 Capacidad diagnóstica de las variables histológicas según el patólogo<br>(especializado frente a no especializado)..... | 149        |
| <b>3.5 Estudio de seguridad /acontecimientos adversos .....</b>                                                                | <b>151</b> |
| 3.5.1 Acontecimientos adversos endoscópicos .....                                                                              | 151        |
| 3.5.2 Acontecimientos adversos quirúrgicos.....                                                                                | 152        |
| 3.5.3 Comparación entre los acontecimientos adversos endoscópicos y los<br>quirúrgicos .....                                   | 155        |
| <b>3.6 Estudio de evolución clínica (supervivencia y recidiva) .....</b>                                                       | <b>156</b> |
| 3.6.1 Características basales de los grupos .....                                                                              | 156        |
| 3.6.2 Supervivencia libre de recidiva .....                                                                                    | 160        |
| 3.6.3 Supervivencia global.....                                                                                                | 160        |
| 3.6.4 Supervivencia específica a cáncer colorrectal .....                                                                      | 160        |
| 3.6.5 Supervivencia en los grupos combinados.....                                                                              | 162        |
| <b>4. DISCUSIÓN .....</b>                                                                                                      | <b>169</b> |
| <b>4.1 Descripción general de la serie .....</b>                                                                               | <b>169</b> |
| 4.1.1 Características basales .....                                                                                            | 169        |
| 4.1.2 Localización rectal .....                                                                                                | 171        |
| 4.1.3 Capacidad diagnóstica del proceso de decisiones habitual .....                                                           | 173        |
| 4.1.4 Seguimiento y Recidivas .....                                                                                            | 173        |
| <b>4.2 Asociación de variables histológicas con metástasis ganglionares .....</b>                                              | <b>177</b> |
| <b>4.3 Asociación de variables con metástasis ganglionares o recidiva durante el<br/>seguimiento .....</b>                     | <b>182</b> |
| <b>4.4 Comparación de los modelos obtenidos con los empleados habitualmente.<br/>Utilidad teórica .....</b>                    | <b>185</b> |
| <b>4.5 Concordancia entre patólogo especializado y no especializado .....</b>                                                  | <b>188</b> |
| <b>4.6 Acontecimientos adversos .....</b>                                                                                      | <b>193</b> |
| <b>4.7 Supervivencia .....</b>                                                                                                 | <b>194</b> |
| <b>6. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....</b>                                                                                 | <b>205</b> |

|                                                                     |            |
|---------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>7. CONCLUSIONES .....</b>                                        | <b>211</b> |
| <b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>                                         | <b>215</b> |
| <b>9. ANEXOS .....</b>                                              | <b>235</b> |
| <b>9.1 Estimación endoscópica del tamaño .....</b>                  | <b>235</b> |
| <b>9.2 Dictamen del comité Ético de Investigación Clínica .....</b> | <b>237</b> |

## LISTA DE TABLAS



## LISTA DE TABLAS

---

|                                                                                                                                                        |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tabla 1.</b> Clasificación de Clavien-Dindo de los acontecimientos adversos quirúrgicos. ....                                                       | 60  |
| <b>Tabla 2.</b> Clasificación de París (adaptada).....                                                                                                 | 62  |
| <b>Tabla 3.</b> Grado de concordancia adaptada de Landis y Koch. ....                                                                                  | 84  |
| <b>Tabla 4.</b> Características basales potencialmente evaluables en todos los grupos. ....                                                            | 96  |
| <b>Tabla 5.</b> Características evaluables solo en algunos grupos.....                                                                                 | 97  |
| <b>Tabla 6.</b> Características de la resección endoscópica. ....                                                                                      | 99  |
| <b>Tabla 7.</b> Características de la resección locorregional por grupos. ....                                                                         | 102 |
| <b>Tabla 8.</b> Estancias medianas según el abordaje.....                                                                                              | 102 |
| <b>Tabla 9.</b> Casos con factores de riesgo histológicos sin resección locorregional.....                                                             | 106 |
| <b>Tabla 10.</b> Causas de muerte. ....                                                                                                                | 111 |
| <b>Tabla 11.</b> Recidivas. ....                                                                                                                       | 114 |
| <b>Tabla 12.</b> Asociación de los diferentes factores de riesgo con recidiva. ....                                                                    | 115 |
| <b>Tabla 13.</b> Asociación de las variables con metástasis ganglionares locorregionales... ..                                                         | 117 |
| <b>Tabla 14.</b> Asociación excluyendo casos no valorables. ....                                                                                       | 120 |
| <b>Tabla 15.</b> Parámetros diagnósticos de los modelos predictivos de metástasis<br>ganglionares. ....                                                | 123 |
| <b>Tabla 16.</b> Comparación de las proporciones en las diferencias de falsos negativos y<br>positivos entre los diferentes modelos. ....              | 123 |
| <b>Tabla 17.</b> Asociación de las variables con resultado desfavorable.....                                                                           | 125 |
| <b>Tabla 18.</b> Comparación de los parámetros diagnósticos entre los criterios de la JSCCR y<br>el basado solo en invasión linfovascular y GT>1. .... | 130 |
| <b>Tabla 17.</b> Concordancia en los niveles de Haggitt.....                                                                                           | 132 |
| <b>Tabla 18.</b> Concordancia en la distancia al margen en cuatro categorías .....                                                                     | 133 |
| <b>Tabla 19.</b> Distancia al margen excluyendo no valorables. ....                                                                                    | 134 |
| <b>Tabla 20.</b> Margen inferior o igual a 1 mm frente a mayor de 1mm. ....                                                                            | 135 |
| <b>Tabla 21.</b> Distancia 0mm frente a superior a 0mm.....                                                                                            | 136 |
| <b>Tabla 22.</b> Grado de diferenciación en tres categorías.....                                                                                       | 137 |
| <b>Tabla 23.</b> Grado de diferenciación 2 categorías.....                                                                                             | 137 |
| <b>Tabla 24.</b> Invasión linfovascular.....                                                                                                           | 138 |

|                                                                                                                                                                         |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tabla 25.</b> Gemaciones tumorales peritumorales (presentes o ausentes).....                                                                                         | 139 |
| <b>Tabla 26.</b> Gradación de GT peritumorales .....                                                                                                                    | 139 |
| <b>Tabla 27.</b> Grado de gemaciones tumorales agrupando en bajo grado (0 ó 1) frente a<br>intermedio o alto grado (2 ó superior).....                                  | 140 |
| <b>Tabla 28.</b> GTI (Presentes o ausentes).....                                                                                                                        | 141 |
| <b>Tabla 29.</b> Grado GTI.....                                                                                                                                         | 141 |
| <b>Tabla 30.</b> Grado GTI agrupado (grado 1 frente a a grado 2 o superior). ....                                                                                       | 142 |
| <b>Tabla 31.</b> GPD. ....                                                                                                                                              | 143 |
| <b>Tabla 32.</b> Grado de GPD.....                                                                                                                                      | 143 |
| <b>Tabla 33.</b> Grado de GPD agrupando en grado 0 ó 1 frente a grado 2 o superior .....                                                                                | 144 |
| <b>Tabla 34.</b> Profundidad de invasión en la submucosa.....                                                                                                           | 145 |
| <b>Tabla 35.</b> Disrupción de la <i>muscularis mucosae</i> .....                                                                                                       | 146 |
| <b>Tabla 36.</b> Anchura del frente invasor.....                                                                                                                        | 146 |
| <b>Tabla 37.</b> <i>Background</i> adenoma. ....                                                                                                                        | 147 |
| <b>Tabla 38.</b> Inflamación Intratumoral (4 categorías).....                                                                                                           | 148 |
| <b>Tabla 39.</b> Inflamación peritumoral (4 categorías).....                                                                                                            | 149 |
| <b>Tabla 40.</b> Parámetros diagnósticos para cada variable según cada observador. ....                                                                                 | 150 |
| <b>Tabla 41.</b> Complicaciones endoscópicas.....                                                                                                                       | 152 |
| <b>Tabla 42.</b> Complicaciones quirúrgicas.....                                                                                                                        | 154 |
| <b>Tabla 43.</b> Complicaciones según el abordaje quirúrgico.....                                                                                                       | 154 |
| <b>Tabla 44.</b> Características basales de los pacientes elegibles para el estudio de<br>supervivencia.....                                                            | 157 |
| <b>Tabla 45.</b> Características basales del grupo combinado de “resección local primaria” y<br>el grupo de “resección quirúrgica locorregional primaria” .....         | 158 |
| <b>Tabla 46.</b> Características basales del grupo de “resección local exclusiva” y el grupo<br>combinado de “resección quirúrgica locorregional” .....                 | 159 |
| <b>Tabla 47.</b> Supervivencia del grupo combinado de” resección local primaria” (grupos 1 y<br>2) frente al grupo de “resección locorregional primaria” (grupo 3)..... | 163 |
| <b>Tabla 48.</b> Supervivencia del grupo de “resección local exclusiva” frente al grupo<br>combinado de “resección quirúrgica locorregional” .....                      | 165 |
| <b>Tabla 50.</b> Variabilidad en las medidas endoscópicas con respecto a las medidas<br>anatomopatológicas .....                                                        | 236 |

## LISTA DE FIGURAS



## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                        |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figura 1.</b> Esquema de los diferentes grupos de pacientes incluidos en cada subestudio.....       | 54  |
| <b>Figura 2.</b> Adenocarcinoma de tipo intestinal convencional .....                                  | 63  |
| <b>Figura 3.</b> Esquema representativo de los niveles de Haggitt. ....                                | 64  |
| <b>Figura 4.</b> Niveles de Haggitt .....                                                              | 65  |
| <b>Figura 5.</b> Grado de diferenciación. ....                                                         | 66  |
| <b>Figura 6.</b> Invasión linfovascular.....                                                           | 67  |
| <b>Figura 7.</b> Medida de la profundidad .....                                                        | 68  |
| <b>Figura 8.</b> Lesiones no pediculadas.....                                                          | 69  |
| <b>Figura 9.</b> Lesión pediculada. Medida de profundidad desde el nivel 2. ....                       | 70  |
| <b>Figura 10.</b> Niveles según Kikuchi.....                                                           | 71  |
| <b>Figura 11.</b> Anchura del frente invasor.....                                                      | 71  |
| <b>Figura 12.</b> Anchura del componente invasor. ....                                                 | 72  |
| <b>Figura 13.</b> Margen afecto según las diferentes definiciones.....                                 | 73  |
| <b>Figura 14.</b> Método para el recuento de las gemaciones tumorales.....                             | 74  |
| <b>Figura 15.</b> Gemaciones tumorales (GT).....                                                       | 75  |
| <b>Figura 16.</b> Gemaciones tumorales intratumorales (GTI) .....                                      | 76  |
| <b>Figura 17.</b> Grupos de tumor pobremente diferenciados (GPD) .....                                 | 77  |
| <b>Figura 18 .</b> Disrupcion de la <i>muscularis mucosae</i> .....                                    | 78  |
| <b>Figura 19.</b> Infiltrado inflamatorio.....                                                         | 79  |
| <b>Figura 20.</b> Adenoma originario ( <i>background adenoma</i> ) .....                               | 80  |
| <b>Figura 21.</b> Itinerario recorrido por los pacientes incluidos .....                               | 91  |
| <b>Figura 22.</b> Descripción y número de pacientes incluidos en cada subestudio. ....                 | 93  |
| <b>Figura 23.</b> Localización de las lesiones.....                                                    | 94  |
| <b>Figura 24.</b> Significado de la resección macroscópica completa. ....                              | 100 |
| <b>Figura 25.</b> Casos con cirugía locorregional complementaria indicada, pero no realizada.<br>..... | 104 |
| <b>Figura 26.</b> Manejo de los casos con localización rectal.....                                     | 106 |

|                                                                                                                                                                         |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figura 27.</b> Curva ROC correspondientes a los modelos predictivos de metástasis ganglionares .....                                                                 | 122 |
| <b>Figura 28.</b> Curva ROC correspondiente al modelo predictivo de resultado desfavorable .....                                                                        | 129 |
| <b>Figura 29.</b> Supervivencia libre de recidiva, global y específica a cáncer colorrectal de toda la serie .....                                                      | 161 |
| <b>Figura 30.</b> Supervivencia por grupos en meses.....                                                                                                                | 162 |
| <b>Figura 31.</b> Supervivencia del grupo combinado “resección local primaria” (grupos 1 y 2) frente a “resección locorregional quirúrgica primaria” (grupo 3) .....    | 163 |
| <b>Figura 32.</b> Supervivencia del grupo combinado “resección locorregional primaria o secundaria” (grupos 2 y 3) frente a “resección local exclusiva” (grupo 1) ..... | 164 |
| <b>Figura 33.</b> GT y GPD .....                                                                                                                                        | 179 |

## INTRODUCCIÓN



## 1. INTRODUCCIÓN

---

### 1.1 Preámbulo

El tratamiento estándar del adenocarcinoma colorrectal (CCR) con afectación local (limitada a la pared intestinal) es la resección completa del tumor. En todos los casos con invasión de la capa *muscular propria* o más profunda, la resección debe incluir el segmento intestinal que contiene el tumor y también los ganglios regionales porque el riesgo de que existan metástasis ganglionares es elevado. Por el contrario, los tumores limitados a la mucosa (carcinoma *in situ*) no tienen riesgo de afectación ganglionar, por lo que el tratamiento local exclusivo sin resección ganglionar es curativo. En el caso de los tumores que invaden la *muscularis mucosae* y alcanzan la submucosa, pero no la *muscular propria* (estadio T1) el riesgo de afectación ganglionar es bajo, pero no nulo. Si se pudiese conocer con certeza el estado de los ganglios de forma no invasiva, se podría restringir la cirugía locorregional solo a los pocos casos con metástasis ganglionares y tratar eficazmente con una resección exclusivamente local la gran mayoría que no tiene afectación ganglionar. Sin embargo, la capacidad diagnóstica de las exploraciones no invasivas disponibles en la actualidad es insuficiente para saber con certeza si existen o no metástasis ganglionares en la mayor parte de los casos, sobre todo en tumores precoces. De este modo, la decisión de realizar o no una cirugía locorregional complementaria a una resección local de un CCR pT1 se basa en la estimación de la probabilidad de que haya metástasis ganglionares a partir de diferentes variables, fundamentalmente histológicas.

## 1.2 Epidemiología del cáncer colorrectal

El cáncer es un problema de salud de primer orden global debido a que es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad. La Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) a través del Observatorio Global del Cáncer, estimó que en el año 2020 se diagnosticaron aproximadamente 19,3 millones de nuevos casos de cáncer en el mundo, excluyendo los tumores cutáneos no melanoma y que el número de casos nuevos aumentará en las dos próximas décadas a 30,2 millones de casos nuevos al año en 2040 (1). A nivel mundial, el tumor más frecuente es el cáncer de mama, seguido por el cáncer de próstata, el de pulmón y el CCR (1). En el informe más reciente de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) se estiman 279.260 casos nuevos de cáncer para 2023 excluido el melanoma en España (2). En la población general española, el cáncer es la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares, aunque en los hombres es, desde el año 2000, la primera causa de muerte. En 2020, tres de cada 10 defunciones en hombres y dos de cada 10 en mujeres fueron a causa del cáncer (2). En nuestro país, el CCR es el tumor maligno no cutáneo más frecuente en ambos sexos, con una incidencia estimada de 42.721 casos en 2023 (2,3). Por separado, es el segundo en mujeres tras el cáncer de mama y también en hombres tras el de próstata. Con una supervivencia relativa a los 5 años del 65%, es sin duda un problema de salud de primer orden y una prioridad en las políticas sanitarias a la que se destinan cuantiosos recursos. Su pronóstico es muy diferente en función del estadio en el que se diagnostique: los pacientes con tumores contenidos en la pared del intestino grueso, que son alrededor del 37% de los casos al diagnóstico, tienen una supervivencia relativa a 5 años del 91%. En pacientes con tumores con afectación de tejidos circundantes o de ganglios regionales, y que suponen el 36% de los casos nuevos diagnosticados, la supervivencia relativa a 5 años es del 73%. En los casos con afectación a distancia la supervivencia relativa en ese mismo período es del 14% (4). La continua evolución en los tratamientos farmacológicos aplicados en los estadios intermedios y avanzados en los últimos quince años está logrando un incremento en la supervivencia, aunque aún muy lejos de la observada en estadios iniciales. Por esta razón, muchos de los esfuerzos en el manejo del CCR se dirigen a la prevención y el diagnóstico precoz, de tal forma que en la mayoría de los países occidentales se ha promovido el desarrollo de

programas poblacionales de cribado de CCR. Desde el año 2000, en la mayor parte las comunidades autónomas españolas se han ido implantando progresivamente programas de cribado poblacional basados en la utilización de una prueba de sangre oculta en heces (5). Aunque solo un 4-5% de los casos con sangre oculta en heces se debe a un CCR (5), la positividad de la prueba indica la realización de una colonoscopia para excluirlo. Como las pruebas inmunológicas empleadas en la actualidad tienen una gran sensibilidad en comparación con las pruebas bioquímicas empleadas hace años (6) y la cobertura de los programas de cribado poblacional ha aumentado, el número de colonoscopias realizadas ha crecido notablemente, lo cual a su vez ha conducido a un incremento paralelo en la detección y resección de lesiones premalignas (adenomas de bajo y alto riesgo) y también de adenocarcinomas infiltrantes en estadios iniciales. Dado que en la pared del intestino grueso los vasos sanguíneos y linfáticos alcanzan la submucosa, pero no la mucosa (7), un carcinoma limitado a la mucosa no tiene capacidad de diseminación, por lo que la resección local se considera curativa. Sin embargo, cuando el carcinoma sobrepasa la *muscularis mucosae* y alcanza la submucosa, existe la posibilidad de que las células neoplásicas se diseminen a los ganglios regionales o a órganos a distancia. El riesgo de afectación ganglionar en CCR pT1 se ha estimado entre un 6% y un 15%, si bien los estudios más amplios y con mejor diseño para conocer esta cuestión lo cifran en la mitad más baja del intervalo (8–19). El riesgo de metástasis a distancia sincrónicas o metacrónicas se estima en un 1,8% y un 1,6% respectivamente (18,20).

### 1.3 Estado de la cuestión

La mayor parte de los CCR con invasión limitada a la submucosa se diagnostican en piezas de resección local, habitualmente polipeptomías o mucosectomías endoscópicas, que no incluyen ganglios regionales. Por esta razón, cuando en una pieza de resección local se evidencia un carcinoma que sobrepasa la *muscularis mucosae*, se plantea la posibilidad de completar el tratamiento con una resección colónica con linfadenectomía complementaria. El riesgo de acontecimientos adversos causados por las resecciones quirúrgicas colónicas depende de múltiples factores, tales como la edad, la comorbilidad, el estado nutricional del paciente, el estadio tumoral, el momento de la

cirugía (urgente o electiva) o el tipo de abordaje (laparoscópico o cirugía abierta). La mortalidad global debida a la cirugía se calcula en torno a un 5% y alcanza casi el 12% en pacientes mayores de 85 años (21). En el ámbito concreto de las cirugías electivas por CCR, la mortalidad postoperatoria es de un 2-3% y la morbilidad postquirúrgica (dehiscencias de anastomosis, sangrados, infecciones de la herida, infecciones en otras zonas, complicaciones cardiorrespiratorias...) alcanza un 35% en el estudio prospectivo de Alves y colaboradores (22). Estas cifras son muy superiores a las de las complicaciones de la colonoscopia, con una mortalidad estimada inferior a 1 de cada 15000 colonoscopias y un riesgo de perforación o de sangrado clínicamente relevante de 1 por 1000 y 1 por 100, respectivamente (23). En el caso de la resección de adenomas mayores de 2cm, el riesgo de sangrado oscila entre el 4,7% y el 10,9% (24,25) y el de perforación entre un 0,5% y un 2,2% (24,26,27). El riesgo de la resección endoscópica de CCR pT1, menos estudiado que el riesgo global de resección de adenomas, no parece superior al de la resección de adenomas de gran tamaño según el estudio de van de Ven, en el que comunica un 3,7% de sangrados y un 1,2% de perforaciones (28). Tomando todos estos datos en conjunto, en la decisión de realizar o no una cirugía radical tras la resección endoscópica de un CCR pT1 para extirpar los ganglios que pudiesen ser metastásicos, hay que sopesar la probabilidad de afectación ganglionar regional y los riesgos de una resección quirúrgica complementaria. Si se realizase una colectomía parcial con linfadenectomía en todos los casos con afectación limitada a la submucosa, potencialmente se erradicarían los ganglios tumorales locorregionales metastásicos, pero la mayoría de los pacientes se expondría a los riesgos y secuelas de una cirugía mayor sin obtener ningún beneficio. En la actualidad no existe ningún método no invasivo que permita reconocer la invasión ganglionar de forma lo suficientemente precisa, fiable y reproducible (29–34), por lo cual se utilizan variables relacionadas con el riesgo de invasión ganglionar para distinguir a los pacientes con un alto riesgo de afectación ganglionar en los que la cirugía complementaria tiene una probabilidad clínicamente significativa de aportar beneficios oncológicos, de aquellos con un bajo riesgo en los que una cirugía rara vez aporta beneficio alguno y en los que por tanto es preferible evitarla.

A lo largo de la segunda mitad del pasado siglo se describieron diferentes factores asociados al riesgo de afectación ganglionar o a distancia y que se siguen empleando para decidir la indicación de cirugía radical tras la resección de un pólipo malignizado. Los factores más relevantes son anatomopatológicos: la pobre diferenciación tumoral y la presencia de invasión linfovascular en la submucosa son las variables que de forma más constante se asocian a invasión ganglionar en los diferentes estudios (8–11,14,35–39). Otras variables empleadas habitualmente en la toma de decisiones incluyen el estado del margen de resección y la profundidad de invasión en la submucosa. El margen de resección profundo afecto, definido como una distancia entre el frente invasor tumoral y la línea de corte de la pieza inferior o igual a 1 mm, se correlaciona con el riesgo de persistencia tumoral en la pared intestinal (40), al igual que un borde lateral afecto (41,42). En referencia a la profundidad de invasión, la primera medida que se comenzó a utilizar, y que aún hoy se utiliza, fue la propuesta por Haggitt en los años 80 (43). Haggitt observó que los adenocarcinomas localizados en pólipos pediculados en los que la invasión se limitaba a la cabeza del pólipo, el cuello (unión entre la cabeza y el tallo del pólipo) o el tallo del pólipo (niveles I, II y III, respectivamente), tenían un bajo riesgo de afectación ganglionar; por el contrario, aquellos cuya invasión alcanzaba la pared intestinal (nivel IV) presentaban un riesgo elevado. En el caso de los adenocarcinomas asentados en lesiones planas o sésiles, como no tienen un tallo, se localizan directamente en la pared intestinal, y por lo tanto por definición se clasificarían en el nivel IV, lo que implicaría la indicación de cirugía en todos los casos de CCR pT1 desarrollados en lesiones no pediculadas. Sin embargo, no todos los casos con morfología no pediculada presentaban un riesgo elevado de diseminación ganglionar, por lo cual, con el paso del tiempo se consideró que la clasificación de Haggitt solo debía aplicarse a los tumores pediculados. En los años 90, diversos estudios japoneses demostraron que la profundidad de invasión dentro de la submucosa podía predecir el riesgo en las lesiones no pediculadas. Kikuchi (44) describió que los tumores limitados al tercio superior de la submucosa (sm1) presentaban un bajo riesgo, que aumentaba si profundizaban en el tercio medio (sm2) y más aún si alcanzaban el tercio inferior (sm3). El inconveniente de esta clasificación es que las piezas de resección endoscópica rara vez incluyen todo el espesor de la submucosa alcanzando la muscular propia, por lo que resulta muy dificultoso acotar la submucosa de estas piezas en tercios, y por tanto es

poco aplicable en resecciones endoscópicas. De esta forma, Kitajima (12) realizó mediciones de la profundidad de invasión submucosa en micras y observó que cuando la profundidad de invasión no superaba los 1000  $\mu\text{m}$  medidos desde la *muscularis mucosae* el riesgo era bajo y se correspondía con el nivel sm1 descrito por Kikuchi. Además, estudió la relación de la profundidad medida en micras en los pólipos pediculados y pudo determinar que cuando la profundidad medida desde el cuello del pólipo (nivel II de Haggitt) superaba los 3000  $\mu\text{m}$  en el tallo, el riesgo de afectación ganglionar aumentaba de forma relevante (12). Desde las observaciones de Kitajima a principios de los 2000 y hasta la fecha, la profundidad de invasión se ha considerado uno de los pilares en el manejo del CCR pT1, primero en Japón (45) y posteriormente en muchos centros en el resto del mundo.

Haggitt también observó en su estudio (43) una asociación entre la localización rectal y el riesgo de metástasis ganglionares. Esta observación ha sido documentada posteriormente de forma variable. Un gran número de estudios concluyen que la frecuencia de metástasis es similar en tumores del recto que en resto del intestino grueso(8,46,47), si bien algunos autores indican que la frecuencia de metástasis está aumentada tanto en el recto como en el sigma con respecto al resto del intestino grueso (48), de forma que al comparar el colon con el recto, la elevada frecuencia relativa de metástasis en los tumores sigmoideos hace que no haya diferencias al comparar el colon y el recto (48,49). De hecho, un metaanálisis (50) concluye que realmente la localización rectal sí se asocia a una mayor frecuencia de metástasis ganglionares.

En los últimos años se ha incidido en aspectos morfológicos relacionados con la diferenciación celular y la capacidad de invasión, entre ellos la presencia de gemaciones tumorales (aunque en la práctica clínica es frecuente emplear la denominación *tumor budding*, en inglés, en nuestro trabajo hemos preferido nombrarlo en español). Las gemaciones tumorales (GT) se definen como células tumorales aisladas o grupos de hasta cuatro células separadas del resto del tumor en el frente tumoral invasor, y se consideran una expresión morfológica de la alteración en la diferenciación y la cohesión de las células tumorales que en última instancia confieren una mayor capacidad de invasión tumoral. Se han establecido tres grados de gemaciones tumorales (bajo: 0-4, intermedio: 5-9 y alto: más de 9) medidos en un área de 0.785  $\text{mm}^2$ , que se asocian

directamente de forma progresiva con el riesgo de diseminación ganglionar (51,52). Las GT han demostrado ser un factor pronóstico independiente de probabilidad de supervivencia y de recidiva en el CCR en estadio II (53,54) y también del riesgo de metástasis ganglionares en carcinoma colorrectal T1 (55–58). El patrón de referencia en la estadificación de CCR es la clasificación TNM (Tumor, Ganglios Linfáticos y Metástasis, por sus siglas en inglés) de la AJCC (Comité Estadounidense conjunto en Cáncer, también por sus siglas en inglés) (59), según la cual se propone tratamiento adyuvante a la cirugía a los pacientes en estadio III, pero no en estadio II salvo que existan otros factores de riesgo como perforación tumoral, invasión serosa (estadio T4a), pobre grado de diferenciación, invasión linfovascular, infiltración perineural, estabilidad de microsatélites, margen de resección afecto, indeterminado o escaso, o un bajo número de ganglios resecados. Sin embargo, algunos pacientes en estadio II tienen peor pronóstico que pacientes en estadio III que han recibido quimioterapia, por lo que, dado el elevado valor pronóstico de las GT, las guías utilizadas habitualmente en la práctica clínica recomiendan tenerlas en cuenta junto con el resto de los factores a la hora de considerar la posibilidad de un tratamiento adyuvante a pacientes en estadio II (51,60–62). Además, las GT también han sido incluidas en las guías como un factor fundamental en la decisión de indicar o no una cirugía radical complementaria a una resección local en el carcinoma colorrectal en estadio pT1 (51,60,61). También se han descrito las GT en el seno del tumor (gemaciones tumorales intratumorales-GTI-), asociadas igualmente a riesgo de metástasis ganglionares (63), pero no se han estudiado lo suficiente como para determinar un valor pronóstico que haga aconsejable incorporarlas a las guías de práctica clínica.

Se han evaluado otras variables, como la disrupción completa de la *muscularis mucosae* por el tumor (37,64), la ausencia total de componente adenomatoso en la lesión (*background adenoma*, en inglés) (65–67), la anchura del frente invasor tumoral (14,68,69) o el grado de inflamación intratumoral y peritumoral (70,71), pero su grado de asociación con la presencia de metástasis ganglionares no ha sido comprobado con la misma constancia a lo largo de los estudios al respecto, por lo cual no se han incluido en las guías de práctica clínica. Cuando en la pieza de resección local no se observa ninguno de los factores de riesgo considerados en las guías de práctica clínica habituales

(fundamentalmente tumores pobremente diferenciados, invasión linfovascular, margen de resección afecto, gemaciones tumorales, profundidad de invasión igual o superior a 1000  $\mu\text{m}$  en lesiones no pediculadas o a 3000  $\mu\text{m}$  en pediculadas), se considera que el riesgo de invasión ganglionar y de recaída a distancia es bajo, por lo que el beneficio de la cirugía en ese caso no compensa los riesgos (61). Diversos estudios confirman que evitar la cirugía y realizar un seguimiento en estos pacientes es una estrategia segura a largo plazo (72–75).

Sin embargo, incluso si se reserva la cirugía complementaria para aquellos casos en los que se identifica uno o más de los criterios enumerados, solo se aprecia invasión ganglionar tras la resección en el 10-20% de los casos (42,76–78), por lo que el 80-90% restante se expone a los riesgos de morbilidad y mortalidad de la cirugía sin mayor beneficio que la confirmación de que no había ningún ganglio metastásico. La baja frecuencia de metástasis ganglionares encontrada tras la cirugía se debe a varios factores: en primer lugar, en general tanto los médicos como los pacientes aceptan mejor los riesgos e inconvenientes de una cirugía mayor que finalmente pueda resultar innecesaria, que las consecuencias de perder la oportunidad de interrumpir la progresión tumoral de una invasión ganglionar inadvertida que con el tiempo puede metastatizar a distancia y causar la muerte. En segundo lugar, no es raro que se indique una cirugía radical por la presencia de uno solo de los factores de riesgo, atribuyendo el mismo peso a todas las variables, cuando en realidad el riesgo que condiciona cada una de ellas puede ser muy diferente. En tercer lugar, las propias variables empleadas son imperfectas y tienen limitaciones a la hora de evaluarlas y aplicarlas. Por ejemplo, la definición de margen afecto es arbitraria y controvertida: las Recomendaciones Europeas lo definen como una distancia entre el frente tumoral y el borde de resección inferior o igual a 1 mm (79), la JSCCR (Sociedad Japonesa para el Cáncer de Colon y Recto, por sus siglas en inglés) (80) como distancia 0 (células tumorales en contacto con el borde de resección) y la NCCN (Red Nacional de Centros Oncológicos Integrales, por sus siglas en inglés) indica que no existe consenso en la definición de margen afecto y señala que se ha descrito como un margen de seguridad menor o igual a 2 mm, menor igual a 1 mm ó 0 mm (81). La decisión de indicar una cirugía complementaria debido a un margen afecto se basa fundamentalmente en algunos estudios en los que se describe

una mayor frecuencia de tumor residual en la pared intestinal (14,42), pero también de metástasis ganglionares linfáticas (82,83). Además, la evaluación de las variables relativas al margen de resección o a la profundidad de invasión puede resultar imposible debido a resecciones fragmentadas que impiden una orientación correcta de la pieza obligando al patólogo a informarlas como “no valorables”. Las controversias con respecto a la profundidad de invasión son especialmente relevantes, puesto que durante décadas ha sido, y aún es, un factor que rige la conducta diagnóstica y terapéutica en las guías japonesas y de muchos centros en el resto del mundo, como se ha mencionado más arriba (80,84). Un estudio de cohortes retrospectivas y un metaanálisis reciente han señalado que la profundidad de invasión no es un factor de riesgo independiente de metástasis ganglionares (8,19). Por otra parte, la medida de la profundidad de invasión con frecuencia es problemática o imposible (85) en los casos en los que la *muscularis mucosae* no se identifica bien por artefactos causados por la termocoagulación debida a la aplicación de diatermia durante la resección, o porque el corte en la preparación de la pieza no ha sido completamente perpendicular a la muscularis mucosa, o si existe retracción de la pieza por la propia lesión o el procesamiento de la muestra. Otros factores, como un intenso infiltrado inflamatorio, pueden dificultar la evaluación de diversas variables como la infiltración vascular y las GT. Por último, la valoración del grado de diferenciación, uno de los factores más establecidos y presente en todas las guías, adolece de una variabilidad interobservador considerable(86,87), que como consecuencia limita en la realidad su valor pronóstico (88). Tradicionalmente se distinguían 4 grados de diferenciación basados en el porcentaje de formación de estructuras de morfología glandular en el tumor: grado 1 (G1) o bien diferenciado si se observaba más del 95% de estructuras con morfología glandular, grado 2 (G2) o moderadamente diferenciado si se hallaban entre un 50% y un 95% de formaciones glandulares, grado 3 (G3) o pobremente diferenciado si contenían menos del 50% y más de un 5%, y grado 4 (G4) o indiferenciado, si mostraban menos de un 5% o ausencia de formaciones glandulares. En la 4ª edición de la clasificación de tumores de la OMS(89), publicada en 2010, se recomendó unir las categorías bien diferenciado (G1) y moderadamente diferenciado (G2) en una sola categoría como tumores de bajo grado histológico y los pobremente diferenciados (G3) e indiferenciados (G4) en otra como tumores de alto grado histológico. Además, se indicó

que en tumores heterogéneos el grado lo debía determinar el componente menos diferenciado. Finalmente, en la 5ª edición del libro de tumores de la OMS en 2019 la recomendación fue establecer el grado histológico según el componente menos diferenciado(90), sin definir una proporción mínima necesaria. En la misma línea, las Recomendaciones Europeas especifican que se debe considerar como pobremente diferenciado un tumor que contenga cualquier proporción de componente pobremente diferenciado (79). De esta forma, a la subjetividad inherente a la cuantificación subjetiva de los componentes de la lesión, se suma la confusión generada por los diferentes sistemas que en la realidad no han ido sustituyéndose, sino que conviven. Por ejemplo, la AJCC-TNM en su octava edición (TNM8) (59) mantiene la recomendación de clasificar el grado de diferenciación en las cuatro categorías iniciales y son las que se siguen en nuestro medio en la mayor parte de los informes anatomopatológicos, aunque en la toma de decisiones se emplee la categorización binaria en bajo grado histológico (G1 y G2) frente a alto grado histológico (G3 y G4).

Para alcanzar el objetivo de reducir el número de cirugías innecesarias, es deseable encontrar nuevas variables y/o ponderar las ya utilizadas de forma que permitan clasificar correctamente a una proporción mayor de pacientes. Una variable prometedora, aún no incluida en las guías de práctica clínica, son los grupos de células tumorales pobremente diferenciados (*poorly differentiated clusters*, en inglés) definidos como conjuntos de 5 ó más células tumorales separados del frente invasor tumoral que no forman una luz glandular, y que en tumores mucinosos no se deben contabilizar cuando se encuentran en un lago de mucina (91–94). Los grupos de células tumorales pobremente diferenciados (GPD) han demostrado ser un importante factor pronóstico en el CCR independientemente del estadio TNM. Su presencia se asocia a variables indicativas de mal pronóstico (supervivencia, probabilidad de recidiva y probablemente peor respuesta a quimioterapia) en estadios II y III de carcinoma colorrectal (94–97) y también a metástasis ganglionares en CCR pT1 (78,97,98). Esta asociación podría explicarse por la relación entre los GPD y la transición epitelio-mesénquima (TEM), un proceso mediante el cual las células tumorales pierden sus propiedades epiteliales y adquieren la capacidad de las células mesenquimales de migrar a través de la matriz extracelular, invadir los vasos sanguíneos y de metastatizar (99). Realmente, estas

características también se observan en las GT, pero como los GPD se componen de al menos 5 células, son más fáciles de ver con las tinciones convencionales de hematoxilina y eosina. Barresi y Ueno describieron en sus respectivos trabajos publicados en 2014(78,100), una elevada concordancia interobservador en la valoración de los GPD en los carcinomas colorrectales T1. En los estudios realizados se han empleado diversas categorizaciones determinadas fundamentalmente por el tipo de muestra: así, en la mayoría de los trabajos que evalúan resecciones endoscópicas se ha empleado una clasificación binaria (presentes o ausentes) (57,78,101), seguramente debido al bajo número de GPD en tumores precoces, mientras que en los estudios con piezas quirúrgicas se han propuesto diferentes gradaciones numéricas (95,97,102). A diferencia de las GT, en los GPD por ahora no se ha definido un sistema de gradación con puntos de corte óptimos, pero el más usado es el descrito por el grupo de Ueno (97), similar al recomendado para la medición de las GT, que distingue tres grados (grado 1: menos de 5 GPD, grado 2: entre 5 y 9 GPD, grado 3: 10 o más GPD en un campo microscópico con objetivo de 20 aumentos). Esta clasificación en tres categorías estratifica mejor el riesgo que otro sistema de clasificación propuesto por el mismo grupo en un trabajo previo(94) en el que definía un grado 1 con hasta 9 GPD en un campo de 4 aumentos y un grado 2 con 10 o más. Al igual que las GT, los GPD pueden evaluarse en muestras fragmentadas y parece que mantienen una mejor correlación con el pronóstico en tumores con inestabilidad de microsatélites(103) y tumores mucinosos (104) en los que el grado convencional tiene una correlación baja. En conjunto, los GPD podrían presentar ventajas significativas frente a otras variables empleadas habitualmente en la toma de decisiones.

Además de los factores morfológicos, diversos biomarcadores moleculares genéticos como la estabilidad de microsatélites, así como las mutaciones en *KRAS* y *BRAF*, han adquirido relevancia clínica, con interés pronóstico en el cáncer colorrectal, pero los escasos estudios moleculares realizados en CCR pT1 aún no han aportado conclusiones que modifiquen la práctica clínica (105,106). No obstante, los avances constantes en biología molecular hacen probable que en el futuro se encuentren nuevos perfiles moleculares que puedan contribuir a mejorar el manejo de los pacientes con carcinoma colorrectal precoz. Recientemente se han identificado diferentes firmas genéticas

constituidas por diferentes paneles de ARN mensajero (ARNm) (107) o micro-ARN (miARN) (105,108,109) en el tejido tumoral que se asocian a la presencia de metástasis ganglionares. Los miARN son moléculas de ARN transcritas a partir de ADN que no se traducen finalmente en proteínas, pero que participan en la regulación del ciclo celular y cuya sobreexpresión puede conducir al desarrollo de fenotipos tumorales. Sus aplicaciones en la práctica asistencial aún están en investigación, pero podrían predecir el riesgo de metástasis ganglionares con mayor precisión que los métodos que se emplean en la actualidad.

## 1.4 Justificación

Como se explicaba más arriba, el diagnóstico de CCR pT1 es cada vez más frecuente debido a la eficacia de los programas de cribado de cáncer colorrectal. Por eso, los clínicos nos vemos cada vez con mayor frecuencia ante el dilema de indicar o no una cirugía complementaria tras la resección local, casi siempre endoscópica, de un carcinoma con invasión limitada a la capa submucosa. El conjunto de criterios que se emplean actualmente para seleccionar a los candidatos a una cirugía radical complementaria tiene un alto valor predictivo negativo para la estimación de la presencia de metástasis ganglionares. De esta forma, la proporción de pacientes con afectación ganglionar clasificados erróneamente en el grupo de bajo riesgo (falsos negativos) a quienes por tanto no se les propone cirugía radical cuando en realidad es necesaria, es muy baja. Por el contrario, el valor predictivo positivo es discreto, lo que conlleva una proporción considerable de pacientes sin metástasis ganglionares que son clasificados incorrectamente en el grupo de alto riesgo (falsos positivos), de forma que la gran mayoría de los pacientes que se someten a una cirugía después de una resección local, finalmente no presentan invasión ganglionar. Si se lograra encontrar nuevos métodos con un mayor valor predictivo positivo, se conseguiría evitar un número significativo de cirugías innecesarias, lo que se traduciría en primer lugar en una reducción en los números absolutos de morbilidad y quizá también de mortalidad postquirúrgica sin disminuir la eficacia oncológica y, en segundo lugar, en una utilización más eficiente de la cirugía complementaria. En definitiva, se mejoraría la calidad de la asistencial.

## 1.5 Hipótesis

Algunas variables no incluidas en las guías de práctica clínica, como los GPD, podrían tener un mayor grado de asociación con la presencia de metástasis ganglionares en CCR pT1 que otras empleadas habitualmente y que condicionan la indicación de un gran número de cirugías innecesarias. Por otra parte, para establecer criterios de actuación fiables que se puedan incorporar en las guías de práctica clínica, la reproducibilidad en la evaluación de las variables debería ser elevada. Es posible que la reproducibilidad de las nuevas variables sea superior a la de las variables tradicionales.

## 1.6 Objetivos

El objetivo principal fue evaluar el grado de asociación de las diferentes variables histológicas con el riesgo de metástasis ganglionares en CCR pT1. De esta forma se pretende identificar una variable o conjunto de variables que permita clasificar correctamente a una mayor proporción de pacientes con carcinoma colorrectal precoz según el riesgo de invasión ganglionar, en comparación con la práctica habitual.

Se plantearon además tres objetivos secundarios: evaluar la reproducibilidad en la valoración de cada una de las variables, la morbilidad y la mortalidad de los tratamientos utilizados, y conocer el pronóstico a largo plazo de los pacientes de los pacientes tratados por CCR pT1.



## METODOLOGÍA



## 2.METODOLOGÍA

---

Se realizó un estudio de cohortes observacional y bidireccional en el que se incluyeron todos los casos tratados por CCR pT1 en el Instituto Valenciano de Oncología (IVO). En la fase retrospectiva se recopilaron los casos atendidos entre el 1 de enero de 1993 hasta el comienzo del estudio (1 de septiembre de 2017). En la fase prospectiva se incorporaron los casos diagnosticados a partir de esa fecha y hasta el 31 de marzo de 2021.

Se llevaron a cabo cuatro subestudios para alcanzar los objetivos planteados:

1. Estudio descriptivo de los casos según el tipo de tratamiento realizado. Se detallaron las comparaciones que se juzgaron clínicamente relevantes a criterio del investigador principal.
2. Análisis de asociación de las variables anatomopatológicas con invasión ganglionar. Además, se analizó la asociación con recidiva local, regional o a distancia durante el seguimiento.
3. Análisis de concordancia
4. Análisis de efectos adversos
5. Análisis de supervivencia

Los casos se recopilaron a partir de las bases de datos de la Unidad de Endoscopias Digestivas y del Servicio de Anatomía Patológica del IVO. Los valores de las variables clínicas y epidemiológicas se recogieron a partir de las historias clínicas de los pacientes, incluyendo las anotaciones clínicas, los informes quirúrgicos, los informes endoscópicos y los de otras pruebas complementarias, fundamentalmente pruebas de imagen y análisis del antígeno carcinoembrionario (CEA, por sus siglas en inglés), el marcador tumoral empleado habitualmente en el seguimiento de los pacientes con CCR. Para la evaluación histológica se utilizaron las laminillas de los casos custodiadas en el Archivo de Anatomía Patológica del hospital. Un anatomopatólogo (I.M.P) subespecializado en patología tumoral digestiva seleccionó y revisó en cada caso las laminillas representativas de cada caso teñidas con hematoxilina y eosina. No se añadió ninguna otra tinción o técnica inmunohistoquímica o molecular que no hubiese sido realizada durante el proceso asistencial. El patólogo tenía la posibilidad de acceder al resto de los datos clínicos por trabajar en el centro donde se realizó el estudio, pero se comprometió a no hacerlo y revisar únicamente las laminillas del listado facilitado por el investigador principal.

## 2.1 Descripción general de los casos incluidos

Se describió el itinerario seguido por los pacientes, detallando el manejo realizado, así como los diferentes grupos de pacientes y los criterios de selección empleados para cada uno de los ulteriores subestudios que componen la investigación. Así, se describieron las características basales de los pacientes incluidos, el tipo de tratamiento realizado, el seguimiento y la evolución de los pacientes. En este apartado se llevaron a cabo los estudios comparativos de interés a criterio del investigador principal. Además, se estimó la capacidad diagnóstica del proceso de decisiones clínicas en la práctica real en nuestro centro a partir de los datos disponibles. Esta estimación se abordó en primer lugar teniendo en cuenta solo los casos en los que se había realizado una resección locorregional, y de los que por lo tanto se conocía con certeza el estado de los ganglios linfáticos regionales, y posteriormente teniendo en cuenta también la información que pudiesen aportar los casos tratados de forma local exclusiva y con un seguimiento mínimo de 2 años. El análisis de la fiabilidad de la estimación endoscópica del tamaño

de las lesiones, considerado de interés por el investigador principal, pero sin relación directa con los objetivos del estudio, se detalló por separado en un anexo (apartado 9.1. Estimación endoscópica del tamaño).

## 2.2 Descripción del estudio de asociación de las variables anatomopatológicas con metástasis ganglionares y con recidiva local y/o a distancia.

Se evaluó la asociación entre las diferentes variables anatomopatológicas y la presencia de metástasis ganglionares en el subgrupo de casos en los que se hubiese realizado una resección regional que permitiese un análisis de los ganglios regionales. Con el objeto de no perder información que pudiese ser clínicamente relevante, se hizo también un análisis de asociación entre las variables anatomopatológicas y resultados desfavorables, lo que incluye tanto la presencia de metástasis ganglionares como el desarrollo de recidiva local, regional o a distancia durante el seguimiento. El desarrollo de una recidiva demuestra que la enfermedad tumoral no fue eliminada completamente en el tratamiento inicial y aunque es un indicador imperfecto de metástasis ganglionares, ya que existen casos con metástasis a distancia sin afectación ganglionar, sí expresa de forma fidedigna la capacidad de diseminación tumoral. En este segundo estudio de asociación con un resultado desfavorable se incluyeron todos los pacientes con resección locorregional primaria o secundaria a un tratamiento local previo y también los pacientes con tratamiento exclusivamente local que hubiesen sido seguidos durante un período mínimo de 2 años. Se realizaron comparaciones en los diferentes parámetros diagnósticos (sensibilidad, especificidad, valores predictivos, y resultados falsos positivos y negativos) entre los modelos obtenidos y los criterios empleados en la práctica clínica habitual.

## 2.3 Descripción del estudio de concordancia

Para conocer la concordancia entre observadores en la evaluación de las variables histológicas, un segundo anatomopatólogo de otro centro (L.N.B) no subespecializado en patología digestiva realizó una segunda revisión de una selección de laminillas digitalizadas para el estudio de concordancia. Se utilizó la aplicación Case Viewer® 2.3

para visualizar las laminillas. La selección, realizada por el investigador principal (F.M.J), debía contener una proporción elevada de casos con afectación ganglionar y/o recidivas. Se trató de elegir preferentemente casos con resección en bloque, pero se optó por incluir también algunas muestras fragmentadas especialmente relevantes por haber tenido afectación ganglionar o metástasis, o porque en el informe anatomopatológico original se habían observado datos de mal pronóstico en las variables. Ninguno de los patólogos conocía los resultados de la evaluación del otro. El patólogo encargado de la revisión para el estudio de concordancia no tuvo acceso a los datos de evolución clínica ni al estado afectación ganglionar ni a los informes anatomopatológicos realizados durante el proceso asistencial. Además, se realizó una aproximación sobre las diferencias en el rendimiento diagnóstico que pudiesen existir entre los dos observadores.

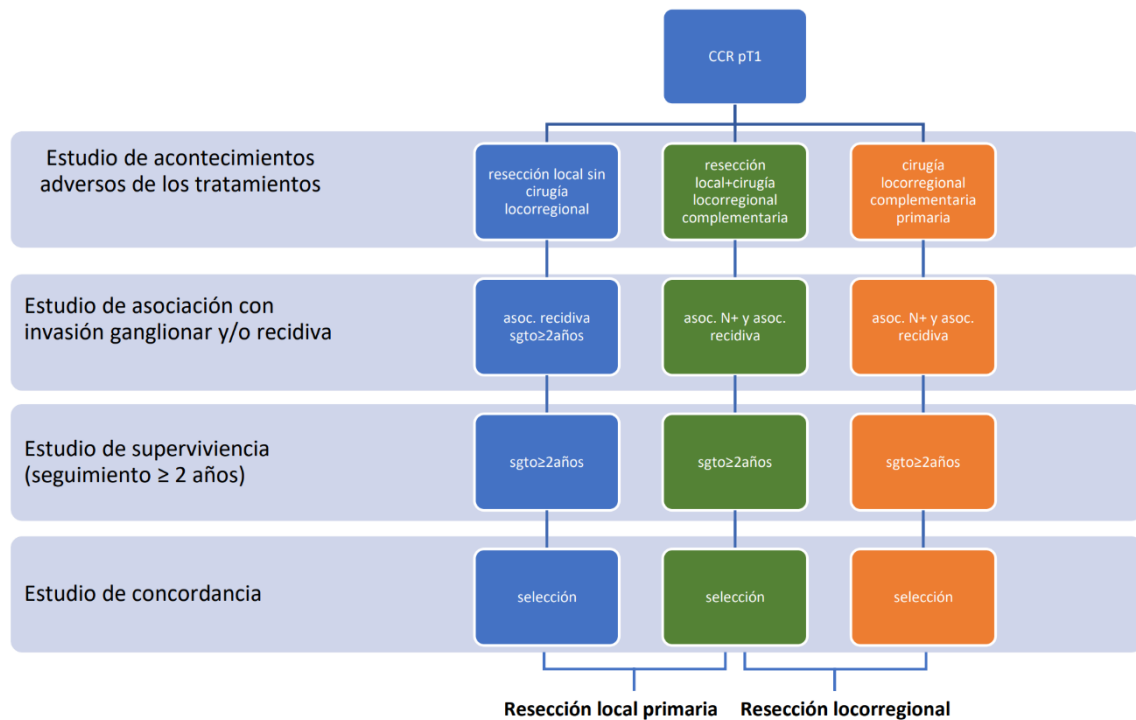
## 2.4 Descripción del estudio de efectos adversos

En la evaluación de los efectos adversos causados por los tratamientos se comparó la mortalidad a 30 días tras la intervención y la frecuencia de complicaciones y secuelas clínicamente significativas entre los tratamientos endoscópicos y quirúrgicos. Para la definición de los acontecimientos adversos endoscópicos se utilizó el Lexicon de la ASGE (Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal, por sus siglas en inglés) (110) y la clasificación de Dindo-Clavien (111,112) en los quirúrgicos. Dado que no existe una clasificación común para ambos, se comparó la proporción de efectos adversos graves (grados III y IV) así como la frecuencia de secuelas a largo plazo según la clasificación de Dindo-Clavien. La definición y clasificación de los acontecimientos adversos relacionados con los tratamientos se concretan más abajo, en el apartado de descripción de las variables. En este estudio se incluyeron todos los pacientes de la serie.

## 2.5 Descripción del estudio de supervivencia

Para el análisis de supervivencia se clasificaron los casos según el tipo de tratamiento recibido. El grupo 1 estaba formado por casos en los que se había realizado una resección solo local (endoscópica o quirúrgica), el grupo 2 lo conformaron los casos en

los que se realizó una resección quirúrgica locorregional complementaria a una resección local previa y el grupo 3 aquellos en los que se realizó una resección quirúrgica locorregional primaria. Además, para comprobar la idoneidad de la estrategia clínica actual, en el estudio de supervivencia se reclasificaron los tres grupos iniciales en dos grupos combinados: el grupo combinado de resección local primaria, que incluye los casos tratados mediante resección local sin cirugía locorregional complementaria y a los que tras una resección local inicial se les realizó una cirugía locorregional complementaria (grupo 1+grupo 2), que se comparó con el grupo 3, y el grupo combinado de resección locorregional, que incluye aquellos a los que se les efectuó una resección complementaria y los tratados mediante resección locorregional primaria (grupo 2+grupo 3), que se comparó con el grupo 1. Se consideró documentada la recaída si se disponía de confirmación histológica. En ausencia de confirmación histológica, también se consideró confirmada si la exploración diagnóstica mostraba datos evidentes de recidiva (por ejemplo, si en las pruebas de imagen se constataron nódulos pulmonares de nueva aparición con crecimiento progresivo o con disminución del tamaño al administrar quimioterapia o si el informe endoscópico describía una imagen obvia de adenocarcinoma en la endoscopia, aun cuando en las biopsias no se hubiera demostrado malignidad). En el estudio de supervivencia solo se incluyeron los casos con un seguimiento igual o superior a dos años tras la resección y los que hubiesen sufrido los acontecimientos de interés del estudio (fallecimiento o recidiva).



**Figura 1.** Esquema de los diferentes grupos de pacientes incluidos en cada subestudio

## 2.6 Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Estadificación diferente a pT1 en la revisión anatomopatológica.
- Antecedentes de otro CCR en los 5 años anteriores.
- Poliposis adenomatosa familiar clásica (fenotipo de 100 o más pólipos o mutación patogénica en APC diagnosticada).
- Otras poliposis con mutación diagnosticada.
- Antecedentes de otros tumores con recaída en los que no fuese posible distinguir el origen de la recaída.
- En el análisis de supervivencia se excluyeron los casos con un seguimiento inferior a dos años, salvo que hubiesen presentado los acontecimientos de interés del subestudio (fallecimiento o recaída local) antes de los dos años.
-

## 2.7 Variables de estudio

Toda la información concerniente a las variables fue recogida en una base de datos electrónica. Los datos identificadores de los casos (tales como el nombre, apellidos o número de historia clínica) no se incluyeron y en su lugar se empleó una clave numérica. La relación entre la clave y la identidad de cada caso solo era conocida por el investigador principal. El conjunto de las variables y su descripción se detallan a continuación.

### 2.7.1 Variables clínicas y epidemiológicas

- Sexo: dicotómica (Mujer/Hombre).
- Fecha de nacimiento.
- Fecha del primer tratamiento.
- Edad al diagnóstico: Numérica (número entero sin decimales) Se calculó como la diferencia entre fecha del primer tratamiento y la fecha de nacimiento.
- Grado de comorbilidad según el Índice de Charlson: Numérica cuantitativa (rango de 0 a 37 puntos).

El Índice de Comorbilidad de Charlson (ICC) es un sistema de puntuación muy utilizado por investigadores y clínicos para evaluar la comorbilidad. En su cálculo se tienen en cuenta tanto el número como la gravedad de 19 condiciones comórbidas predefinidas, además de la edad. La puntuación ponderada obtenida se puede utilizar para predecir resultados a corto y largo plazo, como la función, la duración de la estancia hospitalaria y las tasas de mortalidad (113–115). Para su cálculo se utilizó una calculadora de acceso libre online disponible en la plataforma MDCalc (116). En nuestro estudio hemos considerado dos puntos de corte diferentes (mayor de 2 o mayor de 4) para definir comorbilidad moderada y comorbilidad grave, respectivamente.

## 2.7.2 Variables relativas al tratamiento realizado (todas categóricas)

- Tipo de primer tratamiento: resección local endoscópica/resección local quirúrgica/resección locorregional quirúrgica.
- Realización de tratamiento complementario: dicotómica (sí/no).
- Tipo de tratamiento complementario: resección locorregional quirúrgica/ resección exclusivamente local quirúrgica/ quimioterapia/ radioterapia.

### 2.7.2.1 Variables relacionadas con el tratamiento endoscópico (todas categóricas)

- Tipo de resección local endoscópica: polipectomía/ mucosectomía/ resección de espesor completo/mucosectomía *underwater*/disección submucosa endoscópica.

La polipectomía endoscópica consiste en enlazar con un asa de diatermia una lesión protruyente y cortarla mediante la aplicación de energía mecánica (polipectomía fría) o, más frecuentemente en nuestra serie, mediante la aplicación de electrocoagulación (diatermia). La mucosectomía es el mismo procedimiento, pero precedido de la inyección de una sustancia (suero, coloides, glicerina) en el plano submucoso subyacente a la lesión. Se utiliza habitualmente para resecar lesiones sésiles o planas, con el objetivo de facilitar su enlazado y también de crear un “cojín” de seguridad entre la superficie de corte y los planos subyacentes y disminuir así el riesgo de perforación (117). Una limitación propia de la mucosectomía es la dificultad técnica y el incremento del riesgo de perforación si se intentan resecar en bloque lesiones de gran tamaño, de forma que no se recomienda intentar resecar en bloque lesiones mayores de 20 mm en el colon y de 25mm en el recto (117) mediante mucosectomía. La técnica de resección endoscópica de espesor completo consiste en atrapar con un clip la lesión junto con todas las capas de la pared intestinal subyacente para proceder posteriormente a su resección con el asa de diatermia, de tal forma que la pieza incluye todo el grosor de la pared intestinal y no solo mucosa y submucosa como en el resto (118). Esta técnica es muy útil en lesiones muy adheridas a planos subyacentes o deprimidas en las que no es posible ampliar el espacio submucoso con otras técnicas, pero es difícil resecar lesiones mayores de 20-25mm. En los

últimos años se han desarrollado otras dos técnicas de resección endoscópica: la mucosectomía *underwater* o en inmersión (119), en la que se prescinde de la inyección submucosa y se aprovecha la ampliación del espacio submucoso que se produce cuando se rellena con líquido una víscera hueca, y la disección submucosa endoscópica, mediante la que se disecan amplias áreas en el espacio submucoso. La disección submucosa permite obtener piezas de resección sin limitación del tamaño en un solo bloque (120) y es probable que la mucosectomía *underwater* permita la resección en bloque de lesiones mayores de 25mm sin incrementar el riesgo de complicaciones (121). En nuestro estudio no se incluyó ningún caso realizado con las técnicas de inmersión ni disección submucosa.

- Número de fragmentos (en resecciones endoscópicas): cuantitativa discreta. (1 - en bloque-/2 /3 /más de 3).
- Resección macroscópicamente completa según el endoscopista: dicotómica (sí/no).
- Aplicación de coagulación en los bordes de la escara: dicotómica (sí/no).

La aplicación de coagulación con la punta del asa de diatermia o con plasma de Argón con intención de disminuir las recurrencias locales no es una práctica estándar, aunque cada vez hay más evidencia a su favor. En los casos del estudio se realizó a criterio del endoscopista.

#### 2.7.2.2 Variables relacionadas con el tratamiento quirúrgico

- Tipo de resección local quirúrgica: categórica (resección local quirúrgica transanal convencional/microcirugía endoscópica transanal-TEMS-/cirugía transanal mínimamente invasiva-TAMIS-).

La resección quirúrgica transanal emplea el instrumental de valvas y separadores de la cirugía convencional, y permite acceder a lesiones situadas hasta 8-10 cm del margen anal. Existen otras dos técnicas de resección local quirúrgica transanal: la microcirugía endoscópica transanal y la cirugía transanal mínimamente invasiva (122) (TEMS y TAMIS, por sus siglas inglés, respectivamente) que emplean instrumental específico en el caso de la TEMS o

básico de cirugía laparoscópica, en el caso de la TAMIS. Ambas permiten acceder a segmentos más altos del recto (hasta 15-20 cm). En nuestro estudio ningún caso fue tratado mediante TEMS.

- Tipo de resección locorregional quirúrgica: categórica (hemicolectomía derecha/hemicolectomía izquierda/transversectomía/resección segmentaria/resección anterior baja/amputación abdominoperineal/colectomía total/proctocolectomía total/colectomía subtotal).

Las resecciones quirúrgicas locorregionales incluyen un segmento del intestino grueso y el meso con los ganglios regionales hacia los que drena el segmento. La extensión de la resección se establece por criterios oncológicos. En algunos casos se incluye un segmento más largo del que obligaría únicamente la resección de la neoplasia debido a motivos clínicos (por ejemplo, hallazgo de un carcinoma colorrectal en un paciente con síndrome de Lynch) o técnicos.

- Acceso para la resección locorregional quirúrgica: cirugía abierta/cirugía laparoscópica convencional/cirugía laparoscópica robótica.

El acceso laparoscópico se ha impuesto como estándar de forma progresiva en los últimos 20 años (123), y en los 10 últimos ha comenzado a abrirse paso además el acceso laparoscópico mediante cirugía robótica. Dado que el estudio comprende un largo período, muchos de los pacientes incluidos fueron tratados empleando la vía abierta convencional. Por otra parte, a veces el acceso laparoscópico no es posible debido a alteraciones anatómicas o adherencias.

- Fecha de la cirugía complementaria.
- Número de ganglios resecados: numérica cuantitativa (número entero).
- Número de ganglios con metástasis: numérica cuantitativa (número entero).
- Estancia hospitalaria: cuantitativa (en días).

#### *2.7.2.3 Variables relativas a acontecimientos adversos*

Los conceptos de “acontecimiento adverso”, “resultado negativo” o “complicación” hacen referencia a desenlaces no deseados relacionados con los tratamientos realizados. Existen diferentes definiciones y clasificaciones, pero no hay ninguna que se utilice de forma común en procedimientos endoscópicos y

quirúrgicos, por lo que para el registro y categorización de las complicaciones endoscópicas se empleó el lexicon propuesto por la ASGE (110) y la clasificación de Clavien-Dindo para las complicaciones postoperatorias, ampliamente utilizada y validada (111,112). El lexicon propuesto por la ASGE define como acontecimiento adverso cualquier circunstancia que impida completar el procedimiento previsto, o que resulte en un ingreso hospitalario no planeado, o que prolongue una estancia hospitalaria ya existente, o que obligue a realizar un nuevo procedimiento que precise sedación o anestesia o una nueva consulta médica. Esta clasificación define como incidencias los acontecimientos imprevistos que no impiden completar el procedimiento planeado ni obligan a alterar el plan de tratamiento (es decir, sucesos que no se incluyen en la definición de acontecimiento adverso), como por ejemplo una hemorragia durante una polipectomía que se autolimita o se controla fácilmente en el momento con métodos endoscópicos. La clasificación de Clavien (112) considera tres posibilidades de resultados o desenlaces adversos: el fallo en lograr la curación, las secuelas, y las complicaciones propiamente dichas. A su vez, las complicaciones incluyen cinco categorías (tabla 1) y en su actualización y validación publicada en 2004 (111) se incluye la posibilidad de disfunción causada por la complicación al alta hospitalaria del paciente. El criterio fundamental para definir la gravedad de las complicaciones es el tipo de tratamiento que ha sido necesario aplicar para resolverla.

**Tabla 1.** Clasificación de Clavien-Dindo de los acontecimientos adversos quirúrgicos.

| Grado      |              | Definición                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I          |              | <b>Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin que se necesite tratamiento farmacológico*, quirúrgico, endoscópico o mediante radiología intervencionista.</b> Este grado incluye las infecciones de la herida quirúrgica abiertas en la cama de hospitalización.<br>*Se permite tratamiento con antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos, fisioterapia           |
| II         |              | <b>Necesidad de tratamiento con medicamentos diferentes de lo permitidos para el grado I.</b><br>Se incluyen las transfusiones y la nutrición parenteral total.                                                                                                                                                                                                                                          |
| III        | IIIa<br>IIIb | <b>Necesidad de intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.</b><br>La intervención no requiere anestesia general.<br>La intervención requiere anestesia general.                                                                                                                                                                                                                                 |
| IV         | IVa<br>IVb   | <b>La complicación amenaza la vida del paciente</b> (incluye complicaciones del sistema nervioso central*) y precisa asistencia en una unidad de cuidados semicríticos o críticos.<br><br>Disfunción de un solo órgano (incluida diálisis).<br>Disfunción multiorgánica.<br>*Incluye hemorragia cerebral, subaracnoidea, accidentes isquémicos establecidos, pero no accidentes isquémicos transitorios. |
| V          |              | <b>Muerte</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Sufijo "d" |              | Si el paciente presenta la complicación en el momento del alta, se añade el sufijo "d" al grado de la complicación. Indica la necesidad de un seguimiento para evaluar completamente la complicación.                                                                                                                                                                                                    |

- Acontecimientos adversos: categórica (ausencia /incidencia/ complicación /secuela).
- Tipo de incidencia: categórica (sangrado controlado durante el procedimiento/desaturación transitoria y sin consecuencias/cuadro vegetativo).
- Tipos de complicaciones relacionadas con el procedimiento en los primeros 30 días: categórica (sangrado clínicamente relevante/perforación/dehiscencia de suturas/complicaciones sistémicas (infecciones, sepsis, complicaciones cardíacas, complicaciones respiratorias, complicaciones neurológicas, complicaciones digestivas).
- Tipos de acontecimientos adversos relacionados con el procedimiento presentes a largo plazo (más de 30 días tras la intervención): categórica (eventración/dolor crónico/alteración del ritmo intestinal que interfiere con calidad de vida/síndrome de resección anterior baja/disfunción génito-urinaria).
- Gravedad de los acontecimientos adversos según la escala de Clavien-Dindo.

### 2.7.3 Variables relacionadas con evolución, supervivencia y/o recaída

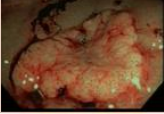
- Recaída local: dicotómica sí/no.
- Fecha de diagnóstico de la recaída local.
- Recaída ganglionar regional: dicotómica sí/no.
- Fecha de la recaída regional.
- Recaída a distancia: dicotómica sí/no.
- Localización de la recaída a distancia categórica (hepática, pulmonar, peritoneal, ósea, cerebral, otras).
- Fecha de diagnóstico de la recaída a distancia.
- Fecha de la última visita.
- Fecha de la última prueba de seguimiento (análisis, colonoscopia y/o prueba de imagen).
- Fallecimiento: dicotómica sí/no.
- Fecha del fallecimiento.
- Causa del fallecimiento: categórica (CCR/otros tumores (especificar)/causa no tumoral (especificar).

### 2.7.4 Variables morfológicas (endoscópicas e histológicas/anatomopatológicas) relativas a la pieza de resección local

#### 2.7.4.1 Variables morfológicas endoscópicas

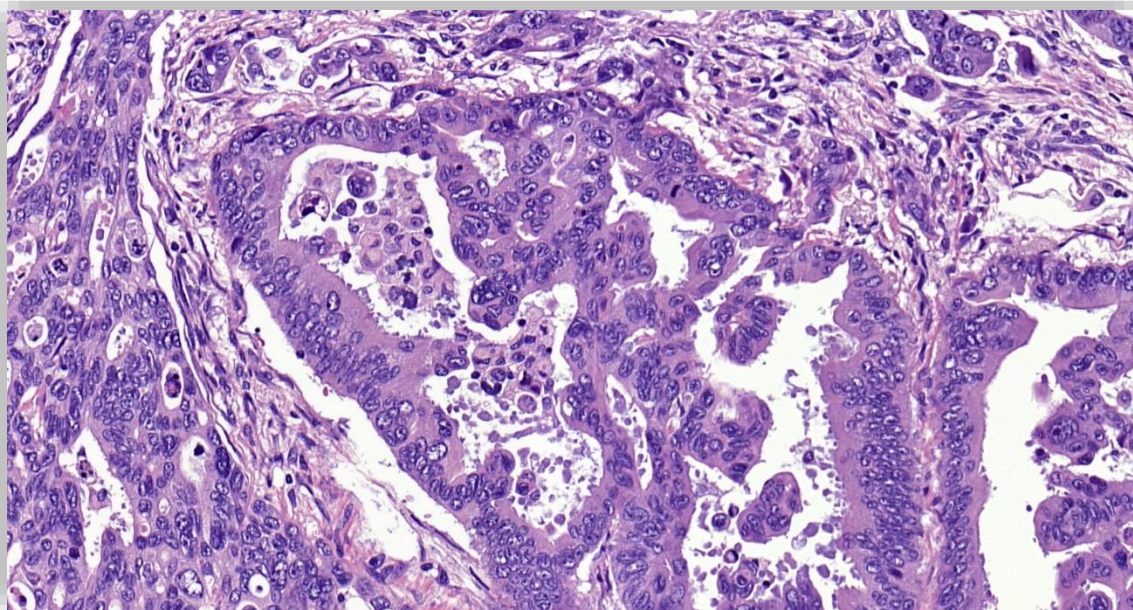
- Localización (según informe endoscópico): categórica (tercio inferior del recto/tercio medio del recto/tercio superior del recto/sigma/colon descendente/ángulo esplénico, colon transversal/ ángulo hepático/ colon ascendente/ciego).
- Estimación endoscópica del tamaño en mm: cuantitativa (número entero).
- Morfología macroscópica (según informe endoscópico): categórica (según la clasificación de París (124): (0-Ip/0-Is/0-IIa/0-IIb/0-IIc/0-III/0-IIa+Is/0-IIa+IIc).
- Fenotipo polipósico: categórica. Definido por la presencia de 15 o más adenomas en la endoscopia diagnóstica

**Tabla 2.** Clasificación de París (adaptada).

| Clasificación                                                     | Descripción                            | Esquema                                                                             | Imagen                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Lesiones polipoideas</b>                                       |                                        |                                                                                     |                                                                                      |
| <b>0-Ip</b>                                                       | pediculada                             |    |    |
| <b>0-Is</b>                                                       | sésil                                  |    |    |
| <b>Lesiones no polipoideas</b>                                    |                                        |                                                                                     |                                                                                      |
| <b>0-IIa</b>                                                      | no polipoidea<br>sobreelevada          |    |    |
| <b>0-IIb</b>                                                      | no polipoidea<br>no<br>sobreelevada    |    |    |
| <b>0-IIc</b>                                                      | no polipoidea<br>deprimida             |   |   |
| <b>0-III</b>                                                      | Ulcerada                               |  |  |
| <b>Combinaciones (*solo detalladas las presentes en la serie)</b> |                                        |                                                                                     |                                                                                      |
| <b>0-IIa+Is</b>                                                   | Plana con<br>nódulo de<br>mayor tamaño |  |  |
| <b>0-IIa+IIc</b>                                                  | No polipoidea<br>con área<br>deprimida |  |  |

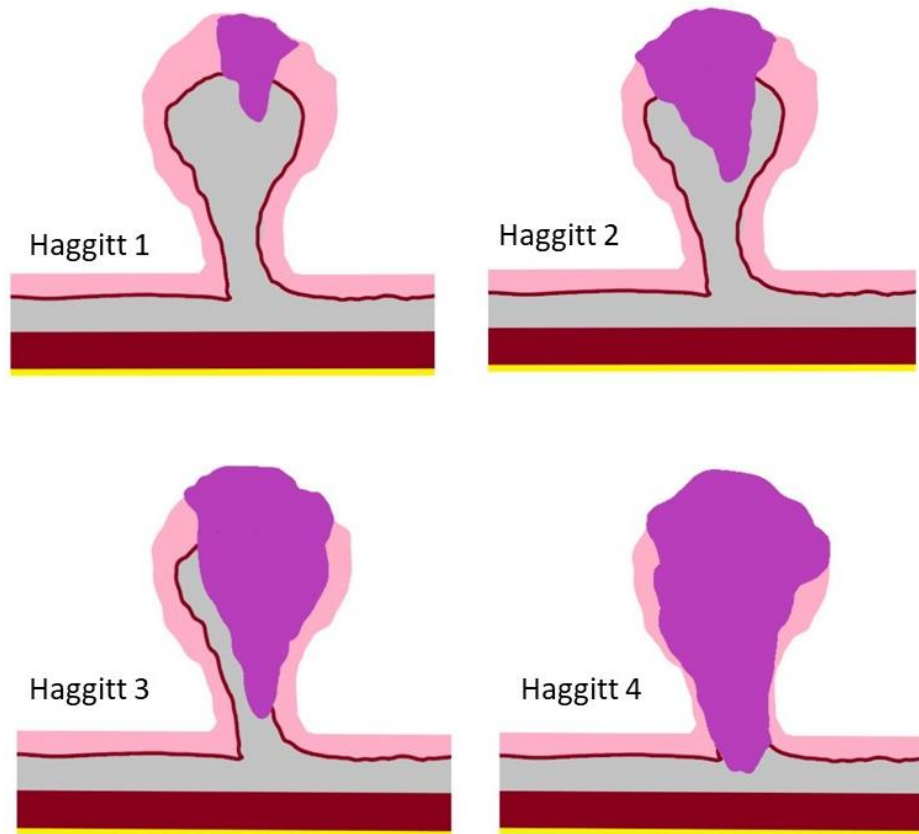
#### 2.7.4.2 Variables morfológicas histológicas

- Tipo histológico: Categórica (adenocarcinoma convencional, adenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma con células en anillo de sello).

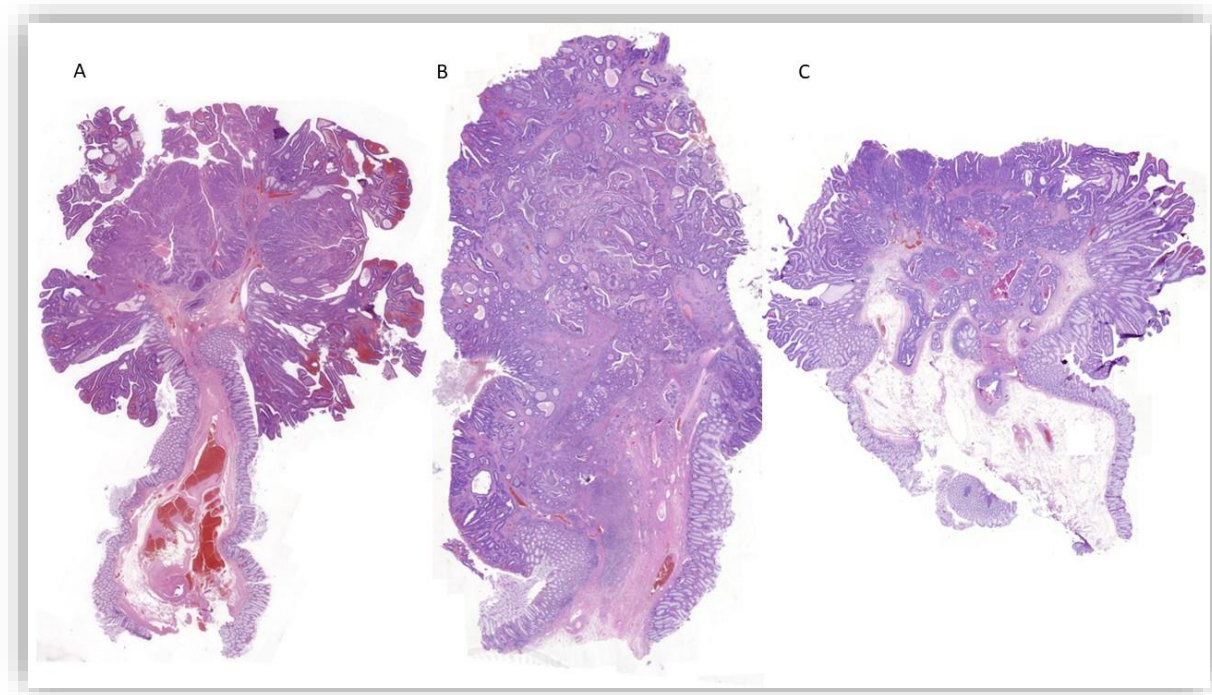


**Figura 2.** Adenocarcinoma de tipo intestinal convencional (34,6x).

- Tamaño de la pieza resecada en mm (número entero). Medida por el anatomopatólogo antes de procesarlo. En los casos con fragmentación, se estimó la medida total sumando la medida de los fragmentos si los datos del informe lo permitían.
- Nivel de Haggitt (solo en lesiones pediculadas): categórica (1/2/3/4/no valorable). La clasificación de Haggitt (43) describe 5 niveles de profundidad de invasión. El nivel 0 corresponde a adenocarcinomas que no han sobrepasado la *muscularis mucosae* (carcinoma in situ, carcinoma intraepitelial o displasia de alto grado). En el nivel 1 el tumor ha sobrepasado la *muscularis mucosae*, pero la invasión está limitada a la cabeza del pólipo. En el nivel 2, alcanza el cuello del pólipo. En el nivel 3 la invasión alcanza el pedículo del pólipo; en el nivel 4 está afectada la pared intestinal, pero sin alcanzar la *muscularis propria*.



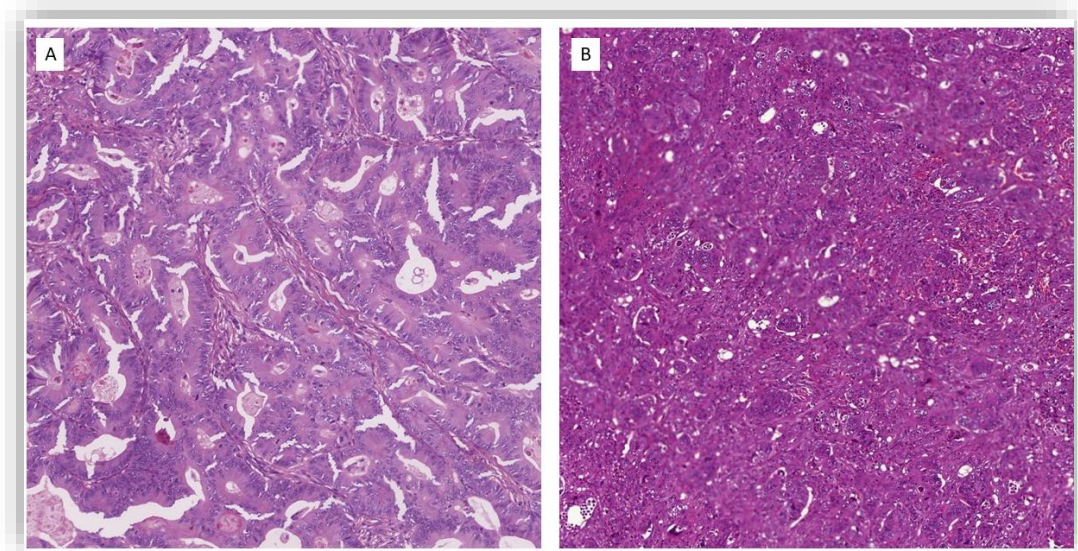
**Figura 3.** Esquema representativo de los niveles de Haggitt.



**Figura 4.** Niveles de Haggitt. A nivel 1 (0,7x). B nivel 2 (0,8x). C nivel 3 (1,1x).

- Grado de diferenciación; categórica (G1/G2/G3/G4/no valorable). Además, se ha empleado el sistema de dos categorías recomendado por la OMS (90) en el que los bien diferenciados (G1) y los moderadamente diferenciados (G2) se clasifican como tumores de bajo grado histológico y los pobremente diferenciados e indiferenciados (G3 y G4) como tumores de alto grado histológico. En la clasificación de la OMS se indica que en tumores muy heterogéneos el grado del tumor debe definirse por el componente menos diferenciado, pero sin especificar el tamaño del área tumoral a considerar. Por otra parte, las recomendaciones europeas para el control de calidad en Anatomía Patológica en diagnóstico y cribado de cáncer CCR (79) sugieren clasificar como pobremente diferenciados los tumores con cualquier porcentaje de superficie con signos de mala diferenciación, pero en nuestro estudio se decidió utilizar la clasificación

- tradicional porque es la que se emplea habitualmente en los informes en nuestro medio.

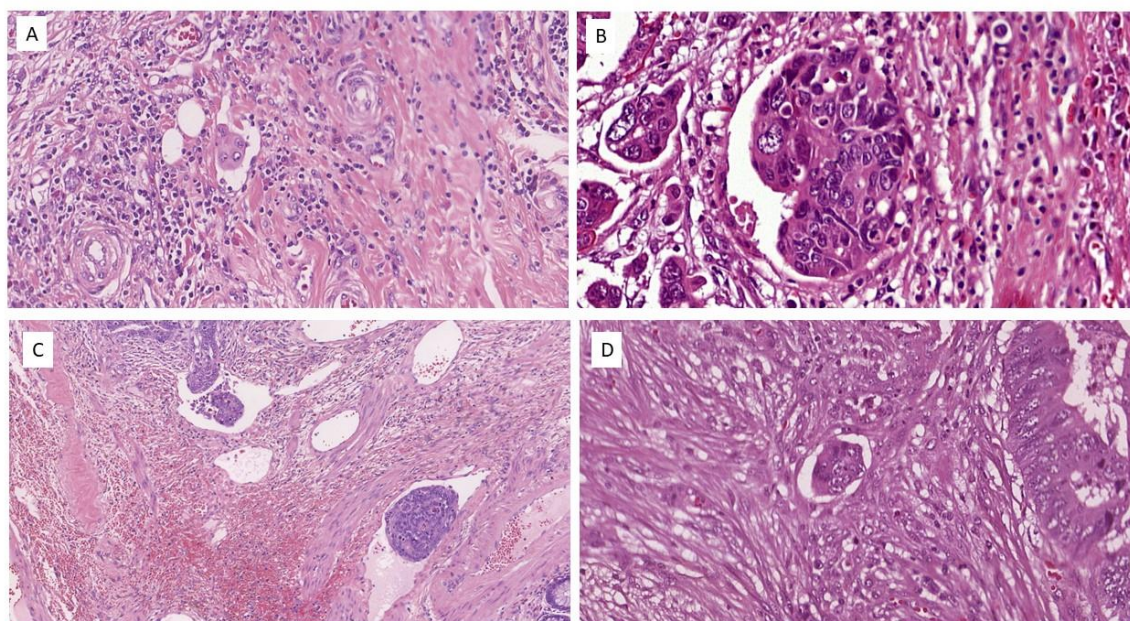


**Figura 5.** Grado de diferenciación.

**A** Tumor bien diferenciado G1 (10x.) **B** Tumor pobremente diferenciado G3 (10x).

- Invasión linfovascular\*: categórica (sí/no/no valorable).  
Definida por la identificación de células tumorales invadiendo estructuras vasculares. No se realizó ninguna técnica inmunohistoquímica en adición a la tinción básica con hematoxilina-eosina, salvo que hubiese sido efectuado en el estudio diagnóstico asistencial. Las técnicas inmunohistoquímicas pueden ayudar a distinguir la invasión linfovascular de artefactos de retracción o si el vaso afectado se trata de una estructura linfática o sanguínea, por ejemplo, con D2-40 y/o CD31. Sin embargo, hasta la fecha no se ha demostrado que haya diferencias pronósticas derivadas de la distinción entre invasión de vasos linfáticos o de vasos sanguíneos (125). Por ahora no se recomienda emplear de forma sistemática estas tinciones, de forma que, siguiendo las recomendaciones europeas para el control de calidad en Anatomía Patológica en diagnóstico y cribado de CCR(79), hemos incluido la afectación de vasos linfáticos sanguíneos en una sola categoría (invasión linfovascular).

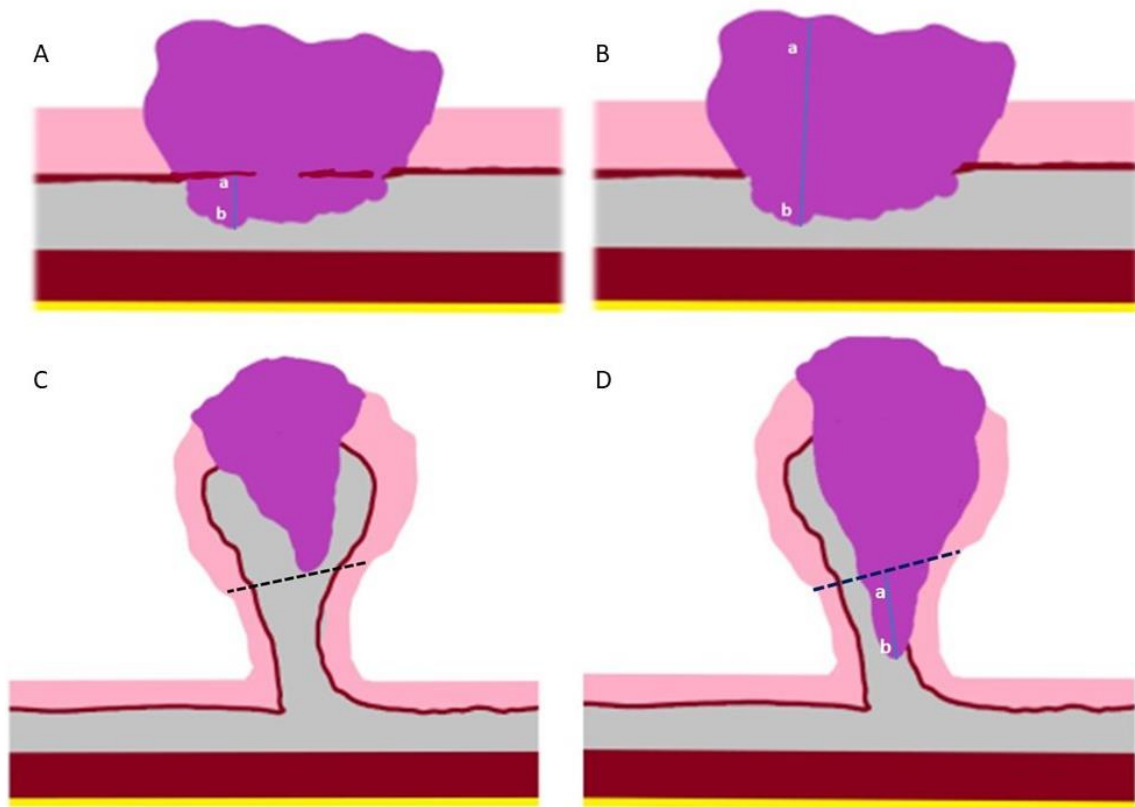
*\*Nota:* Se emplea la denominación “linfovascular” habitual en la literatura para referirnos al conjunto de vasos sanguíneos y linfáticos en lugar del “linfosanguínea”, que semánticamente quizá fuese más correcta.



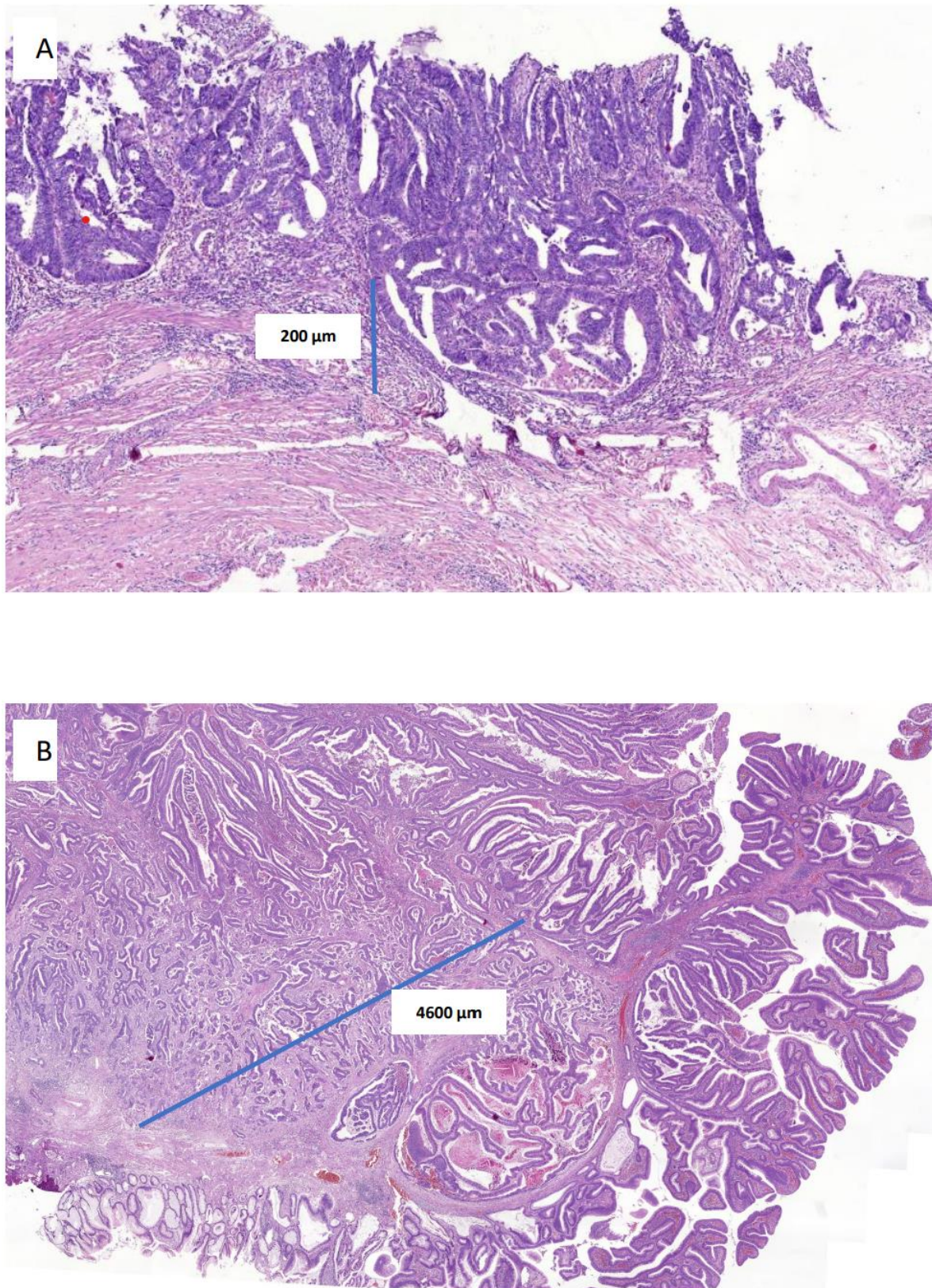
**Figura 6.** Invasión linfovascular. A (32,4x). B (41,4x). C (13,4x). D (33,0x).

- Profundidad de invasión en la submucosa evaluada de forma cuantitativa: Para su medición se empleó el método descrito por Kitajima (12): en las lesiones no pediculadas la profundidad de invasión se definió como la longitud en micras de una línea perpendicular a la *muscularis mucosae* con el origen en la *muscularis mucosae* y el extremo distal en el punto más profundo de la submucosa que alcanzan las células tumorales. En lesiones pediculadas el punto origen de la medida se estableció en el cuello del pólipo (nivel 2 de Haggitt) y el extremo distal el punto más profundo que alcanzaban las células tumorales en el pedículo o la submucosa de la pared intestinal, si era el caso. De esta forma, en el caso de que la invasión no alcanzase el cuello del pólipo y por tanto la invasión tumoral estuviese limitada a la cabeza, la profundidad se consideró 0μm. En los casos en los que no se pudo identificar la *muscularis mucosae* por rotura o por invasión completa se estableció como punto origen la zona más deprimida de la superficie del tumor.

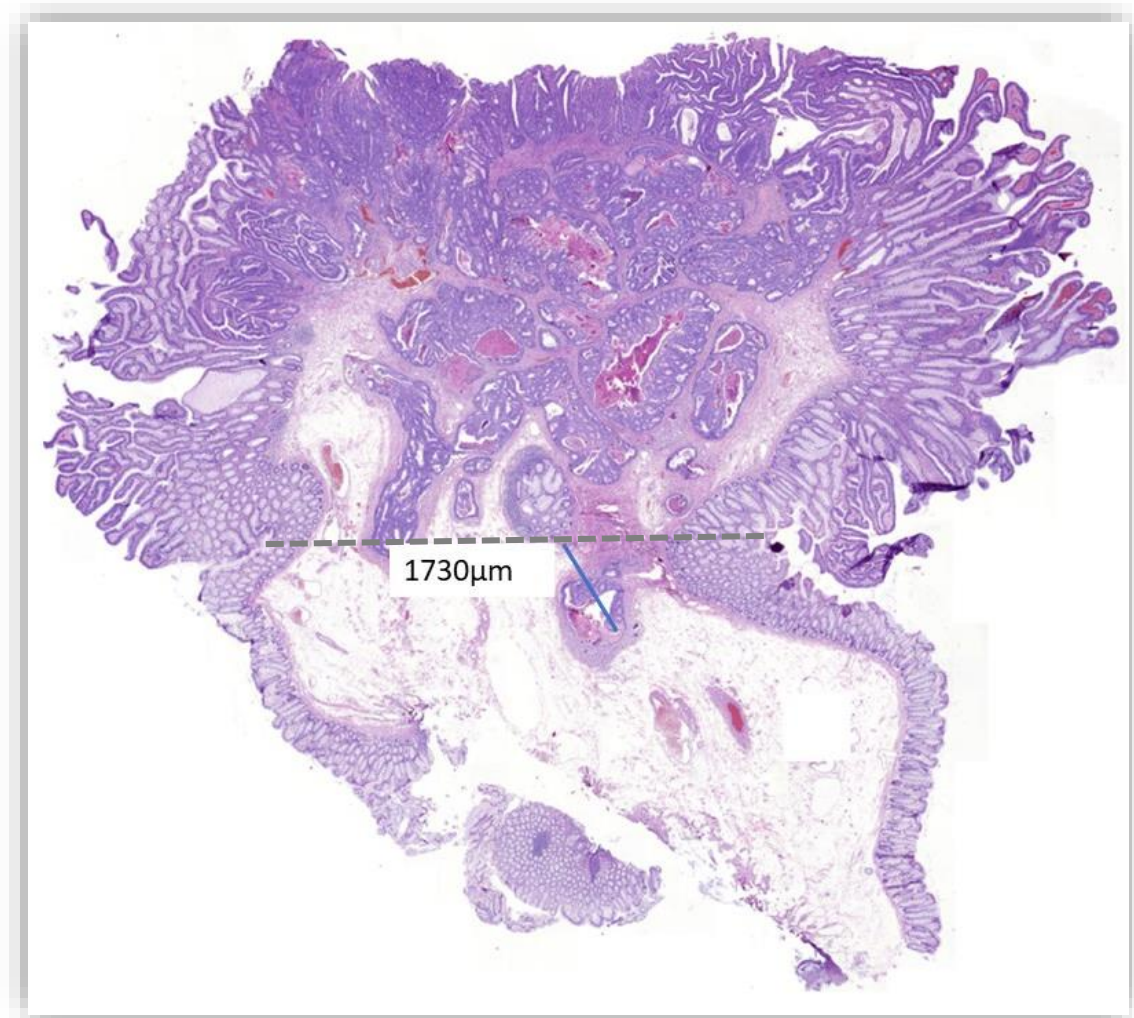
- Profundidad de invasión en la submucosa categórica ( $<1000\ \mu\text{m}$  vs  $\geq 1000\ \mu\text{m}$ ). Siguiendo los criterios habituales en la práctica clínica (61,126), se utilizó el límite de  $1000\ \mu\text{m}$  en lesiones no pediculadas y  $3000\ \mu\text{m}$  en pediculadas para diferenciar invasión superficial e invasión profunda: (invasión superficial:  $<1000\ \mu\text{m}$  en lesiones no pediculadas y  $<3000\ \mu\text{m}$  en pediculadas/ invasión profunda:  $\geq 1000\ \mu\text{m}$  en no pediculadas y  $\geq 3000\ \mu\text{m}$  en pediculadas/no valorable).



**Figura 7.** Medida de la profundidad. **A** lesión no pediculada con *muscularis mucosae* identificable. **B** lesión no pediculada con *muscularis mucosae* no identificable. **C** lesión pediculada con invasión que no sobrepasa el nivel 2 de Haggitt (invasión superficial). **D** lesión pediculada con invasión que sobrepasa el nivel 2 de Haggitt. El segmento “ab” representa la distancia que se debe considerar como medida de la profundidad de invasión en cada caso.

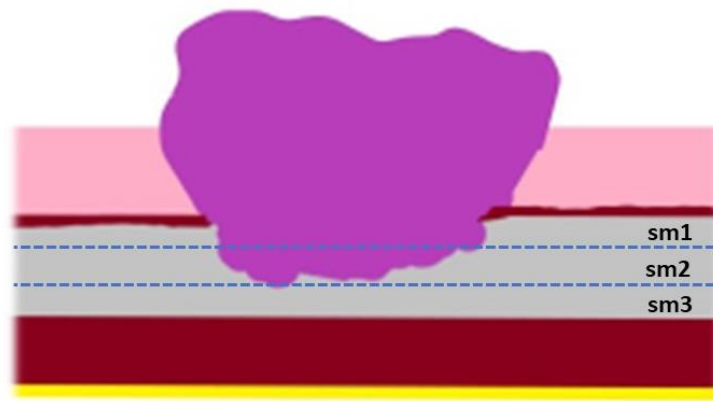


**Figura 8.** Lesiones no pediculadas. **A** profundidad de invasión <1000 μm 8x. **B** profundidad de invasión ≥1000 μm (2x).



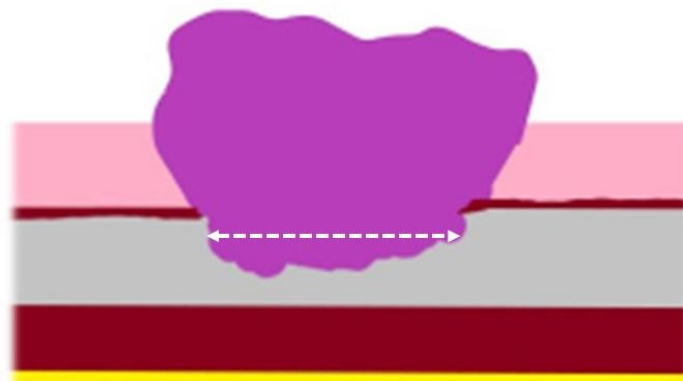
**Figura 9.** Lesión pediculada. Medida de profundidad desde el nivel 2 de Haggitt en pólipos con afectación del pedículo (0,8x).

- Niveles de Kikuchi (44) o Kudo (127), solo aplicables en resecciones que contengan muscular propia, ya que esta clasificación divide la submucosa en tercios, y para ello es necesario que el espécimen contenga muscular propia; así, solo se aplica en especímenes quirúrgicos o resecados con técnica resección endoscópica de espesor completo): categórica (sm1/sm2/sm3, correspondientes a la profundidad de la submucosa dividida en tercios).



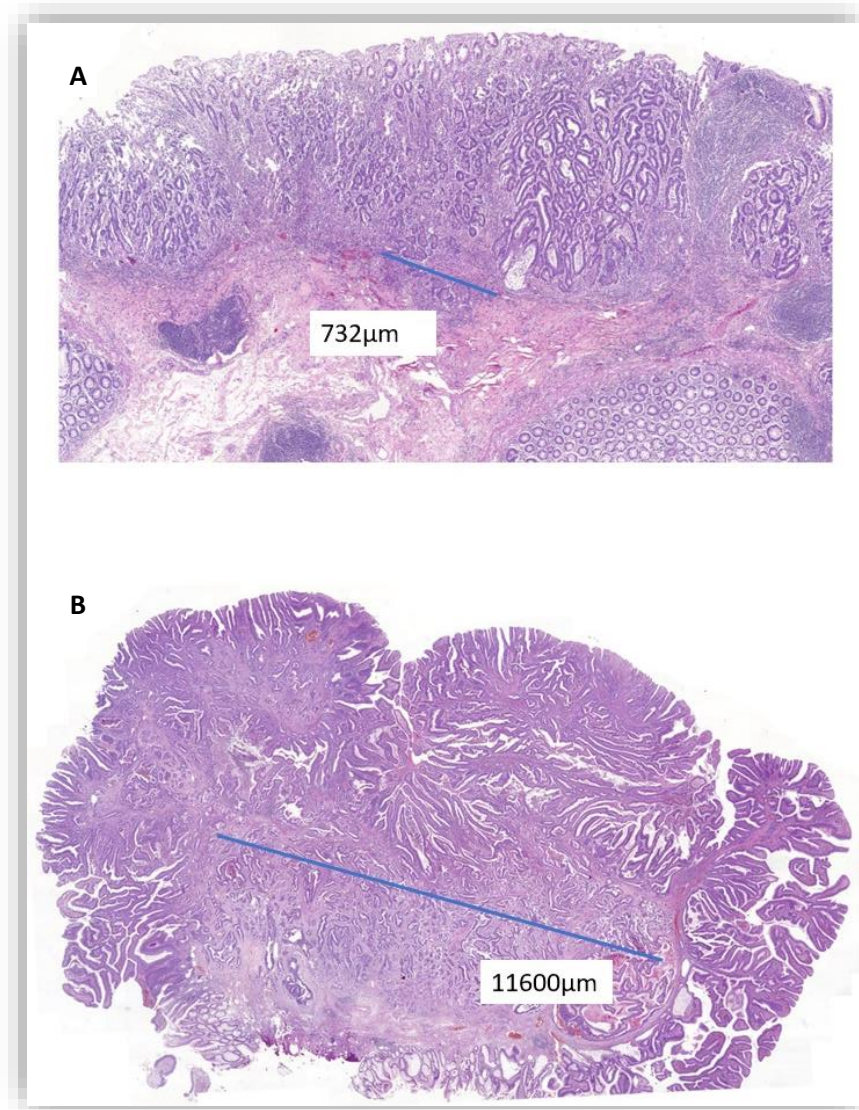
**Figura 10.** Niveles según Kikuchi. Tumor sm3.

- Anchura del frente invasor: cuantitativa (número entero, medida en micras). Medida la de la distancia entre los dos puntos del tumor más alejados entre sí al nivel donde penetra la *muscularis mucosae*.



**Figura 11.** Anchura del frente invasor.

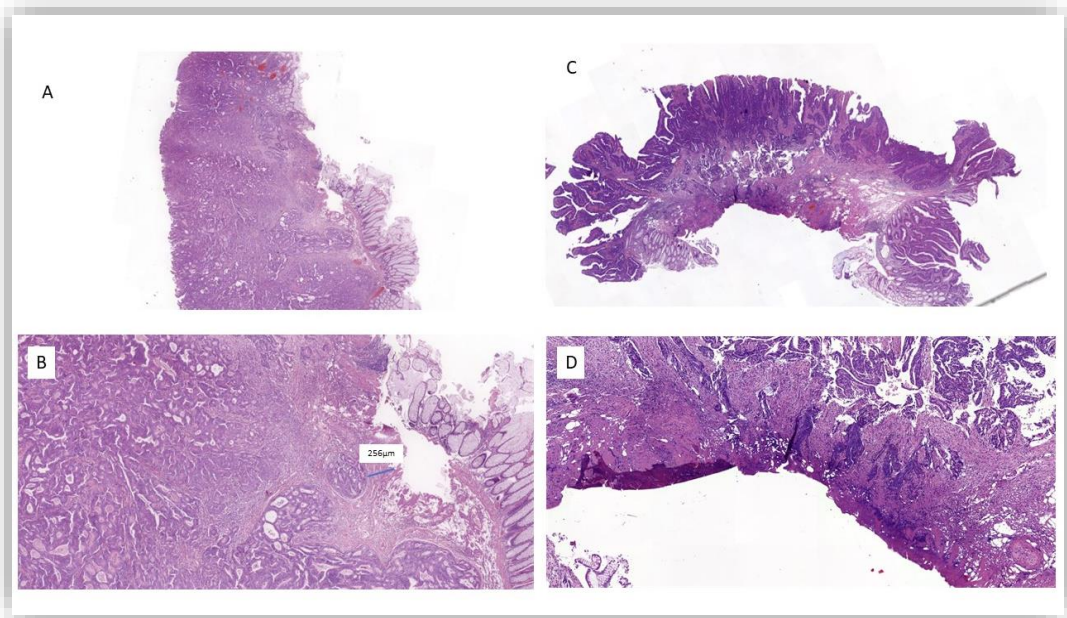
- Anchura del frente invasor en categorías: categórica, se eligió el punto de corte propuesto por Ueno (125) (menor de 4000  $\mu\text{m}$ /mayor o igual a 4000  $\mu\text{m}$ /no valorable).



**Figura12.** Anchura del componente invasor. **A** <4000 µm (4,2x). **B** ≥4000 µm (1,2x).

- Distancia del tumor al borde de resección (margen libre): solo aplicable en piezas de resección endoscópica mediante técnicas que no incluyan el espesor completo: categórica semicuantitativa (0 mm o tumor en contacto con la superficie de corte/ >0 y ≤1 mm/ >1 mm y ≤2 mm/ >2 mm/no valorable). Se define como la distancia entre la superficie de corte, habitualmente marcada por el artefacto de coagulación (no en resecciones en frío, sin diatermia) y el tumor. La definición de borde “afecto” habitual y recomendada en la guía europea para el control de calidad en Anatomía Patológica es un margen igual o inferior a 1 mm. Se realizó un análisis tomando como referencia la recomendación europea

(79) (margen 0-1 mm vs >1 mm) y otro tomando como definición de margen afecto la existencia de contacto entre el tumor y la superficie de corte (distancia 0 mm) propuesta por Ueno (14).



**Figura 13.** Margen afecto según las diferentes definiciones.

**A** distancia al margen menor de 1mm y mayor de 0 panorámica (2x). **B** distancia al margen menor de 1mm y mayor de 0mm (6x). **C** Tumor en contacto con la superficie de corte (margen 0mm) panorámica (2x). **D** Tumor en contacto con la superficie de corte (margen 0mm) (5,8x).

- Gemaciones tumorales peritumorales (GT): categórica (presente/ausente/no valorable). Determinadas por la presencia de células tumorales aisladas o grupos de hasta 4 células tumorales separadas del resto del tumor. Las GT convencionales o peritumorales se evalúan en el frente de invasión del tumor, mientras que las GT intratumorales se evalúan en el seno del tumor. El método de recuento utilizado es el procedimiento estandarizado recomendado en la Conferencia de Consenso Internacional de Gemaciones Tumorales de 2016 (51) y descrito previamente por Ueno (125): el recuento se debe realizar en un área representativa (“hotspot”), definida como un área de 0,785 mm<sup>2</sup> del frente tumoral con la mayor concentración de gemaciones tumorales, correspondiente a un objetivo de 20 aumentos. Para realizar el recuento en el lugar adecuado, en

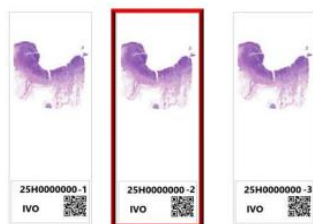
primer lugar, se selecciona la laminilla y la zona con mayor cantidad de GT en el frente tumoral. Posteriormente, se evalúan varias áreas (10 en el caso de especímenes quirúrgicos y todas en el caso de especímenes endoscópicos, habitualmente de menor tamaño que los quirúrgicos), cada una de ellas de 0,785 mm<sup>2</sup>, de las cuales finalmente se selecciona el “área crítica” (área con mayor número de GT).

#### - Método para el recuento de gemaciones tumorales (tumor budding)

Adaptado de Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016

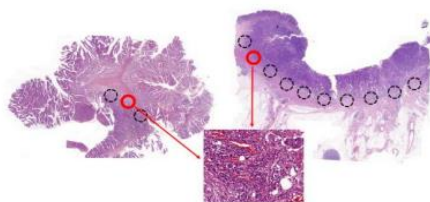
| Magnificación del objetivo : 20x |                                    |                         |
|----------------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| Diámetro del objetivo (mm)       | Área de muestra (mm <sup>2</sup> ) | Factor de normalización |
| 18                               | 0,636                              | 0,810                   |
| 19                               | 0,709                              | 0,903                   |
| 20                               | 0,785                              | 1,000                   |
| 21                               | 0,856                              | 1,103                   |
| 22                               | 0,950                              | 1,210                   |
| 23                               | 1,039                              | 1,323                   |
| 24                               | 1,131                              | 1,440                   |
| 25                               | 1,227                              | 1,563                   |
| 26                               | 1,327                              | 1,690                   |

1. Definir el área de estudio (muestra) correspondiente al objetivo 20x del microscopio basándose en el diámetro del objetivo



2. Seleccionar las laminillas con mayor densidad de gemaciones tumorales

3. Escanear 10 campos individuales con el objetivo 10x para identificar el "punto crítico" en el frente invasor en muestras quirúrgicas. En muestras endoscópicas, que generalmente contienen menos de 10, escanear todos.



4. Contar las gemaciones en el "punto crítico" seleccionado

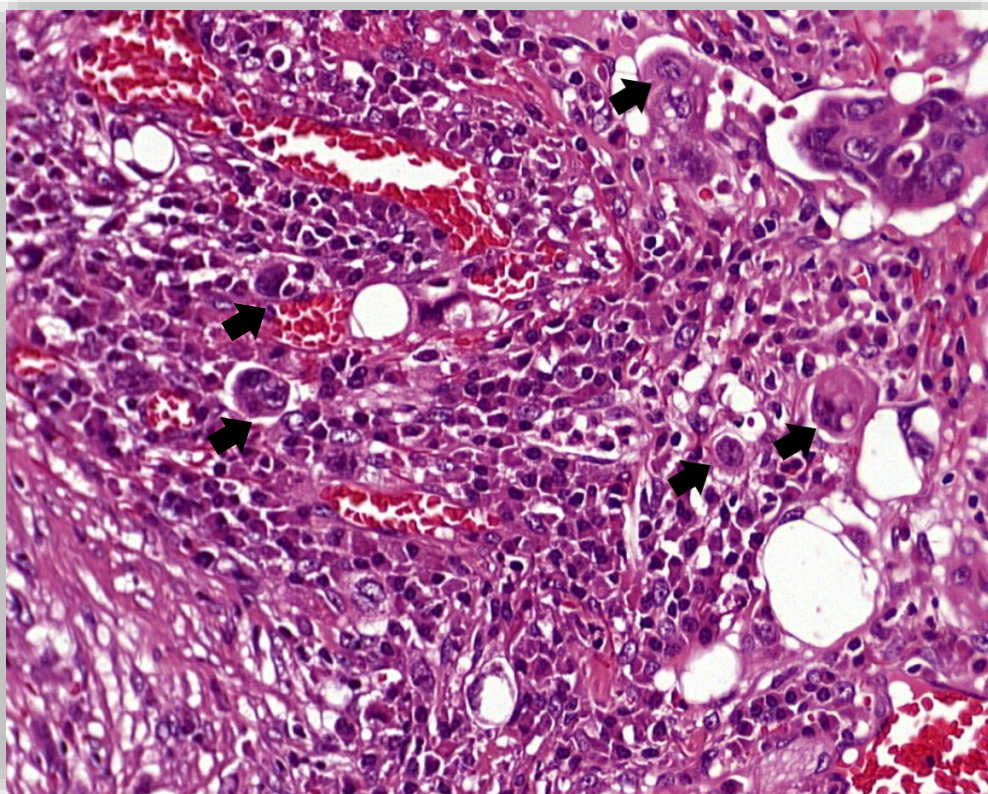
4. Dividir el recuento de gemaciones por la normalización Factor normalizador para determinar el recuento de gemaciones por 0.785mm<sup>2</sup> Seleccione la categoría correspondiente en función de recuento e indicar el recuento absoluto por 0,785 mm<sup>2</sup>

$$\text{Recuento de gemaciones por } 0,785\text{mm}^2 = \frac{\text{recuento de gemaciones (objetivo 20x)}}{\text{factor de normalización}}$$

| Grado de Gemaciones Tumorales |     |                          |
|-------------------------------|-----|--------------------------|
| GT 1                          | 0-4 | Por 0,785mm <sup>2</sup> |
| GT 2                          | 5-9 |                          |
| GT 3                          | ≥10 |                          |

**Figura 14.** Método para el recuento de las gemaciones tumorales.

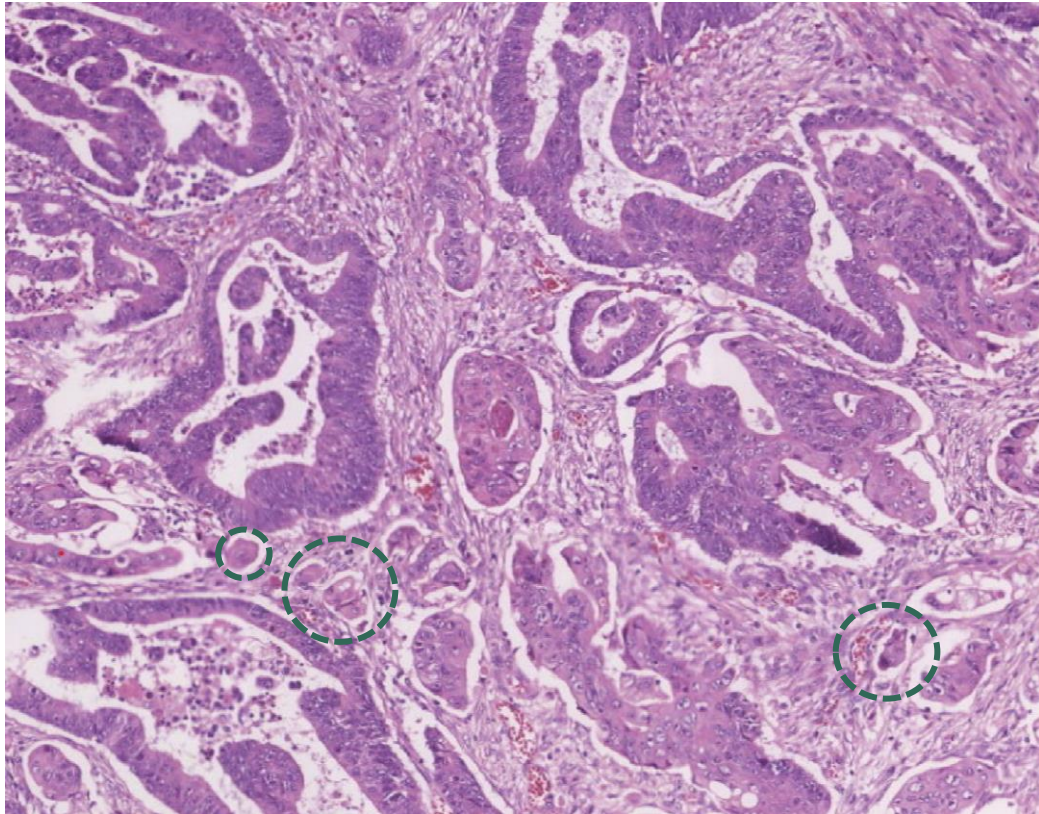
Además de las tres categorías mencionadas, se utilizó un sistema de gradación de cuatro categorías. El sistema de gradación habitual en la práctica clínica distingue tres categorías: GT de bajo grado o grado 1 :0-4 células o grupos celulares de hasta 4/GT de grado intermedio, o grado 2: 5-9 células o grupos de hasta 4/GT de alto grado o GT grado 3: >9 células o grupos de hasta 4. Sin embargo, con objeto de comprobar si hay diferencias entre la ausencia de gemaciones y una densidad baja pero presente, se separó el valor “GT grado 1” en 2 valores: valor GT=0 (0 gemaciones) y GT 1 (1-4 gemaciones), como se sugiere en el trabajo de Zlobec (128).



**Figura 15.** Gemaciones tumorales (GT) señaladas con flechas (40x).

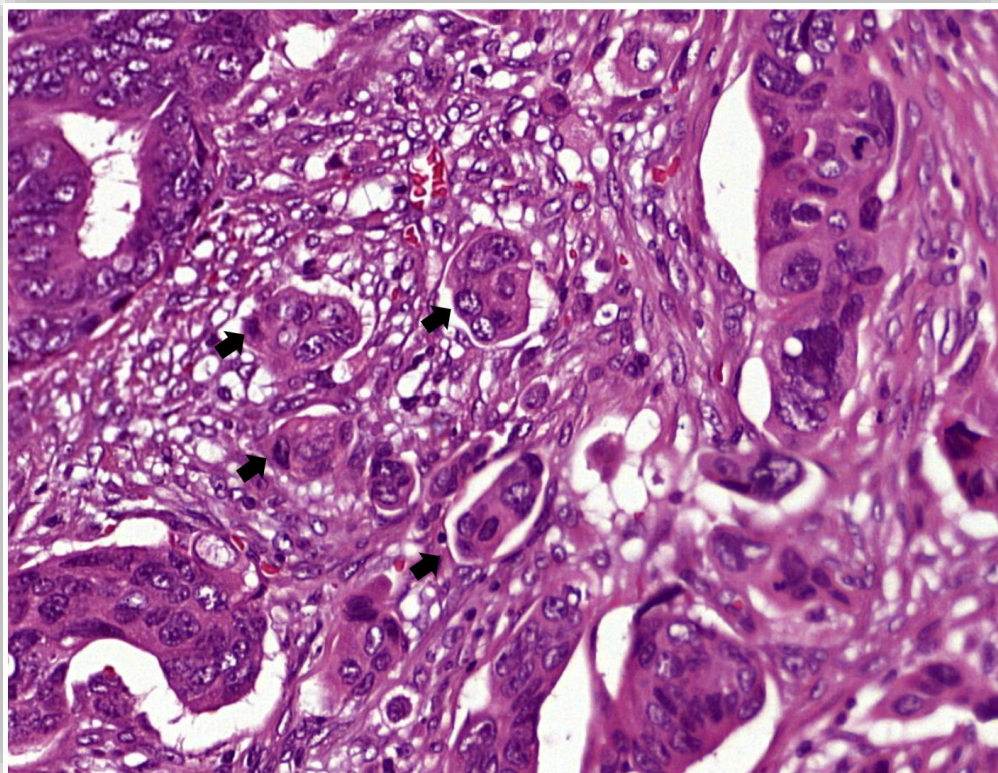
- Gemaciones tumorales intratumorales (GTI): células aisladas en el seno del tumor. Se gradaron en las mismas 4 categorías que las GT peritumorales. En nuestro estudio, si no se especifica lo contrario, empleamos el término genérico “gemaciones tumorales” o “GT” para referirnos exclusivamente a las GT

peritumorales. Solo especificamos la localización en el caso de las GT intratumorales.



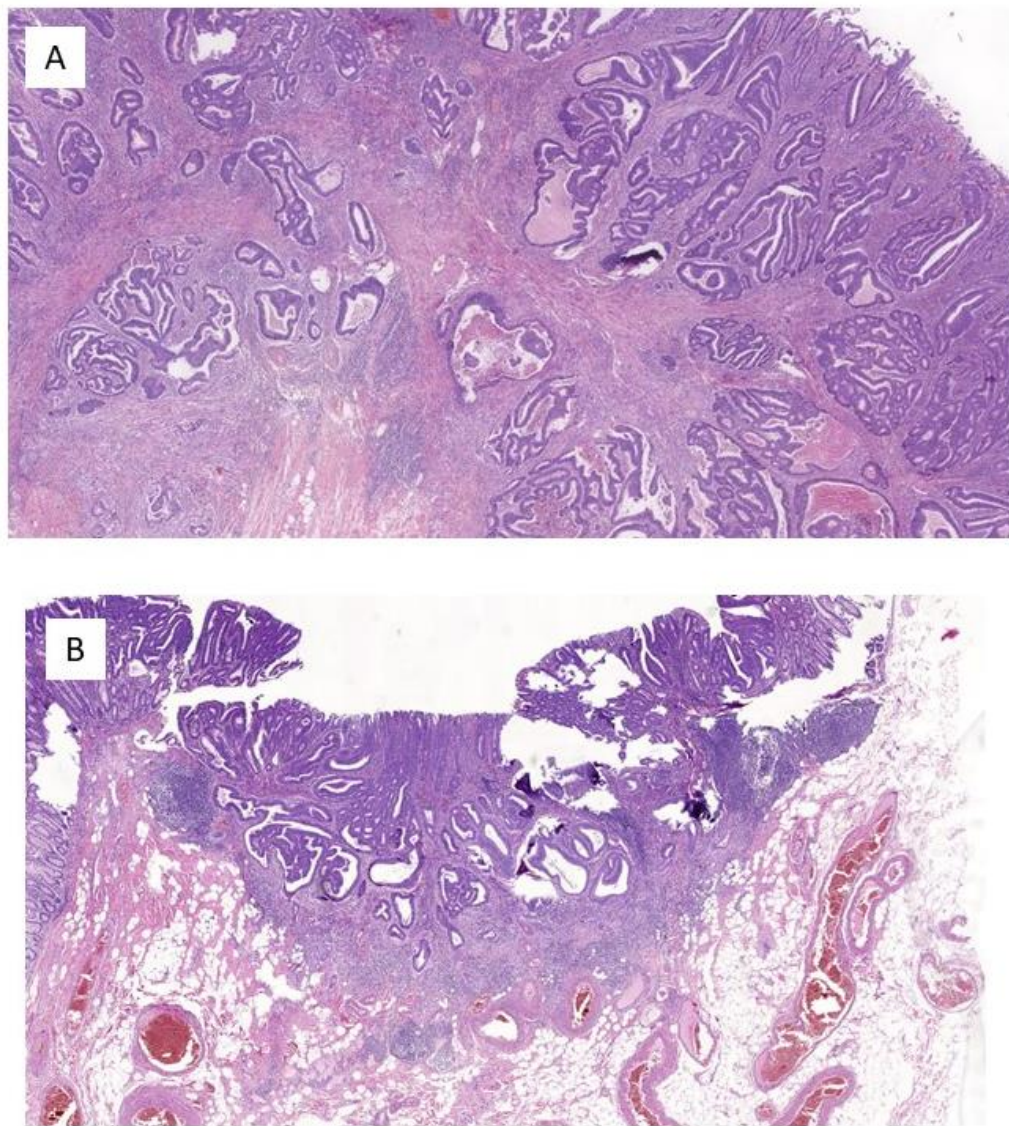
**Figura 16.** Gemaciones tumorales intratumorales (GTI) rodeadas con línea discontinua (10,1x).

Grupos tumorales pobremente diferenciados (GPD): categórica (presente/ausente/no valorable). Se define por la presencia de conjuntos de 5 o más células tumorales infiltrando el estroma sin formación de luz glandular (88,91,97,101). Los casos en los que los agrupamientos estuvieran contenidos en un lago de mucina no se clasificaron como GPD, como indica Ueno en su artículo (78). El procedimiento para la medida fue análogo al de las GT. Además de las categorías simplificadas, se utilizó el sistema de gradación de cuatro categorías añadiendo una categoría 0 (ausencia de GPD) a diferencia de la clasificación en tres categorías descrito por Ueno (97) (GPD de bajo o grado 1:0-4 GPD/intermedio o grado 2:5-9/GPD de alto o grado 3: >9).



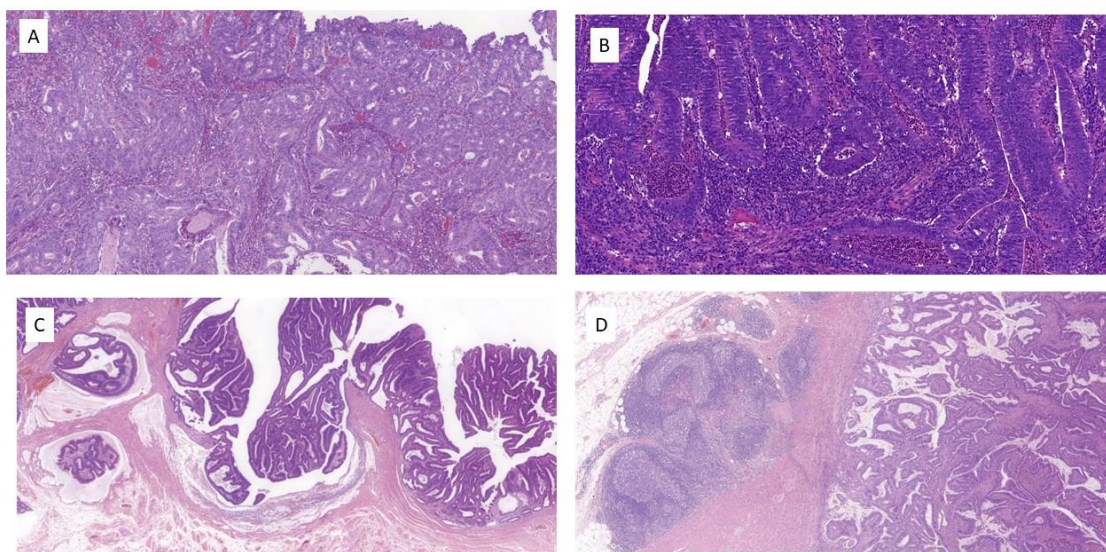
**Figura 17.** Grupos de tumor pobremente diferenciados (GPD) señalados con flechas (40x).

- Disrupción completa de la *muscularis mucosae*: categórica (sí/no/no valorable). En nuestro estudio definimos esta variable como la imposibilidad para identificar la *muscularis mucosae*, ya fuese porque estuviese completamente destruida por el tumor, ya fuese por deformidad. En el estudio de Nakadoi 64) se proponen 3 niveles: *muscularis mucosae* claramente identificable/disrupción incompleta de la *muscularis mucosae* por deformidad que impide identificarla con claridad /disrupción completa de la *muscularis mucosae*. A nuestro juicio la definición de la segunda categoría planteaba una gran dificultad para distinguirla de las otras dos, por lo cual se categorizó en disrupción completa (imposibilidad para identificar la *muscularis mucosae*) o incompleta (la *muscularis mucosae* se identifica al menos parcialmente).



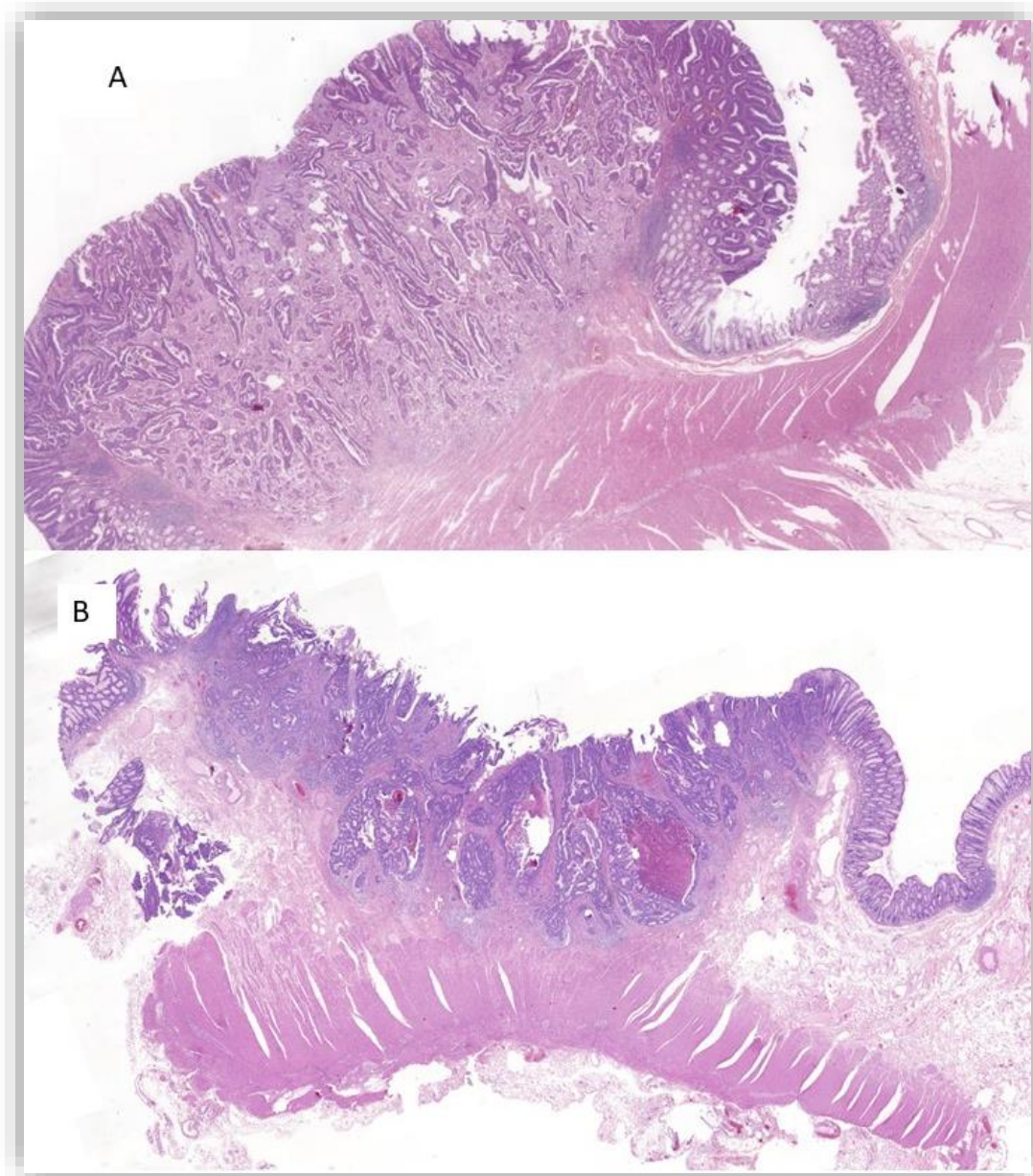
**Figura 18 .** Disrupcion de la *muscularis mucosae*. A incompleta 4x. B completa 8x.

- Inflamación peritumoral: definida por la presencia de un infiltrado inflamatorio alrededor del tumor. Se utilizó el sistema propuesto por Klintrup-Makinen (70): ausente/discreto/moderado/intenso, añadiendo la categoría “no valorable”.
- Inflamación intratumoral: de forma análoga al infiltrado peritumoral, se define por la presencia de un infiltrado inflamatorio en el seno del tumor. También se utilizó el sistema propuesto por Klintrup-Makinen (70): ausente /discreto /moderado /intenso, añadiendo la categoría “no valorable”.



**Figura 19.** Infiltrado inflamatorio. **A** Intratumoral leve (9,1x). **B** intratumoral intenso (12,4x). **C** peritumoral leve (2,9x). **D** peritumoral intenso y nodular (2,7x).

- Presencia de adenoma originario o fondo adenomatoso (*background adenoma* (66,67)): categórica (sí/no/no valorable). Definida por la presencia o ausencia de componente adenomatoso (toda la lesión está constituida por tumor invasor).



**Figura 20.** Adenoma originario (*background adenoma*). **A** presencia (1,4x). **B** Ausencia (1,6x).

- Tumor residual en la pieza de resección complementaria: dicotómica (ausente/presente). Solo aplicable a los casos en los que se hubiese realizado una resección local previa.

Algunas de las características no son evaluables en los tres grupos ya que dependen del tipo de resección realizada (endoscópica o quirúrgica-locorregional). Así, la distancia del

margen vertical de resección al tumor y la fragmentación de la pieza solo se evalúan en las piezas de resección endoscópica ya que la resección quirúrgica por norma siempre es en bloque e incluye todo el grosor de la pared intestinal; por el contrario, las variables relativas a la afectación ganglionar solo se evalúan en los casos con resección quirúrgica locorregional, puesto que las resecciones endoscópicas o quirúrgicas locales no incluyen ganglios linfáticos.

### 2.7.5 Variables genéticas

Estudio mutacional: Presencia de mutación patogénica en *APC/MYH/* genes MMR/ ausencia de mutación.

## 2.8 Aspectos estadísticos

Para la realización de todos los análisis estadísticos se empleó el paquete estadístico Medcalc (129) y se contó con el asesoramiento de una Licenciada en Matemáticas con experiencia en estadística y análisis biomédicos (M.A).

### 2.8.1 Estimación del tamaño muestral

Para el cálculo del tamaño muestral se tomó como referencia que el objetivo principal de estudio es la capacidad diagnóstica de las variables histológicas definida por las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*). Asumiendo un error tipo I= 0,05 , un error tipo II = 0,2, un coeficiente de correlación de 0,27 en los casos positivos y de 0,33 en los negativos entre la variable habitual consolidada en la práctica clínica (“grado de diferenciación”) y una variable candidata (“grupos de tumor pobremente diferenciados”), una frecuencia del 11,2% de afectación ganglionar comunicada en un metaanálisis reciente(19) y suponiendo una hipotética área bajo la curva de 0,6 en el grado de diferenciación y de 0,83 en los grupos pobremente diferenciados a partir de observaciones preliminares en nuestro centro, se calculó un tamaño muestral mínimo de 142 casos.

## 2.8.2 Análisis estadístico

### 2.8.2.1 Análisis estadístico en el estudio descriptivo

En primer lugar, se realizó un análisis estadístico descriptivo de las características de los casos incluidos clasificados en los tres grupos de tratamiento principales: pacientes que habían recibido tratamiento local exclusivo (fundamentalmente endoscópico), pacientes a quienes se les realizó un tratamiento local seguido de cirugía radical complementaria, y pacientes que directamente fueron tratados mediante cirugía radical primaria. Para la comparación de proporciones (por ejemplo, proporción de pacientes con una variable determinada) se empleó la prueba chi-cuadrado. En la comparación de variables cuantitativas entre los tres grupos se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA) cuando la distribución de la variable era normal y también, en el caso de no serlo, si era posible realizar una transformación logarítmica. En las situaciones en las que la distribución de la variable no era normal y no era posible la transformación logarítmica, o los grupos eran muy asimétricos o con tamaños muestrales muy diferentes se empleó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. En el caso de observarse diferencias significativas, se realizó un análisis *post-hoc* para identificar el o los grupos responsables de la diferencia. En la comparación de las medias entre muestras relacionadas (tamaño de las lesiones estimado por el endoscopista y medido por el patólogo en el espécimen) se empleó la prueba t para datos apareados tras transformación logarítmica. Como aproximación de la presunta subjetividad en la estimación del tamaño de las lesiones por los endoscopistas, se realizó la prueba F para comparar las desviaciones típicas de las medidas endoscópicas y anatomopatológicas.

### 2.8.2.2 Análisis de la asociación entre las variables histológicas y la presencia de metástasis ganglionares

Para el análisis del grado de asociación entre las diferentes variables morfológicas (fundamentalmente histológicas, pero también macroscópicas) y el riesgo de afectación ganglionar se calcularon los cocientes de posibilidades u odds ratio (OR) mediante regresión logística. Se realizó un análisis multivariado con las variables estadísticamente significativas en el análisis univariado. Las variables en las que en alguno de sus posibles

valores no se observó una frecuencia de al menos un 2% del total, fueron excluidas del análisis, salvo que se encontrase alguna otra posibilidad de reagrupación clínicamente coherente. En algunos casos en los que no era posible evaluar determinadas variables (por ejemplo, por fragmentación de la muestra durante la resección endoscópica) la opción “no valorable” fue tomada en cuenta como un posible valor más de la variable. De todas formas, cuando su baja frecuencia implicaba excluir la variable del análisis, con el objeto de no perder información acerca de una posible tendencia, se hizo mención aparte de los resultados obviando los casos no valorables y sin incluir esos resultados en el análisis. Para el análisis multivariado se probaron diferentes métodos de introducción de las variables (*enter*, *backward*, *forward* y *stepwise*) y se obtuvieron las diferentes curvas ROC para cada modelo. En los casos en los que una variable hubiese sido codificada de diferentes formas, el investigador principal eligió solo una de ellas para introducirla en los modelos. El criterio empleado fue, en primer lugar, el modo de utilización en la clínica diaria para el caso de variables de uso ya consolidado o frecuente (por ejemplo, considerar en la misma categoría G1 y G2 frente a G3 en el caso del grado de diferenciación), o en el caso de variables no consolidadas, la que mostrase un mayor nivel de significación (por ejemplo, considerar dos categorías en la variable GPD-presente frente a ausente- en lugar de los 3 grados propuestos). En el caso de que se obtuviesen modelos diferentes en función del método de introducción de las variables, se empleó el criterio de información de Akaike (AIC, por sus siglas en inglés) para identificar el modelo que explica mejor los resultados con la menor cantidad de información.

Se realizó un análisis de asociación adicional análogo al descrito considerando como una sola variable de resultado desfavorable la invasión ganglionar o el desarrollo de metástasis a distancia.

#### 2.8.2.3 Análisis de concordancia

Como medida de la reproducibilidad en la evaluación de las variables histológicas, se evaluó el grado de concordancia entre un patólogo subespecializado en patología tumoral digestiva y otro no subespecializado mediante la índice kappa de Cohen, que representa la proporción de acuerdos observados más allá del azar respecto del máximo

acuerdo posible más allá del azar (130). En su interpretación se utilizó escala de valoración propuesta por Landis y Koch (131) (tabla Tabla 3). El índice Kappa no tiene en cuenta el grado de desacuerdo entre los observadores y cualquier desacuerdo se considera igualmente como desacuerdo total. Por lo tanto, cuando se trata de categorías ordinales, es preferible usar el índice de Kappa ponderado (132). Cuando la diferencia entre la primera y la segunda categoría tiene la misma importancia que la diferencia entre la segunda y la tercera categoría se empleó una ponderación lineal. En el caso de que la importancia en la discordancia entre la primera categoría y la segunda fuese diferente que entre la segunda y la tercera y así sucesivamente, se empleó el índice Kappa ponderado cuadrático, como por ejemplo en la clasificación de Haggitt, en la que la trascendencia de clasificar una lesión como Haggitt 1 ó 2 es escasa puesto que en ninguno de los casos se indica una cirugía en ausencia de otros factores de riesgo, mientras que la trascendencia de clasificarlo como 2 ó 3 es más relevante, puesto que en los casos con un nivel Haggitt 3 con invasión mayor o igual a 3000  $\mu\text{m}$  desde el nivel Haggitt 2 se suele indicar cirugía complementaria.

Para realizar la aproximación del rendimiento diagnóstico de cada observador se calcularon la sensibilidad y especificidad y los valores predictivos de los parámetros más empleados en la práctica clínica diaria o que hubiesen resultado asociados significativamente con el pronóstico en el estudio de asociación previo. Además, se realizó un análisis univariado mediante regresión logística con esas variables para comparar la capacidad pronóstica de cada variable medida por cada uno de los investigadores. Se empleó como variable de resultado la presencia de metástasis ganglionares y/o recidiva de adenocarcinoma.

**Tabla 3.** Grado de concordancia adaptada de Landis y Koch.

| Índice Kappa ( $\kappa$ ) | Grado de acuerdo |
|---------------------------|------------------|
| $\leq 0,20$               | Insignificante   |
| 0,21-0,40                 | Discreto         |
| 0,41-0,60                 | Moderado         |
| 0,61-0,80                 | Bueno            |
| 0,81-100                  | Muy bueno        |

#### 2.8.2.4 Comparación de la proporción de los efectos adversos de los tratamientos

En la comparación de la proporción de complicaciones de los tratamientos endoscópicos y de los tratamientos quirúrgicos se empleó la prueba N-1 Chi-cuadrado recomendado por Campbell (133) y Richardson (134).

#### 2.8.2.5 Análisis de supervivencia

En el análisis pronóstico o de supervivencia se comparó la supervivencia global, la supervivencia específica a cáncer colorrectal y la supervivencia libre de recidiva entre los diferentes grupos de tratamiento (local sin cirugía locorregional -grupo 1-, local seguido de cirugía locorregional complementaria -grupo 2- y cirugía locorregional primaria -grupo 3-) empleando el método de Kaplan-Meier y el logrank test. Antes de realizar el análisis de supervivencia se compararon las características basales de los diferentes grupos que pudiesen influir en los resultados observados. Como se menciona más arriba, se realizaron comparaciones de los grupos combinados: “tratamiento local primario”, que incluye a los pacientes de los grupos 1 y 2, comparado con el grupo 3 y “tratamiento quirúrgico locorregional”, que incluye a los grupos 2 y 3, comparado con el al grupo 1). Los casos que no hubiesen presentado las variables de interés al cierre de la inclusión de los datos fueron casos censurados. Entre ellos se distinguió entre casos censurados con información, en los que se conocía la causa (pacientes que continuaban en seguimiento o pacientes a los que se les había dado el alta por haber cumplido el período de seguimiento mínimo de 5 años) y casos censurados sin información o pérdidas de seguimiento, en los que se interrumpió el seguimiento por un motivo diferente a fallecimiento o alta médica. En el cálculo de la probabilidad de supervivencia libre de recidiva se tuvo en cuenta el tiempo hasta la última prueba de seguimiento en lugar del tiempo total de seguimiento para disminuir el riesgo de clasificar incorrectamente los casos.

## 2.9 Aspectos ético-legales y de bioseguridad

Todos los datos de los pacientes fueron protegidos según la normativa actual de protección de datos, manteniendo en todo momento el anonimato y se siguieron rigurosamente los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos recogidos en la Declaración de Helsinki (135). El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación y Medicamentos de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología.

## RESULTADOS



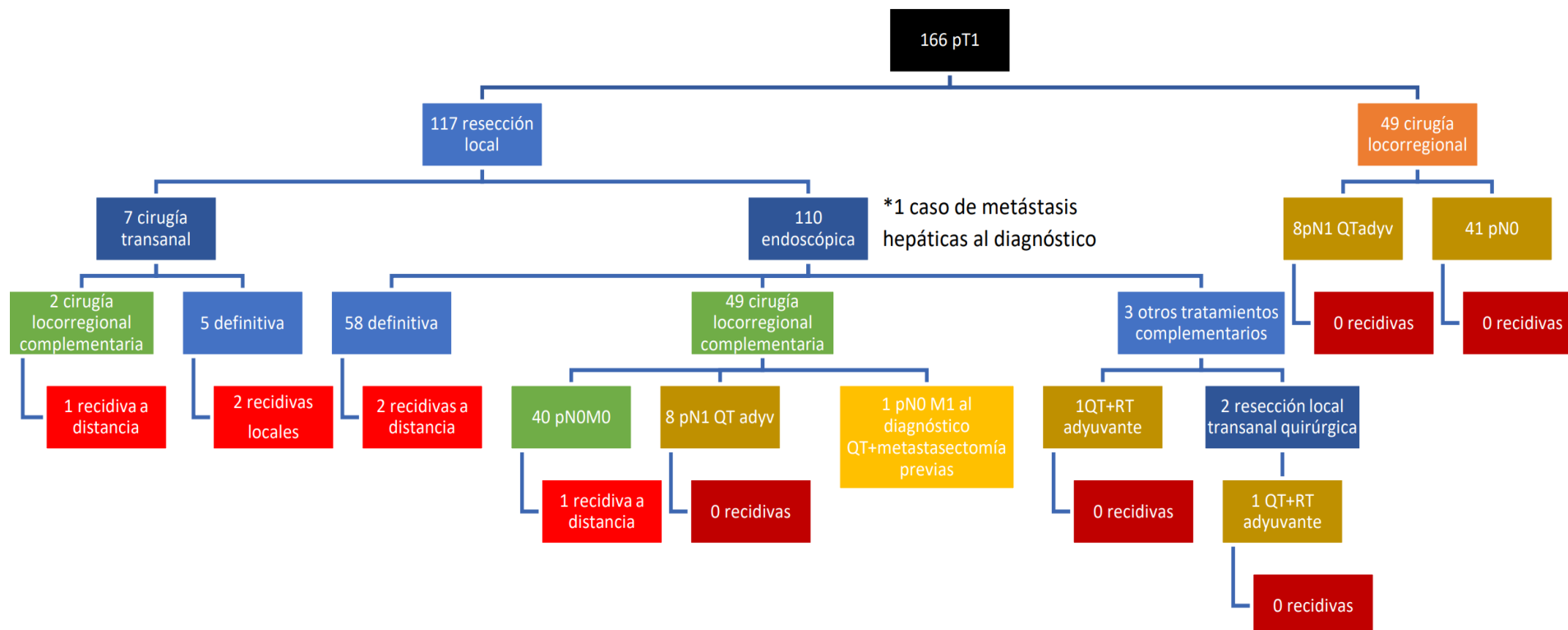
## 3. RESULTADOS

---

### 3.1 Descripción general de la serie

Se evaluaron 169 casos, de los cuales se excluyeron 3 porque en la revisión anatomopatológica no se encontró componente invasor en el tumor, únicamente carcinoma *in situ*. Un caso que presentaba metástasis hepáticas al diagnóstico se excluyó del análisis de supervivencia libre de enfermedad, pero se incluyó en el resto de los análisis. No hubo exclusiones debidas a otros motivos. Dos de los casos eran pacientes con diagnóstico genético de síndrome de Lynch en los que el hallazgo del tumor se realizó en una de las colonoscopias de cribado. En 22 casos se identificó un fenotipo polipósico atenuado (15 o más adenomas, pero menos de 100 en la endoscopia inicial). En nueve de los casos con fenotipo polipósico se realizó un estudio de mutaciones de los genes *APC* y *MYH* sin evidenciarse ninguna mutación patogénica. Únicamente se evidenció una variante de efecto desconocido en *APC* en uno de los casos. Tras resultar negativo el estudio mutacional en los genes mencionados se realizó un estudio de inestabilidad de microsatélites y/o inmunohistoquímico de las proteínas reparadoras (MMR), que también resultó negativo o no informativo. En los otros 13 casos con fenotipo polipósico no se realizó ningún estudio mutacional.

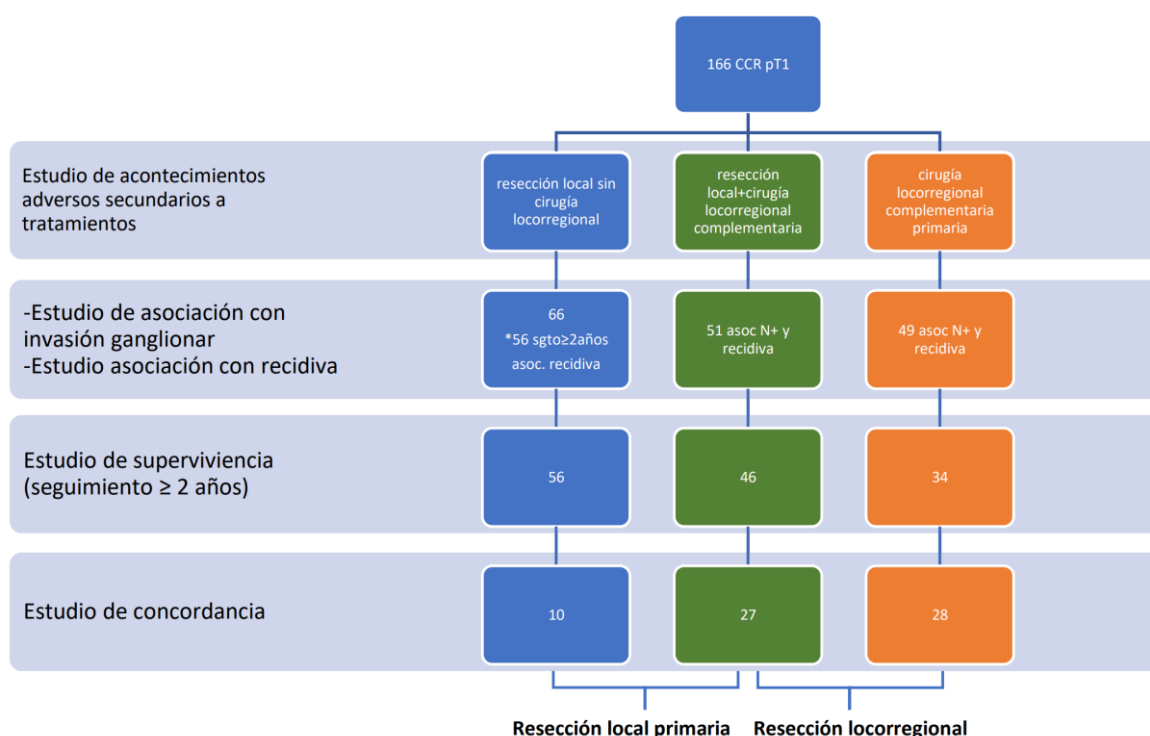
En el diagrama de la figura 21 se ilustra una visión general de los itinerarios seguidos por los 166 pacientes incluidos. Los pacientes se clasificaron en tres grupos según el tipo de tratamiento realizado: el grupo 1 estaba constituido por 66 pacientes tratados con resección local sin cirugía locorregional complementaria. El tratamiento había sido endoscópico en 58, quirúrgico local por vía transanal en 7 (5 de forma primaria y 2 tras una resección endoscópica) y endoscópico complementado con quimio y radioterapia en 1. En el grupo 2 se incluyeron 51 casos a quienes se les realizó tratamiento quirúrgico locorregional complementario a una resección local previa (49 endoscópica y 2 resección local rectal quirúrgica), y en el grupo 3 los 49 tratados con resección quirúrgica primaria sin resección local previa.



**Figura 21.** Itinerario recorrido por los pacientes incluidos.



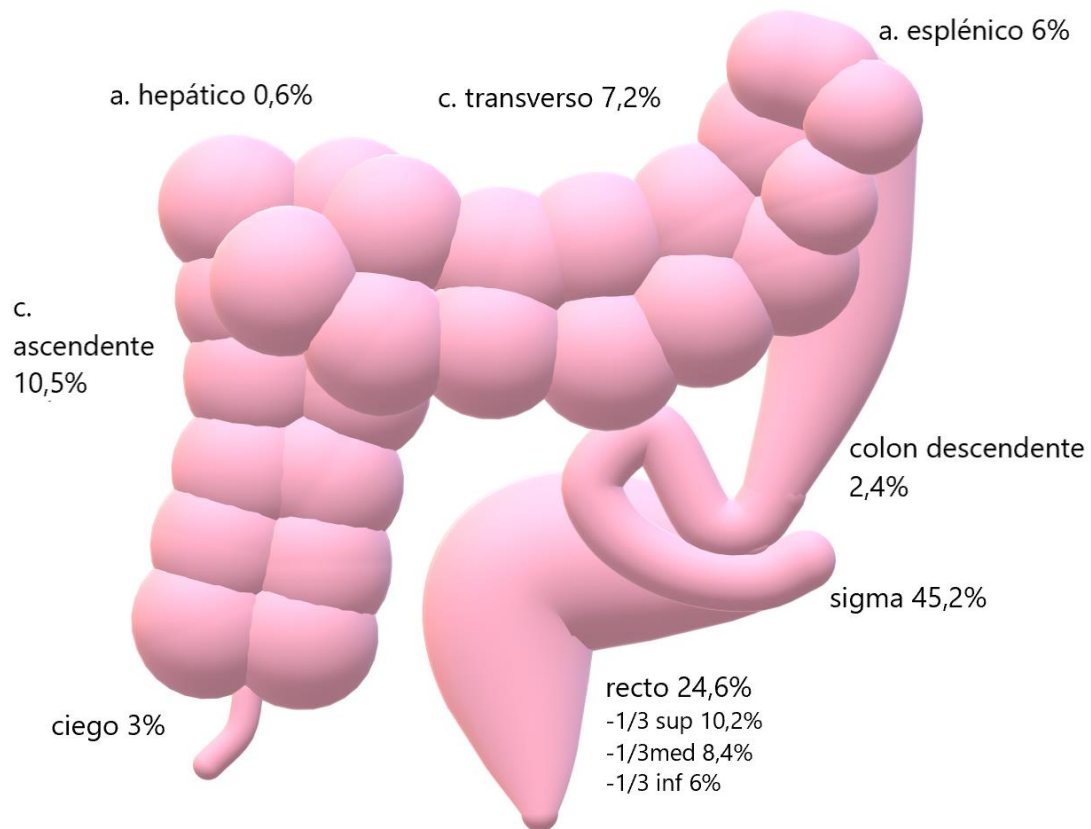
Los 166 casos fueron incluidos en el estudio de acontecimientos adversos relacionados con los tratamientos. En el estudio de asociación entre variables anatomopatológicas y metástasis ganglionares se incluyeron 100 pacientes (49 con cirugía primaria y 51 secundaria). En el estudio de asociación con resultado desfavorable (metástasis ganglionares y/o recidiva local o a distancia durante el seguimiento) se añadieron 56 pacientes con resección exclusivamente local, pero con un seguimiento de al menos dos años. En el estudio de supervivencia se incluyeron todos los casos con al menos dos años de seguimiento y los que habían sufrido una recidiva de adenocarcinoma, local o a distancia (no se diagnosticó ninguna recidiva ganglionar) o habían fallecido antes de alcanzar los dos años de seguimiento. En total fueron 136 casos, de los cuales 4 habían presentado recidivas a distancia durante el seguimiento y 2 recidivas locales. Para el estudio de concordancia se seleccionaron 65 casos, 12 de ellos con metástasis ganglionares y 3 con metástasis a distancia.



**Figura 22.** Descripción y número de pacientes incluidos en cada subestudio.

### 3.1.1 Características basales

El 48,1% fueron mujeres, y la mediana de edad 65,5 años. La mediana en el índice de Charlson fue de 3, con un 19,87% de casos con comorbilidad elevada (índice de Charlson >4). No se observaron diferencias significativas con respecto a la edad ni la distribución por sexos, pero sí hubo una menor proporción de casos con comorbilidad elevada (índice de Charlson >4) en el grupo tratado con cirugía complementaria. La localización más frecuente fue el colon sigmoide (45,2%), seguido del recto (24,6%).



**Figura 23.** Localización de las lesiones.

Solo hubo un caso de adenocarcinoma con células en anillo de sello. El resto de las lesiones fueron adenocarcinomas de tipo intestinal; no hubo ningún caso de adenocarcinoma mucinoso. En cuanto a los factores pronósticos histológicos, en los grupos 2 y 3 hubo significativamente mayor proporción de casos con invasión linfovascular e invasión submucosa profunda ( $>1000\text{ }\mu\text{m}$ ). Asimismo, la proporción de casos con mala diferenciación (G3) fue mayor en los grupos 2 y 3 que en el grupo 1, pero no se pudo determinar el nivel de significación estadística debido a que ninguno de los casos con grado de diferenciación 3 fue tratado exclusivamente mediante resección local. No se observaron diferencias significativas en la presencia de GT ni de GPD. Las variables “disrupción completa de la *muscularis mucosae*” y “anchura del frente invasor” suelen ser no valorables en casos de fragmentación, algo que sucede en algunas resecciones endoscópicas, pero rara vez si se realiza una resección quirúrgica. Por esa razón no hubo casos no valorables en el grupo 3, a diferencia de los otros dos grupos, lo que impide la comparación estadística directa entre los tres grupos. En cualquier caso, al excluir los casos no valorables (15,2% y 31,4% de los casos en la variable “anchura del frente invasor” y 7,6% y 11,8% en la variable “disrupción completa de la *muscularis mucosae*” en los grupos 1 y 2, respectivamente), no se observaron diferencias significativas. La proporción de casos con inflamación intratumoral moderada o intensa fue significativamente mayor en el grupo 3 que en los otros dos grupos.

**Tabla 4.** Características basales potencialmente evaluables en todos los grupos.

*Entre paréntesis, el porcentaje en cada grupo de tratamiento.*

*\*excluidos los casos no valorables.*

|                                                                   | Grupo 1    | Grupo 2    | Grupo 3     | Total       | P                 |
|-------------------------------------------------------------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------------|
| <b>N</b>                                                          | 66         | 51         | 49          | 166         | --                |
| <b>Edad (Mediana)</b>                                             | 65.5       | 64         | 69          | 65.5        | n.s               |
| <b>Mujeres/hombres</b>                                            | 26/40      | 26/25      | 28/21       | 80/86       | n.s               |
| <b>Charlson &gt;4</b>                                             | 18(27,3%)  | 4 (7,84%)  | 12 (24,48%) | 33 (19,87%) | <b>0,025</b>      |
| <b>Localización rectal</b>                                        | 21 (31,8%) | 15 (29,4%) | 5 (10,2%)   | 41 (24,6%)  | <b>0,018</b>      |
| <b>Estimación endoscópica del tamaño en mm (media aritmética)</b> | 24,51      | 25,00      | 35,65       | 27,95       | <b>0,001</b>      |
| <b>Tamaño en mm medido en AP (media aritmética)</b>               | 19,93      | 16,40      | 24,28       | 20,18       | <b>0,003</b>      |
| <b>Morfología pediculada</b>                                      | 28 (42,4%) | 6 (11,8%)  | 1 (2,0%)    | 35 (21,1%)  | <b>&lt;0,0001</b> |
| <b>Invasión linfovascular</b>                                     | 2 (3%)     | 12 (23,5%) | 11 (22,4%)  | 25 (15,1%)  | <b>0,002</b>      |
| <b>*Invasión submucosa profunda (&gt;1000 µm)</b>                 | 21 (31,8%) | 32 (62,7%) | 30 (61,2%)  | 83 (50%)    | <b>&lt;0,0001</b> |
| <b>G3</b>                                                         | 0          | 4 (7,8%)   | 1 (2%)      | 5 (3%)      | --                |
| <b>GPD</b>                                                        | 8 (12,1%)  | 12 (23,5%) | 14 (28,6%)  | 34(20,5%)   | 0,078             |
| <b>Grado GPD&gt;2</b>                                             | 1 (1,5%)   | 5 (9,8%)   | 2 (4,1%)    | 8 (4,8%)    | 0,111             |
| <b>GT</b>                                                         | 17 (25,8%) | 20 (39,2%) | 21 (42,9%)  | 58 (34,9%)  | 0,121             |
| <b>Grado GT&gt;2</b>                                              | 5 (7,6%)   | 8 (15,7%)  | 9 (18,4%)   | 22 (13,3%)  | 0,199             |
| <b>*Disrupción completa mm</b>                                    | 6 (9,8%)   | 10 (22,2%) | 9 (18,4%)   | 25 (16,1%)  | 0,2017            |
| <b>*Anchura frente invasor ≥4000 µm</b>                           | 3 (4,5%)   | 5 (14,3%)  | 3 (6,1%)    | 11 (7,9%)   | 0,2612            |
| <b>GTI</b>                                                        | 2 (3%)     | 7 (13,4%)  | 5 (10,2%)   | 14 (8,4%)   | 0,1031            |
| <b>Inflamación intratumoral &gt;1</b>                             | 10 (15,4%) | 11 (21,6%) | 18 (36,7%)  | 39 (23,6%)  | <b>0,0269</b>     |
| <b>Inflamación peritumoral &gt;1</b>                              | 36 (55,4%) | 29 (56,9%) | 31 (63,3%)  | 96 (58,2%)  | 0,6818            |

En la Tabla 5 se detallan los datos correspondientes a variables evaluables solo en algunos de los grupos. En el grupo 2 hubo una mayor proporción de casos con margen afecto (definido como una distancia entre la línea de resección y el tumor menor o igual a un milímetro) que en el grupo 1. A pesar de que no hubo diferencias significativas en la proporción de resecciones locales en bloque o en un número bajo de fragmentos (hasta 3), sí hubo una proporción significativamente superior de casos con una resección realizada en más de tres fragmentos en el grupo 2. La cantidad media de ganglios linfáticos resecados fue significativamente superior en el grupo 3 que en el grupo 2, pero en ambos casos superior a 12. No hubo diferencias en la proporción de casos con metástasis ganglionares.

**Tabla 5.** Características evaluables solo en algunos grupos.

NE: No Evaluable

|                                                                               | Grupo 1    | Grupo 2     | Grupo 3     | Total      | P                  |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|-------------|------------|--------------------|
| <b>Margen vertical ≤1 mm</b>                                                  | 12 (18,2%) | 24 (66,7%)  | NE          | 36         | <b>&lt; 0,0001</b> |
| <b>Nº de fragmentos:</b>                                                      |            |             |             |            |                    |
| <b>1 (en bloque)</b>                                                          | 51 (77,3%) | 33 (64,7%)  | NE          | 84 (71,8%) | 0,1358             |
| <b>≤2</b>                                                                     | 58(87,9%)  | 38 (74,5%)  | NE          | 96 (82,1%) | 0,0628             |
| <b>≥3</b>                                                                     | 8 (12,1%)  | 13(25,5%)   | NE          | 21 (17,9%) | 0,0622             |
| <b>&gt;3</b>                                                                  | 4 (6,1%)   | 12(23,5%)   | NE          | 16 (13,7%) | <b>0,0066</b>      |
| <b>Nivel de Kikuchi</b>                                                       |            |             |             |            |                    |
| <b>Sm1</b>                                                                    |            |             | 25 (44,6%)  | 25 (44,6%) | --                 |
| <b>Sm2</b>                                                                    | NE         | NE          | 22 (39,3%)  | 22 (39,3%) |                    |
| <b>Sm3</b>                                                                    |            |             | 9 (16,1%)   | 9 (16,1%)  |                    |
| <b>Nº de adenopatías resecadas<br/>(mediana) en cirugía<br/>locorregional</b> | NE         | 13,5 (0-49) | 16,7 (0-35) | 14 (0-49)  | <b>0,0098</b>      |
| <b>Afectación ganglionar</b>                                                  | NE         | 8 (15,7%)   | 8 (16,3%)   | 16 (16%)   | 0,9308             |

### 3.1.2 Tratamiento local

De los 117 pacientes en los que inicialmente se realizó resección local, en 110 se emplearon técnicas endoscópicas y en 7 se realizó una resección quirúrgica transanal como tratamiento primario.

#### 3.1.2.1 Resección endoscópica

Se utilizó la polipectomía con asa de diatermia en 34 lesiones con morfología pediculada de los 110 casos en los que realizó resección endoscópica. En 74 casos con morfología sésil o plana se empleó la técnica de mucosectomía. En dos casos con morfología sésil se optó por una resección endoscópica de espesor completo. Se aplicó coagulación con plasma de Argón en el borde de la escara en siete. El 70% (77/110) de las resecciones se realizaron en un solo fragmento (en bloque) y el 95,5% (105/110) se consideraron macroscópicamente completas.

En 58 casos con tratamiento endoscópico no se realizó ningún tratamiento adicional a la resección endoscópica. En 49 se indicó cirugía locorregional complementaria, y en los tres restantes, todos localizados en el recto, se realizaron tratamientos complementarios diferentes a la resección locorregional. En uno de ellos, localizado en el tercio inferior y resecado en múltiples fragmentos sin otro factor de riesgo identificado añadido, se optó por añadir radio y quimioterapia adyuvantes. En los otros dos se realizó una resección local transanal de la cicatriz: en uno debido a una resección fragmentada previa que impedía valorar la profundidad de invasión y el margen de resección; en el otro, resecado endoscópicamente en bloque, la razón fue que en la pieza de resección endoscópica se constató invasión submucosa superior a 1000  $\mu$ m, margen afecto y presencia de GT grado 2. En ninguno de los dos casos con resección transanal de la cicatriz se observaron restos de adenocarcinoma en la pieza quirúrgica, pero el caso con factores histológicos adversos fue tratado además con quimioterapia y radioterapia adyuvantes. Se incluye más abajo un esquema del manejo de las lesiones rectales (ver Figura 26. manejo de los casos con localización rectal).

**Tabla 6.** Características de la resección endoscópica.

| Morfología     |            | Tamaño medio en mm | Fragmentos    |               |             |               | Resección macroscópicamente completa |
|----------------|------------|--------------------|---------------|---------------|-------------|---------------|--------------------------------------|
|                |            |                    | 1 (en bloque) | 2             | 3           | >3            |                                      |
| <b>Ip</b>      | 34 (30,9%) | 23,11              | 28<br>82,4%   | 4<br>11,8%    | 1<br>2,9%   | 1<br>2,9%     | 34 (100%)                            |
| <b>Is</b>      | 64 (58,2%) | 25,3               | 40<br>62,5%   | 7<br>10,9%    | 4<br>6,2%   | 13<br>20,3%   | 62 (96,9%)                           |
| <b>Ila</b>     | 4 (3,6%)   | 16,25              | 2<br>50,0%    | 0<br>0,0%     | 0<br>0,0%   | 2<br>50,0%    | 4 (100%)                             |
| <b>Ila+Ils</b> | 4 (3,6%)   | 26,25              | 3<br>75,0%    | 1<br>25,0%    | 0<br>0,0%   | 0<br>0,0%     | 3 (75%)                              |
| <b>Ila+Ilc</b> | 4 (3,6%)   | 18,25              | 4<br>100,0%   | 0<br>0,0%     | 0<br>0,0%   | 0<br>0,0%     | 4 (100%)                             |
| <b>TOTAL</b>   | 110        | 24,1               | 77<br>(70,0%) | 12<br>(10,9%) | 5<br>(4,5%) | 16<br>(14,5%) | 107 (97,3%)                          |

La resección endoscópica fue macroscópicamente incompleta a juicio del endoscopista en 5 casos (4,5%), de los cuales microscópicamente en uno la superficie de resección estaba en contacto con el tumor (distancia del tumor al margen de resección= 0 mm), en otro no había contacto del tumor con la superficie de corte, pero era menor de 1 mm, en dos había resultado superior a 2 mm, y no era valorable por fragmentación en otro. En los 2 casos con un margen inferior a 1 mm y en el caso con margen no valorable por fragmentación se realizó una cirugía complementaria (una hemicolectomía derecha y dos resecciones anteriores bajas), pero solo se observó persistencia tumoral en la pared intestinal en uno de los dos casos localizados en el recto y con margen 0 mm. No se observó recidiva durante el seguimiento de los dos casos con resección macroscópicamente incompleta, pero con margen superior a 2 mm. De los 105 casos con resección macroscópicamente completa (ver Figura 24. Significado de la resección macroscópica completa.) 46 fueron intervenidos posteriormente, y en ninguno de ellos se observó adenocarcinoma residual. Solo uno de los casos, resecado mediante técnica de resección de espesor completo, presentaba restos de adenoma residual en el área

de la cicatriz endoscópica. Atendiendo al estado del margen de resección microscópico, en ninguno de los 31 casos con margen libre de tumor menor o igual a 1 mm que fueron operados tras la resección endoscópica completa (incluidos 12 con un margen igual a 0) ni ninguno de los 8 con margen no valorable por fragmentación se observó tumor residual en la pieza quirúrgica. El adenoma residual referido más arriba se observó en uno de los otros 7 casos restantes con margen libre superior a 1 mm. De los 59 pacientes con resección macroscópica completa en los que no se realizó una cirugía posterior, el margen microscópico fue menor o igual a 1 mm en 12 (4 de ellos con un margen igual a 0), no valorable por fragmentación en 3 y superior a 1 mm en 44. No se observó recidiva local de adenocarcinoma en ningún caso. Se observó la aparición de un adenoma sobre la cicatriz en un caso en el que el margen libre había sido superior a 1 mm nueve años después de la resección endoscópica y de nuevo se manejó endoscópicamente. Como se explica en el apartado de recidivas, consideramos que lo más probable es que se tratase de un nuevo adenoma porque a lo largo de los 9 años de seguimiento se habían realizado controles endoscópicos sin que se evidenciase tumor.

|                                     |                 | Cirugía posterior |                    |                  | Sin cirugía posterior |                    |                  |
|-------------------------------------|-----------------|-------------------|--------------------|------------------|-----------------------|--------------------|------------------|
| Margen microscópico                 |                 | N                 | Carcinoma residual | Adenoma residual | N                     | Recidiva carcinoma | Recidiva adenoma |
| 105 resección macroscópica completa | 43 ≤ 1mm        | 31                | 0                  | 0                | 12                    | 0                  | 0                |
|                                     | 11 no valorable | 8                 | 0                  | 0                | 3                     | 0                  | 0                |
|                                     | 51 > 1mm        | 7                 | 0                  | 1                | 44                    | 0                  | 0                |

**Figura 24.** Significado de la resección macroscópica completa.

Se produjeron dos recidivas a distancia en los pacientes tratados exclusivamente con resección endoscópica. En ambos casos existían factores histológicos de alto riesgo. Uno de ellos presentaba invasión linfovascular que no había sido identificada en la evaluación diagnóstica inicial, pero que fue detectada en la revisión de las laminillas para el estudio. El otro presentaba gemaciones tumorales, pero no se llevó a cabo la cirugía

complementaria por deseo expreso del paciente (ver apartados 3.1.7.1 *Recidivas* y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

### 3.1.2.2 *Resección quirúrgica transanal*

Se realizó resección local quirúrgica transanal en 9 pacientes (en 7 de forma primaria y en 2 tras resección endoscópica previa detallados en el apartado anterior). En 4 de ellos, localizados en el tercio medio, se empleó la técnica TAMIS, y cirugía transanal convencional en los otros 5, localizados en el tercio inferior. Dos casos con factores histológicos de mal pronóstico fueron tratados con cirugía complementaria locorregional con resección mesorrectal total: uno de ellos mediante resección anterior baja y el otro mediante amputación anal por localización baja en contacto con la línea pectínea. En los otros cinco el tratamiento quirúrgico local se consideró definitivo. Dos de ellos, operados en otro centro, presentaron recidivas locales de adenocarcinoma durante el seguimiento y solicitaron continuar su proceso asistencial en el IVO. En ambos casos había factores histológicos de alto riesgo según las guías actuales no descritos en el informe anatomopatológico original (ver apartado 3.1.7.1 *Recidivas* y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

### 3.1.3 *Resección locorregional*

Se realizó cirugía locorregional en 100 pacientes, en 49 de forma primaria y en 51 tras una resección local (49 endoscópica y 2 quirúrgica transanal). Las características de los casos no detalladas en las tablas anteriores se describen en la Tabla 7.

**Tabla 7.** Características de la resección locorregional por grupos.

|                                    |                          | Grupo 2  | Grupo 3  | Total    |
|------------------------------------|--------------------------|----------|----------|----------|
| Tipo de resección realizada        | Hemicolectomía derecha   | 3        | 22       | 25       |
|                                    | Hemicolectomía izquierda | 10       | 8        | 18       |
|                                    | Sigmoidectomía           | 21       | 11       | 32       |
|                                    | Resección anterior baja  | 12       | 6        | 12       |
|                                    | Amputación anorrectal    | 1        | 0        | 1        |
|                                    | Colectomía subtotal      | 1        | 0        | 1        |
|                                    | Colectomía total         | 2        | 2        | 4        |
|                                    | Proctocolectomía total   | 1        | 0        | 1        |
| Abordaje                           | Abierto                  | 12       | 12       | 24       |
|                                    | Laparoscópico*           | 39       | 37       | 76       |
| Estancia en días (Mediana y rango) |                          | 7 (4-33) | 7 (4-30) | 7 (4-33) |

\*dos pacientes del grupo 2 y uno del grupo 3 fueron operados mediante cirugía robótica

Al estratificar por tipo de abordaje la mediana de la estancia fue de 9 días en el caso del abordaje abierto, 7 en el abordaje laparoscópico y 3,8 en el transanal. Las diferencias fueron estadísticamente significativas, no solo entre el grupo de resección transanal y los otros dos, sino también entre los grupos de laparoscopia y laparotomía. Si se excluían las nueve cirugías transanales las diferencias entre las medianas mantenían la significación estadística ( $p=0,000389$ ).

**Tabla 8.** Estancias medianas según el abordaje

| ABORDAJE               | LAPAROSCOPIA<br>N=76 | LAPAROTOMIA<br>N=24 | TRANSANAL<br>N=9 | TOTAL<br>N=109 |
|------------------------|----------------------|---------------------|------------------|----------------|
| Estancia               | 9 (4-30)             | 7 (4-33)            | 3,8 (3-5)        | 7 (3-33)       |
| Nivel de significación | P = 0,000014         |                     |                  |                |

En seis casos se realizó una cirugía más amplia que la correspondiente al segmento donde se localizaba la lesión: en 4 de ellos debido a fenotipo de poliposis atenuada (una proctocolectomía total, una colectomía subtotal y dos colectomías totales), en 1 debido

a una complicación intraoperatoria (isquemia aguda intestinal durante la cirugía) que precisó una colectomía total, y en el caso restante debido a que se trataba de una paciente con síndrome de Lynch joven y con un tumor con células en anillo de sello en quien también se optó por colectomía total.

Se produjeron dos recaídas a distancia durante el seguimiento de los pacientes tratados con cirugía locorregional complementaria. En uno de ellos se había realizado como tratamiento primario una resección local quirúrgica transanal y la cirugía locorregional se indicó por la presencia de varios factores de riesgo histológicos. En el otro, el tratamiento inicial había sido una polipectomía endoscópica sin factores de riesgo histológicos, pero el estado del margen de resección y la profundidad de invasión submucosa no eran valorables debido a resección en múltiples fragmentos; en este segundo caso solo se identificaron dos ganglios resecados en la pieza de sigmoidectomía. No se produjo ninguna recidiva en el grupo de resección quirúrgica locorregional primaria (ver apartado 3.1.7.1 *Recidivas* y Tabla 11. *Recidivas*).

#### 3.1.4 Casos con indicación de cirugía locorregional quirúrgica finalmente no operados

Dos pacientes rechazaron la propuesta de cirugía locorregional realizada en el comité multidisciplinar (un caso de síndrome de Lynch con invasión submucosa mayor de 1000 µm como único factor de mal pronóstico y otro con GT grado 2, invasión submucosa profunda y margen menor de 1 mm). En cinco casos se consideró indicada la cirugía complementaria, pero finalmente se propuso realizar seguimiento por comorbilidad elevada. En 10 casos con localización rectal en los que no se cumplían estrictamente todos los criterios de buen pronóstico y en los que el tratamiento estándar hubiese incluido una resección mesorrectal total con posible amputación en algunos casos, finalmente se optó, de acuerdo con el paciente, por otras alternativas (ver apartado 3.1.5 Manejo realizado en los casos localizados en recto): en 7 casos con profundidad de invasión submucosa superior a 1000 µm no se llevó a cabo tratamiento complementario; en un caso con resección endoscópica fragmentada y margen no valorable se optó por realizar una resección local quirúrgica transanal; en otro localizado

en el tercio inferior resecado endoscópicamente de forma fragmentada con margen y profundidad no valorables, GT grado 2 y presencia de GPD, se administró quimio y radioterapia adyuvante; finalmente, otro caso resecado en bloque, con profundidad de invasión submucosa superior a 1000  $\mu$ m, presencia de GT grado 2 y de GPD, fue tratado con resección transanal de la cicatriz complementada posteriormente con quimioterapia y radioterapia adyuvantes. Además, hubo dos pacientes a quienes se les realizó una resección local (una endoscópica y otra quirúrgica transanal) en otro centro y que presentaban factores de riesgo histológicos no descritos en el informe del centro de origen a quienes no se les ofreció cirugía complementaria. Ambos solicitaron continuar su atención en nuestro centro y se optó por seguimiento en base a esos informes. En la revisión de las laminillas para este estudio se demostró la presencia de invasión linfovascular y GT grado 2 en un caso, y GT grado 3 en el otro. Además, ambos presentaban GPD.



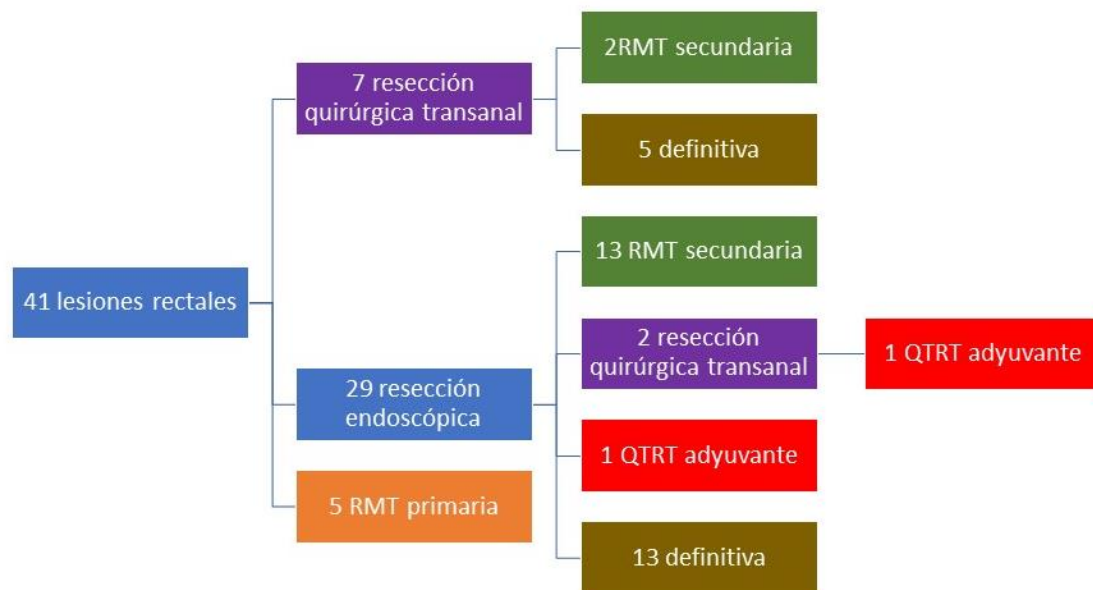
**Figura 25.** Casos con cirugía locorregional complementaria indicada, pero no realizada.

### 3.1.5 Manejo realizado en los casos localizados en recto

En este apartado describimos el manejo general de las lesiones rectales, que puede diferir del efectuado en el colon por su localización anatómica, sobre todo las del tercio inferior, en contacto con el aparato esfinteriano anal y próxima a órganos del aparato excretor urinario y genitales. Contabilizamos 41 lesiones de localización rectal, 10 de ellas en el tercio inferior. Se realizó una resección local en 36 (29 endoscópica y 7

transanal) y quirúrgica con resección mesorrectal total en 5. El tratamiento local realizado fue considerado definitivo en 18 (13 con resección endoscópica y 5 con resección quirúrgica transanal). De los otros 18 casos restantes en los que no se consideró suficiente, se realizó cirugía complementaria con resección mesorrectal en 15 (13 con resección endoscópica previa y 2 a quienes se les había practicado una resección quirúrgica transanal). Hubo 3 pacientes con resección endoscópica en los que el tratamiento no se consideró curativo, pero se les ofreció tratamiento complementario: a dos se les realizó una escisión quirúrgica local, uno de los cuales además recibió quimioterapia y radioterapia adyuvantes, y el tercero fue tratado con quimio y radioterapia adyuvantes, sin escisión previa de la cicatriz. La localización rectal fue más frecuente en los grupos con resección local primaria (grupos 1 y 2) que en el grupo 3. El tamaño de las lesiones fue mayor en el grupo 3 que los otros dos grupos (medias de 23,6 mm, 30,5 mm y 31,6 mm en los grupos 1,2 y 3, respectivamente) pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,156$ ).

Para conocer una aproximación de las diferencias en la decisión de indicación de cirugía que pudiera condicionar la localización rectal, se comparó la proporción de factores de riesgo adversos en los casos sin cirugía locorregional rectales y los colónicos: La proporción de lesiones con un margen de resección igual o inferior a 1 mm, profundidad de invasión mayor o igual a 1000  $\mu\text{m}$  y gemaciones tumorales en un grado superior a 1 fue mayor en el recto que en el colon, si bien las diferencias solo fueron estadísticamente significativas en el caso del margen. No hubo ningún caso con pobre grado de diferenciación que se dejara de operar ni en el recto ni en el colon, y solo dos con invasión linfovascular en el caso del colon. Sin embargo, sí hubo una proporción significativamente mayor de lesiones con GT y GPD en los casos rectales en comparación con los colónicos.



**Figura 26.** manejo de los casos con localización rectal.

**Tabla 9.** Casos con factores de riesgo histológicos sin resección locorregional.

|              | N  | G3 | Invasión LV | Profundidad de<br>invasión $\geq 1000\mu\text{m}$ | Margen de<br>resección $\leq 1\text{mm}$ | GT>1      | GT<br>presentes | GPD<br>presentes |
|--------------|----|----|-------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------|-----------------|------------------|
| <b>colon</b> | 45 | 0  | 2 (4,4%)    | 11 (24,4%)                                        | 4 (8,9%)                                 | 2 (4,4%)  | 8 (17,8%)       | 3 (6,7%)         |
| <b>recto</b> | 21 | 0  | 0           | 10 (47,6%)                                        | 7(33,3%)                                 | 3 (14,3%) | 9 (42,9%)       | 5 (23,8%)        |
| <b>p</b>     | -  | -  | 0,3303      | 0,1699                                            | <b>0,0133</b>                            | 0,1625    | <b>0,0313</b>   | <b>0,0486</b>    |

### 3.1.6 Rendimiento diagnóstico de la estrategia empleada en la práctica clínica

Restringiendo la evaluación de la capacidad diagnóstica de los criterios empleados en la práctica clínica habitual a los 100 casos en los que se realizó cirugía locorregional y de los que por tanto conocíamos con exactitud el estado de los ganglios regionales, se obtuvo una sensibilidad y especificidad del 93,75% y el 20,24%. Los criterios evaluados fueron el grado de diferenciación, la invasión linfovascular, las GT, la profundidad de invasión en la submucosa y el estado del margen, que son los propuestos por la JSCCR y los que se suelen emplear para distinguir los tumores con alto y bajo riesgo de metástasis ganglionares. En los casos en los que la fragmentación de la muestra impedía valorar alguna de las variables, como es el caso del estado de la profundidad de invasión

o el estado del margen, se optó por considerarlos como criterios de mal pronóstico, tal y como se suele hacer en la práctica diaria. Teniendo en cuenta la prevalencia observada del 16% de metástasis ganglionares, los valores predictivo positivo y negativo habrían sido del 18,3% y el 94,4%, respectivamente en esta muestra y por lo tanto los falsos positivos y negativos habrían sido del 81,7% y el 5,6%, respectivamente. Dado que en el grupo de pacientes en los que se realiza cirugía locorregional directamente (grupo 3) no se plantea la duda de indicar o no una cirugía complementaria, podríamos ceñir la observación a los casos con resección local y resección quirúrgica locorregional posterior (grupo 2) de forma que el valor predictivo positivo sería del 15,7% (8 pacientes con metástasis ganglionares en los 51 del grupo 2) y el 84,3% sin afectación ganglionar serían falsos positivos.

Sin embargo, esta aproximación no toma en consideración la variabilidad inherente a la práctica clínica ni los casos tratados de forma exclusivamente local de los que no conocemos el estado de los ganglios regionales. En los casos del estudio, la decisión de indicar o no una cirugía locorregional u otro tratamiento complementario tras una primera resección local no se tomó de forma homogénea, aplicando de forma invariable unos mismos criterios de indicación quirúrgica, sino que se tomó de forma individualizada, en un comité multidisciplinar casi siempre. Además, la realización final del tratamiento complementario propuesto en el comité (o la abstención terapéutica en su caso) se decidió en conjunto entre el facultativo responsable y el paciente. Por otra parte, el cálculo exacto de la sensibilidad y especificidad de los criterios empleado en la práctica clínica diaria implicaría conocer el estado de afectación ganglionar en todos los casos. Dado que los criterios de indicación quirúrgica no se aplican de forma rígida y sistemática y que no a todos los pacientes con carcinoma colorrectal precoz se les practica una resección locorregional, no es posible conocer las cifras exactas de prevalencia de metástasis ganglionares ni tampoco calcular la sensibilidad ni la especificidad de una aplicación no sistemática de los criterios. No obstante, sí es posible realizar estimaciones aproximadas.

Para hacer una aproximación teórica, pero a nuestro juicio más completa, de la capacidad diagnóstica de los criterios clínicos habituales, se tomó como muestra los 100 en los que se había realizado cirugía locorregional (primaria o secundaria) junto con los

56 en los que se había realizado tratamiento exclusivamente local y que habían sido seguidos durante al menos 2 años. Al aplicar los criterios de riesgo de la JSCCR a nuestra muestra en la que 23 pacientes habían sufrido un resultado adverso (16 pacientes con metástasis ganglionares, 1 con metástasis hepáticas sincrónicas, 2 con recidivas locales y 4 con recidivas a distancia) la sensibilidad y la especificidad resultaron del 95,65% y el 34,66%, respectivamente. Teniendo en cuenta la prevalencia de resultado adverso en la muestra del 14,74% (23/156), el valor predictivo positivo sería del 20,2% y el valor predictivo negativo del 97,9%.

Para tener en cuenta la individualización de las decisiones, tomamos como positivos los 70 casos en los que se indicó cirugía complementaria tras una resección local (los 51 casos en los que efectivamente se realizó, junto con los 19 en los que la aplicación estricta de los criterios de riesgo la hubiesen indicado, pero finalmente no se llevó a cabo por diversas razones) y como verdaderos positivos los 15 casos con resultado adverso (1 con metástasis hepáticas al diagnóstico, 8 con metástasis ganglionares y 6 recidivas). En este caso el valor predictivo positivo observado sería del 21,4% (15/70), muy similar al teórico calculado. De forma análoga, si tomamos como negativos los 37 casos en los que no se indicó la cirugía (obtenidos de restar los 19 sin cirugía complementaria a pesar de que estrictamente hubiese estado indicada, de los 56 en los que se realizó seguimiento sin cirugía tras una resección local), el valor predictivo negativo observado sería del 100% (37/37), puesto que ninguno de esos 37 casos había recidivado. Finalmente, si se toman como positivos los casos en los que se realizó cirugía complementaria sin tener en cuenta los 19 con indicación en los que no se realizó, el valor predictivo positivo “crudo” sería del 21,5%, dado que, de los 51 casos con cirugía complementaria, 11 tuvieron un resultado adverso (1 metástasis hepática al diagnóstico, 8 metástasis ganglionares y 2 recidivas a distancia en 2 pacientes operados que habían resultado N<sub>0</sub>). De forma análoga, el valor predictivo negativo “crudo” sería del 92,8% (52 casos sin recidiva de los 56 en los que se optó por seguimiento sin cirugía tras resección local). La sensibilidad y especificidad en este caso serían del 73,3% y el 55,9%.

### 3.1.7 Seguimiento

Las visitas y las pruebas complementarias realizadas para la estadificación inicial durante el seguimiento no fueron recogidas de forma sistemática en el estudio. Únicamente se registró la fecha en la que se había efectuado por última vez alguna de las pruebas consideradas adecuadas para el seguimiento (prueba de imagen toraco-abdominal, colonoscopia o niveles séricos de CEA). En todos los pacientes se había realizado una estadificación previa con CEA y exploraciones de imagen, generalmente una TAC torácico-abdominal y pélvica y CEA. En la mayor parte de los casos de localización rectal en los que no se había realizado una resección del tumor en la colonoscopia diagnóstica, se realizó una resonancia magnética pélvica. En algunos casos se realizó también una ecoendoscopia endorrectal. Los pacientes fueron seguidos por uno o varios especialistas. Por lo general, todos los pacientes a quienes se les realizó algún tratamiento quirúrgico fueron seguidos por Cirugía General. Los que además necesitaron quimioterapia adyuvante fueron tratados y seguidos en Oncología Médica. Los pocos casos en los que se empleó radioterapia fueron tratados por Oncología Radioterápica, si bien el seguimiento posterior se continuó en una o varias del resto de especialidades. Los casos en los que solo se realizó una resección endoscópica fueron seguidos en la Unidad de Digestivo. Los intervalos entre las visitas de control y las pruebas realizadas fueron muy variables. Por lo común, durante los dos primeros años se solicitaron los niveles de CEA al menos de forma semestral y TAC anual. Los pacientes seguidos en Oncología Médica recibían controles más frecuentes, con niveles de CEA trimestral o incluso mensual y pruebas de imagen (habitualmente TAC torácico-abdominal y pélvica) semestrales y en algunos casos trimestrales. Tras los dos primeros años, en ausencia de recidiva, la mayor parte de los pacientes pasaron a controles anuales. En cuanto a los controles endoscópicos, se realizó colonoscopia al año en la mayor parte de los casos que habían sido operados. En los que se había optado por seguimiento sin cirugía se realizó un control endoscópico precoz, a los 3-6 meses de la resección local. La toma de biopsias endoscópicas de la cicatriz de resección se realizó en la mayoría de los casos, siempre a criterio del endoscopista. Los controles endoscópicos subsiguientes se realizaron de forma muy variable, en función de los hallazgos endoscópicos y del criterio del médico solicitante. En pocos casos se emplearon la ecografía abdominal o la resonancia magnética abdominal.

En general se reservaron estas pruebas para casos dudosos o por contraindicación para la realización de TAC. El tiempo durante el que se continuó el seguimiento fue variable, pero en la mayor parte de los casos se mantuvo al menos 5 años.

La mediana de tiempo total de seguimiento fue de 70,5 meses (0-305 meses) de forma global y 73 meses (0-305), 68,5 meses (8-155), y 45 meses (0-155) en los grupos 1, 2 y 3, respectivamente. Las diferencias en los tiempos de seguimiento fueron estadísticamente significativas ( $p=0,00131$ ) entre los grupos. El análisis *post-hoc* mostró que las diferencias significativas se producían entre el grupo de pacientes con cirugía locorregional primaria (grupo 3) y los otros dos grupos, pero no entre los grupos 1 y 2 (resección local exclusiva y cirugía locorregional secundaria a una resección local). Se registraron 24 pérdidas de seguimiento. Las 7 pérdidas producidas antes de los 2 años se produjeron en el grupo 3 debido a que nuestro centro solo estaba autorizado a realizar la intervención quirúrgica en esos casos. Otras 7 pérdidas se produjeron entre dos y cinco años (3 en el grupo 1, 1 en el grupo 2 y 3 en el grupo 3). La mediana de seguimiento en estos siete casos fue de 4 años y 2 meses. Las otras 10 pérdidas (5 en el grupo 1, 3 en el grupo 2 y 2 en el grupo 3) ocurrieron tras los cinco años, que es el período mínimo durante el que habitualmente se contempla el seguimiento en cáncer colorrectal. Además, 9 pacientes recibieron el alta médica, ninguno de ellos antes de los diez años. De los 133 casos restantes, 11 fallecieron (6,6% del total) y los otros 121 continuaban en seguimiento en el momento del cierre de la recopilación de casos.

Solo 2 de las muertes se debieron a CCR (1,2%) ambas por recidivas a distancia en el grupo de pacientes tratados exclusivamente con resección local. De las otras 9 muertes registradas, 3 se debieron a causas no tumorales y las otras 6 a tumores diferentes a CCR. Dentro de las causas no tumorales se contabilizaron un tromboembolismo pulmonar (TEP) masivo en el grupo 1, una insuficiencia respiratoria aguda en una paciente con antecedentes de infecciones recurrentes en bronquiectasias en el grupo 2, y un caso de hepatitis aguda alcohólica en un paciente que sufría un síndrome de intestino corto como secuela de una complicación durante la cirugía oncológica en el grupo 3. En cuanto a las causas de muerte por tumor, se observaron 4 en el grupo 1 (2 por cáncer de pulmón, 1 por un tumor cerebral y 1 por un carcinoma renal) y 2 en el grupo 2 (una por cáncer de mama y otra por cáncer de cavum).

No se produjo ninguna muerte por cáncer en el grupo 3. Los datos de los 136 pacientes con un intervalo de seguimiento igual o superior a dos años se detallan en el análisis de supervivencia.

**Tabla 10.** Causas de muerte.

| Causa               | Grupo 1                          | Grupo 2                      | Grupo3                       | Total |
|---------------------|----------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------|
| Cáncer colorrectal  | 2                                | 0                            | 0                            | 2     |
| Otros tumores       | 2 pulmón<br>1 cerebro<br>1 riñón | 1 mama<br>1 cavum            | 0                            | 6     |
| Causas no tumorales | 1 TEP                            | 1 insuficiencia respiratoria | 1 hepatitis aguda alcohólica | 3     |
| Total               | 7                                | 3                            | 1                            | 11    |

### 3.1.7.1 Recidivas

Se detectaron 6 recidivas de adenocarcinoma colorrectal (3,6% del total), ninguna de ellas en el grupo 3. Dos de las recidivas fueron locales (1,2% del total) y cuatro a distancia (2,4%). El tiempo de seguimiento promedio hasta la recidiva fue de 46,5 meses. En el grupo 1 se produjeron 4 de ellas: dos a distancia que causaron el fallecimiento de los pacientes y dos locales. Una de las recidivas a distancia fue hepática a los 7 años y medio de la resección y causó el fallecimiento del paciente 3 años después del diagnóstico, a los 121 meses de la resección; la otra recidiva a distancia se produjo 19 meses después de la resección y causó el fallecimiento 2 meses después, a los 21 meses de la resección. En el primer caso, se comprobó la presencia de factores de mal pronóstico (invasión linfovascular) en la revisión de la polipectomía diagnóstica, no identificada inicialmente en el centro de origen. En el segundo también se habían observado factores de mal pronóstico (GT grado 2 y margen de resección menor de 1 mm), pero no se realizó cirugía complementaria por comorbilidad y deseo expreso del paciente. Las dos recaídas locales de adenocarcinoma sucedieron tras una escisión local transanal. Una de ellas se produjo a los 15 meses y se trató con quimio y radioterapia y cirugía posterior, pero 31 meses después sufrió una recidiva pulmonar no resecable por la que el paciente continuaba en seguimiento al final del periodo de observación; la otra recaída local de

adenocarcinoma, producida a los 91 meses, se trató mediante amputación y recibió quimioterapia adyuvante, pero posteriormente sufrió nuevas recaídas, primero hepáticas y peritoneales, que se resecaron, y más tarde pulmonar irresecable, por la que seguía en tratamiento quimioterápico 61 meses después de la primera recidiva. La resección inicial y evaluación anatomopatológica se había realizado en otro centro en los casos con recaída local de adenocarcinoma y ambos pacientes acudieron a nuestro centro por primera vez para el tratamiento de la recidiva. En la revisión de las laminillas originales que realizamos para este estudio se identificaron factores histológicos de mal pronóstico: ambos presentaban GT (uno grado 3, y el otro grado 1), invasión submucosa profunda y, el caso con GT grado 3, además presentaba GPD.

En el grupo 2 se produjeron dos recidivas a distancia. En ninguno de los casos se habían evidenciado metástasis ganglionares en la cirugía locorregional complementaria, si bien en uno de ellos, intervenido en otro centro, solo se identificaron 2 ganglios en la pieza de sigmoidectomía. Las dos recidivas tuvieron lugar a los 11 y 54 meses y ambas fueron tratadas con quimioterapia y resección quirúrgica. La más temprana de ellas ocurrió en un paciente tratado inicialmente mediante resección local rectal y en la pieza de resección se evidenciaron múltiples factores de alto riesgo: G3, GT grado 2, presencia de GPD, invasión linfovascular, invasión submucosa profunda y anchura del frente invasor superior a 4000  $\mu\text{m}$ . Los dos casos continuaban en seguimiento al final del periodo de observación, 72 y 43 meses después del diagnóstico de recidiva, respectivamente. Las 3 recaídas más tardías (2 a distancia a los 89 y 54 meses y una local a los 91 meses) ocurrieron en pacientes intervenidos inicialmente en otro centro. En el primero de ellos, los controles periódicos habían sido interrumpidos por el paciente por otros problemas de salud a los 5 años de la resección y se reanudaron a los 88 meses. Los otros dos comenzaron su atención en nuestro centro al diagnosticarse la recidiva, por lo que desconocemos qué tipo de intervalos de seguimiento se habían efectuado.

En las historias clínicas encontramos dos casos descritos como recidivas adenomatosas que no contabilizamos como recidivas en el estudio porque opinamos que se trataba de lesiones diferentes al adenocarcinoma tratado: la primera era un adenoma sobre la cicatriz de la resección endoscópica de un CCR pT1 identificada a los 9 años de la resección y que fue tratado de nuevo endoscópicamente. Se habían realizado varios

controles endoscópicos durante ese intervalo sin constatar presencia de adenoma en esa localización, por lo cual creemos que realmente se trataba de un nuevo adenoma y no de restos adenomatosos de la lesión maligna inicial. En el segundo caso se trataba de una paciente con resección endoscópica fragmentada y macroscópicamente incompleta y margen no valorable con cirugía radical subsiguiente por ese motivo, pero sin evidencia de tumor residual en la pieza quirúrgica. En el primer control endoscópico, realizado 4 años después de la cirugía, se evidenció un adenoma con carcinoma *in situ* en la anastomosis colorrectal, no resecable endoscópicamente debido a la fibrosis. No se realizó tratamiento quirúrgico debido a comorbilidad/edad avanzada y la paciente falleció por causas no relacionadas con la neoplasia 46 meses después. Al revisar la historia clínica y los informes endoscópicos constatamos que, en la primera colonoscopia diagnóstica, además de la lesión malignizada se describía otro adenoma en su proximidad y que no se resecó asumiendo que quedaría incluido en la pieza quirúrgica. Dado que en la pieza quirúrgica no había tumor residual de ningún tipo, pensamos que realmente no se trataba de una recidiva, sino del adenoma que no se intentó resecar endoscópicamente.

**Tabla 11.** Recidivas.

| Recidiva                      | Tratamiento inicial            | Grupo de tratamiento                          | Intervalo hasta recidiva | Posibles factores de riesgo                                                      | Situación                                                     |
|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Metástasis a distancia        | Endoscópico                    | Tratamiento local exclusivo                   | 89 meses                 | Invasión LV, GT2, GPD+                                                           | Fallecido por la recidiva hepática a los 121 meses            |
| Metástasis a distancia        | Endoscópico                    | Tratamiento local exclusivo                   | 19 meses                 | GT2, inv. submucosa>1000 µm, margen≤1 mm                                         | Fallecido por la recidiva pulmonar y hepática a los 109 meses |
| Metástasis a distancia        | Resección quirúrgica transanal | Cirugía locorregional tras la resección local | 11 meses                 | Invasión LV, G3, GT3, GPD+, inv. submucosa>1000 µm<br>Anchura f. invasor>4000 µm | Vivo en tratamiento con QT                                    |
| Metástasis a distancia        | Resección endoscópica          | Cirugía locorregional tras la resección local | 54 meses                 | Resección fragmentada.<br>nº de ganglios identificados: 2                        | Vivo en tratamiento con QT                                    |
| Recidiva local adenocarcinoma | Resección quirúrgica transanal | Tratamiento local exclusivo                   | 15 meses                 | GT3, GPD+, Inv. submucosa>1000 µm                                                | Recidiva a distancia tras tratamiento de recidiva local       |
| Recidiva local adenocarcinoma | Resección quirúrgica transanal | Tratamiento local exclusivo                   | 91 meses                 | GT1, Inv. submucosa>1000 µm                                                      | Recidiva a distancia tras tratamiento de recidiva local       |

Para estudiar la asociación entre la probabilidad de recidiva y las variables clínico-patológicas se utilizaron las Odds Ratio mediante un análisis de regresión logística en las variables en las que el tamaño muestral lo permitía. En las que no fue posible por no cumplir el criterio de frecuencia mínima en cada casilla, se realizó una aproximación mediante la prueba de chi-cuadrado con los datos de la tabla de frecuencias. Así, la anchura del frente invasor y la presencia de GT, sobre todo en grado superior a uno, se asociaron a la probabilidad de recidiva.

**Tabla 12.** Asociación de los diferentes factores de riesgo con recidiva.

| Variable                                                  | Sin recidiva | Con recidiva | OR (IC 95%)              | p      |
|-----------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------------------|--------|
| <b>Sexo</b>                                               |              |              |                          |        |
| -Mujer                                                    | 76 (97,4%)   | 74 (94,9%)   | 2,0541 (0,3651-11,5553)  | 0,4141 |
| -Hombre                                                   | 2 (2,6%)     | 4 (5,1%)     |                          |        |
| <b>Edad (Mediana)</b>                                     | 65           | 61           | 0,9534 (0,8756-1,0382)   | 0,2724 |
| <b>Localización</b>                                       |              |              |                          |        |
| -Recto                                                    | 34 (91,9%)   | 3 (8,1%)     | 3,3143 (0,6401-17,16059) | 0,1532 |
| -Colon                                                    | 116 (97,5%)  | 3 (2,5%)     |                          |        |
| <b>Morfología</b>                                         |              |              |                          |        |
| -Pediculada                                               | 31(93,9%)    | 2 (6,1%)     | 1,9355 (0,3388-11,0574)  | 0,4577 |
| -No pediculada                                            | 119 (96,7%)  | 4 (3,3%)     |                          |        |
| <b>Tamaño endos.(Mediana)</b>                             | 25           | 25           | 0,9742 (0,9058-1,0476)   | 0,4804 |
| <b>Tamaño AP (Mediana)</b>                                | 18           | 16,5         | 0,9669 (0,8784-1,0643)   | 0,4914 |
| <b>Invasión linfovascular</b>                             |              |              |                          |        |
| -Ausente                                                  | 127 (96,9%)  | 4 (3,1%)     | 2,7826 (0,4814-16,0849)  | 0,2529 |
| -Presente                                                 | 23 (92%)     | 2 (8%)       |                          |        |
| <b>Profundidad de invasión</b>                            |              |              |                          |        |
| -<1000 µm                                                 | 57 (98,3%)   | 1 (1,7%)     | --                       | 0,5555 |
| -≥1000 µm                                                 | 78 (95,1%)   | 4 (4,9%)     |                          |        |
| -No valorable                                             | 15 (93,7%)   | 1 (6,2%)     |                          |        |
| <b>Grado histológico</b>                                  |              |              |                          |        |
| <b>2 categorías</b>                                       |              |              |                          |        |
| G1 o G2                                                   | 146 (96,7%)  | 5 3,3%)      | 7,3500 (0,6901-78,2871)  | 0,0984 |
| G3                                                        | 4 (80%)      | 1(20%)       |                          |        |
| <b>GT</b>                                                 |              |              |                          |        |
| Ausentes                                                  | 100(99%)     | 1 (1%)       | --                       | 0,0117 |
| Presentes                                                 | 50 (90,9%)   | 5(9,1%)      |                          |        |
| <b>Grado GT</b>                                           |              |              |                          |        |
| <b>0-1</b>                                                | 132 (98,5%)  | 2 (1,5%)     | --                       | 0,0028 |
| <b>2-3</b>                                                | 18 (81,8%)   | 4 (18,2%)    |                          |        |
| <b>GPD</b>                                                |              |              |                          |        |
| -Ausentes                                                 | 121(97,6%)   | 3(2,4%)      | 4,2069 (0,8073-21,9220)  | 0,0880 |
| -Presentes                                                | 29 (90.6%)   | 3 (9,4%)     |                          |        |
| <b>Disrupción mm</b>                                      |              |              |                          |        |
| -Incompleta                                               | 117 (96,7%)  | 4 (3,3%)     | 1,6332 (0,5333-5,0015)   | 0,3903 |
| -Completa                                                 | 23 (95,8%)   | 1(4,2%)      |                          |        |
| -No valorable                                             | 3 (90,9%)    | 1(9,1%)      |                          |        |
| <b>Anchura del frente invasor</b>                         |              |              |                          |        |
| <4000 µm                                                  | 117(97,5%)   | 3 (2,5%)     | 8,7407 (1,2901-59,2224)  | 0,0264 |
| ≥4000 µm                                                  | 9(81,8%)     | 3 (18,2%)    |                          |        |
| No valorable                                              | 24 (96%)     | 1 (4%)       |                          |        |
| <b>**Resección endoscópica macroscópicamente completa</b> |              |              |                          |        |
| -sí                                                       | 96 (94,1%)   | 6 (5,9%)     | --                       | 0,1949 |
| -no                                                       | 5 (100%)     | 0 (0%)       |                          |        |
| -no aplicable                                             | 49 (100%)    | 0 (0%)       |                          |        |
| <b>**Margen libre</b>                                     |              |              |                          |        |
| ->1 mm                                                    | 49 (94,2%)   | 3 (5,8%)     | 0,7526 (0,4609-1,2291)   | 0,2571 |
| -≤1 mm                                                    | 42 (95,5%)   | 2 (4,5%)     |                          |        |
| -No valorable                                             | 10(90,9%)    | 1 (9,1%)     |                          |        |
| -no aplicable                                             | 49 (100%)    | 0 (16,3%)    |                          |        |

|                                                       |            |          |                         |        |
|-------------------------------------------------------|------------|----------|-------------------------|--------|
| <b>**Tumor residual tras la resección endoscópica</b> |            |          |                         |        |
| -no                                                   | 99 (94,3%) | 6 (5,7%) |                         |        |
| -sí                                                   | 2 (100%)   | 0 (0%)   | --                      | 0,2230 |
| -No aplicable                                         | 49 (83,7%) | 0 (0%)   |                         |        |
| <b>**Resección endoscópica</b>                        |            |          |                         |        |
| -en bloque                                            | 75 (93,7%) | 5 (2,3%) |                         |        |
| -fragmentada                                          | 26 (96,3%) | 1 (3,7%) | 0,5556 (0,0621- 4,9723) | 0,5991 |
| -No aplicable                                         | 49 (100%)  | 0 (0%)   |                         |        |
| <b>**Nº de fragmentos</b>                             |            |          |                         |        |
| -≤3                                                   | 86 (94,5%) | 5 (5,5%) |                         |        |
| ->3                                                   | 15 (93,7%) | 1 (6,3%) | 1,0750 (0,1176-9,8229)  | 0,9979 |
| -No aplicable                                         | 49 (100%)  | 8 (0%)   |                         |        |

La proporción de recidivas fue mayor en el grupo de pacientes de alto riesgo definido por la presencia de al menos uno de 3 criterios (G3, presencia de invasión linfovascular o GT) que en el de bajo riesgo, definido por su ausencia: 4 recidivas de 34 casos con alto riesgo (11,8%) frente a 2 de 122 con riesgo bajo (1,6%), con una OR de 8,0000 (IC 95% 1,3987-45,7579). Si se incluían dentro del grupo de alto riesgo los casos con profundidad de invasión superior a 1000 µm y los casos con margen de resección libre igual o inferior a 1 mm, la proporción de casos con recidiva era del 5,1% (5 de 98 casos) en el grupo de alto riesgo y del 1,7% (1 de 58) en el de bajo riesgo, pero las diferencias en este caso no eran significativas (OR de 3,0645, con un IC 95% de 0,3491 a 26,9001).

## 3.2 Estudio de asociación de las variables predictivas con afectación ganglionar

En este estudio se incluyeron los 100 casos en los que se había realizado cirugía locorregional, tanto primaria como complementaria a una resección local previa, de los cuales 16 presentaban metástasis en los ganglios regionales.

### 3.2.1 Análisis univariado

La frecuencia de afectación ganglionar según las diferentes variables histológicas, así como el grado de asociación analizado mediante regresión logística de forma univariada se muestra en la Tabla 13. En las variables con al menos un subgrupo con una frecuencia

inferior al 2% no se realizó regresión logística, pero se muestra el nivel de significación correspondiente al estadístico chi-cuadrado para frecuencia.

**Tabla 13.** Asociación de las variables con metástasis ganglionares locorregionales.

| Variable                                                              | MG -       | MG+        | OR (IC 95%)               | p                 |
|-----------------------------------------------------------------------|------------|------------|---------------------------|-------------------|
| <b>Sexo</b>                                                           |            |            |                           |                   |
| -Mujer                                                                | 44 (81,5%) | 10 (18,5%) |                           |                   |
| -Hombre                                                               | 40 (87%)   | 6 (13%)    | 0,6600 (0,2199-1,9807)    | 0,4587            |
| <b>Edad (Mediana)</b>                                                 | 66         | 59         | 0,9287 (0,8710-0,9903)    | <b>0,0240</b>     |
| <b>Localización</b>                                                   |            |            |                           |                   |
| -Recto                                                                | 13 (65%)   | 7 (35%)    |                           |                   |
| -Colon                                                                | 71 (88,7%) | 9 (11,3%)  | 4,2479 (1,3434-13,4317)   | <b>0,0138</b>     |
| <b>Mediana del tamaño en mm estimado endoscópicamente (intervalo)</b> | 30 (6-80)  | 30 (10-50) | 1,0016 (0,9658 to 1,0386) | 0,9333            |
| <b>Mediana del tamaño en mm medido histológicamente (intervalo)</b>   | 18 (5-65)  | 18 (12-44) | 0,9857 (0,9354-1,0386)    | 0,5882            |
| <b>Morfología</b>                                                     |            |            |                           |                   |
| -Pediculada                                                           | 6 (85,7%)  | 1 (14,3%)  | --                        | 0,8984            |
| -No pediculada                                                        | 78 (83,9%) | 15 (16,1%) |                           |                   |
| <b>Invasión linfovascular</b>                                         |            |            |                           |                   |
| -Ausente                                                              | 72 (93,5%) | 5 (6,5%)   |                           |                   |
| -Presente                                                             | 12 (52,2%) | 11 (47,8%) | 17,2525 (6,0969-48,8198)  | <b>&lt;0,0001</b> |
| <b>Profundidad de invasión</b>                                        |            |            |                           |                   |
| -<1000 µm                                                             | 23 (92%)   | 2(8%)      |                           |                   |
| -≥1000 µm                                                             | 49 (79%)   | 13 (21%)   | --                        | 0,2235            |
| -No valorable                                                         | 12 (92,3%) | 1 (7,7%)   |                           |                   |
| <b>Grado de diferenciación</b>                                        |            |            |                           |                   |
| -G1                                                                   | 73 (91,2%) | 7(8,8%)    |                           |                   |
| -G2                                                                   | 9 (60%)    | 6(40%)     | 6,9524 (1,9105-25,2999)   | <b>0,0033</b>     |
| -G3                                                                   | 2 (40%)    | 3 (60%)    | 15,6429 (2,225-109,956)   | <b>0,0057</b>     |
| <b>Grado 2 categorías</b>                                             |            |            |                           |                   |
| G1 o G2                                                               | 82 (86,3%) | 13(13,7%)  |                           |                   |
| G3                                                                    | 2 (40%)    | 3 (60%)    | 9,4615 (1,4402-62,1595)   | <b>0,0193</b>     |
| <b>GT</b>                                                             |            |            |                           |                   |
| Ausentes                                                              | 57 (96,6%) | 2(3,4%)    |                           |                   |
| Presentes                                                             | 27 (65,9%) | 14 (34,1%) | 14,7778 (3,1341-69,6785)  | <b>0,0007</b>     |
| <b>Grado GT</b>                                                       |            |            |                           |                   |
| <b>0</b>                                                              | 56 (96,6%) | 2 (3,4%)   |                           |                   |
| <b>1</b>                                                              | 22 (88%)   | 3 (12%)    | 3,8182 (0,5968-24,4279)   | 0,1571            |
| <b>2</b>                                                              | 4 (44,4%)  | 5 (55,6%)  | 19,5000 (3,9539- 96,1707) | <b>0,0003</b>     |
| <b>3</b>                                                              | 2 (25%)    | 6 (75%)    | 46,8000 (7,4467- 294,120) | <b>&lt;0,0001</b> |
| <b>GTI</b>                                                            |            |            |                           |                   |
| Ausentes                                                              | 77 (87,5%) | 11 (12,5%) |                           |                   |
| Presentes                                                             | 7(58,3%)   | 5 (41,7%)  | 5,0000 (1,3490-18,5319)   | <b>0,0160</b>     |

|                                          |            |            |                          |                   |
|------------------------------------------|------------|------------|--------------------------|-------------------|
| <b>GPD</b>                               |            |            |                          |                   |
| -Ausentes                                | 70 (94,6%) | 4 (5,4%)   |                          |                   |
| -Presentes                               | 14 (53,8%) | 12 (46,2%) | 15,0000 (4,2176-53,3479) | <b>&lt;0,0001</b> |
| <b>Grado GPD</b>                         |            |            |                          |                   |
| <b>0</b>                                 | 70 (94,6%) | 4 (5,4%)   |                          |                   |
| <b>1</b>                                 | 10 (52,6%) | 9 (47,4%)  | --                       | <b>&lt;0,0001</b> |
| <b>2</b>                                 | 1 (50%)    | 1 (50%)    |                          |                   |
| <b>3</b>                                 | 3 (60%)    | 2 (40%)    |                          |                   |
| <b>Grado de diferenciación según GPD</b> |            |            |                          |                   |
| G1 GPD+                                  | 9 (70%)    | 4 (30%)    | 9,4815 (1,8180-40,4492)  | <b>0,0076</b>     |
| G1 GPD-                                  | 64(95,5%)  | 3 (4,5%)   | Ref.                     | --                |
| G2 GPD+                                  | 3 (38%)    | 5(62%)     | 35,555 (5,6410-224,1089) | <b>0,0001</b>     |
| G2 GPD-                                  | 6 (86%)    | 1 (14%)    | 3,5556 (0,3184-39,7052)  | 0,3028            |
| G3 GPD+                                  | 2 (40%)    | 3 (60%)    | 3,7983(3,9789- 269,5914) | <b>0,0014</b>     |
| G3 GPD-                                  | 0 (0%)     | 0 (0%)     | --                       | --                |
| <b>Disrupción mm</b>                     |            |            |                          |                   |
| -Incompleta                              | 65 (86,7%) | 10 (13,3%) |                          |                   |
| -Completa                                | 13 (68,4%) | 6 (31,6%)  |                          |                   |
| -No valorable                            | 6 (100%)   | 0 (0%)     | --                       | 0,0833            |
| <b>Anchura del frente invasor</b>        |            |            |                          |                   |
| <4000 µm                                 | 64(84,2%)  | 12 (15,8%) |                          |                   |
| ≥4000 µm                                 | 5 (64,5%)  | 3 (37,5%)  |                          |                   |
| No valorable                             | 15 (93,7%) | 1 (6,2%)   | --                       | 0,9956            |
| <b>Inflamación intratumoral</b>          |            |            |                          |                   |
| -Ausente                                 | 1 (1%)     | 0 (0%)     |                          |                   |
| -Leve                                    | 57 (81,4%) | 13 (18,6%) |                          |                   |
| -Moderada                                | 18 (94,7%) | 1 (5,3%)   |                          |                   |
| -Intensa                                 | 8 (80%)    | 2 (20%)    | --                       | 0,3307            |
| <b>Inflamación intratumoral</b>          |            |            |                          |                   |
| -Ausente o leve                          | 58 (81,7%) | 13 (18,3%) |                          |                   |
| -Moderada/intensa                        | 26 (89,7%) | 3 (10,3%)  | 0,5148(0,1351-1,9619)    | 0,3307            |
| <b>Inflamación peritumoral</b>           |            |            |                          |                   |
| -Ausente                                 | 0 (0%)     | 0 (0%)     |                          |                   |
| -Leve                                    | 34 (85%)   | 6 (15%)    |                          |                   |
| -Moderada                                | 32 (82,1%) | 7 (17,9%)  |                          |                   |
| -Intensa                                 | 18 (85,7%) | 3 (14,3%)  | --                       | 0,913             |
| <b>Inflamación peritumoral</b>           |            |            |                          |                   |
| -Ausente o leve                          | 34 (85%)   | 6 (15%)    |                          |                   |
| -Moderada/intensa                        | 50 (83,3%) | 10 (16,7%) | 1,1333 (0,3765-3,4113)   | 0,8238            |
| <b>Background adenoma</b>                |            |            |                          |                   |
| -presente                                | 81 (84,4%) | 15 (15,6%) |                          |                   |
| -ausente                                 | 3 (75%)    | 1 (25%)    | --                       | 0,6181            |
| <b>*Niveles de Haggitt</b>               |            |            |                          |                   |
| No aplicable                             | 78 (83,8%) | 15 (16,2%) |                          |                   |
| 1                                        | 5 (83%)    | 1 (17%)    |                          |                   |
| 2                                        | 0 (0%)     | 0 (0%)     | --                       | 0,8047            |
| 3                                        | 1 (100%)   | 0 (0%)     |                          |                   |
| 4                                        | 0 (0%)     | 0 (0%)     |                          |                   |
| <b>**Niveles de Kikuchi/Kudo</b>         |            |            |                          |                   |
| No aplicable                             | 86 (86%)   | 14 (14%)   |                          |                   |
| Sm1                                      | 21 (84%)   | 4 (16%)    |                          |                   |

|                                                            |            |           |                                                |        |
|------------------------------------------------------------|------------|-----------|------------------------------------------------|--------|
| Sm2                                                        | 17 (77,3%) | 5 (22,7%) | Agrupando sm2 y sm3:<br>0,8915 (0,6285-1,2646) | 0,5197 |
| Sm3                                                        | 7 (77,8%)  | 2 (22,2%) |                                                |        |
| <b>***Resección endoscópica macroscópicamente completa</b> |            |           |                                                |        |
| -sí                                                        | 40 (83,3%) | 8 (16,7%) | --                                             | 0,7441 |
| -no                                                        | 3 (100%)   | 0 (0%)    |                                                |        |
| -no aplicable                                              | 41 (83,7%) | 8 (16,3%) |                                                |        |
| <b>***Margen libre</b>                                     |            |           |                                                |        |
| ->1 mm                                                     | 7 (87,5%)  | 1 (12,5%) | --                                             | 0,1756 |
| -≤1 mm                                                     | 28 (82,4%) | 6 (17,65) |                                                |        |
| -No valorable                                              | 8 (88,9%)  | 1 (11,1%) |                                                |        |
| -no aplicable                                              | 41 (83,7%) | 8 (16,3%) |                                                |        |
| <b>***Margen libre</b>                                     |            |           |                                                |        |
| -Margen afecto (0 mm)                                      | 9 (75%)    | 3 (25 %)  | --                                             | 0,1662 |
| -Margen libre >0 mm                                        | 26 (86,7%) | 4 (13,3%) |                                                |        |
| -No valorable                                              | 8 (88,9%)  | 1 (11,1%) |                                                |        |
| -no aplicable                                              | 41 (83,7%) | 8 (16,3%) |                                                |        |
| <b>***Tumor residual tras la resección endoscópica</b>     |            |           |                                                |        |
| -no                                                        | 41 (83,7%) | 8 (16,3%) | --                                             | 0,389  |
| -sí                                                        | 2 (100%)   | 0 (0%)    |                                                |        |
| -No aplicable                                              | 41 (83,7%) | 8 (16,3%) |                                                |        |
| <b>***Resección endoscópica</b>                            |            |           |                                                |        |
| -en bloque                                                 | 27 (81,8%) | 6 (8,2%)  | 0,5625 (0,1012-3,1277)                         | 0,5110 |
| -fragmentada                                               | 16 (88,9%) | 2 (11,1%) |                                                |        |
| -No aplicable                                              | 41 (83,7%) | 8 (16,3%) |                                                |        |
| <b>***Nº de fragmentos</b>                                 |            |           |                                                |        |
| -≤3                                                        | 33 (84,6%) | 6 (15,4%) | 1,1000 (0,1912-6,3285)                         | 0,9150 |
| ->3                                                        | 10 (83,3%) | 2 (16,7%) |                                                |        |
| -No aplicable                                              | 41 (83,7%) | 8 (16,3%) |                                                |        |

--: no analizable por frecuencia inferior al % del total de la muestra en uno o más valores; \* variable solo aplicable a lesiones pediculadas; \*\* variable solo aplicable en resecciones de espesor completo/quirúrgicas; \*\*\* variables aplicables solo en resecciones endoscópicas.

Las variables “morfología”, “profundidad de invasión”, “grado de GPD”, “disrupción completa de la *muscularis mucosae*”, “anchura del frente invasor”, “presencia de *background-adenoma*”, se excluyeron del análisis por presentar alguno de los valores una frecuencia inferior al 2% del total de la muestra. La variable “niveles de Haggitt”, solo era aplicable a lesiones pediculadas; las variables “resección endoscópica macroscópicamente completa”, “margen afecto frente a libre”, “tumor residual tras la resección”, “tipo de resección (en bloque frente a fragmentada)” y “número fragmentos igual o inferior a 3 frente a más de 3” solo eran aplicables en las resecciones endoscópicas y los niveles de Kikuchi solo en casos con resección quirúrgica. El análisis

realizado sin los casos no aplicables no mostró ninguna asociación significativa de ningún subgrupo.

Las bajas frecuencias que impedían el análisis mediante regresión logística en las variables “profundidad de invasión”, “disrupción de la *muscularis mucosae*” y “anchura del frente invasor” se debieron a un número insuficiente de casos no valorables. Al realizar el análisis sin tener en cuenta los casos no valorables, no se observó asociación significativa (Tabla 14).

**Tabla 14.** Asociación con metástasis ganglionares de las variables no incluidas en el análisis por baja frecuencia de casos no valorables.

|                              | OR (IC 95%)             | p      |
|------------------------------|-------------------------|--------|
| Profundidad de invasión      | 3,0510 (0,6354-14,6504) | 0,1635 |
| Margen ≤1 mm frente a >1 mm  | 0,6905 (0,1548-3,0803)  | 0,6274 |
| Disrupción completa de la mm | 3,0000 (0,9271-9,7079)  | 0,0667 |
| Anchura del frente invasor   | 3,2000 (0,6734-15,2058) | 0,1435 |

En la variable grado de diferenciación se utilizó la gradación en las dos categorías que se consideran habitualmente en la toma de decisiones en la práctica clínica (bien o moderadamente diferenciado -G1 y G2- frente a mal diferenciado o G3). Las GT se clasificaron en “presente” frente a “ausente” y también en cuatro categorías, desgajando una categoría “0” para los casos sin GT, que en la práctica clínica se incluyen en la categoría de “grado 1”. No se realizó el análisis de las GTI por grados, sino solo la categorización binaria “presentes” o “ausentes” debido a que el número de casos evaluados para esta variable solo se estudió en los seleccionados para el estudio de concordancia.

Los valores de algunas variables se agruparon de forma que se cumpliera el criterio de frecuencia mínima para el análisis, siempre según el criterio del clínico investigador: la localización de la lesión se dividió en “rectal” frente a “colónica”, los GPD en “presentes” y “ausentes”, el grado de inflamación intra y peritumoral se reclasificó en dos grupos

(“leve o ausente” frente a “moderada o intensa”), los niveles de Kikuchi se agruparon en “sm1” frente a “sm2 y sm3” y el número de fragmentos se agrupó en “menos o igual de tres fragmentos” frente a “más de tres fragmentos”. Además, al estratificar la agrupación de GPD en dos categorías grado 0 ó 1 frente a grado 2 ó 3, no se observaron diferencias significativas: OR 2,2049 (IC 95% 0,8931-5,4439),  $p=0,0864$ .

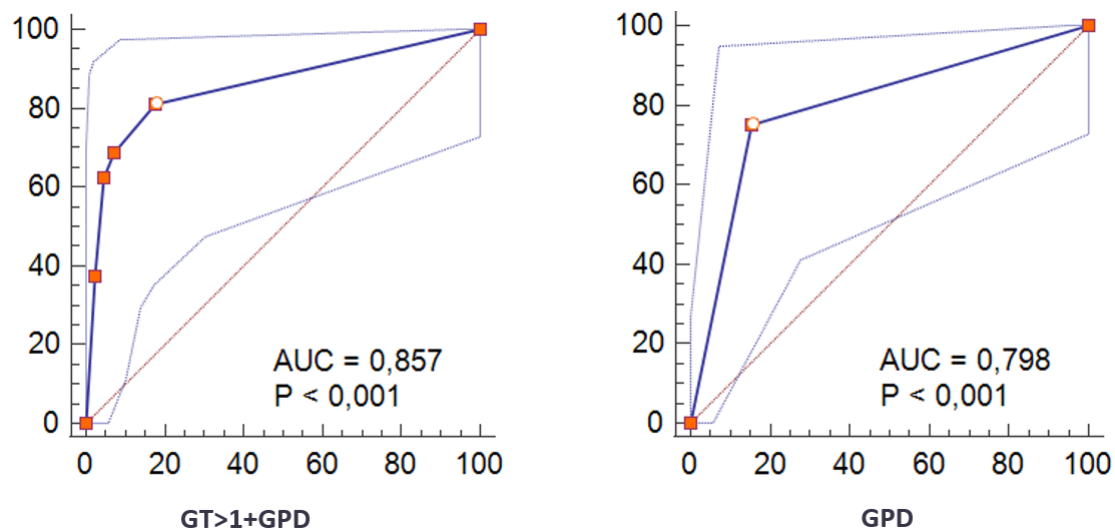
Las variables asociadas a afectación ganglionar de forma estadísticamente significativa en el estudio univariado fueron la edad más joven, la localización rectal, la presencia de invasión linfovascular, el grado de diferenciación (tanto al clasificarlo en tres categorías como en dos, como al estratificarlo por la presencia de GPD), la presencia de GT en un grado igual o superior a 2, la presencia de GTI y la presencia de GPD.

### 3.2.2 Análisis multivariado

En el análisis multivariado se incluyeron las variables con significación estadística en el análisis univariado previo. Las variables cuyo estudio solo es aplicable en determinadas situaciones (“nivel de Haggitt”: solo para lesiones pediculadas, “niveles de Kikuchi” solo en resecciones que contienen el grosor completo de la pared intestinal, en su mayor parte quirúrgicas, “distancia del tumor al margen de resección”, en general solo aplicable a las resecciones endoscópicas, al igual que el “tipo de resección -en bloque o fragmentada-”, el “número de fragmentos” y la “presencia de tumor residual”) no podían ser incluidas puesto que la selección de la muestra en la que son aplicables es diferente del resto de los casos, y además no mostraron una asociación estadísticamente significativa y/o no cumplían el criterio de frecuencias mínimo. Con respecto al grado de diferenciación y la presencia de GT se seleccionaron la clasificación en dos y tres categorías, respectivamente, empleadas en la práctica clínica habitual (G1 ó G2 frente a G3 y GT grado 1 frente a grados 2 ó 3). El grado de diferenciación estratificado según la presencia o ausencia de GPD no se incluyó en el análisis multivariante porque se trata de la combinación de dos variables ya incluidas en el análisis multivariado.

Se obtuvieron diferentes modelos en función del método de introducción de variables empleado. Mediante el método “backward” solo dos de las variables resultaron

estadísticamente significativas de forma independiente: la presencia de GT en un grado superior a 1 (más de 4 GT) y la presencia de GPD. Mediante los métodos “forward” y “stepwise” únicamente la presencia de GPD permanecía en el modelo. El ABC fue de 0,855 (IC 95% 0,770 -0,917) mediante el modelo que incluía las GT en grado superior a 1 y los GPD, y de 0,79 (0,699-0,866) mediante el modelo que incluía solo los GPD, ambas estadísticamente significativas ( $p=0,001$ ), si bien la varianza explicada por ambos modelos fue discreta ( $R^2$  de Nagelkerke de 0,46 y 0,32, respectivamente). La sensibilidad y la especificidad fueron del 81,25% y el 82,14% y del 75% y el 84,52%, respectivamente. El criterio de información de Akaike fue de 64,129 en el modelo que incluye las GT y los GPD obtenido mediante el método “backward” y de 71,012 en el modelo que incluye solo los GPD obtenido mediante los modelos “forward” o “stepwise”, confirmando la mejor calidad del modelo que incluye las dos variables. En la fFigura 277 se muestran las curvas ROC correspondientes a cada modelo teniendo en cuenta la prevalencia de un 16% de metástasis ganglionares en la muestra.



**Figura 27.** Curvas ROC correspondientes a los modelos predictivos de metástasis ganglionares. En punteado azul claro los IC 95%.

### 3.2.3 Comparación con el rendimiento diagnóstico del modelo obtenido con los criterios habituales

Los dos modelos obtenidos permitirían reducir de forma estadísticamente significativa la proporción de falsos positivos, es decir, de cirugías innecesarias (en un 27,1% el

modelo basado en las GT y los GPD y en un 29,7% el basado solo en los GPD) sin incrementar la proporción de falsos negativos, es decir, pacientes con afectación ganglionar a quienes no se les ofrecería una cirugía complementaria. En la tabla **Error!** **No se encuentra el origen de la referencia.** se muestran los parámetros relativos a la capacidad predictiva y la calidad de cada uno de los modelos obtenidos, así como los correspondientes a la aplicación de los criterios de la JSCCR empleados habitualmente en la práctica clínica y teniendo en cuenta la prevalencia de un 16% de metástasis ganglionares en la muestra.

**Tabla 15.** Parámetros diagnósticos de los modelos predictivos de metástasis ganglionares.

\*ABC en tanto por uno. Resto de parámetros en porcentaje.

|                 | ABC                  | S     | E     | VPP  | VPN  | FP   | FN  | AIC    |
|-----------------|----------------------|-------|-------|------|------|------|-----|--------|
| <b>GT≥2+GPD</b> | 0,857 (0,773-0,919)  | 81,25 | 82,14 | 46,4 | 95,8 | 54,6 | 4,2 | 64,129 |
| <b>GPD</b>      | 0,798 (0,706-0,871)  | 75    | 84,52 | 48   | 94,7 | 52   | 5,3 | 71,012 |
| <b>JSCCR</b>    | 0,570 (0,467- 0,669) | 93,75 | 20,24 | 18,3 | 94,4 | 81,7 | 5,6 | --     |

**Tabla 16.** Comparación de las proporciones en las diferencias de falsos negativos y positivos entre los diferentes modelos. Cifras en porcentajes. Entre paréntesis, los IC 95%.

|           | GT≥2+GPD<br>vs.<br>GPD |        | GT≥2+GPD<br>vs.<br>JSCCR  |                    | GPD<br>vs.<br>JSCCR       |                    |
|-----------|------------------------|--------|---------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------|
| <b>FP</b> | 2,6 (-11,04-16,1)      | p=0,76 | <b>27,1 (14,29-38,74)</b> | <b>p&lt;0,0001</b> | <b>29,7 (16,79-41,28)</b> | <b>p&lt;0,0001</b> |
| <b>FN</b> | 1,1 (-5,51-7,86)       | p=0,71 | <b>1,4 (-5,26-8,24)</b>   | <b>p=0,21</b>      | <b>0,3 (-6,68-7,32)</b>   | <b>p=0,92</b>      |

### 3.3 Estudio de asociación de las variables predictivas con resultado desfavorable (invasión ganglionar o desarrollo de metástasis a distancia)

El análisis de asociación con la variable “resultado desfavorable”, definida por la presencia de invasión ganglionar en la pieza de resección quirúrgica locorregional y/o

de metástasis a distancia sincrónicas, o la aparición de metástasis o de recidiva local durante el seguimiento, se realizó sobre la muestra de los 156 casos formada por los 100 pacientes con resección locorregional y los 56 con resección exclusivamente local con un tiempo seguimiento de al menos dos años. Hubo 23 casos con resultado desfavorable: los 16 con metástasis ganglionares incluidos en el estudio previo, 1 con metástasis hepáticas sincrónicas y 6 con recidiva de adenocarcinoma, local o a distancia (2 y 4 casos, respectivamente). Se siguió el mismo esquema que en el análisis de asociación con afectación ganglionar descrito en el apartado anterior.

### 3.3.1 Análisis univariado

La proporción de casos con resultado desfavorable según las diferentes variables morfológicas, así como el grado de asociación analizado mediante regresión logística de forma univariada, se muestran en la tabla 17. Al igual que en el apartado anterior, en las variables en las que alguno de los subgrupos incumplía el criterio de frecuencia mínima, se indica el nivel de significación correspondiente a la chi-cuadrado de las tablas de frecuencia. En el análisis de las variables que solo son aplicables a un subgrupo determinado (“nivel de Haggitt” en pólipos de morfología pediculada; “resección endoscópica macroscópica completa o incompleta”, “tumor residual en la cirugía tras resección endoscópica”, “resección en bloque o fragmentada”, “número de fragmentos igual o inferior a tres frente a superior a tres”, solo en casos con resección endoscópica; “nivel de Kikuchi” solo en casos con resección quirúrgica) el análisis se realizó sin los datos de los casos en los que no son aplicables.

**Tabla 17.** Asociación de las variables con resultado desfavorable.

| Variable                                                              | MNrecidiva - | MNrecidiva+     | OR (IC 95%)              | p                 |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------|--------------------------|-------------------|
| <b>Sexo</b>                                                           |              |                 |                          |                   |
| -Mujer                                                                | 66 (84,6%)   | 12 (15,4%)      |                          |                   |
| -Hombre                                                               | 67 (84,9%)   | 11 (14,1%)      | 0,9030 (0,3723-2,1900)   | 0,8214            |
| <b>Edad (Mediana)</b>                                                 | 66           | 61              | 0,9437 (0,8992-0,9905)   | <b>0,0189</b>     |
| <b>Localización</b>                                                   |              |                 |                          |                   |
| -Recto                                                                | 27 (73%)     | 10 (27%)        |                          |                   |
| -Colon                                                                | 106 (89,1%)  | 13 (10,1%)      | 3,0199 (1,1958-7,6265)   | <b>0,0194</b>     |
| <b>Mediana del tamaño estimado histológicamente en mm (intervalo)</b> | 18<br>(5-65) | 16,97<br>(7-44) | 0,9810 (0,9352-1,0291)   | 0,4327            |
| <b>Mediana del tamaño estimado endoscópicamente en mm (intervalo)</b> | 30<br>(6-80) | 30<br>(10-50)   | 1,0088 (0,9789-1,0396)   | 0,5677            |
| <b>Morfología</b>                                                     |              |                 |                          |                   |
| -Pediculada                                                           | 30 (90,9%)   | 3 (9,1%)        |                          |                   |
| -No pediculada                                                        | 103 (83,7%)  | 20 (16,3%)      | 0,5150 (0,1432-1,8520)   | 0,3095            |
| <b>Invasión linfovascular</b>                                         |              |                 |                          |                   |
| -Ausente                                                              | 122 (91,7%)  | 9 (6,9%)        |                          |                   |
| -Presente                                                             | 11 (44%)     | 14 (56%)        | 17,2525 (6,0969-48,8198) | <b>&lt;0,0001</b> |
| <b>Profundidad de invasión</b>                                        |              |                 |                          |                   |
| -<1000 μm                                                             | 55(94,8%)    | 3(5,2%)         |                          |                   |
| -≥1000 μm                                                             | 65 (79,3%)   | 17 (20,7%)      | 2,9641 (1,1004-7,9841)   | <b>0,0316</b>     |
| -No valorable                                                         | 13 (81,2%)   | 3 (18%)         |                          |                   |
| <b>Grado de diferenciación</b>                                        |              |                 |                          |                   |
| -G1                                                                   | 113 (89%)    | 14(11%)         |                          |                   |
| -G2                                                                   | 17 (70,8%)   | 7(29,2%)        | --                       | <b>&lt;0,0001</b> |
| -G3                                                                   | 1 (20%)      | 4 (80%)         |                          |                   |
| <b>Grado histológico en 2 categorías</b>                              |              |                 |                          |                   |
| G1                                                                    | 115 (90,6%)  | 12(9,4%)        |                          |                   |
| G2 ó 3                                                                | 18 (62,1%)   | 11 (37,9%)      | 5,8565 (2,2487-15,2523)  | <b>0,0003</b>     |
| <b>GT</b>                                                             |              |                 |                          |                   |
| Ausentes                                                              | 97 (96%)     | 4(4%)           |                          |                   |
| Presentes                                                             | 36 (65,5%)   | 19 (34,5%)      | 12,7986 (4,0766-40,1816) | <b>&lt;0,0001</b> |
| <b>Grado GT</b>                                                       |              |                 |                          |                   |
| <b>0</b>                                                              | 97 (96%)     | 4 (4%)          |                          |                   |
| <b>1</b>                                                              | 29 (87,9%)   | 4 (12,1%)       |                          |                   |
| <b>2</b>                                                              | 6 (46,2%)    | 7 (53,8%)       | --                       | <b>&lt;0,0001</b> |
| <b>3</b>                                                              | 1 (11,1%)    | 8 (88,9%)       |                          |                   |

|                                          |             |            |                           |                   |
|------------------------------------------|-------------|------------|---------------------------|-------------------|
| <b>Grado GT</b>                          |             |            |                           |                   |
| <b>0-1</b>                               | 126 (94%)   | 8 (6%)     |                           |                   |
| <b>2-3</b>                               | 7 (31,8%)   | 15 (68,2%) | 33,7500 (10,718-106,269)  | <b>&lt;0,0001</b> |
| <b>GTI</b>                               |             |            |                           |                   |
| Ausentes                                 | 126 (88,7%) | 16 (11,3%) |                           |                   |
| Presentes                                | 7(50%)      | 7 (50%)    | 7,8750 (2,4449-25,3655)   | <b>0,0005</b>     |
| <b>GPD</b>                               |             |            |                           |                   |
| -Ausentes                                | 116 (91,9%) | 8 (8,1%)   |                           |                   |
| -Presentes                               | 17 (53,1%)  | 15 (46,9%) | 12,7941 (4,7175- 34,6980) | <b>&lt;0,0001</b> |
| <b>Grado GPD</b>                         |             |            |                           |                   |
| <b>0</b>                                 | 116 (93,5%) | 8 (6,5%)   |                           |                   |
| <b>1</b>                                 | 13 (54,2%)  | 11 (45,8%) | --                        | <b>&lt;0,0001</b> |
| <b>2</b>                                 | 1 (50%)     | 1 (50%)    |                           |                   |
| <b>3</b>                                 | 3 (50%)     | 3 (50%)    |                           |                   |
| <b>Grado GPD</b>                         |             |            |                           |                   |
| <b>0-1</b>                               | 129 (87,2%) | 19 (12,8%) |                           |                   |
| <b>2-3</b>                               | 4 (50%)     | 4 (50%)    | 6,7895 (1,5654-29,4474)   | <b>0,0105</b>     |
| <b>Grado de diferenciación según GPD</b> |             |            |                           |                   |
| G1 GPD+                                  | 10 (66,7%)  | 5 (33,3%)  |                           | <b>0,0027</b>     |
| G1 GPD-                                  | 105(93,7%)  | 7 (6,2%)   | 0,0800 (0,0286-0,2234)    | Ref.              |
| G2 GPD+                                  | 7 (55,8%)   | 6(46,2%)   | 27,916 (4,845-160,837)    | <b>0,0002</b>     |
| G2 GPD-                                  | 10 (90,9%)  | 1 (9,1%)   | 3,7222 (0,3335-41,5432)   | 0,7171            |
| G3 GPD+                                  | 1 (20%)     | 4 (80%)    | 3,5000 (3,9789- 282,050)  | <b>0,0005</b>     |
| G3 GPD-                                  | 0 (0%)      | 0 (0%)     | --                        | --                |
| <b>Disrupción mm</b>                     |             |            |                           |                   |
| -Incompleta                              | 106 (87,6%) | 15 (12,4%) |                           |                   |
| -Completa                                | 17 (70,8%)  | 7 (31,2%)  | --                        | 0,0916            |
| -No valorable                            | 10 (90,9%)  | 1(9,1%)    |                           |                   |
| <b>Anchura del frente invasor</b>        |             |            |                           |                   |
| <4000 µm                                 | 105(87,5%)  | 15 (12,5%) |                           |                   |
| ≥4000 µm                                 | 6 (54,5%)   | 5 (45,5%)  |                           |                   |
| No valorable                             | 22 (88%)    | 3 (12%)    | 5,8796 (1,6259-21,2614)   | <b>0,0069</b>     |
| <b>Inflamación intratumoral</b>          |             |            |                           |                   |
| -Ausente                                 | 3 (100%)    | 0 (0%)     |                           |                   |
| -Leve                                    | 93 (82,3%)  | 20 (17,7%) |                           |                   |
| -Moderada                                | 26 (96,3%)  | 1 (3,7%)   | --                        | 0,2905            |
| -Intensa                                 | 11 (84,6%)  | 2 (15,4%)  |                           |                   |

|                                                            |             |            |                        |        |
|------------------------------------------------------------|-------------|------------|------------------------|--------|
| <b>Inflamación intratumoral</b>                            |             |            |                        |        |
| -Ausente o leve                                            | 96 (82,8%)  | 36 (17,2%) |                        |        |
| -Moderada/intensa                                          | 21 (87,5%)  | 3 (12,5%)  | 0,4042 (0,1132-1,4426) | 0,1629 |
| <b>Inflamación peritumoral</b>                             |             |            |                        |        |
| -Ausente                                                   | 1 (100%)    | 0 (0%)     |                        |        |
| -Leve                                                      | 52 (83,9%)  | 10 (16,1%) |                        |        |
| -Moderada                                                  | 56 (84,8%)  | 10 (15,2%) | --                     | 0,568  |
| -Intensa                                                   | 24 (88,9%)  | 3 (11,1%)  |                        |        |
| <b>Inflamación peritumoral</b>                             |             |            |                        |        |
| -Ausente o leve                                            | 53 (84,1%)  | 10 (15,9%) |                        |        |
| -Moderada/intensa                                          | 80 (86%)    | 13 (14%)   | 0,9811 (0,4098-2,3487) | 0,9659 |
| <b>Background adenoma</b>                                  |             |            |                        |        |
| -presente                                                  | 130 (85,5%) | 22 (14,5%) |                        |        |
| -ausente                                                   | 3 (75%)     | 1 (25%)    | --                     | 0,5590 |
| <b>*Niveles de Haggitt</b>                                 |             |            |                        |        |
| No aplicable                                               | 105 (84%)   | 20 (16%)   |                        |        |
| 1                                                          | 19 (95%)    | 1 (5%)     |                        |        |
| 2                                                          | 5 (83,3%)   | 1 (16,7%)  | --                     | 0,6160 |
| 3                                                          | 4 (80%)     | 1 (20%)    |                        |        |
| 4                                                          | 0 (0%)      | 0 (0%)     |                        |        |
| <b>**Niveles de Kikuhci/Kudo</b>                           |             |            |                        |        |
| No aplicable                                               | 88(88%)     | 12 (12%)   |                        |        |
| Sm1                                                        | 21 (84%)    | 4 (16%)    |                        |        |
| Sm2                                                        | 17 (77,3%)  | 5 (22,7%)  | Agrupando sm2 y sm3:   |        |
| Sm3                                                        | 7 (77,8%)   | 2 (22,2%)  | 0,8915 (0,6285-1,2646) | 0,5197 |
| <b>***Resección endoscópica macroscópicamente completa</b> |             |            |                        |        |
| -sí                                                        | 87 (85,3%)  | 15 (14,7%) |                        |        |
| -no                                                        | 5 (100%)    | 0 (0%)     | --                     | 0,6180 |
| -no aplicable                                              | 41 (83,7%)  | 8 (16,3%)  |                        |        |
| <b>***Margen libre</b>                                     |             |            |                        |        |
| ->1 mm                                                     | 48(92,3%)   | 4 (7,7%)   |                        |        |
| -≤1 mm                                                     | 35 (79,5%)  | 9 (20,5%)  |                        |        |
| -No valorable                                              | 9 (81,8%)   | 2 (18,2%)  | 1,0195 (0,8291-1,2536) | 0,8550 |
| -no aplicable                                              | 41 (83,7%)  | 8 (16,3%)  |                        |        |
| <b>***Margen libre</b>                                     |             |            |                        |        |
| -afecto (0 mm)                                             | 10 (71,4%)  | 4 (28,6%)  |                        |        |
| -libre (>0 mm)                                             | 73 (89%)    | 9 (11%)    |                        |        |
| -No valorable                                              | 9 (81,8%)   | 2 (18,2%)  | 1,0307 (0,8241-1,2891) | 0,7912 |
| -no aplicable                                              | 41 (83,7%)  | 8 (16,3%)  |                        |        |
| <b>***Tumor residual tras la resección endoscópica</b>     |             |            |                        |        |

|                          |            |            |                        |        |
|--------------------------|------------|------------|------------------------|--------|
| -no                      | 88 (83,8%) | 2(16,2%)   | --                     | 0,7941 |
| -sí                      | 17 (100%)  | 0 (0%)     |                        |        |
| -No aplicable            | 41 (83,7%) | 8 (16,3%)  |                        |        |
| ***Resección endoscópica |            |            |                        |        |
| -en bloque               | 68 (85%)   | 12 (15%)   | 1,0909 (0,3164-3,7618) | 0,8904 |
| -fragmentada             | 22 (81,5%) | 5 (18,5%)  |                        |        |
| -No aplicable            | 41 (83,7%) | 8 (16,3%)  |                        |        |
| ***Nº de fragmentos      |            |            |                        |        |
| -≤3                      | 83 (88,3%) | 11 (11,7%) | 2,4242 (0,6638-8,8535) | 0,1803 |
| ->3                      | 9 (69,2%)  | 4 (30,8%)  |                        |        |
| -No aplicable            | 41 (83,7%) | 8 (16,3%)  |                        |        |

--: no analizable por frecuencia inferior al % del total de la muestra en uno o más valores; \* aplicable solo a pólipos pediculados; \*\* variable solo aplicable en resecciones de espesor completo/quirúrgicas; \*\*\* variables solo aplicables en casos de resección endoscópica.

Las variables no incluibles debido a que incumplían el criterio de frecuencia mínima fueron: “morfología” (pediculada frente a no pediculada), “disrupción completa de la *muscularis mucosae*” y “presencia de background-adenoma”.

Algunas variables se recodificaron de forma que se cumpliera el criterio de frecuencia mínima para el análisis a criterio del clínico investigador: la localización de la lesión se dividió en “rectal” frente a “colónica”, el grado de diferenciación en “G1” frente a “G2-3”, las GT y los GPD en “presentes” y “ausentes”, y también en “grado menor a 2” y “superior o igual a 2”, el grado de inflamación intra y peritumoral se reclasificó en dos grupos (“leve o ausente” frente a “moderada o intensa”) y el número de fragmentos se agrupó en “menor o igual a tres fragmentos” frente a “más de tres fragmentos”. Al igual que en el apartado anterior, los tres grados de diferenciación convencional se estratificaron según la presencia o ausencia de GPD.

Las variables asociadas a resultado desfavorable de forma estadísticamente significativa en el estudio univariado fueron “edad más joven”, “localización rectal,” “invasión linfovascular”, “grado de diferenciación” clasificado en dos categorías (G1 frente a G2-3), “presencia de GTI”, “presencia de GT”, “presencia de GPD” (en el caso de estas dos últimas variables tanto categorizando en “presente” y “ausente” como en “grado 0 ó 1” frente a “superior a 1”) y “anchura del frente invasor”.



### 3.3.3 Comparación con el rendimiento diagnóstico del modelo obtenido con los criterios habituales

En el apartado **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, generalmente los propuestos por la JSCCR. En la

Tabla 188 se detallan los valores de los parámetros diagnósticos del modelo obtenido en el estudio de asociación con resultado desfavorable, los correspondientes a los criterios de la JSCCR y los observados en nuestra serie.

**Tabla 18.** Comparación de los parámetros diagnósticos entre los criterios de la JSCCR y el basado solo en invasión linfocelular y GT>1. En porcentajes.

|                 | S    | E    | VPP  | VPN  | FP   | FN  |
|-----------------|------|------|------|------|------|-----|
| Inv. lv+GT>1    | 78,2 | 87,9 | 52,9 | 95,9 | 47,1 | 4,1 |
| Criterios JSCCR | 95,6 | 34,6 | 20,2 | 97,9 | 79,8 | 2,1 |
| *Observado      | 73,3 | 55,9 | 21,5 | 92,8 | 78,5 | 7,2 |

\*Tomando prevalencia de "resultado desfavorable" del 14% en los 107 casos con resección local (en 51 casos seguida de cirugía complementaria y en 56 sin cirugía, pero con un seguimiento de al menos 2 años).

El modelo basado en la presencia de invasión linfocelular o de GT permitiría reducir en un 32,7% estadísticamente significativo las cirugías innecesarias (IC95%=22,23%-41,17%;  $p<0,0001$ ) incrementando un 2% estadísticamente no significativo la proporción de pacientes con enfermedad residual en los que no se realizaría cirugía complementaria (-2,25%-6,57%;  $p=0,30$ ).

Si la comparación se realizase con los valores predictivos observados en la realidad en nuestra serie, es decir, teniendo en cuenta la variabilidad de la práctica clínica diaria debida a la individualización de las decisiones, pero también a la falta de detección de factores de riesgo, la reducción en la proporción de cirugías innecesarias sería del 31,4% (23,59%-39,07%;  $p<0,0001$ ) y también se reduciría la de falsos negativos en un 3,1%, aunque de forma estadísticamente no significativa (-1,27%-5,27%;  $p=0,13$ ).

### 3.4 Estudio de concordancia

Para el estudio de concordancia en la valoración de las variables histológicas se seleccionaron 65 casos incluyendo 12 casos con metástasis ganglionares y 3 con metástasis a distancia.

Se analizaron las siguientes variables:

- Nivel de Haggitt
- Margen de resección
- Grado de diferenciación
- Invasión linfovascular
- Gemaciones tumorales peritumorales
- Gemaciones tumorales intratumorales
- Grupos de células tumorales pobremente diferenciados
- Profundidad de invasión tumoral
- Anchura del frente invasor
- Disrupción completa de la *muscularis mucosae*
- Presencia de *background adenoma*
- Infiltrado inflamatorio peritumoral
- Infiltrado inflamatorio intratumoral

La fragmentación impidió evaluar algunos casos en las variables “profundidad de invasión”, “disrupción de la *muscularis mucosae*” y “anchura del frente invasor”. El estado del margen de resección endoscópica solo se evaluó en los 37 casos tratados endoscópicamente. En las tablas, el “patólogo 1” es el patólogo especializado en patología tumoral digestiva y el “patólogo 2” el no subespecializado.

#### 3.4.1 Niveles de Haggitt

La tasa cruda de coincidencia fue 64/65 (95%), con un índice Kappa de 0,90 (concordancia muy buena). Sin embargo, la mayoría de las lesiones eran sésiles (60 para el patólogo especializado y 59 para el no especializado), en los cuales no son aplicables

los niveles de Haggitt (categorizado como “no aplicable” en la tabla). Solo hubo un caso discordante que fue clasificado como “no aplicable” (sésil) por el patólogo especializado y Haggitt 3 por el no especializado. En las 5 lesiones restantes, en las que ambos observadores coincidieron en clasificarlas como pediculadas, la concordancia en la clasificación de Haggitt fue absoluta.

**Tabla 19.** Concordancia en los niveles de Haggitt.

| Haggitt patólogo 2 | Haggitt patólogo 1 |             |             |             | Total      |
|--------------------|--------------------|-------------|-------------|-------------|------------|
|                    | No aplicable       | 1           | 2           | 3           |            |
| No aplicable       | 59                 | 0           | 0           | 0           | 59 (90,8%) |
| 1                  | 0                  | 2           | 0           | 0           | 2 (3,1%)   |
| 2                  | 0                  | 0           | 1           | 0           | 1 (1,5%)   |
| 3                  | 1                  | 0           | 0           | 2           | 3 (4,6%)   |
| Total              | 60<br>(92,3%)      | 2<br>(3,1%) | 1<br>(1,5%) | 2<br>(3,1%) | 65         |

|                              |                   |
|------------------------------|-------------------|
| Kappa ponderado <sup>a</sup> | 0,83019           |
| Error estándar               | 0,16239           |
| 95% CI                       | 0,51191 a 1,00000 |

<sup>a</sup> Ponderación cuadrática

### 3.4.2 Distancia del tumor al margen vertical de resección

Estudiado en los 37 casos resecados endoscópicamente. No se estudia en los resecados quirúrgicamente porque en las piezas quirúrgicas se incluyen por sistema el máximo margen posible, como mínimo el grosor completo de la pared intestinal.

### 3.4.2.1 Distinguiendo en 4 categorías (distancia al margen 0 mm, > 0 mm y ≤1 mm, >1 mm y ≤ 2 mm y >2 mm)

La tasa cruda de coincidencia fue 26/37 (70,2%)

El índice Kappa fue de prácticamente 0,81 (concordancia muy buena). Sin embargo, seis de las coincidencias se deben a los casos en los que la distancia al margen no era valorable por fragmentación, de forma que si se excluyen esos casos el grado de acuerdo desciende a 0,67 (concordancia buena).

**Tabla 20.** Concordancia en la distancia al margen en cuatro categorías.

| Margen libre patólogo 2 | Margen libre patólogo 1 |                  |                |              |                 | Total      |
|-------------------------|-------------------------|------------------|----------------|--------------|-----------------|------------|
|                         | 0 mm                    | >0 mm y<br>≤1 mm | 1 mm y<br>≤2mm | > 2 mm       | No<br>valorable |            |
| 0mm                     | 5                       | 7                | 0              | 0            | 0               | 12 (32,4%) |
| >0 mm y ≤1 mm           | 2                       | 8                | 0              | 0            | 0               | 10 (27,0%) |
| 1 mm y ≤2 mm            | 0                       | 1                | 3              | 1            | 0               | 5 (13,5%)  |
| >2 mm                   | 0                       | 0                | 0              | 4            | 0               | 4 (10,8%)  |
| No valorable            | 0                       | 0                | 0              | 0            | 6               | 6 (16,2%)  |
| Total                   | 7<br>(18,9%)            | 16<br>(43,2%)    | 3<br>(8,1%)    | 5<br>(13,5%) | 6<br>(16,2%)    | 37         |

|                              |                   |
|------------------------------|-------------------|
| Kappa ponderado <sup>a</sup> | 0,80775           |
| Error estándar               | 0,05581           |
| 95% CI                       | 0,69836 a 0,91713 |

<sup>a</sup> Ponderación lineal

**Tabla 21.** Distancia al margen excluyendo no valorables.

| Margen libre patólogo 1 |              |               |              |              |            |
|-------------------------|--------------|---------------|--------------|--------------|------------|
| Margen libre patólogo 2 | 0 mm         | >0 mm y ≤1 mm | 1 mm y ≤2 mm | >2 mm        | Total      |
| 0 mm                    | 5            | 7             | 0            | 0            | 12 (38,7%) |
| >0 mm y ≤1 mm           | 2            | 8             | 0            | 0            | 10 (32,3%) |
| 1 mm y ≤2 mm            | 0            | 1             | 3            | 1            | 5 (16,1%)  |
| >2 mm                   | 0            | 0             | 0            | 4            | 4 (12,9%)  |
| Total                   | 7<br>(22,6%) | 16<br>(51,6%) | 3<br>(9,7%)  | 5<br>(16,1%) | 31         |

|                              |                   |
|------------------------------|-------------------|
| Kappa ponderado <sup>a</sup> | 0,67306           |
| Error estándar               | 0,09303           |
| 95% CI                       | 0,49072 a 0,85539 |

<sup>a</sup> Ponderación lineal

Para aumentar la potencia estadística se agruparon las 4 categorías en las dos que se tienen en cuenta en la práctica clínica (margen afecto frente a margen libre). En primer lugar, se utilizó la definición habitual de margen afecto (distancia del tumor a la línea de resección  $\leq 1$  mm). En segundo lugar, se estudió definiendo como casos con margen afecto aquellos en los que se observase tumor en contacto con la superficie de corte, es decir, una distancia de 0 mm entre el tumor y la superficie de corte.

#### 3.4.2.2 Distancia inferior o igual a 1 mm frente a mayor de 1 mm

La tasa de coincidencia cruda fue muy elevada: 36/37 (97.3%), con una concordancia casi perfecta (Índice Kappa 0,95). Solo hubo discordancia en un caso considerado con margen afecto por el primero y libre por el segundo.

**Tabla 22.** Margen inferior o igual a 1 mm frente a mayor de 1mm.

| Margen libre patólogo 2 | Margen libre patólogo 1 |              |              |            |
|-------------------------|-------------------------|--------------|--------------|------------|
|                         | ≤1 mm                   | >1 mm        | No valorable | Total      |
| ≤1 mm                   | 22                      | 0            | 0            | 22 (59,5%) |
| >1 mm                   | 1                       | 8            | 0            | 9 (24,3%)  |
| No valorable            | 0                       | 0            | 6            | 6 (16,2%)  |
| Total                   | 23<br>(62,2%)           | 8<br>(21,6%) | 6<br>(16,2%) | 37         |

|                |                   |
|----------------|-------------------|
| Kappa          | 0,95099           |
| Standard error | 0,048473          |
| 95% CI         | 0,85599 a 1,00000 |

Excluyendo los casos no valorables, la concordancia se mantuvo prácticamente igual (Índice de Kappa 0,91).

#### 3.4.2.3 Distancia 0 mm frente a mayor de 0 mm (independientemente de la medida)

La tasa cruda de coincidencia fue 28/37 (75,1%), con índice Kappa 0,58 (concordancia moderada o aceptable). Excluyendo los casos no valorables, el grado de concordancia fue solo discreto (índice Kappa 0,33).

**Tabla 23.** Distancia 0mm frente a superior a 0 mm.

|                          | >0 mm vs 0 mm patólogo 1 |              |              |            |
|--------------------------|--------------------------|--------------|--------------|------------|
| >0 mm vs 0 mm patólogo 2 | >0 mm                    | 0 mm         | no valorable | Total      |
| >0 mm                    | 17                       | 2            | 0            | 19 (51,4%) |
| 0 mm                     | 7                        | 5            | 0            | 12 (32,4%) |
| no valorable             | 0                        | 0            | 6            | 6 (16,2%)  |
| Total                    | 24<br>(64,9%)            | 7<br>(18,9%) | 6<br>(16,2%) | 37         |

|                |                   |
|----------------|-------------------|
| Kappa          | 0,58008           |
| Error estándar | 0,12284           |
| 95% CI         | 0,33930 a 0,82085 |

La diferencia en el grado de concordancia según la forma de agruparlos se debe a que la mayor parte de las discordancias ocurrían en los casos con margen entre 0 y 1 mm, de forma que, si se incluyen en una misma categoría los casos con una distancia al margen de 0 mm y los casos con un margen libre mayor de 0 mm, pero menor o igual a 1 mm desaparecen prácticamente todas las discordancias.

### 3.4.3 Grado de diferenciación

Utilizando tres categorías (G1, G2 y G3) la tasa cruda de coincidencia fue 43/65 (66.2%), con un grado de concordancia moderado (índice Kappa 0,53).

**Tabla 24.** Grado de diferenciación en tres categorías.

| Grado de diferenciación patólogo 1 |               |               |             |            |
|------------------------------------|---------------|---------------|-------------|------------|
| Grado de diferenciación patólogo 2 | 1             | 2             | 3           | Total      |
| 1                                  | 38            | 8             | 0           | 46 (70,8%) |
| 2                                  | 11            | 3             | 1           | 15 (23,1%) |
| 3                                  | 0             | 1             | 3           | 4 (6,2%)   |
| Total                              | 49<br>(75,4%) | 12<br>(18,5%) | 4<br>(6,2%) | 65         |

|                              |                   |
|------------------------------|-------------------|
| Kappa ponderado <sup>a</sup> | 0,53173           |
| Error estándar               | 0,12649           |
| 95% CI                       | 0,28382 a 0,77964 |

<sup>a</sup> ponderación cuadrática

Agrupando G1 y G2 en la misma categoría, como se recomienda en las guías clínicas y suele hacerse para la toma de decisiones en la práctica diaria, la tasa de coincidencia cruda fue de 62/65 (95.4%) con un índice de Kappa 0,73 (concordancia buena).

**Tabla 25.** Grado de diferenciación 2 categorías.

| Grado agrupado patólogo 1 |               |             |            |
|---------------------------|---------------|-------------|------------|
| Grado agrupado patólogo 2 | 1-2           | 3           | Total      |
| 1-2                       | 60            | 1           | 61 (93,8%) |
| 3                         | 1             | 3           | 4 (6,2%)   |
| Total                     | 61<br>(93,8%) | 4<br>(6,2%) | 65         |

|                |                   |
|----------------|-------------------|
| Kappa          | 0,73361           |
| Error estándar | 0,18015           |
| 95% CI         | 0,38051 a 1,00000 |

### 3.4.4 Invasión linfovascular

La tasa cruda de coincidencia fue 49/65 (76,9%), con un grado de concordancia pobre (índice de kappa 0,13).

**Tabla 26.** Invasión linfovascular.

| invasión linfovascular patólogo 2 | Invasión linfovascular patólogo 1 |               |            |
|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------|------------|
|                                   | ausente                           | presente      | Total      |
| ausente                           | 47                                | 15            | 62 (95,4%) |
| presente                          | 1                                 | 2             | 3 (4,6%)   |
| Total                             | 48<br>(73,8%)                     | 17<br>(26,2%) | 65         |

|                |                     |
|----------------|---------------------|
| Kappa          | 0,13189             |
| Error estándar | 0,10686             |
| 95% CI         | -0,077552 a 0,34133 |

La discordancia se debe a un menor número bajo de casos con invasión linfovascular identificados por el segundo observador con respecto al primero (17 frente a 3). Además, de los 3 casos con invasión linfovascular observada por el segundo observador en uno de ellos no coincidió con el primero.

### 3.4.5 Gemaciones tumorales peritumorales (presencia o ausencia)

La tasa cruda de coincidencia fue 51/65 (78,5%), con un índice Kappa 0,55 (concordancia moderada).

**Tabla 27.** Gemaciones tumorales peritumorales (presentes o ausentes).

| GT patólogo 2 | GT patólogo 1 |               |            |
|---------------|---------------|---------------|------------|
|               | ausente       | presente      | Total      |
| ausente       | 33            | 11            | 44 (67,7%) |
| presente      | 3             | 18            | 21 (32,3%) |
| Total         | 36<br>(55,4%) | 29<br>(44,6%) | 65         |

|                |                    |
|----------------|--------------------|
| Kappa          | 0,55217            |
| Error estándar | 0,10213            |
| 95% CI         | 0,35199 to 0,75234 |

### 3.4.6 Grados de gemaciones tumorales peritumorales

La tasa cruda de coincidencia fue de 41/65 (63%), con un grado de concordancia moderado (0,46).

**Tabla 28.** Gradación de GT peritumorales.

| Grado GT patólogo 2 | Grado GT patólogo 1 |               |              |             |            |
|---------------------|---------------------|---------------|--------------|-------------|------------|
|                     | 0                   | 1             | 2            | 3           | Total      |
| 0                   | 33                  | 8             | 3            | 0           | 44 (67,7%) |
| 1                   | 3                   | 6             | 4            | 2           | 15 (23,1%) |
| 2                   | 0                   | 1             | 0            | 2           | 3 (4,6%)   |
| 3                   | 0                   | 1             | 0            | 2           | 3 (4,6%)   |
| Total               | 36<br>(55,4%)       | 16<br>(24,6%) | 7<br>(10,8%) | 6<br>(9,2%) | 65         |

|                    |                    |
|--------------------|--------------------|
| Kappa <sup>a</sup> | 0,46721            |
| Error estándar     | 0,08471            |
| 95% CI             | 0,30118 to 0,63324 |

<sup>a</sup> Ponderación lineal

Estableciendo dos categorías en la gradación (grado 1 frente a grado 2 o superior, que es la categorización empleada en la práctica clínica en la toma de decisiones), la tasa cruda fue del 83%, con un grado de acuerdo discreto (índice Kappa 0,36)

**Tabla 29.** Grado de gemaciones tumorales agrupando en bajo grado (0 ó 1) frente a intermedio o alto grado (2 ó superior).

| Grado GT agrupado patólogo 2 | Grado GT agrupado patólogo 1 |               |            |
|------------------------------|------------------------------|---------------|------------|
|                              | 0-1                          | ≥2            | Total      |
| 0-1                          | 50                           | 9             | 59 (90,8%) |
| ≥2                           | 2                            | 4             | 6 (9,2%)   |
| Total                        | 52<br>(80,0%)                | 13<br>(20,0%) | 65         |

|                |                    |
|----------------|--------------------|
| Kappa          | 0,33735            |
| Error estándar | 0,14887            |
| 95% CI         | 0,045557 a 0,62914 |

#### 3.4.7 Gemaciones tumorales intratumorales (presencia o ausencia)

La tasa cruda de coincidencias fue 58/65 (89,2%), con una concordancia moderada (índice Kappa 0,52).

**Tabla 30.** GTI (Presentes o ausentes).

| GTI patólogo 2 | GTI patólogo 1 |               |            |
|----------------|----------------|---------------|------------|
|                | ausentes       | presentes     | Total      |
| ausentes       | 53             | 5             | 58 (89,2%) |
| presentes      | 2              | 5             | 7 (10,8%)  |
| Total          | 55<br>(84,6%)  | 10<br>(15,4%) | 65         |

|                |                   |
|----------------|-------------------|
| Kappa          | 0,52850           |
| Error estándar | 0,15508           |
| 95% CI         | 0,22453 a 0,83246 |

### 3.4.8 Gradación de las gemaciones tumorales intratumorales

Aunque la tasa cruda de coincidencia es elevada 60/65 (92,3%), el grado de concordancia es muy bajo (0,20), ya que todos los acuerdos suceden en el grado 1.

**Tabla 31.** Grado GTI.

| Grado GTI patólogo 2 | Grado GTI patólogo 1 |             |             |            |
|----------------------|----------------------|-------------|-------------|------------|
|                      | 1                    | 2           | 3           | Total      |
| 1                    | 60                   | 2           | 2           | 64 (98,5%) |
| 2                    | 0                    | 0           | 0           | 0 (0,0%)   |
| 3                    | 0                    | 1           | 0           | 1 (1,5%)   |
| Total                | 60<br>(92,3%)        | 3<br>(4,6%) | 2<br>(3,1%) | 65         |

|                    |                    |
|--------------------|--------------------|
| Kappa <sup>a</sup> | 0,20315            |
| Error estándar     | 0,15874            |
| 95% CI             | -0,10797 a 0,51428 |

<sup>a</sup> Ponderación lineal

Agrupando las categorías grados 2 y 3 en una sola categoría (GTI igual superior a 2) de forma análoga a las GT peritumorales, la tasa cruda de coincidencias aumentó en una coincidencia: 61/65 (93,8%) y la concordancia mejoró discretamente (índice Kappa 0,31).

**Tabla 32.** Grado GTI agrupado (grado 1 frente a grado 2 o superior).

| Grado GTI agrupado patólogo 2 | Grado GTI agrupado patólogo 1 |             |            |
|-------------------------------|-------------------------------|-------------|------------|
|                               | 1                             | ≥2          | Total      |
| 1                             | 60                            | 4           | 64 (98,5%) |
| ≥2                            | 0                             | 1           | 1 (1,5%)   |
| Total                         | 60<br>(92,3%)                 | 5<br>(7,7%) | 65         |

|                |                    |
|----------------|--------------------|
| Kappa          | 0,31579            |
| Error estándar | 0,24169            |
| 95% CI         | -0,15793 a 0,78951 |

#### 3.4.9 Grupos de células tumorales pobremente diferenciados (presencia o ausencia, sin gradación)

La tasa cruda de coincidencia fue de 47/65 (72,3%), con un grado de concordancia moderado (índice Kappa 0,40).

**Tabla 33.** GPD.

| GPD patólogo 2 | GPD patólogo 1 |               |            |
|----------------|----------------|---------------|------------|
|                | ausente        | presente      | Total      |
| ausente        | 32             | 9             | 41 (63,1%) |
| presente       | 9              | 15            | 24 (36,9%) |
| Total          | 41<br>(63,1%)  | 24<br>(36,9%) | 65         |

|                |                    |
|----------------|--------------------|
| Kappa          | 0,40549            |
| Error estándar | 0,11715            |
| 95% CI         | 0,17588 to 0,63510 |

### 3.4.10 Grado de grupos de células tumorales pobremente diferenciados (GPD)

La tasa cruda de coincidencia fue de 43/65 (66,1%), con una concordancia moderada (índice Kappa 0,50).

**Tabla 34.** Grado de GPD.

| Grado GPD patólogo 2 | Grado GPD patólogo 1 |           |         |          |            |
|----------------------|----------------------|-----------|---------|----------|------------|
|                      | 0                    | 1         | 2       | 3        | Total      |
| 0                    | 32                   | 9         | 0       | 0        | 41(63,1%)  |
| 1                    | 9                    | 8         | 1       | 2        | 20 (30,8%) |
| 2                    | 0                    | 0         | 0       | 1        | 1 (1,5%)   |
| 3                    | 0                    | 0         | 0       | 3        | 3 (4,6%)   |
| Total                | 41(63,1%)            | 17(89,2%) | 1(1,5%) | 6 (9,2%) | 65         |

|                    |                    |
|--------------------|--------------------|
| Kappa <sup>a</sup> | 0,50882            |
| Error estándar     | 0,10388            |
| 95% CI             | 0,30522 to 0,71242 |

<sup>a</sup> Ponderación lineal

Agrupando en solo dos categorías (grado 0 ó 1 frente a grado 2 o superior), de forma análoga a lo realizado con las GT, la tasa cruda de coincidencia fue de 62/65 (95,3%), con un buen grado de acuerdo (índice kappa 0,70).

**Tabla 35.** Grado de GPD agrupando en grado 0 ó 1 frente a grado 2 o superior.

| Grado GPD agrupado patólogo 2 | Grado GPD agrupado patólogo 1 |              |            |
|-------------------------------|-------------------------------|--------------|------------|
|                               | 0-1                           | ≥2           | Total      |
| 0-1                           | 58                            | 3            | 61 (93,8%) |
| ≥2                            | 0                             | 4            | 4 (6,2%)   |
| Total                         | 58<br>(89,2%)                 | 7<br>(10,8%) | 65         |

|                |                   |
|----------------|-------------------|
| Kappa          | 0,70410           |
| Error estándar | 0,15938           |
| 95% CI         | 0,39171 a 1,00000 |

#### 3.4.11 Profundidad de invasión desde la *muscularis mucosae*

Se agruparon los casos en las dos categorías clínicamente relevantes (invasión superficial, definida como profundidad de invasión en la submucosa <1000 µm para lesiones no pediculadas y <3000 µm en pediculadas, e invasión profunda definida como profundidad de invasión ≥1000 µm y ≥3000 µm en las lesiones no pediculadas y pediculadas, respectivamente).

La tasa cruda de coincidencia fue 49/65 (75,3%) y el grado de concordancia moderado (índice Kappa 0,43).

**Tabla 36.** Profundidad de invasión en la submucosa.

| Profundidad de invasión patólogo 2                                                    | Profundidad de invasión patólogo 1                                        |                                                                                       |              |               |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------|
|                                                                                       | <1000 $\mu\text{m}$ (no pediculados)<br><3000 $\mu\text{m}$ (pediculados) | $\geq 1000$ $\mu\text{m}$ (no pediculados)<br>$\geq 3000$ $\mu\text{m}$ (pediculados) | No valorable | Total         |
| <1000 $\mu\text{m}$ (no pediculados)<br><3000 $\mu\text{m}$ (pediculados)             | 6                                                                         | 6                                                                                     | 0            | 12<br>(18,5%) |
| $\geq 1000$ $\mu\text{m}$ (no pediculados)<br>$\geq 3000$ $\mu\text{m}$ (pediculados) | 6                                                                         | 40                                                                                    | 2            | 48<br>(73,8%) |
| No valorable                                                                          | 2                                                                         | 0                                                                                     | 3            | 5 (7,7%)      |
| Total                                                                                 | 14<br>(21,5%)                                                             | 46<br>(70,8%)                                                                         | 5<br>(7,7%)  | 65            |

|                |                   |
|----------------|-------------------|
| Kappa          | 0,42982           |
| Error estándar | 0,11464           |
| 95% CI         | 0,20514 a 0,65451 |

### 3.4.12 Disrupción completa de la *muscularis mucosae* (presente o ausente)

La tasa cruda de coincidencia fue 41/65 (63%), con un grado de concordancia bajo (índice Kappa 0,21).

**Tabla 37.** Disrupción de la *muscularis mucosae*.

| Disrupción completa<br>de la <i>muscularis mucosae</i> patólogo 2 | Disrupción completa de la <i>muscularis mucosae</i> patólogo 1 |               |                 |            |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------|-----------------|------------|
|                                                                   | ausente                                                        | presente      | No<br>valorable | Total      |
| ausente                                                           | 32                                                             | 12            | 2               | 46 (70,8%) |
| presente                                                          | 8                                                              | 7             | 0               | 15 (23,1%) |
| No valorable                                                      | 2                                                              | 0             | 2               | 4 (6,2%)   |
| Total                                                             | 42<br>(64,6%)                                                  | 19<br>(29,2%) | 4<br>(6,2%)     | 65         |

|                |                     |
|----------------|---------------------|
| Kappa          | 0,21687             |
| Error estándar | 0,12021             |
| 95% CI         | -0,018741 a 0,45248 |

### 3.4.13 Anchura del frente invasor

La tasa cruda de coincidencia fue 35/65 (56,9%), con un grado de concordancia bajo (índice Kappa 0,23).

**Tabla 38.** Anchura del frente invasor.

| Anchura del frente invasor patólogo 2 | Anchura del frente invasor patólogo 1 |                     |                 |            |
|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------|-----------------|------------|
|                                       | <4000 $\mu$ m                         | $\geq$ 4000 $\mu$ m | No<br>valorable | Total      |
| <4000 $\mu$ m                         | 4                                     | 5                   | 0               | 9 (13,8%)  |
| $\geq$ 4000 $\mu$ m                   | 1                                     | 26                  | 1               | 28 (43,1%) |
| No valorable                          | 2                                     | 21                  | 5               | 28 (43,1%) |
| Total                                 | 7<br>(10,8%)                          | 52<br>(80,0%)       | 6<br>(9,2%)     | 65         |

|                |                    |
|----------------|--------------------|
| Kappa          | 0,23168            |
| Error estándar | 0,080393           |
| 95% CI         | 0,074108 a 0,38925 |

### 3.4.14 Presencia de adenoma residual (*background adenoma*)

Coinciden en 61/65 (93,8%), pero el grado de concordancia es nulo (índice Kappa -0,03).

La tasa cruda de coincidencia es alta debido a que la inmensa mayoría de las lesiones conservan la base de adenoma. Sin embargo, a pesar de que ambos observadores ven dos casos sin adenoma de fondo, no coinciden en ninguno.

**Tabla 39.** *Background adenoma.*

|                                      | <i>Background adenoma patólogo 1</i> |               |            |
|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------|------------|
|                                      | ausente                              | presente      | Total      |
| <i>Background adenoma patólogo 2</i> |                                      |               |            |
| ausente                              | 0                                    | 2             | 2 (3,1%)   |
| presente                             | 2                                    | 61            | 63 (96,9%) |
| Total                                | 2<br>(3,1%)                          | 63<br>(96,9%) | 65         |

|                |                         |
|----------------|-------------------------|
| Kappa          | -0,031746               |
| Error estándar | 0,015865                |
| 95% CI         | -0,062841 a -0,00065060 |

### 3.4.15 Inflamación intratumoral

La tasa cruda de coincidencia fue 4/65 (6,2%), con un grado de concordancia nulo.

**Tabla 40.** Inflamación intratumoral (4 categorías).

| Inflamación intratumoral patólogo 2 | Inflamación intratumoral patólogo 1 |               |               |             | Total      |
|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------|---------------|-------------|------------|
|                                     | Ausente                             | 1             | 2             | 3           |            |
| Ausente                             | 0                                   | 40            | 12            | 3           | 55 (84,6%) |
| 1                                   | 0                                   | 4             | 3             | 3           | 10 (15,4%) |
| 2                                   | 0                                   | 0             | 0             | 0           | 0 (0,0%)   |
| 3                                   | 0                                   | 0             | 0             | 0           | 0 (0,0%)   |
| Total                               | 0<br>(0,0%)                         | 44<br>(67,7%) | 15<br>(23,1%) | 6<br>(9,2%) | 65         |

|                    |                                        |
|--------------------|----------------------------------------|
| Kappa <sup>a</sup> | 0,00000                                |
| Error estándar     | 3,10792E-9                             |
| 95% CI             | -6,091514283912E-9 a 6,091514283912E-9 |

<sup>a</sup> Ponderación lineal

Agrupando en dos categorías (inflamación intratumoral ausente o leve, frente a moderada o intensa) la concordancia también fue nula.

#### 3.4.16 Inflamación peritumoral

La tasa cruda de coincidencia fue 37/65 (56,9%), con un grado de concordancia débil (Kappa 0,294)

**Tabla 41.** Inflamación peritumoral (4 categorías).

| Inflamación peritumoral patólogo 2 | Inflamación peritumoral patólogo 1 |               |               |               | Total      |
|------------------------------------|------------------------------------|---------------|---------------|---------------|------------|
|                                    | Ausente                            | 1             | 2             | 3             |            |
| Ausente                            | 0                                  | 0             | 1             | 1             | 2 (3,1%)   |
| 1                                  | 0                                  | 21            | 15            | 2             | 38 (58,5%) |
| 2                                  | 0                                  | 2             | 11            | 6             | 19 (29,2%) |
| 3                                  | 0                                  | 1             | 0             | 5             | 6 (9,2%)   |
| Total                              | 0<br>(0,0%)                        | 24<br>(36,9%) | 27<br>(41,5%) | 14<br>(21,5%) | 65         |

|                    |                    |
|--------------------|--------------------|
| Kappa <sup>a</sup> | 0,36893            |
| Error estándar     | 0,08898            |
| 95% CI             | 0,19454 to 0,54333 |

<sup>a</sup> Ponderación lineal

Agrupando en dos categorías de forma análoga a lo realizado con la inflamación intratumoral, el grado de concordancia también fue discreto (índice Kappa 0,36).

### 3.4.17 Capacidad diagnóstica de las variables histológicas según el patólogo (especializado frente a no especializado)

En la tabla 40 figuran los parámetros diagnósticos correspondientes a las variables más empleadas en la práctica clínica y/o que hubiesen resultado significativas en el estudio de asociación en la muestra seleccionada. Se empleó como resultado de referencia la presencia de metástasis ganglionares (12 casos) y/o recidiva de adenocarcinoma (3 con metástasis a distancia; no hubo recidivas locales de adenocarcinoma en los casos seleccionados). Se muestran los resultados obtenidos por cada patólogo.

**Tabla 42.** Parámetros diagnósticos para cada variable según cada observador.

|                                | S              | E           | VPP           | VPN           | OR (IC 95%)                |
|--------------------------------|----------------|-------------|---------------|---------------|----------------------------|
| <b>Alto grado histológico</b>  |                |             |               |               |                            |
| Observador 1                   | 3/15 (20%)     | 49/50 (98%) | 3/4 (75%)     | 49/61 (80,3%) | <b>12,25 (1,17-128,39)</b> |
| Observador 2                   | 3/15 (20%)     | 49/50 (98%) | 3/4 (75%)     | 49/61 (80,3%) | <b>12,25 (1,17-128,39)</b> |
| <b>GT presentes</b>            |                |             |               |               |                            |
| Observador 1                   | 11/15 (73,3%)  | 32/50 (64%) | 11/29 (37,9%) | 32/36 (88,9%) | <b>4,89 (1,35-17,61)</b>   |
| Observador 2                   | 9/15 (60%)     | 38/50 (76%) | 9/21 (42,9%)  | 38/44 (86,4%) | <b>4,75 (1,40-16,08)</b>   |
| <b>GT grado&gt;1</b>           |                |             |               |               |                            |
| Observador 1                   | 9/15 (60%)     | 46/52 (92%) | 9/13 (69,2%)  | 46/52 (88,5%) | <b>17,25 (4,03 -73,75)</b> |
| Observador 2                   | 4/15 (26,7%)   | 48/50 (96%) | 4/6 (66,7%)   | 48/59 (81,4%) | <b>8,72 (1,41-53,83)</b>   |
| <b>GPD presentes</b>           |                |             |               |               |                            |
| Observador 1                   | 10/15 (66,67%) | 36/50 (72%) | 10/24 (41,7%) | 36/41 (87,8%) | <b>5,14 (1,49-17,74)</b>   |
| Observador 2                   | 7/15 (46,7%)   | 33/50 (66%) | 7/24 (29,2%)  | 33/41 (80,5%) | 1,69 (0,53-5,47)           |
| <b>GPD grado&gt;1</b>          |                |             |               |               |                            |
| Observador 1                   | 4/15 (26,7%)   | 47/50 (94%) | 4/7 (57,1%)   | 47/58 (81%)   | <b>5,69 (1,11-29,21)</b>   |
| Observador 2                   | 2/15 (13,3%)   | 48/51 (96%) | 2/4 (50%)     | 48/61 (78,7%) | 3,69 (0,47-28,78)          |
| <b>Invasión linfovascular</b>  |                |             |               |               |                            |
| Observador 1                   | 10/15 (66,7%)  | 43/50 (86%) | 10/17 (58,8%) | 43/48 (89,6%) | <b>12,28 (3,22-46,83)</b>  |
| Observador 2                   | 2/15 (13,3%)   | 49/50 (98%) | 2/3 (66,7%)   | 49/62 (79%)   | 7,53 (0,63- 89,76)         |
| <b>Profundidad &gt;1000 µm</b> |                |             |               |               |                            |
| Observador 1                   | 11/15 (73,3%)  | 13/50 (26%) | 11/46 (26,9%) | 13/14 (92,9%) | 4,08 (0,47-34,86)          |
| Observador 2                   | 11/15 (73%)    | 11/50 (22%) | 11/48 (22,9%) | 11/12 (91,7%) | 3,27 (0,37-28,21)          |
| <b>Anchura &gt;1000 µm</b>     |                |             |               |               |                            |
| Observador 1                   | 3/15 (20%)     | 43/50 (86%) | 3/6 (50%)     | 43/52 (82,7%) | 1,33 (0,14-11,93)          |
| Observador 2                   | 8/15 (53,3%)   | 24/50 (48%) | 8/28 (28,6%)  | 24/28 (85,7%) | 0,800 (0,16-4,00)          |

Las asociaciones estadísticamente significativas están resaltadas en negrita.

De forma global, el patólogo especializado obtuvo mejores cifras en los parámetros diagnósticos para cada variable excepto en el grado histológico (G1-2 frente a G3), en el que no hubo diferencias. Ninguno de los observadores encontró asociación significativa entre las variables cuantitativas (profundidad y anchura del frente invasor) y metástasis ganglionares o a distancia. En la evaluación de la invasión linfovascular, el patólogo no subespecializado observó un número de casos muy inferior al identificado por el patólogo especializado, de forma que en su caso no se halló asociación estadísticamente significativa con metástasis ganglionares o a distancia o recidiva. Aunque la diferencia en el número de casos con GPD identificados no fue tan elevada, la asociación con GPD tampoco fue significativa según las observaciones del patólogo no subespecializado.

### 3.5 Estudio de seguridad /acontecimientos adversos

#### 3.5.1 Acontecimientos adversos endoscópicos

Se produjeron 6 complicaciones relacionadas con la endoscopia en 6 pacientes de los 110 tratados endoscópicamente (5,4%). La más grave fue una perforación (0,9%) no causada por la resección de la lesión, sino por las maniobras de avance del endoscopio, que precisó resección quirúrgica (sigmoidectomía) con colostomía temporal. Se produjo también un síndrome postpolipectomía (0,9%) que precisó ingreso y antibioterapia y un episodio de dolor abdominal intenso (0,9%) con signos de irritación diafragmática, resuelto sin intervención tras 48 horas de observación, atribuido bien a un posible hemoperitoneo autolimitado, o bien a irritación peritoneal causada por inyección intraperitoneal inadvertida del tatuaje empleado para marcar la localización en una lesión situada en el ángulo esplénico, puesto que la TAC urgente detectó una escasa cantidad de líquido libre denso en los alrededores del ángulo esplénico sin un descenso significativo en la concentración de hemoglobina. Las otras tres complicaciones (2,7%) fueron hemorragias diferidas en la escara de resección del tumor: una de ellas se controló con métodos endoscópicos (hemostasia mecánica mediante clips), una precisó embolización arterial y transfusión de hematíes, y la tercera se autolimitó sin necesidad de ningún tratamiento específico. Los casos de perforación y síndrome postpolipectomía precisaron ingreso hospitalario (7 días y 24 horas, respectivamente). En los casos de

sangrado diferido que precisaron embolización y hemostasia endoscópica se indicó ingreso en observación durante 72 horas. En el tercer paciente con sangrado diferido, se realizó la colonoscopia, pero no precisó ninguna actuación terapéutica y no ingresó en el hospital. El caso de dolor abdominal fue tratado con analgesia y se resolvió sin ninguna otra intervención durante su estancia en observación durante dos días. Además de las complicaciones, se produjeron dos sangrados inmediatos durante la resección endoscópica, ambos controlados en el momento mediante la colocación de clips hemostáticos y sin necesidad de ingreso hospitalario ni ninguna otra actuación, por lo que se clasificaron como incidencias.

**Tabla 43.** Complicaciones endoscópicas.

|                 | Perforación    | Hemorragia diferida               |            |                   | Síndrome postpolipectomía | Dolor abdominal |              |
|-----------------|----------------|-----------------------------------|------------|-------------------|---------------------------|-----------------|--------------|
| Nº de casos     | 1              | 3                                 |            |                   | 1                         | 1               |              |
| Tratamiento     | Sigmoidectomía | 1<br>embolización<br>+transfusión | 1<br>clips | 1<br>autolimitado | Antibióticos              | analgesia       |              |
| Estancia (días) | 7              | 3                                 | 3          | 0                 | 1                         | 2               | Media<br>2,6 |

### 3.5.2 Acontecimientos adversos quirúrgicos

En 107 pacientes se efectuaron 109 intervenciones quirúrgicas (dos pacientes fueron intervenidos en primer lugar mediante una resección transanal y posteriormente precisaron una resección locorregional). Se produjeron 28 complicaciones en 17 de las 109 intervenciones quirúrgicas realizadas (49 resecciones locorregionales primarias, 51 complementarias, 7 resecciones quirúrgicas locales transanales primarias y otras 2 resecciones transanales complementarias a una resección endoscópica previa), lo que supone un 15,5% de intervenciones con al menos una complicación del total de intervenciones y un 25,6% de complicaciones del total de cirugías (o una ratio de 0,25 complicaciones por cada cirugía). En 5 intervenciones se produjo más de una

complicación: una paciente sufrió 5 (la más grave un hemoperitoneo que precisó reintervención, seguida de una hemorragia intraluminal que requirió transfusión, un absceso tratado con antibioterapia, una infección de la herida quirúrgica y una infección urinaria), un paciente sufrió 3 (una sepsis secundaria a un absceso que necesitó drenaje quirúrgico e ingreso en la unidad de cuidados críticos, seguida de una neumonía y finalmente de un TEP) y dos pacientes sufrieron 2 complicaciones: en uno de ellos se produjo una dehiscencia de suturas sin cuadro séptico asociado, pero que obligó a reintervenirle y una infección urinaria; en el otro se produjo 1 seroma y 1 sangrado intraluminal que requirió transfusión, pero se autolimitó. La mayor parte de las complicaciones se consideraron leves-moderadas (6 grado I y 13 grado II, en la clasificación de Clavien-Dindo). No aconteció ninguna muerte directamente derivada de una complicación quirúrgica (grado V), pero hubo 9 complicaciones (es decir, un 7,3%) consideradas graves (grados III-IV): un caso de sepsis secundaria a un absceso adyacente a la anastomosis colorrectal, a su vez causado por una insuficiencia en la anastomosis originada en una estenosis adenomatosa con volvulación que obligó a desmontar la anastomosis y precisó ingreso en la Unidad de Cuidados Críticos (grado IVa), un caso de isquemia aguda mesentérica intraoperatoria que requirió una gran resección intestinal que a su vez condicionó un síndrome de intestino corto con necesidad de nutrición parenteral permanente (grado IVa-d), un absceso perianastomótico que precisó tratamiento quirúrgico, pero sin ninguna insuficiencia orgánica asociada (IVa), un hemoperitoneo que precisó reintervención quirúrgica (IIIb), una obstrucción intestinal que también precisó reintervención (IIIb), un absceso adyacente a la anastomosis colorrectal, a su vez causado por una insuficiencia en la anastomosis originada en una estenosis adenomatosa con volvulación que obligó a desmontar la anastomosis, similar al descrito más arriba, pero sin necesidad de ingreso en la Unidad de Cuidados Críticos (grado IIIb), y cuatro estenosis de la anastomosis colorrectal que necesitaron varias sesiones de dilatación por Radiología Intervencionista (IIIa).

**Tabla 44.** Complicaciones quirúrgicas.

| Grado | Complicación (número)                                                                                                                    |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I     | Dehiscencia de la herida (1)<br>Infección de la herida (2)<br>Seroma (2)<br>Hemorragia digestiva baja sin repercusión significativa (1)  |
| II    | Íleo prolongado (4)<br>Infección urinaria (4)<br>Hemorragia digestiva (2)<br>Tromboembolismo pulmonar (1)<br>Neumonía (1)<br>Absceso (1) |
| IIIa  | Estenosis de la anastomosis colorrectal tratada con dilatación (4)                                                                       |
| IIIb  | Hemoperitoneo (1)<br>Obstrucción (1)<br>Absceso/Dehiscencia anastomótica (1)                                                             |
| IVa   | Absceso/Dehiscencia anastomótica con sepsis que precisó UCI (1)<br>Isquemia mesentérica con síndrome de intestino corto (1) * IVa-d      |
| IVb   | 0                                                                                                                                        |
| V     | Fallecimiento debido a complicación (0)                                                                                                  |

**Tabla 45.** Complicaciones según el abordaje quirúrgico.

| Complicaciones         | LAPAROSCOPIA<br>N=76 | LAPAROTOMIA<br>N=24 | TRANSANAL<br>N=9 | TOTAL<br>N=9 |
|------------------------|----------------------|---------------------|------------------|--------------|
| NO                     | 66<br>86,8%          | 17<br>70,8%         | 9<br>100,0%      | 92 (84,4%)   |
| SI                     | 10<br>13,2%          | 7<br>29,2%          | 0<br>0,0%        | 17 (15,6%)   |
| Nivel de significación | p= 0,0684            |                     |                  |              |

Se produjeron más complicaciones en los casos con abordaje laparotómico, si bien no se observaron diferencias estadísticamente significativas con el resto de los abordajes. La estancia media en los casos sin complicaciones fue de 6,9 días, significativamente inferior ( $p<,0001$ ) a la de los casos con complicaciones (14,2 días).

Además de las complicaciones intraoperatorias o postoperatorias inmediatas se produjeron secuelas en 14 de los 107 pacientes (13%): 10 eventraciones en la cicatriz quirúrgica (dos de ellas en pacientes que ya habían sufrido alguna complicación) que suponen un 10% de los 100 pacientes con una cirugía abdominal (se excluyen los 7 pacientes con resección quirúrgica transanal), dos casos de diarrea crónica con interferencia en las actividades diarias, un caso de dolor crónico en la cicatriz de la herida y otro de disfunción eréctil tras una resección anterior baja del recto. En los casos de eventración, el abordaje quirúrgico había sido mediante laparotomía abierta en 4 de 24 (16,7%) y mediante laparoscopia en 6 de 76 (7,8%), si bien las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,2061$ ). En 9 de los 10 pacientes se realizó una eventroplastia para reparar la hernia.

### 3.5.3 Comparación entre los acontecimientos adversos endoscópicos y los quirúrgicos

No conocemos ninguna clasificación común para ambas modalidades de tratamiento endoscópico y quirúrgico, por lo que hemos optado por aplicar la clasificación de Clavien-Dindo a las complicaciones endoscópicas. Así, la perforación tratada mediante sigmoidectomía sería un grado IIIb, las dos hemorragias que requirieron tratamiento endoscópico se incluirían en la categoría IIIa, el síndrome postpolipectomía que precisó antibioterapia en la categoría II y el episodio de dolor abdominal que precisó ingreso en observación y analgesia se clasificaría como grado I. El sangrado diferido que no precisó ninguna medida podría clasificarse como un IIIb por el hecho de que se realizó una colonoscopia urgente. Sin embargo, no precisó ningún tratamiento porque la hemorragia se había autolimitado ni precisó ingreso ni transfusión, por lo cual creemos que es más asimilable a una categoría I o II. De esta forma, la proporción de acontecimientos adversos moderados/graves (grado II o superior) fue significativamente mayor ( $p=0,0014$ ) en las intervenciones quirúrgicas (18,34%), que en las endoscópicas (4,54%). En el mismo sentido, la estancia media en los casos con complicaciones quirúrgicas (13,8 días) fue significativamente superior ( $p=0,0266$ ) a la de los casos con complicaciones endoscópicas (2,8 días).

## 3.6 Estudio de evolución clínica (supervivencia y recidiva)

### 3.6.1 Características basales de los grupos

Se incluyeron los 136 casos con seguimiento de dos o más años o que habían sufrido alguno de los eventos de interés para este subestudio (fallecimiento o recidiva). De ellos, 56 habían recibido tratamiento exclusivamente local (grupo 1), 46 resección local seguida de tratamiento quirúrgico locorregional complementario (grupo 2) y 34 tratamiento quirúrgico locorregional primario no precedido de una resección local (grupo 3). La mediana de seguimiento fue de 70,5 meses (9-305). Por grupos de tratamiento, las medianas de seguimiento fueron 78, 71,5 y 61 meses en los grupos 1,2 y 3, respectivamente. El 47,8% del total fueron mujeres y la mediana de edad fue 65 años. No se observaron diferencias significativas en la edad y el sexo entre los diferentes grupos de tratamiento por separado ni de forma combinada, pero sí en la comorbilidad. En el grupo de pacientes en los que se realizó una cirugía complementaria a la resección local inicial se observó una proporción significativamente menor de comorbilidad relevante (8,7% con un índice de Charlson mayor de 4) que en los pacientes que recibieron tratamiento local exclusivo (26,8%) o que se trataron mediante cirugía locorregional inicial (25,7%). Tomando como punto de corte un índice de Charlson superior a 2, no se observaron diferencias entre los tres grupos. El tamaño medio de las lesiones fue significativamente mayor en el grupo 3 que en los otros dos grupos, mientras que la morfología pediculada fue significativamente más frecuente en el grupo 1. En cuanto a las variables histológicas, se observó una mayor proporción de casos con invasión linfovascular y de invasión submucosa profunda ( $\geq 1000 \mu\text{m}$ ) en los grupos 2 y 3 con respecto al grupo 1, así como un porcentaje superior de casos con inflamación intratumoral moderada o intensa en el grupo 3.

**Tabla 46.** Características basales de los pacientes elegibles para el estudio de supervivencia. Entre paréntesis, el porcentaje en cada grupo de tratamiento.

|                                        | Grupo 1    | Grupo 2    | Grupo 3    | Total      | p                 |
|----------------------------------------|------------|------------|------------|------------|-------------------|
| N                                      | 56         | 46         | 34         | 136        | --                |
| Edad (Mediana)                         | 65         | 64         | 68,5       | 65         | n.s               |
| Mujeres/hombres                        | 24/32      | 22/24      | 19/15      | 65/71      | n.s               |
| Charlson >4                            | 15 (26,8%) | 4 (8,7%)   | 5 (26,5%)  | 28 (20,6%) | <b>0,0494</b>     |
| Localización rectal                    | 18 (32,1%) | 15 (32,6%) | 4 (11,8%)  | 37 (27,2%) | 0,0652            |
| Tamaño en mm (media aritmética)        | 23,35      | 24,89      | 35,05      | 26,80      | <b>0,001</b>      |
| Morfología pediculada                  | 26 (46,4%) | 6 (13,4%)  | 0 (0%)     | 32(23,5%)  | <b>&lt;0,0001</b> |
| Invasión linfovascular                 | 2 (3,6%)   | 12 (26,1%) | 8 (23, 5%) | 22 (16,2%) | <b>0,0036</b>     |
| Invasión submucosa profunda (>1000 µm) | 21 (37,5%) | 28 (60,9%) | 21 (61,8%) | 70 (51,5%) | <b>&lt;0,0001</b> |
| G3                                     | 0 (0%)     | 4 (8,7%)   | 0 (0%)     | 4 (2,9%)   | --                |
| GPD                                    | 7 (12,5%)  | 11 (23,9%) | 11 (32,4%) | 29 (32,4%) | 0,0725            |
| Grado GPD>1                            | 1 (1,8%)   | 5 (10,9%)  | 2 (5,9%)   | 8 (5,9%)   | 0,1523            |
| GT                                     | 14 (25%)   | 17 (37%)   | 14 (41,2%) | 45 (33,1%) | 0,2265            |
| Grado GT>1                             | 5 (8,9%)   | 7 (15,2%)  | 6 (17,6%)  | 18 (13,2%) | 0,4408            |
| *Disrupción completa mm                | 6 (10,9%)  | 7 (17,1%)  | 3 (10,7%)  | 16 (12,9%) | 0,4147            |
| *Anchura frente invasor ≥4000 µm       | 3 (6,4%)   | 4 (13,3%)  | 3 (8,8%)   | 10 (9,0%)  | 0,5824            |
| GTI                                    | 2 (3,8%)   | 6 (17,6%)  | 5(15,2%)   | 13 (10,8%) | 0,0819            |
| Inflamación intratumoral >1            | 10 (17,9%) | 8 (17,1%)  | 14 (41,2%) | 32 (23,5%) | <b>0,0198</b>     |
| Inflamación peritumoral >1             | 32 (57,1%) | 25 (54,3%) | 22 (64,7%) | 79 (58,1%) | 0,6387            |

La estrategia clínica habitual considera como primera opción terapéutica la resección local (salvo que las características de la lesión aconsejen un abordaje quirúrgico primario por tamaño, morfología o sospecha endoscópica de elevado riesgo de invasión ganglionar), y ofrecer cirugía locorregional complementaria cuando se observan características de alto riesgo en la pieza de resección local. Al combinar los grupos 1 y 2 en el grupo “tratamiento local primario” y compararlo con el grupo 3 (tratamiento quirúrgico locorregional primario) hubo diferencias significativas en el tamaño y la proporción de casos con inflamación moderada o intensa (significativamente mayores

en el grupo 3). Por el contrario, la localización rectal y la morfología pediculada fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento local primario. La ausencia de casos no valorables en el grupo 3 impidió evaluar el nivel de significación de una comparación directa de la profundidad, la anchura del frente invasor, y el grado de disrupción de la muscular de la mucosa, pero al excluir los casos no valorables no se observaron diferencias significativas.

**Tabla 47.** Características basales del grupo combinado de “resección local primaria” y el grupo de “resección quirúrgica locorregional primaria”.

|                                         | Tratamiento local primario<br>(grupos 1+2) | Tratamiento quirúrgico<br>locorregional primario (grupo 3) | p             |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------|
| N                                       | 102                                        | 34                                                         |               |
| Edad (Mediana)                          | 64,5                                       | 68,5                                                       | 0,09          |
| Mujeres/hombres                         | 46/56                                      | 19/15                                                      | n.s           |
| Charlson>4                              | 19 (18,6%)                                 | 9 (26,5%)                                                  | 0,3291        |
| Localización rectal                     | 33 (32,4%)                                 | 4 (11,8%)                                                  | <b>0,0199</b> |
| Tamaño en mm (media aritmética)         | 24,09                                      | 35,05                                                      | <b>0,0005</b> |
| Morfología pediculada                   | 32 (31,4%)                                 | 0 (0%)                                                     | <b>0,0002</b> |
| Invasión linfovascular                  | 14 (13,7%)                                 | 8 (23,5%)                                                  | 0,1804        |
| *Invasión submucosa profunda (>1000 µm) | 49 (48%)                                   | 21 (61,8%)                                                 | 0,1381        |
| G3                                      | 4 (3,9%)                                   | 0 (0%)                                                     | 0,2429        |
| GPD                                     | 18 (17,6%)                                 | 11 (32,4%)                                                 | 0,0709        |
| Grado GPD>1                             | 6 (5,9%)                                   | 2 (5,9%)                                                   | 1,0000        |
| GT                                      | 31 (30,4%)                                 | 14 (41,2%)                                                 | 0,2489        |
| Grado GT>1                              | 12 (11,8%)                                 | 6 (17,6%)                                                  | 0,3825        |
| *Disrupción completa mm                 | 13 (13,5%)                                 | 3 (10,7%)                                                  | 0,2463        |
| *Anchura frente invasor ≥4000 µm        | 7 (9,1%)                                   | 3 (8,8%)                                                   | 0,9640        |
| GTI                                     | 10 (9,8%)                                  | 5 (14,7%)                                                  | 0,4311        |
| Inflamación intratumoral >1             | 18 (17,6%)                                 | 14 (41,2%)                                                 | <b>0,0053</b> |
| Inflamación peritumoral >1              | 57 (55,9%)                                 | 22 (64,7%)                                                 | 0,3683        |

Al comparar las características de los casos tratados de forma exclusivamente local (grupo 1) con los que habían sido tratados con cirugía locorregional primaria o complementaria (grupos 2 y 3) se observó que en el grupo de tratamiento quirúrgico locorregional las lesiones eran significativamente mayores y había un porcentaje superior de casos con invasión linfovascular, invasión submucosa profunda, presencia de GPD, GT e inflamación intratumoral moderada o intensa. Por el contrario, la proporción de lesiones pediculadas fue mayor en el grupo de tratamiento exclusivamente local. La ausencia de casos con mala diferenciación (G3) en el grupo 1 impidió determinar la significación estadística.

**Tabla 48.** Características basales del grupo de “resección local exclusiva” y el grupo combinado de “resección quirúrgica locorregional”. Entre paréntesis, el porcentaje en cada grupo de tratamiento.

|                                  | Tratamiento local<br>exclusivo<br>(Grupo 1) | Tratamiento<br>locorregional<br>(grupos 2 + 3) | p                 |
|----------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------|
| N                                | 56                                          | 80                                             | --                |
| Edad (Mediana)                   | 65                                          | 65                                             | 0,926             |
| Mujeres/hombres                  | 24/32                                       | 41/39                                          | 0,3367            |
| Charlson >4                      | 15 (26,8%)                                  | 13 (16,3%)                                     | 0,1362            |
| Localización rectal              | 18 (32,1%)                                  | 19 (23,7%)                                     | 0,2808            |
| Tamaño en mm (media aritmética)  | 23,37                                       | 29,25                                          | 0,082             |
| Morfología pediculada            | 26 (46,4%)                                  | 6 (7,5%)                                       | <b>&lt;0,0001</b> |
| Invasión linfovascular           | 2 (3,6%)                                    | 20 (25%)                                       | <b>0,0009</b>     |
| Invasión submucosa profunda      | 21 (37,5%)                                  | 49 (61,2%)                                     | <b>0,0001</b>     |
| G3                               | 0 (0%)                                      | 4 (5%)                                         | 0,0906            |
| GPD                              | 7 (12,5%)                                   | 22 (27,5%)                                     | <b>0,0362</b>     |
| Grado GPD>2                      | 1 (1,8%)                                    | 7 (8,8%)                                       | 0,0905            |
| GT                               | 14 (25%)                                    | 31 (38,7%)                                     | 0,0947            |
| Grado GT>2                       | 5 (8,9%)                                    | 13 (16,3%)                                     | 0,2167            |
| *Disrupción completa mm          | 6 (10,9%)                                   | 6 (10,9%)                                      | 0,8087            |
| *Anchura frente invasor ≥4000 μm | 3 (6,4%)                                    | 7 (10,9%)                                      | 0,4097            |
| GTI                              | 2 (4,3%)                                    | 11 (17,2%)                                     | <b>0,0371</b>     |
| Inflamación intratumoral >1      | 18 (17,6%)                                  | 14 (41,25%)                                    | <b>0,0053</b>     |
| Inflamación peritumoral >1       | 57 (55,9%)                                  | 22 (64,7%)                                     | 0,3683            |

\*Se excluyen los casos no valorables

### 3.6.2 Supervivencia libre de recidiva

La supervivencia libre de recidiva fue del 97,7% a 2 años, 96,6% a 5 años y 91,6% a 10 años en toda la serie. En el grupo 1 fue del 96,2% a dos y cinco años y del 86,1% a diez años. En el grupo 2 fue del 97,8% a dos años y del 94,9% a cinco y diez años. En el grupo 3 fue del 100% a dos, cinco y diez años. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p = 0,3628$ ).

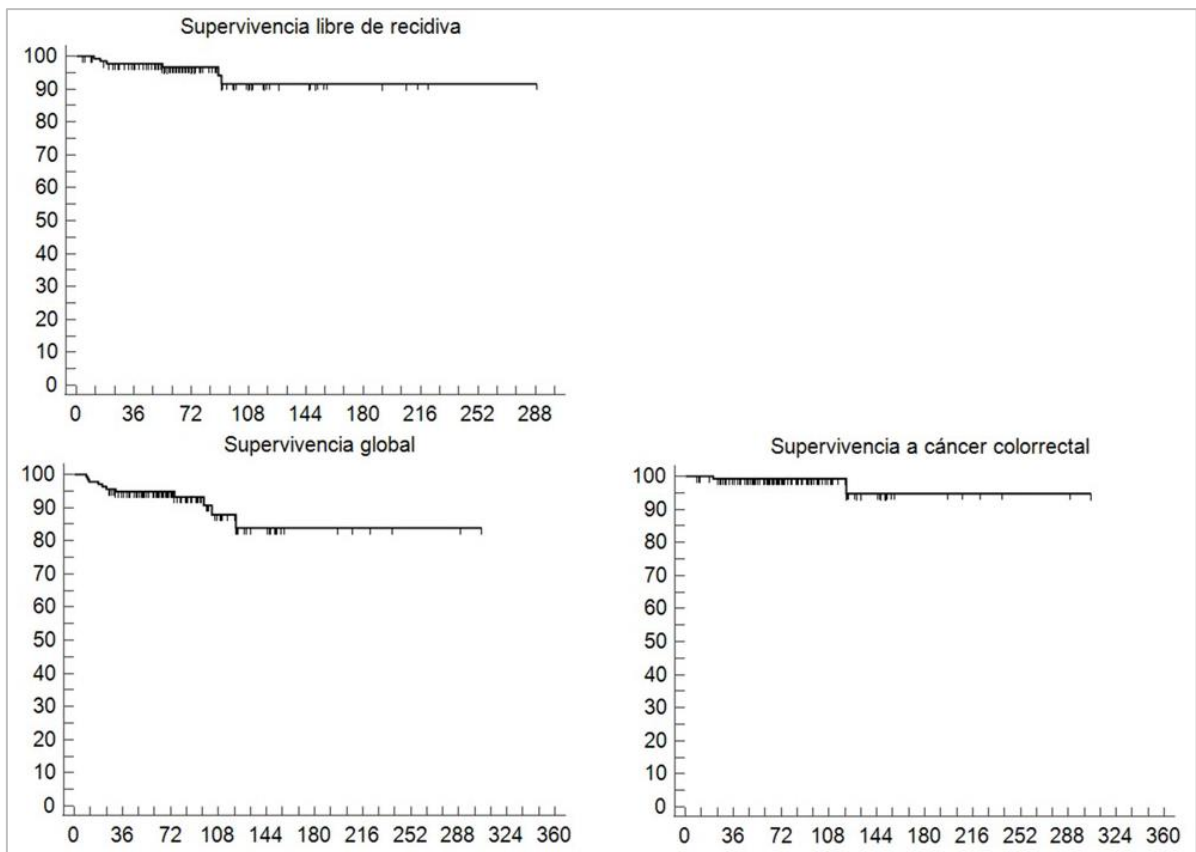
### 3.6.3 Supervivencia global

La supervivencia global fue del 95,6% a dos años, 94,8% a cinco años y 87,9% a diez años en la serie completa.

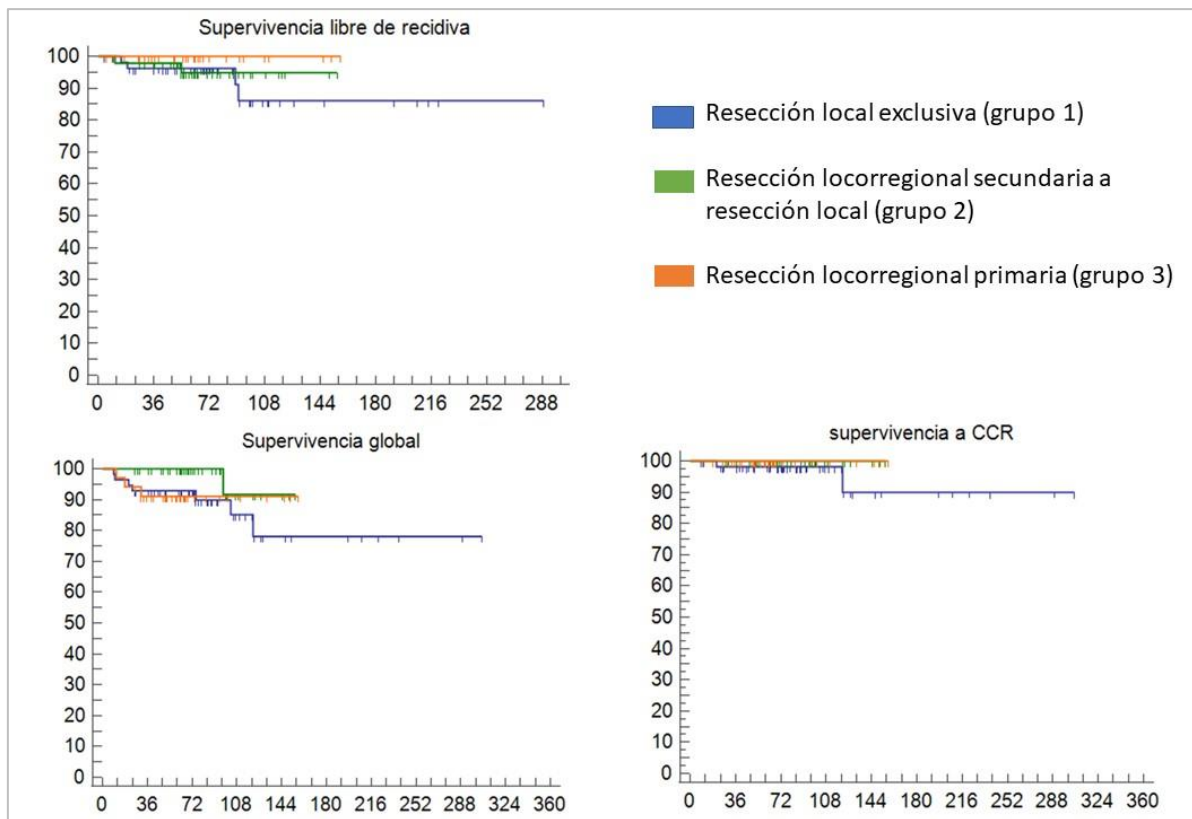
Por grupos, la supervivencia global fue del 92,9% tanto a dos como a cinco años y del 85,1% a diez años en el grupo 1. En el grupo 2, fue del 100% a dos y cinco años y del 91,7% a diez años, mientras que en el grupo 3 fue del 94,1% a dos y cinco años y del 91,1% a 10 años. No se observaron diferencias significativas en la supervivencia entre los grupos ( $P=0,242$ ).

### 3.6.4 Supervivencia específica a cáncer colorrectal

Se produjeron dos fallecimientos por cáncer colorrectal en el grupo 1, uno de ellos a los 121 meses. No hubo ninguna muerte por cáncer colorrectal en ninguno en los otros dos grupos. La supervivencia específica a cáncer colorrectal fue del 99,2% a 2, 5 y 10 años en el conjunto de la serie, y del 98,1% en el grupo 1 en esos tres intervalos, pero debido al fallecimiento a los 121 meses, la supervivencia a cáncer colorrectal y la supervivencia global descendieron al 94,7% y el 83,9% en toda la serie y al 90% y el 78% en el grupo 1 a los 10 años y 1 mes. No hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,327$ ) entre los tres grupos y tampoco en la mortalidad debida a causas diferentes al cáncer colorrectal ( $p = 0,3508$ ).



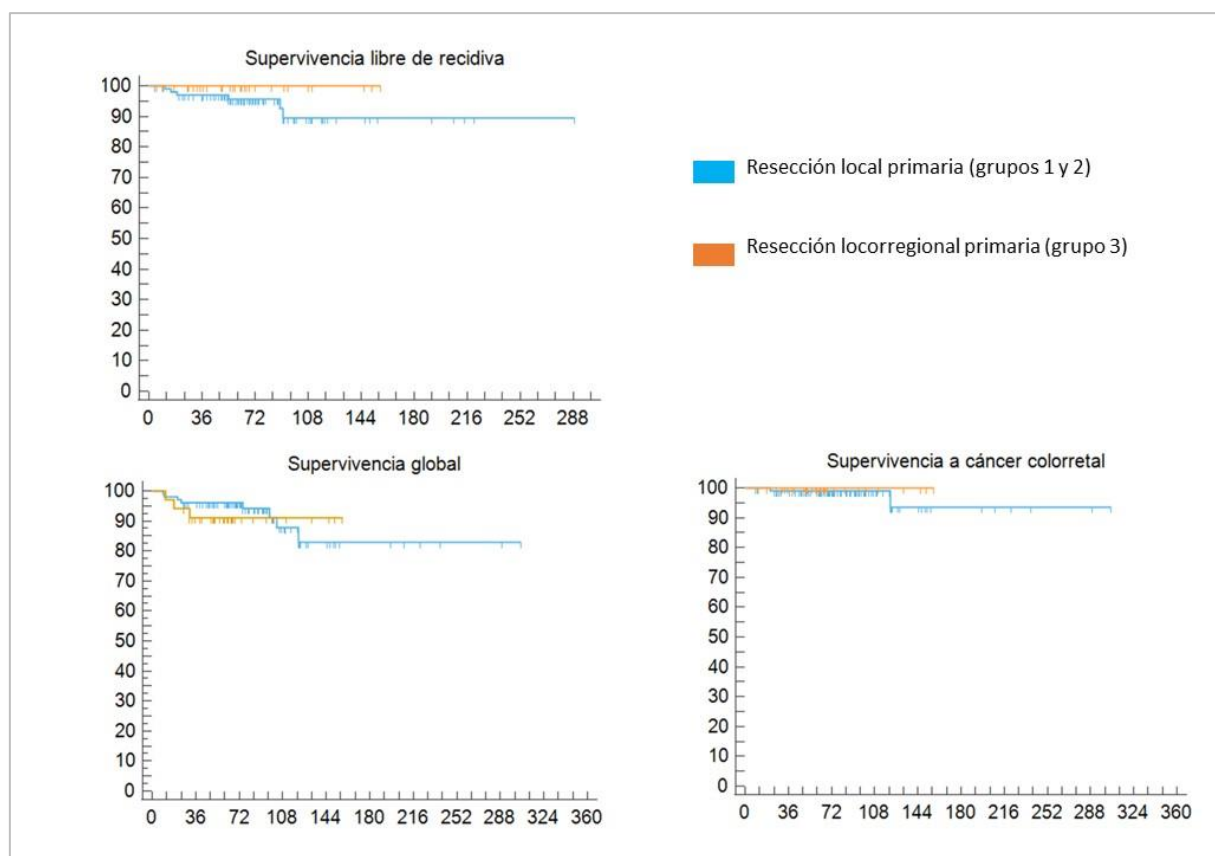
**Figura 29.** Supervivencia libre de recidiva, global y específica a cáncer colorrectal de toda la serie en meses (eje horizontal).



**Figura 30.** Supervivencia por grupos en meses (eje horizontal).

### 3.6.5 Supervivencia en los grupos combinados

Los datos de supervivencia libre de recidiva, supervivencia global y supervivencia a cáncer colorrectal de los grupos combinados se muestran en la Figura 31 y la Tabla 49, a continuación. Debido a que uno de los fallecimientos por recidiva de cáncer colorrectal aconteció a los 121 meses (10 años y un mes), la supervivencia global y la supervivencia específica a cáncer colorrectal a 10 años fueron del 82,9% y el 93,5%, respectivamente, en el grupo de tratamiento locorregional primario y no inferior. Por la misma razón, en el grupo de tratamiento local exclusivo, la supervivencia global y específica a cáncer colorrectal fue del 78% y el 90% en el grupo 1 (tratamiento local exclusivo), como se indica más arriba. El grupo combinado de resección local primaria tuvo mayor porcentaje de recidivas y mortalidad por cáncer colorrectal que el grupo de resección quirúrgica locorregional primaria, pero las diferencias no fueron significativas.

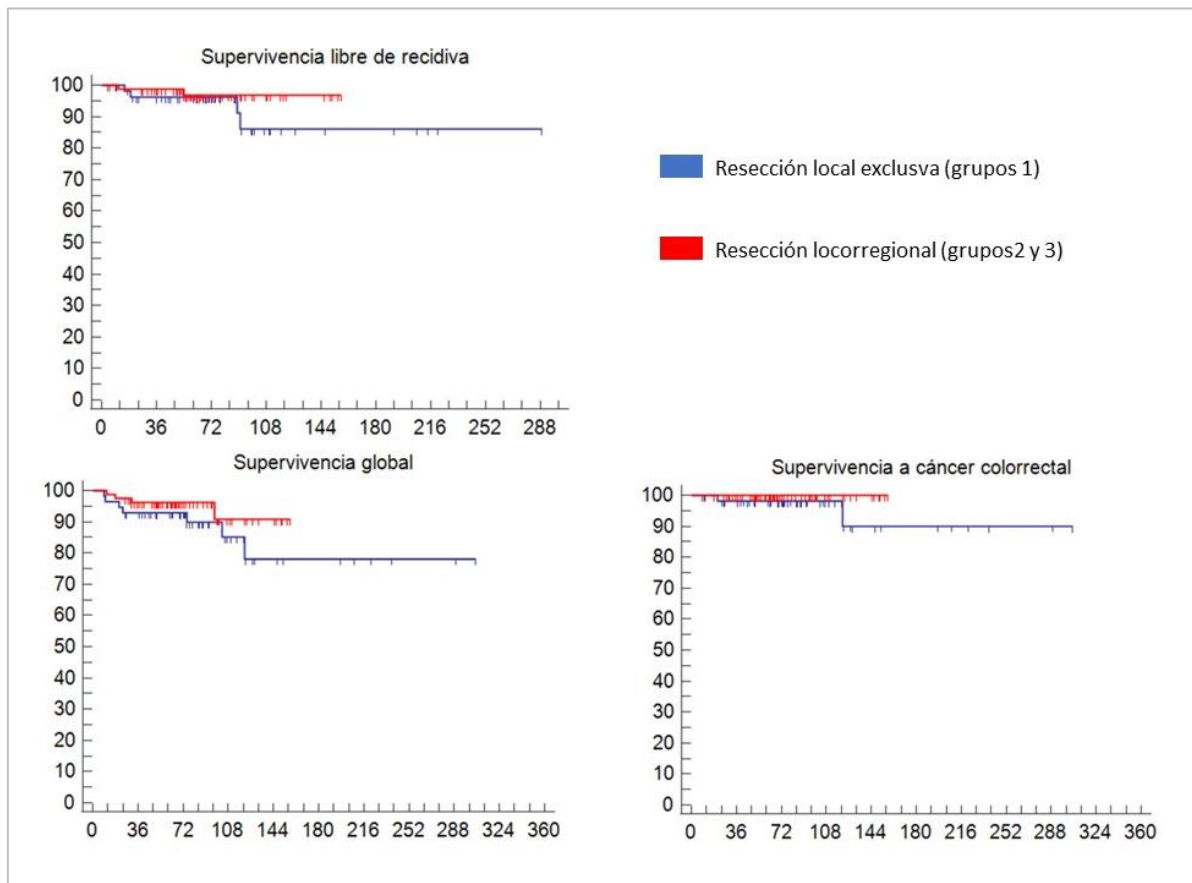


**Figura 31.** Supervivencia del grupo combinado “resección local primaria” (grupos 1 y 2) frente a “resección locorregional quirúrgica primaria” (grupo 3) en meses (eje horizontal).

**Tabla 49.** Supervivencia del grupo combinado de “resección local primaria” (grupos 1 y 2) frente al grupo de “resección locorregional primaria” (grupo 3).

|                                                 | Supervivencia libre de recidiva (%) |      |      | Supervivencia global (%) |      |      | Supervivencia a CCR (%) |     |     |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------|------|------|--------------------------|------|------|-------------------------|-----|-----|
|                                                 | 2                                   | 5    | 10   | 2                        | 5    | 10   | 2                       | 5   | 10  |
| <b>Momento de seguimiento (años)</b>            |                                     |      |      |                          |      |      |                         |     |     |
| <b>Resección local primaria (grupos 1+2)</b>    | 97                                  | 95,6 | 89,5 | 96,1                     | 96,1 | 87,8 | 99                      | 99  | 99  |
| <b>Cirugía locorregional primaria (grupo 3)</b> | 100                                 | 100  | 100  | 94,1                     | 91,1 | 87,9 | 100                     | 100 | 100 |
| <b>p (logrank test)</b>                         | 0,1940                              |      |      | 0,6457                   |      |      | 0,4618                  |     |     |

El grupo combinado de cirugía locorregional (primaria o complementaria) tuvo menos recidivas y mayor supervivencia a cáncer colorrectal que el grupo de tratamiento local exclusivo, pero las diferencias tampoco fueron significativas. Asimismo, no hubo diferencias significativas en la supervivencia global en la comparación de los grupos combinados.



**Figura 32.** Supervivencia del grupo combinado “resección locorregional primaria o secundaria” (grupos 2 y 3) frente a “resección local exclusiva” (grupo 1) en meses (eje horizontal).

**Tabla 50.** Supervivencia del grupo de “resección local exclusiva” frente al grupo combinado de “resección quirúrgica locorregional”.

|                                     | Supervivencia libre de recidiva (%) |      |      | Supervivencia global (%) |      |      | Supervivencia a CCR (%) |      |      |
|-------------------------------------|-------------------------------------|------|------|--------------------------|------|------|-------------------------|------|------|
| Momento de seguimiento (años)       | 2                                   | 5    | 10   | 2                        | 5    | 10   | 2                       | 5    | 10   |
| Resección local exclusiva (grupo 1) | 96,2                                | 96,2 | 86,1 | 92,9                     | 92,9 | 85,1 | 98,1                    | 98,1 | 98,1 |
| Cirugía locorregional (grupo 2+3)   | 98,7                                | 96,8 | 96,8 | 97,5                     | 96,2 | 90,8 | 100                     | 100  | 100  |
| p (logrank test)                    | 0,2618                              |      |      | 0,2270                   |      |      | 0,1352                  |      |      |



DISCUSIÓN



## 4. DISCUSIÓN

---

### 4.1 Descripción general de la serie

En este apartado destacamos las reflexiones acerca de los resultados descriptivos que se han considerado especialmente relevantes. De esta forma se analizan por separado las características basales de los pacientes, las características singulares de los casos con localización rectal, la capacidad diagnóstica del proceso de decisiones en la práctica clínica real en nuestro centro, el seguimiento realizado y las recidivas.

#### 4.1.1 Características basales

La menor comorbilidad en el grupo con cirugía complementaria refleja el proceso de decisión clínico habitual: la intención siempre es tratar de la forma menos agresiva y eficaz, de modo que los pacientes que se operan directamente (cirugía locorregional primaria) son aquellos en los que el tratamiento local, habitualmente endoscópico, se considera imposible o muy probablemente inefectivo por parte del endoscopista, de forma que esa primera selección está determinada sobre todo por las características macroscópicas del tumor y menos por la comorbilidad. Una vez realizada la resección local y se dispone de los factores pronósticos histológicos, se realiza un balance individualizado en el que se considera el peso de cada uno de los factores y también las

condiciones del paciente. De esta forma, los pacientes a quienes se les ofrece una resección complementaria constituyen un grupo seleccionado que presentan factores de mal pronóstico en mayor proporción que los otros dos grupos y en los que se considera que la comorbilidad no contraindica una cirugía complementaria. Los pacientes tratados de forma primaria con cirugía locorregional presentaban un mayor tamaño que los de los otros grupos y una proporción de algunos factores histológicos de mal pronóstico (invasión linfovascular y profundidad de invasión en la submucosa) similar a la de los que fueron tratados con cirugía complementaria y significativamente mayor que la de los que se trataron de forma exclusivamente local, algo esperable teniendo en cuenta que las características que desaconsejan el tratamiento endoscópico como el tamaño (pero también otros datos macroscópicos como zonas ulceradas o deprimidas, friabilidad, confluencia de pliegues, aspecto infiltrativo y patrón capilar aberrante, no recogidos en este estudio) se correlacionan con una mayor probabilidad de presentar factores histológicos adversos (136–138).

Otro resultado esperable fue la mayor proporción de casos con un margen vertical libre igual o inferior a 1 mm y de resecciones en múltiples fragmentos en el grupo 2 con respecto al 1, toda vez que la fragmentación y el margen afecto o menor de 1mm se consideran criterios que indican la cirugía complementaria en la mayor parte de las guías y los centros. Nuestros datos sugieren que el estado del margen tiene una escasa capacidad, por sí solo, para predecir la persistencia de restos tumorales en la pared, sobre todo cuando el endoscopista refiere que la resección ha sido macroscópicamente completa. De hecho, ninguno de los casos con resección macroscópica completa seguida de resección quirúrgica complementaria presentó adenocarcinoma residual, y tampoco se observaron recidivas locales en los casos sin cirugía posterior, ni siquiera en ninguno de los 43 casos con margen igual o inferior a 1 mm. Solo hubo persistencia de un resto de adenoma en la pieza de colectomía, y precisamente el margen medía más de 1mm puesto que se había realizado una resección endoscópica de espesor completo. Más aún, de los 5 casos con resección macroscópicamente incompleta, solo uno de los tres operados con un margen no valorable o igual o inferior a 1 mm presentaba persistencia tumoral. Por tanto, subrayamos la importancia de que el endoscopista revise bien la escara tras una mucosectomía, plasme con claridad en el informe endoscópico si la

resección ha sido o no completa, tal y como señalan las guías de práctica clínica (139) y se tenga en cuenta este informe junto con el anatomopatológico a la hora de decidir si procede o no una cirugía complementaria.

No hubo diferencias en la proporción de casos con afectación ganglionar en los grupos 2 y 3, muy similar a lo descrito en la literatura. El número medio de ganglios resecados fue ligeramente superior en el grupo 3, aunque en ambos grupos fue superior a los 12 recomendados habitualmente (140) en cáncer colorrectal en estadio II. Algunos autores han sugerido que el número mínimo de ganglios resecados en pacientes con adenocarcinoma colorrectal precoz podría ser muy inferior a 12 (141). Sin embargo, un estudio de cohortes multicéntrico reciente señala que un número de ganglios inferior a 10 es un factor independiente de mal pronóstico (142). En nuestro estudio, una de las cuatro recidivas a distancia sucedió en un paciente sin otro factor pronóstico conocido más que la resección de solo dos ganglios que resultaron negativos, pero el tamaño muestral es insuficiente para que podamos extraer conclusiones a este respecto.

#### 4.1.2 Localización rectal

La proporción de lesiones rectales fue significativamente mayor en los pacientes en los que se practicó una resección local exclusiva o previa a un tratamiento quirúrgico complementario (grupos 1 y 2) que en los que se realizó una resección locorregional primaria (grupo 3). Las lesiones rectales en el grupo 3 eran de mayor tamaño que las lesiones de los otros dos grupos, pero al contrario que en el colon, las diferencias no fueron estadísticamente significativas, por lo que probablemente esa mayor proporción de lesiones rectales en los grupos 1 y 2 no se deba a que las lesiones eran más pequeñas, si no a factores relacionados con el manejo endoscópico: en general, los endoscopistas se “atreven” a resecar en bloque lesiones de cierto tamaño que se encuentran en los dos tercios inferiores del recto porque ese segmento es extraperitoneal, de manera que una perforación por la mucossectomía en esa localización tiene pocas probabilidades de causar una peritonitis aguda. De hecho, las recomendaciones de la Sociedad Europea de Endoscopia Digestiva (ESGE, por sus siglas en inglés) indican que el tamaño máximo en el que se debe considerar la mucossectomía en bloque es mayor en el recto (25mm) que

en el colon (20mm) (143), porque los riesgos de sangrado o perforación se incrementan significativamente por encima de esos límites, como ya se señaló en la descripción de las variables. La resección en bloque permite la evaluación de la profundidad de invasión y el resto de los factores relacionados con el margen de resección. Por el contrario, la resección fragmentada suele ser más segura, pero generalmente imposibilita al patólogo valorar la profundidad de invasión y los factores relacionados con el margen de resección. De esta forma, cuando se estima que la probabilidad de que la lesión esté malignizada es elevada y por tanto existe la posibilidad de afectación ganglionar, lo ideal es resecar la lesión en bloque, pero si el tamaño lo desaconseja, se desestima también la resección fragmentada para no interferir con la evaluación anatomopatológica de los factores señalados y se opta por una técnica endoscópica que permita una resección en bloque o se indica una resección quirúrgica. Pensamos que el balance entre el riesgo de la resección endoscópica y la necesidad de intentar obtener una pieza óptima es la causa de la mayor frecuencia de casos con localización rectal en el grupo de resección local primaria.

La proporción de casos con margen igual o inferior a 1 mm fue significativamente superior en los casos de localización rectal en los que se optó por no realizar una cirugía locorregional complementaria que en los casos con localización colónica no operados. También se observó una mayor proporción de tumores con invasión submucosa profunda y GT en grado superior a 1, si bien las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Ningún caso rectal con un grado de diferenciación G3 y/o invasión linfovascular y solo dos casos colónicos con invasión linfovascular se dejaron de operar (en uno por no haberse identificado al diagnóstico y en el otro por rechazo del paciente). Las diferencias no fueron significativas en la presencia de un grado de GT superior a 1, pero en los casos en los que estaban presentes sí se realizó un tratamiento complementario alternativo a la resección mesorrectal total. Estos datos expresan de forma indirecta la valoración personalizada que se realiza en el comité de tumores multidisciplinar, de forma que el peso de algunos factores como el estado del margen de resección se considera menor en los casos rectales que en los colónicos debido a una mayor posibilidad de morbilidad quirúrgica. El riesgo de necesitar una colostomía

definitiva debido a una amputación, el de alteraciones del funcionamiento rectal y también la posibilidad de disfunciones sexuales y urinarias (144,145) hacen que los pacientes demanden una alternativa y que los médicos sean más proclives a ofrecer otras opciones como tratamiento complementario.

#### 4.1.3 Capacidad diagnóstica del proceso de decisiones habitual

Con el análisis de nuestros datos hemos podido comprobar numéricamente la razón fundamental de este estudio: siguiendo el proceso de decisiones basado en los criterios convencionales (grado de diferenciación, invasión linfovascular, GT, estado del margen de resección y profundidad de invasión en la submucosa), la probabilidad de que un paciente sin factores de riesgo en ninguno de los parámetros presente metástasis ganglionares es baja (del 5,6% en los casos con cirugía locorregional en nuestra serie, pero del 2,1% o menor si se incluye en la variable de resultado la posibilidad de recidiva y además se tienen en cuenta los casos sin cirugía complementaria con un seguimiento mínimo de 2 años). Sin embargo, el precio es un 84,3% de pacientes sin metástasis ganglionares entre aquellos que se someten a cirugía locorregional tras la resección local de un CCR pT1 por presentar uno o varios de los factores de riesgo. Esta proporción de falsos positivos, similar a la de otros estudios (42,76,78,146), reafirma la necesidad de encontrar un método de clasificación del riesgo que reduzca los falsos positivos (cirugías innecesarias) sin incrementar significativamente los falsos negativos (pacientes con metástasis ganglionares a quienes no se les ofrece una cirugía complementaria).

#### 4.1.4 Seguimiento y Recidivas

La mediana de seguimiento fue muy prolongada (más de 10 años), y en general los controles fueron muy exhaustivos en los casos manejados desde el diagnóstico en nuestro centro, por lo cual los porcentajes de recidiva y mortalidad debida a cáncer colorrectal de nuestra serie se aproximan con fiabilidad a las cifras verdaderas en el carcinoma colorrectal precoz tal y como se maneja actualmente. Sin embargo, no hemos recogido las visitas de control ni todas pruebas realizadas, ni los intervalos de seguimiento, y además en algunos casos el seguimiento fue errático o no disponíamos

de datos en los casos que provenían de otros centros para ser atendidos por la recidiva. Kobayashi explica que en su serie todos los casos con mala diferenciación que recidivan lo hacen dentro del primer año de seguimiento (147), y Dang y colaboradores indican en su metaanálisis que todas las recidivas ocurren dentro de los primeros 72 meses (20). En nuestra serie el único caso de recidiva con mala diferenciación (G3) ocurrió a los 11 meses. Por otra parte, la recidiva más tardía se observó a los 91 meses, pero no disponíamos de los datos del seguimiento hasta su recidiva porque había sido atendido en otro centro, al igual que otro caso de recidiva a distancia a los 54 meses. En un tercer caso con recidiva tardía, a los 89 meses, el seguimiento se había interrumpido durante dos años. Por lo tanto, es probable que el seguimiento errático haya influido en la detección más tardía de 3 de las recidivas, y que en realidad esas recidivas hubiesen sido detectables desde mucho tiempo antes.

Los porcentajes de recidivas observados en nuestra serie (3,6% en total, de las cuales el 1,2% fueron locales y el 2,4% a distancia) acontecieron tras un intervalo medio de 46,5 meses desde el diagnóstico. Estos datos son similares a los referidos por otros autores (15,17,20,147–149). Kobayashi cita como factores relacionados con la recidiva, la presencia de metástasis ganglionares en la pieza de resección quirúrgica, la pobre diferenciación, la invasión linfovascular y la localización rectal, de los cuales resultan independientes la presencia de metástasis ganglionares y un pobre grado de diferenciación(147). En nuestra serie se había realizado cirugía locorregional en solo 2 de los 6 casos con recidiva y ninguno de ellos presentaba afectación ganglionar. Nosotros no hemos encontrado asociación estadística con el grado de diferenciación, pero sí con la anchura del frente invasor y con la presencia de gemaciones tumorales. Esto no quiere decir que otros factores asociados a mal pronóstico tanto en nuestra serie como en otras no tengan ninguna relación con la probabilidad de recidiva. En muchos de los pacientes, precisamente por tener tumores de alto riesgo, se lleva a cabo una resección locorregional con intención de interrumpir la historia natural de la enfermedad tumoral impidiendo así el desarrollo de parte de las recidivas. En el metaanálisis de Dang y colaboradores encuentran una probabilidad de recidiva del 7% en pacientes con tumores de alto riesgo y del 0,7% en tumores de bajo riesgo. Aunque la definición de alto riesgo es heterogénea en los estudios, la mayor parte emplean 4 ó

5 de los criterios indicados por la JSCCR: pobre grado de diferenciación, invasión linfovascular, GT, profundidad de invasión y margen profundo positivo (80). En nuestro estudio, tras haber comprobado el escaso valor pronóstico del margen y la profundidad de invasión en la submucosa, definimos los tumores de alto riesgo por la presencia de al menos uno de los 3 primeros factores (G3, invasión linfovascular o GT en grado superior a 1) y observamos un 11,8% de probabilidad de recidiva en los tumores de alto riesgo frente a un 1,6% en los de bajo riesgo, con significación estadística de la diferencia. Empleando los 5 criterios de la JSCCR las cifras que obtenemos son más parecidas a las referidas en el metaanálisis de Dang: 5,1% de recidivas en los casos con tumores de alto riesgo frente a 1,7% en los de bajo riesgo, pero en este caso sin significación estadística en la diferencia. Los criterios de la JSCCR resultan excesivamente sensibles, de forma que aumenta mucho el número de casos incluidos en el grupo de alto riesgo y de ese modo en nuestra serie la diferencia de riesgo deja de ser significativa. Así pues, la exclusión de los criterios “profundidad de invasión” y “estado del margen” mejora la capacidad de clasificación del riesgo de recidiva según los datos del presente estudio.

En nuestro estudio, dos de los casos con recidiva solo presentaban como posibles factores de riesgo variables que han sido documentadas de forma menos consistente en la literatura (resección fragmentada, resección de un escaso número de ganglios y/o profundidad de invasión superior a 1000  $\mu\text{m}$  o no valorable). Sin embargo, 4 de los 6 casos presentaban factores histológicos de mal pronóstico bien definidos (invasión linfovascular, mala diferenciación, presencia de GT en grado superior a 1), y en 2 de ellos no habían sido identificados en la evaluación asistencial inicial, sino que solo fueron detectados por el patólogo especializado en patología tumoral digestiva cuando revisó los casos del estudio y se solicitaron los bloques y laminillas al centro de origen. Algunos de esos factores, como las GT, tienen una implantación relativamente reciente (incluso aún no generalizada en nuestro medio, aunque se recomienda su informe desde 2016) y la serie incluye casos antiguos, pero otros, como la invasión linfovascular, tienen un valor pronóstico bien establecido desde hace décadas. Por todo esto concluimos que para tomar decisiones correctas en los casos de carcinoma colorrectal precoz es necesario disponer de las laminillas y el bloque para permitir una revisión meticulosa por un patólogo especializado. Actualmente no se recomienda el uso sistemático de

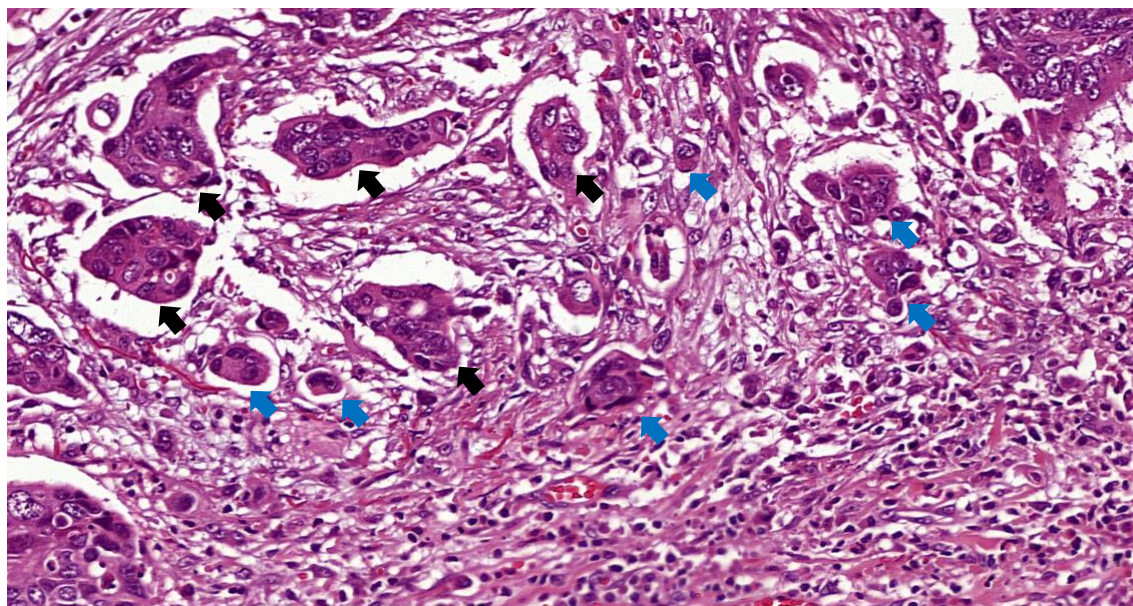
técnicas inmunohistoquímicas para ayudar en la detección de invasión linfovascular o gemaciones tumorales, pero podría resultar de ayuda cuando la evaluación por un patólogo especializado no es posible o existen dudas.

El seguimiento mínimo en cáncer colorrectal se suele establecer en 5 años si no hay recidiva. Sin embargo, en el caso concreto del carcinoma colorrectal precoz, el seguimiento no está bien definido y la variabilidad es grande entre países, entre centros, entre especialidades, e incluso entre médicos de la misma especialidad (74,75,150). El intervalo de 5 años (151,152), que por otra parte fue establecido en gran medida de forma arbitraria, está dirigido para pacientes en los que se ha realizado una resección locorregional quirúrgica, pero en realidad no sabemos si es adecuado para una resección exclusivamente local. Se puede argumentar que, dado que no se ha efectuado ningún tipo de tratamiento sobre los ganglios, el seguimiento debería ser más intensivo por la posibilidad de que exista enfermedad ganglionar no detectada. Por el contrario, podría parecer razonable hacer un seguimiento más laxo o incluso no hacer seguimiento en los casos con bajo riesgo dado que sabemos que la probabilidad de recidiva en esas situaciones es muy baja. Más aún, la eficacia de los seguimientos es debatida: una revisión sistemática reciente de la base de datos Cochrane concluye que los seguimientos intensivos generan más cirugías de rescate, pero no han demostrado ninguna mejoría en la supervivencia global ni específica a cáncer colorrectal con respecto a seguimientos menos intensivos o incluso ausencia de seguimiento (153). Las pruebas complementarias de las que disponemos tienen serias limitaciones: el CEA es poco sensible (154) y las pruebas de imagen detectan bastante bien las recidivas a distancia, pero su capacidad diagnóstica en la afectación ganglionar es muy baja (155). A la luz de nuestros datos cabría pensar que sería recomendable prolongar el seguimiento más allá de 5 años, puesto que 2 de las 6 recidivas tuvieron lugar entre 7 y 8 años desde el diagnóstico. Sin embargo, en uno de los casos el seguimiento había sido errático y en el otro no disponíamos de ningún dato relativo a los controles previos a la recidiva, por lo que no podemos recomendar una vigilancia más prolongada basada en nuestros datos.

## 4.2 Asociación de variables histológicas con metástasis ganglionares

Las variables asociadas de forma independiente en el estudio multivariado a metástasis ganglionares fueron las GT en un grado superior a uno y la presencia de GPD. El resto de las variables con asociación significativa en el análisis univariado realmente pueden ser explicadas por estas dos en nuestro estudio. Las GT son un factor pronóstico ya plenamente establecido y se ha constatado también en nuestra serie. El sistema de tres categorías también ha sido validado, pero algunos autores han propuesto escindir de la categoría de puntuación baja (0-4 GT) una cuarta categoría definida por la ausencia de GT (128), puesto que podría proporcionar información relevante acerca de la conducta biológica del tumor. Sin embargo, en nuestra serie no hemos observado una diferencia del riesgo entre los casos sin GT y los que presentan entre una y cuatro, en concordancia con los datos en los que se basan las recomendaciones actuales. A diferencia de las GT, las guías actuales por ahora no recomiendan incluir información acerca de los GPD en el informe anatomopatológico. No obstante, es una variable con una elevada capacidad pronóstica asociada a la presencia de metástasis ganglionares en CCR T1 (78,97,98) y a un peor pronóstico en estadios II y III de carcinoma colorrectal (94–97). En la misma línea, nuestros datos también muestran una fuerte asociación con la presencia de metástasis ganglionares (46% de casos con afectación ganglionar cuando los GPD estaban presentes frente a un 5,4% cuando no lo estaban), superior al resto de las variables y con significación estadística mantenida en el análisis multivariado. Al igual que en otros estudios, el menor número de grupos pobremente diferenciados presentes en el frente tumoral de tumores T1 limitó la posibilidad de estratificar diferentes grupos de riesgo. De hecho, a diferencia de las GT, no se ha establecido aún un consenso en la gradación de los GPD. Son necesarios más estudios y con un elevado número de casos para poder establecer puntos de corte numéricos óptimos que permitan estratificar de forma fiable diferentes niveles de riesgo. En nuestra opinión, la clasificación binaria (presente o ausente) puede ser la más adecuada para tumores en estadio T1 dado el escaso número de GPD que suelen presentar en comparación con tumores más avanzados. Algunos autores han sugerido la posibilidad de emplear los GPD para definir el grado de diferenciación de forma complementaria o en lugar de los sistemas de

clasificación convencionales (91,100,148). En el análisis univariado del grado histológico del tumor evaluado de la forma convencional, tanto en tres categorías como en dos, observamos asociación significativa con metástasis ganglionares, aunque con una OR inferior a las de las GT y los GPD, y con una salvedad notable: los tumores moderadamente diferenciados (G2) presentaban significativamente más metástasis ganglionares que los G1, por lo que la diferencia observada al estratificar en bajo grado (G1-2) frente a alto grado (G3) realmente se debe al peso de la elevada proporción de tumores G1 (80 tumores G1 y solo 15 tumores G2). Además, 6 de los 15 (40%) de los tumores G2 tenían metástasis ganglionares. Creemos que ese elevado porcentaje de tumores de bajo grado con metástasis ganglionares expresa una capacidad predictiva limitada del sistema de gradación convencional más que una gradación incorrecta por parte del patólogo, porque 5 de los 6 (el 83%) casos G2 con afectación ganglionar presentaban además GPD. Estratificando el subgrupo de bajo grado (G1-G2) por la presencia o ausencia de GPD, 9 de 21 (42,8%) de los casos con GPD tenía afectación ganglionar, frente a 4 de 74 (5,2 %) en tumores G1-2 sin GPD (en las Tabla 13 y 17 figuran las cifras correspondientes a G1 y G2 por separado). Los 5 casos con grado histológico G3 presentaban GPD y 3 de ellos tenían afectación ganglionar. El grado de diferenciación es una variable con factor pronóstico establecido que ha guiado las decisiones clínicas durante décadas, por lo que es difícil aceptar que se deba etiquetar como pobremente diferenciado un tumor en el que el componente pobremente diferenciado sea mínimo o solo focal. No obstante, cada vez hay más datos, entre ellos los aportados en este estudio, que indican la relevancia del componente mal diferenciado incluso si se encuentra en una pequeña proporción del tumor, de forma que consideramos que en los informes anatomopatológicos debería añadirse la presencia o ausencia de GPD. Las GT y los GPD son ambas manifestaciones de la transición epitelio-mesénquima, puesto que no solo comparten características morfológicas sino también la expresión de proteínas y perfiles moleculares: en ambos se ha descrito un incremento en las mutaciones en *KRAS* (156), una mayor expresión de beta-catenina nuclear y menor de Ki-67 y E-cadherina en comparación con el resto del tumor circundante, y también una inversión del patrón de polaridad de la expresión de MUC1 y EMA (157,158). Asimismo, se ha observado un aumento de la expresión de la molécula de adhesión celular L1CAM, asociada a incremento de la motilidad y a capacidad de invasión (159).



**Figura 33.** GT y GPD señaladas con flechas azules y negras, respectivamente (31x).

Se ha descrito una tercera variable en el frente de invasión tumoral, el estroma de tipo desmoplásico (160), no evaluada en nuestro estudio, y que comparte características moleculares con las GT y los GPD, por lo que seguramente también sea una expresión de la TEM. Si es así, es posible que se deban evaluar las tres de forma combinada y quizá con ello mejorar la estratificación del riesgo, pero es necesario realizar estudios adecuados para comprobarlo, puesto que quizá la valoración del estroma de tipo desmoplásico sea aún más subjetiva que las otras dos variables, puesto que la mayor parte de los CCR contiene cierto grado de desmoplasia.

La invasión linfovascular mostró asociación significativa en el análisis univariado, pero no en el multivariado, probablemente debido al pequeño tamaño muestral, puesto que es el factor pronóstico clásico que de forma más constante se ha asociado a la presencia de metástasis ganglionares. De hecho, en el subestudio de asociación con otros resultados desfavorables sí se mantiene significativa en el análisis multivariado (ver en el apartado 3.3.2 Análisis multivariado del estudio de asociación con resultado desfavorable).

La localización rectal también se asoció de forma significativa a metástasis ganglionares en el análisis univariado, pero tampoco se mantuvo como variable independiente en el estudio multivariado. Como ya se señaló en la introducción, la localización rectal es un

factor de riesgo controvertido. Aunque los estudios más recientes sugieren que efectivamente es un factor de riesgo (8,46,48,49,161), no figura como criterio para indicar una cirugía complementaria en las guías empleadas en la práctica clínica habitual.

Hemos observado que los pacientes más jóvenes tenían un mayor riesgo de metástasis ganglionares, si bien la edad no se mantuvo como factor de riesgo independiente en el análisis multivariado. El mayor riesgo de afectación ganglionar en pacientes jóvenes se ha descrito también en otros estudios (162). Desconocemos la razón de esta asociación, pero podría deberse a que, si un tumor es capaz de aparecer en un individuo más joven, y por tanto capaz de superar mecanismos defensivos antitumorales menos deteriorados, es porque su naturaleza es especialmente agresiva.

El bajo número de casos no valorables por fragmentación y con afectación ganglionar impidió realizar el análisis mediante regresión logística por incumplir el criterio de frecuencia mínima en algunas variables, entre ellas la profundidad de invasión y la distancia del tumor al margen de resección. Sin embargo, al realizar la prueba de chi-cuadrado en la tabla de frecuencias para observar la tendencia, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de afectación ganglionar entre los casos con invasión superficial y profunda, ni entre los casos con afectación del margen o sin ella, con ninguna de las dos definiciones de margen afecto evaluadas. Además, si se excluían los casos no valorables el análisis de regresión logística tampoco mostraba asociación significativa.

Con respecto a la afectación del margen, su asociación con afectación ganglionar ha sido documentada de forma poco constante y por lo general en series cortas. Aun así, tradicionalmente se ha empleado como criterio para indicar la cirugía. En nuestra opinión, el margen afecto, por sí solo, podría indicar un alto riesgo de tumor residual en la pared intestinal que justificase una ampliación de la resección local, (no según nuestros datos, sobre todo si el endoscopista considera que la resección macroscópica ha sido completa), pero difícilmente una resección locorregional. Esa ampliación, en el caso de que no persista lesión macroscópica visible, es muy difícil de realizar mediante las técnicas de mucosectomía endoscópica convencionales. De hecho, hasta hace pocos años normalmente solo podía realizarse mediante una resección quirúrgica que, salvo

en escisiones locales rectales, en general se acompañan de una resección ganglionar. Sin embargo, el desarrollo de la disección submucosa endoscópica y sobre todo la introducción relativamente reciente de la resección endoscópica del espesor completo de la pared intestinal, pueden disminuir las cirugías por afectación del margen (163) y con toda seguridad lo iremos constatando en los próximos años.

Hace años se sugirió que la manipulación endoscópica podría violar el principio quirúrgico de “aislar sin tocar” (*no touch isolation technique*, en inglés) según el cual se deben disecar bien los pedículos linfovculares principales y el intestino grueso antes de movilizar el tumor para no favorecer la diseminación metastásica (164–166). Sin embargo, no hemos encontrado ningún tipo de asociación estadística de la afectación ganglionar con ninguna de las variables que informan acerca de la calidad de la resección endoscópica, (“resección en bloque frente a fragmentada”, “resección multifragmentada o en 3 o menos de fragmentos”, “persistencia o ausencia de tumor tras la resección endoscópica”, “resección macroscópica completa frente a incompleta”), si bien las dos últimas incumplían el criterio de frecuencia mínima para poder realizar el análisis de regresión logística debido a que hubo muy pocas resecciones de mala calidad (multifragmentadas, macroscópicamente incompletas o con tumor residual en la cirugía subsiguiente). Estudios de mayor tamaño dirigidos a estudiar este aspecto concreto concluyen que la fragmentación de la muestra o un tratamiento endoscópico previo no incrementan el riesgo de metástasis ganglionares (72,146,167).

La proporción relativamente elevada de casos en los que la fragmentación impidió la valoración de determinadas variables (13% en el caso de la profundidad y 17,6% en el caso del estado de margen de resección, por ejemplo) tiene relevancia a la hora de elegir los datos sobre los que se deben fundamentar las decisiones terapéuticas. Como se ha señalado más arriba, aunque deseable, no siempre es posible conseguir una resección en bloque que permita evaluar adecuadamente todas las variables. En la práctica, es inevitable que el patólogo reciba una proporción considerable de piezas fragmentadas, por lo que lo ideal sería basar las decisiones en variables no dependientes del grado de fragmentación de la muestra, más aún cuando las variables cuya valoración se altera por la fragmentación no han demostrado un elevado valor pronóstico.

### 4.3 Asociación de variables con metástasis ganglionares y/o recidiva durante el seguimiento

En el análisis multivariado únicamente permanecieron como factores de riesgo independientes asociados con resultado desfavorable (metástasis ganglionares y/o recidiva) las GT con un grado superior a 1 y la invasión linfovascular. La presencia de GPD mostró una asociación significativa en el estudio univariado, pero no en el multivariado. En el estudio previo de asociación únicamente con metástasis ganglionares, habían resultado como factores independientes las GT en un grado superior a 1 y la presencia de GPD. No pensamos que haya una contradicción entre ambos resultados porque, como se ha explicado en el apartado anterior, las GT y las GPD, junto con el estroma de tipo desmoplásico, son expresiones morfológicas de un mismo fenómeno, la TEM y simplemente por azar en unos casos pueden predominar unas sobre las otras. La asociación independiente con la invasión linfovascular, no evidenciada en el estudio de asociación únicamente con metástasis ganglionares, seguramente es fruto del incremento en el tamaño muestral que supone haber añadido los casos de recidiva locorregional o a distancia y concuerda con la asociación con afectación ganglionar y probabilidad de metástasis a lo largo del seguimiento bien documentados en otros estudios(8,40,168). En el análisis univariante, el grado de diferenciación se asoció con resultado adverso al unir los grados G2 y G3 y compararlos con G1, pero no al unir G1 y G2, como es la práctica habitual recomendada. Al igual que en el estudio de asociación con afectación ganglionar, al estratificar cada grado por la presencia o ausencia de GPD observamos que los GPD son mejores indicadores del riesgo que el grado por sí solo (Tabla 13 y Tabla 17, respectivamente). En este análisis el número de casos sí permitió comparar los GPD clasificados en otros dos grupos diferentes (GPD grados 0-1 frente a grados 2-3). Aunque las diferencias fueron significativas, realmente la diferencia entre los grupos se debe a que el número de casos sin GPD (grado 0) es mucho mayor que en el resto de los grupos, por lo que en realidad la diferencia de riesgo observada está entre la presencia y la ausencia de GPD. Este dato apoya que en los carcinomas colorrectales T1 resecados endoscópicamente la información más relevante acerca de los GPD probablemente sea la documentación de su presencia o ausencia.

La asociación de resultado desfavorable con la anchura del frente invasor fue estadísticamente significativa en el análisis univariado. Su asociación con metástasis ganglionares está más documentada que la asociación con recidiva a lo largo del seguimiento. Ueno explicaba en su trabajo de 2004 (14), que la anchura inferior a 4000  $\mu\text{m}$  unida a la ausencia de GT, invasión linfovascular y alto grado histológico, seleccionaba un grupo de pacientes sin metástasis ganglionares, si bien reducía a la mitad el número de pacientes clasificados en la categoría de bajo riesgo con respecto a la utilización exclusiva de criterios cualitativos (GT, invasión linfovascular). De esta forma, Ueno sugiere que la adición de la anchura a los tres criterios cualitativos puede ser útil para identificar a un subgrupo de pacientes en el que el riesgo de recurrencia probablemente jamás comprometa la vida del paciente. Al aplicar esa combinación de cuatro variables en nuestra serie, 112 de los 117 clasificados en el grupo de bajo riesgo (95,7%) no presentaron un resultado desfavorable, mientras que 18 de los 39 (46,2%) clasificados en el grupo de alto riesgo, efectivamente presentaron resultado desfavorable. Empleando la presencia de los GPD en lugar del grado de diferenciación, obtenemos resultados similares (95,5% y 40% de valores predictivo negativo y positivo, respectivamente). Es decir, no reproducimos ese valor predictivo negativo del 100% obtenido por Ueno al añadir la anchura del frente invasor, ni manteniendo el grado histológico en el modelo, ni sustituyéndolo por los GPD, que en nuestro estudio tienen un mayor valor pronóstico que el grado histológico. Con el modelo obtenido basado en dos variables (invasión linfovascular y GT en grado superior a 1), la clasificación de grupos de riesgo sería exactamente la misma, de forma que en nuestra serie la anchura del frente invasor no añadiría ninguna utilidad.

La profundidad de invasión resultó estadísticamente significativa en el análisis univariado, pero no en el multivariado. La asociación con la presencia de metástasis ganglionares con la profundidad de invasión ha sido bien documentada a lo largo de múltiples estudios, aunque no de forma tan constante como las variables ya comentadas. Por otra parte, el punto de corte de 1000  $\mu\text{m}$ , utilizado para decidir la indicación de cirugía radical tras la resección endoscópica en los últimos 10-15 años tiene un valor predictivo positivo bajo, lo que conduce a un elevado número de laparotomías innecesarias (14). Además, varios estudios con un tamaño muestral

elevado, incluido un metaanálisis reciente (8,19,85) confirman que, por sí sola, la profundidad de invasión no es un factor de riesgo independiente.

El tamaño muestral en este subestudio ha permitido evaluar la influencia de las variables relativas a la calidad de la resección endoscópica y no hemos encontrado asociación entre resultados desfavorables y la realización de una resección fragmentada ni con un número de fragmentos superior a 3. Tampoco hemos observado asociación con el margen de resección afecto, (tanto definido por la presencia de tumor en la superficie de corte como por una distancia de 1 mm o menor entre la superficie de corte y el tumor). En nuestra serie hemos observado dos recaídas locales de adenocarcinoma, ambas en pacientes tratados mediante escisión local transanal en otro centro, pero no se observó adenocarcinoma residual ni recidiva local de adenocarcinoma en ninguno de los casos tratados endoscópicamente en los que el endoscopista consideró que la resección había sido endoscópicamente completa, incluso si el margen libre de tumor era igual o inferior a 1 mm. Únicamente se observó persistencia de adenoma en un caso (2% de los pacientes con cirugía subsiguiente) con un margen libre de tumor superior a 1 mm en la pieza endoscópica. Hubo un caso de adenocarcinoma residual tras la resección endoscópica en el que la pieza endoscópica contenía tumor en el área de corte, pero el endoscopista ya había indicado que la resección había sido macroscópicamente incompleta. En este sentido, otros autores señalan que la tasa de adenoma residual es muy similar independientemente de la distancia al margen (0 mm, mayor de 0 mm y menor o igual a 1 mm, o superior a 1 mm) en ausencia de otros factores histológicos de alto riesgo (169). La frecuencia de recidivas locales en lesiones con tratamiento endoscópico sin cirugía complementaria se cifra entre un 0% y un 2,3% (168,170–174) en tumores de bajo riesgo (es decir, sin ninguno de los factores de riesgo histológicos clásicos: alto grado histológico, invasión linfovascular o invasión submucosa profunda) y en un 4-20% en tumores de alto riesgo (40,168,175–177). Con frecuencia se cita el margen afecto o dudoso (40,174,177,178) como un factor de riesgo para la recurrencia local. Por otra parte, la resección fragmentada es un factor de riesgo para la recidiva local de adenomas (179) y también de adenocarcinomas (177,178) bien reconocidos, por lo que es posible que el tamaño muestral de nuestro estudio no haya permitido mostrar la frecuencia real de recidivas locales. En cualquier caso, nuestros

resultados no sugieren que la distancia del tumor al borde de resección en la pieza resecada se relacione con la persistencia de tumor residual ni con recurrencia local, sobre todo si el endoscopista indica que la resección ha sido macroscópicamente completa, ni mucho menos con metástasis ganglionares. Como ya se señaló en el apartado anterior, en nuestra opinión, un margen escaso o positivo por sí solo podría justificar ampliar la resección local para asegurar el control local, pero no una cirugía locorregional.

Al igual que en el estudio de asociación con afectación ganglionar, hemos observado un mayor riesgo de resultado desfavorable en pacientes más jóvenes en el análisis univariado, quizá debido a una mayor agresividad intrínseca de los tumores capaces de superar las barreras defensivas en personas de menor edad. No hemos encontrado asociación con el resto de las variables estudiadas (sexo, morfología, tamaño, presencia de *background adenoma*, inflamación intra o peritumoral).

#### 4.4 Comparación de los modelos obtenidos con los empleados habitualmente. Utilidad teórica

Nuestros resultados sugieren que los modelos basados en la GT y los GPD permitirían reducir significativamente las cirugías innecesarias en un 27,1% sin incrementar la proporción de pacientes con metástasis ganglionares a los que no se les ofrecería una cirugía complementaria tras una resección. Por otra parte, el modelo basado en la invasión linfovascular y las GT, obtenido al unificar en una sola variable de resultado las metástasis ganglionares y las recidivas, también permitiría una reducción significativa de las cirugías innecesarias, incluso en mayor proporción (un 32,7%) que los otros modelos, sin incrementar de forma estadísticamente significativa la proporción de falsos negativos. En nuestra opinión, los resultados del modelo basado en la invasión linfovascular y las GT son más fiables, no solo porque el tamaño muestral del subestudio a partir del que se ha creado el modelo es mayor, sino porque toma en consideración los casos en los que no se realiza cirugía complementaria en los que algunas recidivas probablemente se deben a enfermedad residual tumoral ganglionar no detectada desde la que se produce la diseminación tumoral. No obstante, aunque las diferencias

observadas en la proporción de falsos negativos no hayan resultado estadísticamente significativas, un 2% de incremento en los casos de enfermedad tumoral no detectada podría ser clínicamente significativo. Sería deseable realizar nuevos estudios con mayor tamaño muestral para determinar la magnitud real de las diferencias y con ella su trascendencia clínica.

Si se confirmase que los modelos basados en la invasión linfovascular y las GT o los GPD originasen una proporción discretamente superior, pero clínicamente significativa de falsos negativos que los criterios de la JSCCR, en la práctica clínica se podrían emplear los criterios de la JSCCR en pacientes con bajo riesgo quirúrgico o que prioricen disminuir todo lo posible el riesgo de recidiva a pesar de incrementar sustancialmente el riesgo de morbilidad por la cirugía, y por el contrario basar las decisiones en modelos que no tengan en cuenta la profundidad de invasión ni el margen de resección cuando exista comorbilidad relevante o el paciente otorgue la máxima prioridad al mantenimiento de su calidad de vida y asuma un riesgo absoluto de desarrollar metástasis a distancia también bajo, pero mínimamente superior que si se empleasen los criterios más restrictivos de la JSCCR.

En los últimos años otros autores han desarrollado diferentes propuestas de modelos predictivos. El estudio de Ahn (162), en el que se utiliza una muestra de gran tamaño obtenida de la base de datos estadounidense SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) del Instituto Nacional de Cáncer (180), encuentra que la edad joven, el sexo femenino, el pobre grado de diferenciación y sobre todo el tamaño, son las variables que más se correlacionan con el riesgo de metástasis ganglionares. El modelo que desarrollan a partir de esas 4 variables tiene una sensibilidad y especificidad del 92,7% y el 92,9%, con un área bajo la curva de 0,99. Pensamos que estos resultados son muy cuestionables a pesar de estar basados en una muestra de gran tamaño, dado que, salvo el grado de diferenciación, no estaban disponibles en muchos casos otros datos histológicos que de forma constante se han correlacionado con el riesgo de afectación ganglionar, como por ejemplo la invasión linfovascular. Richards desarrolla un algoritmo empleando los datos del estudio de cáncer detectado en el programa de cribado de CCR en Escocia, según el cual en los casos con invasión linfovascular y/o resección incompleta, definida por el margen afecto o no valorable en la pieza de resección

endoscópica, se debería considera la cirugía complementaria (40). Como ya hemos señalado en otros apartados, en nuestro estudio no hemos encontrado que la afectación del margen sea un factor de riesgo para afectación ganglionar (ni de tumor residual, salvo que el endoscopista considere que la resección ha sido macroscópicamente incompleta), por lo que no estamos de acuerdo en basar la indicación de una cirugía locorregional en los casos con margen afecto. En el modelo coreano elaborado por Jung Ryul Oh, el área bajo la curva es de 0,81 empleando los casos tratados en el Centro Nacional de Cáncer en Goyang y de 0,77 en el grupo de validación externa(161). Las variables incluidas en este modelo fueron el alto grado histológico, la invasión vascular, la presencia de GT, la profundidad de invasión superior a sm1 en la clasificación de Kudo y la presencia de *background adenoma*. Asumiendo una prevalencia de metástasis ganglionares del 15%, las cifras de sensibilidad, especificidad, y valores predictivo positivo y negativo, respectivamente, fueron del 80,4%, 70%, 26,1% y 96,4%. Es decir, empleando un mayor número de variables que en nuestro modelo, el número de pacientes sometidos a cirugía adicional innecesaria sería sensiblemente superior que en nuestro modelo, sin reducir el número de pacientes con metástasis ganglionares en los que no se erradican los ganglios metastásicos. Varios estudios muy recientes centran su objetivo en identificar un grupo de pacientes con un riesgo muy bajo en el que se pueda evitar la cirugía con la seguridad total, o prácticamente total, de que no tienen afectación ganglionar. En concreto, Morini observa en su serie que los pacientes cuyos tumores están bien diferenciados (G1), no presentan invasión linfovascular y tienen una anchura del frente invasor inferior a 4,25 mm, de forma similar a lo ya descrito por Ueno en 2004, pueden ser seguidos con seguridad sin realizar ninguna cirugía complementaria(181). Más aún, Tanakori Ozeki identifica un conjunto de pacientes, incluido un grupo de validación, sin metástasis ganglionares, caracterizado por ausencia de invasión linfovascular, buena diferenciación, margen vertical libre, profundidad inferior a 2000 µm y localización colónica (182). Sin embargo, limitan sus conclusiones a los casos en los que se ha conseguido realizar una resección en bloque, lo cual una vez más restringe considerablemente el número de pacientes a quienes se les puede evitar la cirugía complementaria. Jeong-Ki Kim propone un sistema de puntuación según el que los pacientes con una puntuación de 0 (tumores bien o moderadamente diferenciados, ausencia de invasión linfovascular, y menos de 4 GT), tienen un riesgo de tener

metástasis ganglionares de un 5,6% (183). Por su parte, Zhenghua Piao encuentra que en los pacientes sin mala diferenciación y sin invasión linfovascular el riesgo es de solo un 0,8% (184). Los modelos descritos en los dos últimos trabajos citados identifican grupos de pacientes con bajo riesgo sin emplear variables cuantitativas, al igual que los modelos que proponemos en nuestro estudio. Pensamos que los modelos basados en variables cuantitativas tienen como gran desventaja la necesidad de que la medida de la profundidad o de la anchura del frente invasor sean valorables, algo que con frecuencia no es posible por fragmentación de la muestra. Nuestros modelos, a diferencia de los de Kim y Piao, no contemplan el grado de diferenciación, algo que podría suponer una ventaja dada la variabilidad en la definición del grado de diferenciación entre regiones del mundo e incluso dentro de un mismo país.

#### 4.5 Concordancia entre patólogo especializado y no especializado

En conjunto, los grados de concordancia obtenidos en la evaluación de la mayor parte de los parámetros histológicos fueron moderados o bajos, incluso en variables con un valor pronóstico crucial como la invasión linfovascular o las GT. Solo hallamos una buena concordancia en el grado de diferenciación, en la valoración de los GPD categorizando en grado 0 ó 1 (entre 0 y 4 GPD) y grado superior a 1 (más de 4 GPD) y en la evaluación del estado del margen de resección.

La buena concordancia observada en el grado de diferenciación ( $k=0,73$ ), sobre todo al estratificar en dos categorías (G1-G2 frente a G3), contrasta con lo descrito en otros trabajos (86,87). La baja reproducibilidad observada en otros estudios junto con una capacidad limitada en la estratificación del riesgo de afectación ganglionar ha llevado a varios autores a proponer la utilización de otras variables como los GPD para definir el grado de diferenciación tumoral (88,97,100). Si bien el grado de diferenciación convencional no ha resultado ser un factor de riesgo independiente en nuestro estudio, sí ha mostrado una asociación significativa con el riesgo de metástasis ganglionares, lo que unido a la buena concordancia observada, nos hace considerar que no se debe sustituir por otras variables, que si bien pueden tener mayor capacidad pronóstica cuando son evaluadas por un patólogo especializado, adolecen de una menor

reproducibilidad que puede conducir a decisiones erróneas cuando el patólogo no está familiarizado con ellas.

La evaluación de las GT y los GPD clasificadas de forma binaria en presentes o ausentes mostró una concordancia solo moderada ( $k=0,55$  y  $0,4$ , respectivamente). No obstante, al estratificar los GPD en grado 0 ó 1 frente a grado 2 ó 3, fue buena ( $k=0,70$ ), como hemos señalado más arriba. Nuestros resultados difieren de los de otros autores, que documentan mejor concordancia en la evaluación de los GPD que con el grado de diferenciación convencional (88,91–94,97,100,148). Quizá la discordancia se deba a que los patólogos participantes en nuestro estudio están más familiarizados con el sistema de clasificación tradicional que con la evaluación de los GPD. El grado de concordancia moderado observado en la evaluación de las GT (tanto categorizando en presente frente a ausente, como en 4 categorías) y discreto al categorizar en grado 0 ó 1 frente a grado 2 ó 3 coincide con lo descrito por otros autores, que encuentran una concordancia moderada al examinar las laminillas solo con la tinción con hematoxilina y eosina en un estudio multicéntrico (185). En ese mismo estudio se indica que el grado de acuerdo puede llegar a ser excelente si se emplean tinciones con pancitoqueratinas. Sin embargo, en la conferencia de consenso para la comunicación de GT no se recomienda el uso de ninguna tinción (51). Con respecto a la evaluación de la invasión linfovascular, cabe destacar que hemos observado un grado de acuerdo muy bajo ( $k=0,13$ ). En Japón, Kojima comunica una concordancia baja para invasión vascular linfática ( $k=0,216$ ) y moderada ( $k=0,524$ ) para invasión vascular sanguínea (186). En otro estudio internacional liderado por el mismo autor se refieren niveles de concordancia moderados entre patólogos en Norteamérica, tanto para invasión linfática como vascular ( $k=0,518$  y  $0,545$ , respectivamente) cifras muy similares a las observadas entre patólogos en Europa ( $0,543$  y  $0,560$ , respectivamente) (187). Algunos autores proponen el uso de tinciones inmunohistoquímicas con D2-40 que podrían mejorar tanto la concordancia como la capacidad de predecir la presencia de metástasis ganglionares (188). En nuestro estudio, el bajo grado de concordancia se debe en gran medida a una menor detección de casos con invasión linfovascular por parte del patólogo no especializado en patología tumoral digestiva, en comparación con el especializado. La concordancia en las variables cuantitativas ha sido diversa en nuestro estudio: baja en

la medida de la anchura del frente invasor, moderada en la de la profundidad de invasión y buena o muy buena en la valoración del margen de resección. La concordancia observada por otros grupos en estas variables es en general baja o moderada (189). En un estudio en el que se empleaba el método descrito por Ueno (14,190) para estratificar grupos de riesgo añadiendo la medida de la anchura y de la profundidad a las variables cualitativas (grado de diferenciación, invasión linfocascular y GT), se encontró que entre patólogos subespecializados en patología gastrointestinal había una concordancia robusta en la evaluación de la profundidad ( $k=0,80$ ) y discreta en la evaluación de la anchura ( $k=0,34$ ). Asimismo, en otro grupo mixto de patólogos subespecializados y patólogos generales la concordancia fue moderada para la profundidad de invasión ( $k=0,47$ ) y discreta para la anchura del frente invasor ( $K=0,35$ ). La medida de la profundidad presenta la dificultad de elegir el punto de la muscular de la mucosa a partir del cual realizar la medida, porque no siempre es una superficie plana. La morfología de la lesión modifica con frecuencia su regularidad, y además el procedimiento de resección, que con frecuencia implica una inyección de alguna sustancia en la submucosa para facilitar la resección y disminuir los riesgos, puede alterar la medida de las distancias. Más aún, cuando la submucosa no se puede identificar debido a que el tumor la destruye completamente, la medida se realiza desde la superficie de la lesión. Parece que la concordancia en la medida desde la superficie es elevada, pero, por otro lado, suele implicar que la medida obtenida supere los 1000  $\mu\text{m}$  y de esa forma el tumor se clasifique directamente en el grupo de alto riesgo según las guías de práctica clínica habituales. En el estudio de Kouyama (85) la medida de la profundidad superaba las 1000  $\mu\text{m}$  en todos los tumores en los que se había tenido que realizar desde la superficie, pero no se encontraron metástasis ganglionares en ninguno de los casos en los que el único factor de riesgo era la profundidad de invasión superior a 1000  $\mu\text{m}$ . Como ya se ha señalado en otros apartados, cada vez hay más evidencia de que la profundidad no es un factor de riesgo independiente, por lo que se debe revisar el papel de la profundidad en la toma de decisiones, máxime cuando su medición presenta dificultades y una considerable variabilidad interobservador. No obstante, no creemos que la profundidad de invasión sea una variable irrelevante. La estimación de la profundidad de invasión es un dato clave en el manejo endoscópico de las lesiones que pueden estar malignizadas: mediante endoscopia, sobre todo si se utilizan colorantes

vitales o cromoendoscopia virtual, es posible reconocer alteraciones de los patrones capilares y de las criptas de la mucosa colónica que se correlacionan con la profundidad de invasión tumoral (191,192), que si bien no es un factor de riesgo independiente, sí que se correlaciona a su vez con otras variables con mayor valor pronóstico. De esta forma, la estimación endoscópica de la profundidad de invasión permite decidir si tiene sentido resear la lesión endoscópicamente porque la probabilidad de que haya metástasis ganglionares es baja, o es más sensato no exponer al paciente a los riesgos de una resección endoscópica con pocas probabilidades de resultar curativa debido a un alto riesgo de afectación ganglionar.

El grado de acuerdo en la valoración del estado del margen de resección entre los patólogos participantes en nuestro trabajo fue excelente si se empleaba como definición de margen afecto una distancia igual o inferior a 1 mm ( $k=0,95$ ), incluso si se excluían los casos no valorables ( $k=0,91$ ). Por el contrario, si se definía el margen afecto como tumor en el área de corte (distancia 0 mm), la concordancia observada era solo moderada ( $k=0,58$ ) o incluso baja si se excluían los casos no valorables por fragmentación de la muestra ( $k=0,33$ ). Estas diferencias se deben a que la mayor parte de las discordancias estaban comprendidas en el rango entre 0 y 1 mm, de forma que al incluir en una misma categoría los casos con tumor en contacto con la superficie de corte y los que no contactan, pero tienen un margen menor de 1 mm (es decir, definiendo el margen afecto como una distancia inferior o igual a 1 mm), las diferencias desaparecen. En otros trabajos ha habido disparidad en el grado de acuerdo en la evaluación del estado del margen de resección (193,194), pero parece que tiende a ser buena, sobre todo entre patólogos expertos en patología gastrointestinal (195). Sin embargo, es una variable con poca correlación con la presencia de metástasis ganglionares o recidiva, como ya hemos indicado en otros apartados.

En el caso concreto de otras variables que no se emplean habitualmente en la toma de decisiones en la práctica clínica, pero que en algunos estudios se ha encontrado asociación con metástasis ganglionares (grado de inflamación intratumoral y peritumoral, presencia de *background adenoma*, disrupción de la mucosa) el grado de acuerdo fue bajo o nulo.

La sensibilidad y la especificidad obtenidas en las evaluaciones realizadas por el patólogo especializado en patología gastrointestinal fueron mayores que las obtenidas por el patólogo no especializado, como era esperable dado que la experiencia y la familiaridad en la evaluación de las variables son factores decisivos.

Las diferencias en los valores de sensibilidad, especificidad y en los valores predictivos correspondientes, sugieren la conveniencia de que los casos de CCR precoz sean revisados por un patólogo especializado siempre que sea posible, o plantear el uso de técnicas inmunohistoquímicas complementarias para incrementar la detección de casos con presencia de GT o invasión linfovascular, ambos factores de riesgo independientes bien establecidos, sobre todo si no es posible una valoración por un patólogo especializado. Además de las dificultades y la relativa subjetividad inherentes a la valoración de los parámetros histológicos, hay que tener en cuenta que algunos no son valorables en caso de fragmentación. Los endoscopistas deben esforzarse por resear en bloque las lesiones sospechosas de malignización para permitir una evaluación anatomopatológica óptima, pero a veces no es posible ni aconsejable, como ya se ha reseñado. Sí que es posible resear lesiones de gran tamaño mediante disección submucosa endoscópica, pero es una técnica compleja que aún no se ha generalizado en nuestro medio ni en la mayor parte de los países occidentales. De este modo, como ya se ha señalado previamente, es inevitable que una proporción considerable de piezas sigan llegando fragmentadas al laboratorio de Anatomía Patológica. Por esta razón, reiteramos que lo ideal sería que las decisiones clínicas se basasen en variables cuya evaluación no se vea comprometida por la posible fragmentación de la muestra y que además tengan un valor pronóstico comprobado, como son la invasión linfovascular, el grado de diferenciación, las GT y los GPD. En nuestro trabajo no hemos demostrado una concordancia elevada en la valoración de los GPD, salvo en la mencionada estratificación en grado 0 ó 1 frente a grado superior a 1. Pensamos que esta circunstancia no es óbice para implementar su uso en la práctica clínica, puesto que es similar o superior a la concordancia observada en la evaluación de factores consolidados como la invasión linfovascular o las GT. Por el contrario, las variables cuantitativas como la profundidad de invasión, el estado del margen o la anchura del frente invasor, tienen una capacidad pronóstica limitada, no son valorables en lesiones fragmentadas, y a excepción del

estado del margen, el grado de concordancia es bajo. A nuestro juicio el papel de las variables cuantitativas debería quedar limitado a identificar a un subgrupo de pacientes con muy bajo riesgo que además no presenten ninguna de las variables de riesgo cualitativas y por sí solas no deberían indicar una cirugía mayor.

#### 4.6 Acontecimientos adversos

No se produjo ninguna muerte directamente relacionada con el tratamiento endoscópico ni el quirúrgico, pero las cifras de acontecimientos adversos fueron similares a las comunicadas en estudios previos. En el caso de las resecciones endoscópicas, las frecuencias de perforaciones y de hemorragias (0,9% y 2,7%, respectivamente) fueron similares a las descritas por van de Ven en su estudio restringido a resecciones endoscópicas de CCR T1 (1,2% de perforaciones y 3,7% de sangrados) (28), y a su vez similares a las que se producen en resecciones de pólipos mayores de 2 cm (0,5%-2,2% de perforaciones y 4,7%-10,9% de sangrados) (24,25). En el caso de las resecciones quirúrgicas, hubo un 25,6% de acontecimientos adversos, algo inferior al 35% de morbilidad referido por Alves (22). El 18,4% de los acontecimientos adversos quirúrgicos fueron complicaciones grado II o superior en la clasificación de Dindo-Clavien, entre los cuales se contaron 2 dehiscencias anastomóticas y 1 caso de isquemia aguda mesentérica intraoperatoria que precisó una amplia resección intestinal y que a su vez originó un síndrome de intestino corto. Sin contar el caso con síndrome de intestino corto y los 3 casos que precisaron sesiones repetidas de dilatación de la anastomosis, en nuestra serie hemos registrado 14 pacientes con secuelas a largo plazo (13% de los 107 pacientes operados). Diez de estas secuelas fueron eventraciones en la cicatriz de alguna de las incisiones abdominales (10% de los 100 pacientes con cirugía abdominal), sin diferencias significativas en función del tipo de abordaje y la mayor parte de ellas necesitaron reparación quirúrgica. No hemos encontrado cifras referidas al caso concreto del CCR pT1, pero sí hay abundante información acerca de las hernias en el área de la incisión en cirugía abdominal por cáncer colorrectal. La frecuencia en otros estudios fue similar a la del nuestro (196), o algo inferior (197–199). Algunos autores encuentran menor incidencia cuando el abordaje es laparoscópico (197), si bien una revisión sistemática señala una incidencia similar para el abordaje laparoscópico que

para el abierto (199). Por otra parte, la necesidad de reparación quirúrgica es similar (200). En cualquier caso, es una secuela quirúrgica que deteriora la calidad de vida del paciente (201) y obliga con frecuencia a realizar una nueva intervención para repararla. Las complicaciones especialmente relevantes por su capacidad para poner en compromiso directo inmediato la vida del paciente (grado II o superior en la clasificación de Clavien-Dindo) fueron significativamente más frecuentes en los pacientes tratados con cirugía que en los tratados con métodos endoscópicos (18,4% frente a un 4,5%). Además, los pacientes con complicaciones quirúrgicas necesitaron una estancia significativamente más prolongada que los pacientes con complicaciones endoscópicas (13,8 frente a 2,8 días). Si bien la estancia hospitalaria no se considera un indicador fiable de la gravedad de las complicaciones debido a que existe una gran variabilidad y en gran medida depende de la gestión de cada centro, las complicaciones obligan a prolongar la estancia de forma significativa, lo que constituye por sí mismo un mayor gasto e inconvenientes para el paciente. Las comparaciones directas entre los tratamientos quirúrgicos y endoscópicos tienen un valor limitado, puesto que por lo general cada modalidad terapéutica aborda diferentes tipos de pacientes: los métodos endoscópicos actuales solo pueden aspirar a curar casos con tumores localizados y con bajo riesgo de afectación ganglionar, mientras que los tratamientos quirúrgicos pueden erradicar también enfermedad regional o a distancia. Dado que hoy por hoy no es posible saber si existe afectación ganglionar de forma fiable antes de la resección quirúrgica, la única forma de asignar la modalidad de tratamiento adecuada para cada paciente es mejorar la estimación del riesgo de afectación ganglionar, de forma que se pueda disminuir el número de pacientes sin afectación ganglionar que se someten a una cirugía radical locorregional, en los que una resección local es oncológicamente igual de eficaz.

#### 4.7 Supervivencia

En la comparación de las características de los grupos de forma combinada se observó un mayor tamaño y una menor proporción de lesiones pediculadas en el grupo 3 frente al grupo de pacientes con tratamiento local primario (grupos 1 y 2), y también en el grupo de tratamiento quirúrgico locorregional (grupos 2 y 3) comparado con los tratados con resección local exclusiva (grupo 1). Además, la proporción de casos con factores

histológicos de mal pronóstico fue mayor en los pacientes con tratamiento quirúrgico locorregional primario o secundario (grupos 2 y 3) que en el grupo 1. Estas diferencias eran esperables puesto que es excepcional que un pólipo pediculado no se pueda resear endoscópicamente. Por el contrario, un gran tamaño puede desaconsejar el abordaje endoscópico, sobre todo cuando se considera imprescindible una resección en bloque que permita evaluar todas las características histológicas. En el mismo sentido, los factores histológicos de mal pronóstico son más frecuentes en lesiones no candidatas a resección endoscópica y además constituyen la indicación más habitual de tratamiento quirúrgico complementario cuando se encuentran en piezas de resección local. La proporción de casos con localización rectal fue mayor en el grupo de resección local primaria (grupos 1 y 2), como ya se comentó en la descripción de la serie, quizá por aspectos relacionados con el criterio del endoscopista.

En nuestro estudio, con una mediana de seguimiento superior a 5 años, hemos constatado una baja mortalidad global y por cáncer colorrectal (1,4% de los pacientes con un seguimiento de al menos dos años), así como una baja probabilidad de recidiva tras la resección de un carcinoma colorrectal precoz (1,2% de recurrencias locales y un 2,4% a distancia), en la misma línea que otros autores (20,39,147,149,168,173–175,202). La recidiva fue la causa de la muerte en 2 de los 6 (33,3%) pacientes con recidiva, una cifra próxima al 40% comunicada en el metaanálisis de Dang (20). Las recidivas acontecieron 46,5 meses de promedio tras el tratamiento, si bien 3 de ellas tuvieron lugar más de 5 años después (incluso 2 de ellas alrededor de los 7,5 años del tratamiento inicial). Como ya se señaló en el apartado dedicado a las recidivas, es posible que el seguimiento errático o no estructurado haya influido en la detección tardía.

No hemos observado diferencias significativas en la supervivencia global, ni en la supervivencia a cáncer colorrectal ni en la supervivencia libre de recidiva entre los grupos de tratamiento, ni por separado ni de forma combinada, si bien el grupo de tratamiento exclusivamente local mostró peores datos en los tres parámetros, con 4 de las 6 recidivas y los 2 fallecimientos por cáncer colorrectal registrados. En la mayor parte de los estudios que evalúan la supervivencia, no se observan diferencias significativas entre los pacientes tratados de forma exclusivamente local y los tratados mediante cirugía locorregional (39,72,73,168,173,175,202), por lo que en general se considera que

los criterios habituales de categorización de riesgo son adecuados. No obstante, en algunos estudios europeos se encuentran diferencias significativas en la mortalidad global y la supervivencia específica a cáncer colorrectal a favor del grupo de pacientes tratados mediante cirugía locorregional (15,203). En nuestro trabajo, el tiempo de seguimiento fue significativamente menor en el grupo 3 (resección quirúrgica locorregional primaria) que en los otros dos grupos, lo que puede haber disminuido la detección de recidivas en este grupo. Más aún, 3 de los 4 casos tratados de forma exclusivamente local que sufrieron una recidiva a distancia o local en forma de adenocarcinoma presentaban factores histológicos de mal pronóstico que aconsejaban la cirugía complementaria, de modo que, si esta cirugía se hubiese realizado, no habrían sido incluidos en el grupo de tratamiento local exclusivo, sino que se les hubiese ofrecido cirugía complementaria y posiblemente no hubieran recidivado. Uno de ellos había rechazado expresamente la cirugía, pero en los otros 2, los factores de riesgo histológicos (invasión linfovascular y GT grado 2 en uno, y GT grado 3 en el otro) no habían sido identificados inicialmente en su centro de origen. Además, en ambos se constató la presencia de GPD cuando se revisaron las laminillas para el estudio. El cuarto caso, atendido en nuestro centro a partir de la recidiva, no presentaba ninguno de los factores de riesgo independientes observados en nuestro estudio, únicamente localización rectal, presencia de GT en grado 1 e invasión submucosa profunda. Atendiendo a la evidencia más reciente, que resta importancia a la invasión submucosa profunda, y también a los resultados de nuestro estudio, es improbable que actualmente en nuestro centro se le hubiese ofrecido cirugía locorregional complementaria, pero en el pasado quizá nos hubiésemos inclinado por indicarla o por ofrecer algún otro tratamiento complementario. En resumen, aunque las diferencias en las curvas de supervivencia libre de recidiva no hayan resultado significativas, probablemente habrían sido incluso menores si se hubieran detectado los factores de mal pronóstico y el paciente que rechazó la cirugía la hubiese aceptado. Es posible que la causa de la superioridad en la supervivencia a cáncer colorrectal en los pacientes operados observada en unos pocos estudios (15,203) haya sido una clasificación incorrecta de algunos pacientes debida a falta de identificación de factores de riesgo relevantes. Así pues, nuestros datos avalan la capacidad de los criterios histológicos para seleccionar un subgrupo de pacientes con buen pronóstico que pueden ser tratados de

forma exclusivamente local, pero como señala Kim en su artículo (9) y comprobamos también en nuestra serie, una parte sustancial de los casos en los que no se realiza cirugía complementaria y que sufren una mala evolución, son en realidad casos clasificados incorrectamente en el grupo de bajo riesgo por la falta de identificación de factores pronósticos adversos, lo que pone de manifiesto, una vez más, la importancia crucial de un estudio anatomopatológico muy cuidadoso, a ser posible por un patólogo experto en tumores digestivos.

La ausencia de recidivas en el grupo tratado mediante cirugía locorregional primaria frente a las dos registradas en el grupo de cirugía complementaria podría sugerir un empeoramiento del pronóstico debido a la resección endoscópica en los pacientes que finalmente requieren cirugía complementaria. Sin embargo, la ausencia de diferencias en el porcentaje de metástasis ganglionares entre los grupos 2 y 3 hace poco probable que una resección local previa *per se* favorezca la recidiva. Esta circunstancia fue sugerida hace años por algunos autores que consideraban la posibilidad de que la manipulación de las lesiones durante la resección local podría facilitar la diseminación tumoral, sobre todo si la resección era incompleta, o si se producía una complicación como una perforación (165,204). Sin embargo, varios estudios con mayor tamaño muestral y un diseño que permite evaluar este aspecto con mayor fiabilidad concluyen que las resecciones locales no empeoran el pronóstico por sí mismas(72,205,206).



## LIMITACIONES DEL ESTUDIO



## 5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

---

La limitación fundamental de nuestro estudio es el tamaño muestral que ha impedido analizar con mayor fiabilidad algunas variables y afirmar con mayor rotundidad la superioridad de los modelos basados en la invasión linfovascular y expresiones de la TEM con respecto a los criterios empleados habitualmente. No obstante, sí ha permitido verificar el papel de los GPD, la variable a partir de la cual se realizó el cálculo del tamaño muestral, menos estudiada hasta ahora que las GT. Además, seguramente se hubiese podido definir el papel de los diferentes factores de riesgo en el desarrollo de recidivas, así como un posible patrón temporal. Por otra parte, la ausencia de un registro exhaustivo de los datos relativos al seguimiento limita las conclusiones con respecto a los intervalos entre el tratamiento y la recidiva e impide hacer recomendaciones firmes en cuanto a la forma adecuada de seguir a los pacientes y la duración mínima del seguimiento. No se ha registrado tampoco la afectación del margen lateral en las piezas de resección endoscópica porque en nuestro centro consideramos muy subjetivo distinguir en qué punto de la superficie de corte el margen vertical pasa a considerarse lateral. En cualquier caso, no es una variable que se informe de manera constante, y su valor está limitado a decidir si procede ampliar una resección local cuando está presente.



FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN



## **6. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**

---

El desarrollo de algún método capaz de identificar directamente, sin estimaciones, la presencia o ausencia de metástasis ganglionares en el cáncer colorrectal, permitiría distinguir perfectamente a los pacientes que se benefician de una cirugía complementaria de aquellos en los que el tratamiento local es suficiente. La radiómica, que transforma datos fundamentalmente cualitativos generados a partir de las pruebas de imagen en grandes cantidades de datos cuantitativos y los procesa e integra mediante inteligencia artificial, posiblemente facilite avances en el diagnóstico no invasivo en los próximos años (207–209).

La realización de nuevos estudios con mayor tamaño muestral incluyendo la valoración de factores relacionados con la TEM, que expresan de forma fidedigna la capacidad de migración de las células tumorales (como los GPD que hemos destacado en nuestro estudio, y también el estroma de tipo desmoplásico), probablemente permitirán identificar mejor el riesgo de afectación ganglionar y asignar el tratamiento adecuado en una proporción de pacientes mayor que en la actualidad.

Por otra parte, los continuos avances en biología molecular permiten explorar el papel de moléculas que regulan la expresión de genes, como es el caso de los miARN.

En 2018 un grupo mixto japonés y estadounidense liderado por Goel, muy activo en la investigación de los miARNs como predictores del riesgo de metástasis ganglionares, describió una firma constituida por cinco miARN (MIR32, MIR181B, MIR193B, MIR195 y MIR 411) en el tejido tumoral, con una elevada capacidad diagnóstica, sobre todo en combinación con datos histológicos como la profundidad de invasión y la invasión linfovascular (109). Además, comprobaron que la expresión de los miARN en las biopsias endoscópicas se correlacionaba bien con lo observado en las piezas de resección completa, un hecho que podría cambiar el manejo de las lesiones endoscópicamente sospechosas de estar malignizadas, puesto que en el caso de que la firma de miARN observada en las biopsias endoscópicas predijese una probabilidad de afectación ganglionar elevada, se evitarían el esfuerzo y los riesgos de intentar una resección endoscópica fútil y se indicaría directamente la cirugía locorregional. Posteriormente, estudiaron el papel de la firma de miARN no celular en biopsia líquida empleando suero de los pacientes y comprobaron que cuatro de los miARN (MIR181B, MIR193B, MIR195 y MIR 411) junto con 5 ARNm tenían una elevada capacidad diagnóstica. El modelo elaborado habría permitido reducir las cirugías potencialmente innecesarias de un 92% a un 18% en la cohorte estudiada(210). Finalmente, este mismo grupo ha dado un paso más al mostrar un elevado rendimiento diagnóstico de la firma de los 4 miARN en suero y en exosomas(211). Los exosomas son vesículas no celulares constituidas por una cubierta lipídica que en su interior contienen ARN, mi-ARN, ADN y proteínas implicadas en la comunicación intercelular y desempeñan un papel fundamental en procesos inflamatorios sistémicos y en carcinogénesis. En los casos incluidos en ese estudio, el modelo creado mediante la combinación del panel de miARN exosómicos y libres en el suero junto con datos histológicos clave (invasión linfovascular, GT y tamaño de la lesión) habrían logrado reducir las cirugías innecesarias en un 76% comparado con los criterios tradicionales y con menos de un 1% de casos con afectación ganglionar no identificados. Si bien los autores reconocen limitaciones debidas a que la muestra era reducida e incluía solo pacientes con ancestros japoneses, los resultados son muy prometedores.

Por otra parte, la aplicación de la inteligencia artificial es ya una realidad en prácticamente todos los ámbitos de la actividad humana y supone una revolución en todas las áreas del conocimiento. De hecho, en el campo de la evaluación de los factores de riesgo histológicos ya hay algunos estudios en los que se observa que la capacidad diagnóstica de la inteligencia artificial es superior a la humana (212–214). La enorme capacidad de aprender, procesar y combinar todo tipo de datos de forma prácticamente instantánea optimizará al máximo la precisión en la estimación del riesgo de afectación ganglionar y previsiblemente generará a su vez nuevos conocimientos.

Recientemente se ha creado en nuestro país el consorcio EPI T1, un ambicioso proyecto en el que participan 27 hospitales españoles, entre ellos el IVO, mediante el cual se ha creado una base de datos con más de 2800 casos de CCR T1 con el objetivo de mejorar el manejo del carcinoma colorrectal precoz. En la base de datos se ha logrado recopilar información muy detallada acerca de datos clínicos epidemiológicos, endoscópicos, quirúrgicos, radiológicos y por supuesto histológicos, incluyendo el escaneado de todas las laminillas disponibles. En la actualidad, el grupo de patólogos del consorcio está terminando la revisión de todas las laminillas. A partir de los datos se desarrollarán diferentes trabajos, algunos de ellos ya en marcha, como por ejemplo el estudio “Endoscopia vs tratamiento quirúrgico para el tratamiento de los cánceres colorrectales pT1: estudio de cohortes de base poblacional”, financiado mediante una beca FIS (expediente PI19/01050). El análisis probablemente permitirá extraer conclusiones definitivas con respecto al papel de los factores histológicos sin las limitaciones debidas al tamaño muestral de nuestro trabajo. Además, el consorcio está colaborando con otros grupos internacionales, como el de Goel, mencionado más arriba, y otros equipos europeos en la investigación del papel de los miARN. Por otra parte, se pretende desarrollar herramientas diagnósticas de inteligencia artificial basadas en las laminillas escaneadas. En definitiva, esperamos que los estudios producidos por el consorcio contribuyan de forma relevante en el diagnóstico y el tratamiento del carcinoma colorrectal precoz.

Sea como sea, con el apoyo de la inteligencia artificial y la biología molecular o sin ellas, y hasta que se desarrollen métodos que permitan el diagnóstico directo no invasivo del estado ganglionar, con toda seguridad los factores histológicos seguirán siendo durante unos cuantos años la piedra angular del manejo del carcinoma colorrectal precoz.

## CONCLUSIONES



## 7. CONCLUSIONES

---

1. Las gemaciones tumorales en un grado intermedio o alto, la presencia de grupos tumorales pobremente diferenciados, y la invasión linfovascular se asocian de forma independiente con un mayor riesgo de metástasis ganglionares y/o recidiva en el carcinoma colorrectal pT1.
2. La invasión submucosa profunda y el margen microscópico afecto no se asocian de forma independiente con el riesgo de metástasis ganglionares ni con el de recidiva, a pesar de que en las guías de práctica clínica empleadas habitualmente figuran entre los criterios de indicación de cirugía locorregional complementaria tras la resección local de un carcinoma colorrectal pT1.
3. La probabilidad de persistencia tumoral o de recidiva local es muy baja cuando el endoscopista afirma que la resección de un carcinoma colorrectal ha sido macroscópicamente completa, independientemente de la medida microscópica de la distancia del tumor al margen de resección.
4. Es fundamental que los casos de carcinoma colorrectal precoz sean evaluados por un patólogo especializado en tumores colorrectales, puesto que la menor tasa de detección de factores de riesgo por parte del patólogo no especializado condiciona un menor rendimiento diagnóstico en su caso, así como un grado de concordancia solo moderado o bajo con el patólogo especializado, incluso en la evaluación de factores con elevada

capacidad predictiva de metástasis ganglionares y/o recidiva como las gemaciones tumorales y la invasión linfovascular.

5. Los criterios empleados en el manejo clínico habitual de los pacientes a quienes se les ha resecado localmente un carcinoma colorrectal pT1 seleccionan bien a un subgrupo de pacientes con un riesgo muy bajo de presentar metástasis ganglionares, recidiva o muerte por cáncer colorrectal a quienes se les puede evitar con seguridad la cirugía locorregional complementaria.

6. Siguiendo esos mismos criterios habituales, más del 80% de los pacientes en los que se indica una cirugía complementaria tras una resección local, finalmente no presentan metástasis ganglionares, de forma que se exponen innecesariamente a riesgos de complicaciones y secuelas significativamente superiores a los que conlleva un tratamiento local, habitualmente endoscópico, que habría sido suficiente.

7. Nuestros resultados sugieren que los modelos predictivos basados exclusivamente en la presencia de invasión linfovascular y de manifestaciones de la transición epitelio-mesénquima permitirían reducir el número de cirugías innecesarias en alrededor de un 30%, sin incrementar de forma estadísticamente significativa el número de pacientes con metástasis ganglionares no detectadas, siempre y cuando los casos sean evaluados por un patólogo especializado.

8. Son necesarios más estudios con mayor tamaño muestral para confirmar nuestras observaciones y continuar investigando métodos que permitan disminuir todo lo posible el número de cirugías evitables.

## BIBLIOGRAFÍA



## 8. BIBLIOGRAFÍA

---

1. Cancer Incidence in Five Continents. ARCI. WHO [Internet]. 2023 [cited 2023 May 19]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz>
2. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2023. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), 2023. 2023 Ene.
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), editor. Las cifras del cáncer en España 2023. 2023.
4. Patel JDE in C and AE. Cancer.Net. 2023 [cited 2023 May 19]. Colorectal Cancer: Statistics. Disponible en: <https://www.cancer.net/cancer-types/colorectal-cancer/statistics>
5. Red de programas de Cribado de Cáncer. Programas de Cribado de Cáncer Colorrectal. Informe de evaluación 2017 (Datos: julio 2019).[www.cribadocancer.es](http://www.cribadocancer.es). 2017.
6. MEKLIN J, SYRJÄNEN K, ESKELINEN M. Fecal Occult Blood Tests in Colorectal Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis of Traditional and New-generation Fecal Immunochemical Tests. *Anticancer Res*. 2020 Jul 3;40(7):3591–604.
7. Fenoglio CM, Kaye GI, Lane N. Distribution of human colonic lymphatics in normal, hyperplastic, and adenomatous tissue. Its relationship to metastasis from small carcinomas in pedunculated adenomas, with two case reports. *Gastroenterology*. 1973 Ene64(1):51–66.
8. Ronnow CF, Arthursson V, Toth E, Krarup PM, Syk I, Thorlacius H. Lymphovascular Infiltration, Not Depth of Invasion, is the Critical Risk Factor of Metastases in Early Colorectal Cancer: Retrospective Population-based Cohort Study on Prospectively Collected Data, including Validation. *Ann Surg*. 2022 Ene 1;275(1):E148–54.
9. 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.

10. Tominaga K, Nakanishi Y, Nimura S, Yoshimura K, Sakai Y, Shimoda T. Predictive histopathologic factors for lymph node metastasis in patients with nonpedunculated submucosal invasive colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2005 Ene;48(1):92–100.
11. Yamamoto S, Watanabe M, Hasegawa H, Baba H, Yoshinare K, Shiraishi J, et al. The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2004;51(58):998–1000.
12. Kitajima K, Fujimori T, Fuji S, Takeda J, Ohkura Y, Kawamata H, et al. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: A Japanese collaborative study. *J Gastroenterol*. 2004;39(6):534–43.
13. Cappellesso R, Luchini C, Veronese N, Lo Mele M, Rosa-Rizzotto E, Guido E, et al. Tumor budding as a risk factor for nodal metastasis in pT1 colorectal cancers: a meta-analysis. *Hum Pathol*. 2017 Jul; 65:62–70.
14. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology*. 2004 Ago;127(2):385–94.
15. Belderbos TDG, van Erning FN, de Hingh IHJ, van Oijen MGH, Lemmens VEPP, Siersema PD. Long-term Recurrence-free Survival After Standard Endoscopic Resection Versus Surgical Resection of Submucosal Invasive Colorectal Cancer: A Population-based Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017 Mar;15(3).
16. Mou S, Soetikno R, Shimoda T, Rouse R, Kaltenbach T. Pathologic predictive factors for lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2013 Ago;27(8):2692–703.
17. Tamaru Y, Oka S, Tanaka S, Nagata S, Hiraga Y, Kuwai T, et al. Long-term outcomes after treatment for T1 colorectal carcinoma: a multicenter retrospective cohort study of Hiroshima GI Endoscopy Research Group. *J Gastroenterol*. 2017 Nov;52(11):1169–79.
18. Li Q, Wang G, Luo J, Li B, Chen W. Clinicopathological factors associated with synchronous distant metastasis and prognosis of stage T1 colorectal cancer patients. *Sci Rep*. 2021 Dic 22;11(1):8722.
19. Zwager LW, Bastiaansen BAJ, Montazeri NSM, Hompes R, Barresi V, Ichimasa K, et al. Deep Submucosal Invasion Is Not an Independent Risk Factor for Lymph Node Metastasis in T1 Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2022 Jul;163(1):174–89.
20. Dang H, Dekkers N, le Cessie S, van Hooft JE, van Leerdam ME, Oldenburg PP, et al. Risk and Time Pattern of Recurrences After Local Endoscopic Resection of T1 Colorectal Cancer: A Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2022 Feb 1;20(2):e298–314. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356520316220>
21. Morris EJA, Taylor EF, Thomas JD, Quirke P, Finan PJ, Coleman MP, et al. Thirty-day postoperative mortality after colorectal cancer surgery in England. *Gut*. 2011 Jun 1;60(6):806–13.

22. Alves A, Panis Y, Mathieu P, Manton G, Kwiatkowski F, Slim K, et al. Postoperative mortality and morbidity in French patients undergoing colorectal surgery: results of a prospective multicenter study. *Arch Surg*. 2005 Mar;140(3):278–83, discusión 284.
23. Kaminski MF, Thomas-Gibson S, Bugajski M, Bretthauer M, Rees CJ, Dekker E, et al. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy*. 2017 Abr;49(4):378–97.
24. Brongseest K, Huisman JF, Langers A, Boonstra JJ, Schenk BE, de Vos tot Nederveen Cappel WH, et al. Safety of endoscopic mucosal resection (EMR) of large non-pedunculated colorectal adenomas in the elderly. *Int J Colorectal Dis*. 2017 Dic 8;32(12):1711–7.
25. Metz A, Bourke M, Moss A, Williams S, Swan M, Byth K. Factors that predict bleeding following endoscopic mucosal resection of large colonic lesions. *Endoscopy*. 2011 Jun 26;43(06):506–11.
26. Kandel P, Wallace MB. Colorectal endoscopic mucosal resection (EMR). *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017 Ago;31(4):455–71.
27. Xie HQ, Zhong WZ. Outcomes of Colonic Endoscopic Mucosal Resection for Large Polyps in Elderly Patients. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2016 Sep;26(9):707–9.
28. van de Ven SEM, Backes Y, Hilbink M, Seerden TCJ, Kessels K, de Vos tot Nederveen Cappel WH, et al. Periprocedural adverse events after endoscopic resection of T1 colorectal carcinomas. *Gastrointest Endosc*. 2020 Ene;91(1):142-152.e3.
29. Borgheresi A, De Muzio F, Agostini A, Ottaviani L, Bruno A, Granata V, et al. Lymph Nodes Evaluation in Rectal Cancer: Where Do We Stand and Future Perspective. *J Clin Med*. 2022 May 5;11(9):2599.
30. Li XT, Sun YS, Tang L, Cao K, Zhang XY. Evaluating local lymph node metastasis with magnetic resonance imaging, endoluminal ultrasound and computed tomography in rectal cancer: a meta-analysis. *Colorectal Disease*. 2015 Jun;17(6):O129–35.
31. Leufkens AM, van den Bosch MAAJ, van Leeuwen MS, Siersema PD. Diagnostic accuracy of computed tomography for colon cancer staging: A systematic review. *Scand J Gastroenterol*. 2011 Jul 20;46(7–8):887–94.
32. Nerad E, Lahaye MJ, Maas M, Nelemans P, Bakkers FCH, Beets GL, et al. Diagnostic Accuracy of CT for Local Staging of Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Roentgenology*. 2016 Nov;207(5):984–95.
33. Shekleton F, Courtney E, Andreou A, Bunni J. Can Cross-Sectional Imaging Reliably Determine Pathological Staging of Right-Sided Colon Cancers and Select Patients for More Radical Surgery or Neo-Adjuvant Treatment? *Cureus*. 2022 Sep 6;
34. Fernandez LM, Parlade AJ, Wasser EJ, Dasilva G, de Azevedo RU, Ortega CD, et al. How Reliable Is CT Scan in Staging Right Colon Cancer? *Dis Colon Rectum*. 2019 Ago;62(8):960–4.

35. Yamauchi H, Togashi K, Kawamura YJ, Horie H, Sasaki J, Tsujinaka S, et al. Pathological predictors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *Surg Today*. 2008;38(10):905–10.
36. Wada H, Shiozawa M, Katayama K, Okamoto N, Miyagi Y, Rino Y, et al. Systematic review and meta-analysis of histopathological predictive factors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *J Gastroenterol*. 2015 Jul;50(7):727–34.
37. 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 Ago;23(8):1068–72.
38. Sun ZQ, Ma S, Zhou QB, Yang SX, Chang Y, Zeng XY, et al. Prognostic value of lymph node metastasis in patients with T1-stage colorectal cancer from multiple centers in China. *World J Gastroenterol*. 2017 Dic 28;23(48):8582–90.
39. Tamaru Y, Oka S, Tanaka S, Nagata S, Hiraga Y, Kuwai T, et al. Long-term outcomes after treatment for T1 colorectal carcinoma: a multicenter retrospective cohort study of Hiroshima GI Endoscopy Research Group. *J Gastroenterol*. 2017 Nov 1;52(11):1169–79.
40. Richards C, Ventham N, Mansouri D, Wilson M, Ramsay G, Mackay C, et al. An evidence-based treatment algorithm for colorectal polyp cancers: results from the Scottish Screen-detected Polyp Cancer Study (SSPoCS). *Gut* [Internet]. 2018 Feb 1;67(2):299–306. Disponible en: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2016-312201>
41. Shin JW, Han KS, Hyun JH, Lee SJ, Kim B, Hong CW, et al. Risk of recurrence after endoscopic resection of early colorectal cancer with positive margins. *Endoscopy*. 2018 Mar;50(3):241–7.
42. Butte JM, Tang P, Gonen M, Shia J, Schattner M, Nash GM, et al. Rate of residual disease after complete endoscopic resection of malignant colonic polyp. *Dis Colon Rectum*. 2012 Feb;55(2):122–7.
43. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: Implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology*. 1985 Ago;89(2):328–36.
44. Kikuchi R, Takano M, Takagi K, Fujimoto N, Nozaki R, Fujiyoshi T, et al. Management of early invasive colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1995 Dic;38(12):1286–95.
45. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2012 Feb 15;17(1):1–29.
46. Miyachi H, Kudo S, Ichimasa K, Hisayuki T, Oikawa H, Matsudaira S, et al. Management of T1 colorectal cancers after endoscopic treatment based on the risk stratification of lymph node metastasis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jun 30;31(6):1126–32.
47. Oh JR, Park B, Lee S, Han KS, Youk EG, Lee DH, et al. Nomogram Development and External Validation for Predicting the Risk of Lymph Node Metastasis in T1 Colorectal Cancer. *Cancer Res Treat*. 2019 Oct 15;51(4):1275–84.

48. Mochizuki K, Kudo S ei, Ichimasa K, Kouyama Y, Matsudaira S, Takashina Y, et al. Left-sided location is a risk factor for lymph node metastasis of T1 colorectal cancer: a single-center retrospective study. *Int J Colorectal Dis.* 2020 Oct 16;35(10):1911–9.
49. Ichimasa K, Kudo S ei, Kouyama Y, Mochizuki K, Takashina Y, Misawa M, et al. Tumor Location as a Prognostic Factor in T1 Colorectal Cancer. *J Anus Rectum Colon.* 2022 Ene 28;6(1):2021–9.
50. Bosch S, Teerenstra S, de Wilt J, Cunningham C, Nagtegaal I. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. *Endoscopy.* 2013 Jul 24;45(10):827–41.
51. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Modern Pathology.* 2017 Sep 1;30(9):1299–311.
52. Dawson H, Galuppini F, Träger P, Berger MD, Studer P, Brügger L, et al. Validation of the International Tumor Budding Consensus Conference 2016 recommendations on tumor budding in stage I-IV colorectal cancer. *Hum Pathol.* 2019 Mar; 85:145–51.
53. Petrelli F, Pezzica E, Cabiddu M, Coinu A, Borgonovo K, Ghilardi M, et al. Tumour Budding and Survival in Stage II Colorectal Cancer: a Systematic Review and Pooled Analysis. *J Gastrointest Cancer.* 2015 Sep 21;46(3):212–8.
54. Rogers AC, Winter DC, Heeney A, Gibbons D, Lugli A, Puppa G, et al. Systematic review and meta-analysis of the impact of tumour budding in colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2016 Sep 6;115(7):831–40.
55. Lee SJ, Kim A, Kim YK, Park WY, Kim HS, Jo HJ, et al. The significance of tumor budding in T1 colorectal carcinoma: the most reliable predictor of lymph node metastasis especially in endoscopically resected T1 colorectal carcinoma. *Hum Pathol.* 2018 Ago 1;78:8–17.
56. Cappellesso R, Luchini C, Veronese N, Lo Mele M, Rosa-Rizzotto E, Guido E, et al. Tumor budding as a risk factor for nodal metastasis in pT1 colorectal cancers: a meta-analysis. *Hum Pathol.* 2017 Jul 1;65:62–70.
57. Yim K, Won DD, Lee IK, Oh ST, Jung ES, Lee SH. Novel predictors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2017 Ago 28;23(32):5936–44.
58. Gimon TI, Dykstra MA, Chezard K, Donald Buie W, MacLean A. Malignant colorectal polyp pathology: Are we getting sufficient information to make decisions? *Dis Colon Rectum.* 2020;135–42.
59. American Joint Committee on Cancer. Colon and Rectum. Amin MB ESGFBDBR et al, eds. *ACS Manual 8th ed.* NYNS 2017. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8ª. Amin MB, Edge S, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editores. Springer Cham; 2016.
60. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology.* 2020 Oct 1;31(10):1291–305.

61. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, 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 Ene 15;25(1):1–42.
62. Baxter NN, Kennedy EB, Bergsland E, Berlin J, George TJ, Gill S, et al. Adjuvant Therapy for Stage II Colon Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2022 Mar 10;40(8):892–910.
63. Giger OT, Comtesse SCM, Lugli A, Zlobec I, Kurrer MO. Intra-tumoral budding in preoperative biopsy specimens predicts lymph node and distant metastasis in patients with colorectal cancer. *Modern Pathology*. 2012 Jul;25(7):1048–53.
64. Nakadoi K, Oka S, Tanaka S, Hayashi N, Terasaki M, Arihiro K, et al. Condition of muscularis mucosae is a risk factor for lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma. *Surg Endosc*. 2014 Abr 27;28(4):1269–76.
65. Park SH, Oh SO, Park SS, Roh SJ, Han KS, Kim B, et al. Characteristics of minute T1 colorectal cancer in relevance to pathology and treatment. *Ann Surg Treat Res*. 2020;98(4):199.
66. Han KS, Lim SW, Sohn DK, Chang HJ, Oh JH, Lee JH, et al. Clinicopathological characteristics of T1 colorectal cancer without background adenoma. *Colorectal Disease*. 2013 Mar;15(3):e124–9.
67. Suh J, Han K, Kim B, Hong C, Sohn D, Chang H, et al. Predictors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *Endoscopy*. 2012 Jun 25;44(06):590–5.
68. Cracco N, Todaro V, Pedrazzi G, Del Rio P, Haboubi N, Zinicola R. The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal cancer: new parameters to assess the degree of submucosal invasion. Vol. 36, *International Journal of Colorectal Disease*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 41–5.
69. Suzuki T, Sadahiro S, Mukoyama S, Ishikawa K, Yasuda S, Tajima T, 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 Feb;46(2):203–8.
70. Klintrup K, Mäkinen JM, Kauppila S, Väre PO, Melkko J, Tuominen H, et al. Inflammation and prognosis in colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2005 Nov;41(17):2645–54.
71. Macias-Garcia F, Celeiro-Muñoz C, Lesquereux-Martinez L, Gude-Sampedro F, Uribarri-Gonzalez L, Abdulkader I, et al. A clinical model for predicting lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2015 Jun;30(6):761–8.
72. Yamaoka Y, Imai K, Shiomi A, Kagawa H, Hino H, Yamakawa Y, et al. Endoscopic resection of T1 colorectal cancer prior to surgery does not affect surgical adverse events and recurrence. *Surg Endosc*. 2020 Nov 1;34(11):5006–16.
73. Oh EH, Kim N, Hwang SW, Park SH, Yang DH, Ye BD, et al. Comparison of long-term recurrence-free survival between primary surgery and endoscopic resection followed by secondary surgery in T1 colorectal cancer. *Gastrointest Endosc*. 2021 Ago 1;94(2):394–404.

74. Ikematsu H, Singh R, Yoda Y, Matsuda T, Saito Y. Follow up after endoscopic resection in submucosal invasive colorectal cancers. *Digestive Endoscopy*. 2013 May;25.
75. Gijsbers K, de Graaf W, Moons LMG, ter Borg F. High practice variation in risk stratification, baseline oncological staging, and follow-up strategies for T1 colorectal cancers in the Netherlands. *Endosc Int Open* [Internet]. 2020 Sep 31;08(09):E1117–22. Disponible en: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-1192-3545>
76. Cubiella J, González A, Almazán R, Rodríguez-Camacho E, Rodiles JF, Ferreiro CD, et al. Pt1 colorectal cancer detected in a colorectal cancer mass screening program: Treatment and factors associated with residual and extraluminal disease. *Cancers (Basel)*. 2020 Sep 1;12(9):1–19.
77. Yamashita K, Oka S, Tanaka S, Nagata S, Hiraga Y, Kuwai T, et al. Preceding endoscopic submucosal dissection for T1 colorectal carcinoma does not affect the prognosis of patients who underwent additional surgery: a large multicenter propensity score-matched analysis. *J Gastroenterol*. 2019 Oct 1;54(10):897–906.
78. Ueno H, Hase K, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Yoshii S, Kudo S ei, et al. Novel risk factors for lymph node metastasis in early invasive colorectal cancer: A multi-institution pathology review. Vol. 49, *Journal of Gastroenterology*. Springer Tokyo; 2014. p. 1314–23.
79. Quirke P, Risio M, Lambert R, von Karsa L, Vieth M. Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis—European recommendations. *Virchows Archiv*. 2011 Ene 9;458(1):1–19.
80. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, 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 Ene 1;25(1).
81. Benson. Al B, Venook AP, Al-Hawary MM, Azad N, Chen YJ, Ciombor KK, et al. NCCN Guidelines on Colon Cancer Version 2.2023 [Internet]. 2023 [cited 2023 May 19]. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines>
82. Boenicke L, Fein M, Sailer M, Isbert C, Germer CT, Thalheimer A. The concurrence of histologically positive resection margins and sessile morphology is an important risk factor for lymph node metastasis after complete endoscopic removal of malignant colorectal polyps. *Int J Colorectal Dis*. 2010 Abr;25(4):433–8.
83. Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, Kahn EI, Lev R, Manley PN, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. *Gastroenterology*. 1995 Jun;108(6):1657–65.
84. Watanabe T, Muro K, Ajioka Y, Hashiguchi Y, Ito Y, Saito Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2018 Feb 1;23(1).
85. Kouyama Y, Kudo SE, Miyachi H, Ichimasa K, Hisayuki T, Oikawa H, et al. Practical problems of measuring depth of submucosal invasion in T1 colorectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis*. 2016 Ene;31(1):137–46.

86. Chandler I, Houlston RS. Interobserver agreement in grading of colorectal cancers—findings from a nationwide web-based survey of histopathologists. *Histopathology*. 2008 Mar;52(4):494–9.
87. Thomas GD, Dixon MF, Smeeton NC, Williams NS. Observer variation in the histological grading of rectal carcinoma. *J Clin Pathol*. 1983 Abr 1;36(4):385–91.
88. Barresi V, Reggiani Bonetti L, Branca G, Di Gregorio C, Ponz de Leon M, Tuccari G. Colorectal carcinoma grading by quantifying poorly differentiated cell clusters is more reproducible and provides more robust prognostic information than conventional grading. *Virchows Archiv*. 2012 Dic 24;461(6):621–8.
89. Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta P. Carcinoma of the colon and rectum. WHO classification of tumours of the digestive system. 4ª. Bosman T, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editores. Lyon: IARC Press; 2010.
90. Digestive System Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 1 WHO Classification of Tumours. 5ª ed. Vol. 1. 2019.
91. Ueno H, Hashiguchi Y, Kajiwarra Y, Shinto E, Shimazaki H, Kurihara H, et al. Proposed Objective Criteria for “Grade 3” in Early Invasive Colorectal Cancer. *Am J Clin Pathol*. 2010 Ago 1;134(2):312–22.
92. Shivji S, Conner JR, Barresi V, Kirsch R. Poorly differentiated clusters in colorectal cancer: a current review and implications for future practice. Vol. 77, *Histopathology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 351–68.
93. Barresi V, Reggiani Bonetti L, Ieni A, Caruso RA, Tuccari G. Histological grading in colorectal cancer: new insights and perspectives. *Histol Histopathol*. 2015 Sep;30(9):1059–67.
94. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Ishiguro M, Kajiwarra Y, Sato T, et al. Histological Grading of Colorectal Cancer. *Ann Surg*. 2008 May;247(5):811–8.
95. Konishi T, Shimada Y, Lee LH, Cavalcanti MS, Hsu M, Smith JJ, et al. Poorly Differentiated Clusters Predict Colon Cancer Recurrence. *American Journal of Surgical Pathology*. 2018 Jun;42(6):705–14.
96. Ueno H, Hase K, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Tanaka M, Miyake O, et al. Site-specific Tumor Grading System in Colorectal Cancer. *American Journal of Surgical Pathology*. 2014 Feb;38(2):197–204.
97. Ueno H, Kajiwarra Y, Shimazaki H, Shinto E, Hashiguchi Y, Nakanishi K, et al. New Criteria for Histologic Grading of Colorectal Cancer. *American Journal of Surgical Pathology*. 2012 Feb;36(2):193–201.
98. Barresi V, Branca G, Ieni A, Reggiani Bonetti L, Baron L, Mondello S, et al. Poorly differentiated clusters (PDCs) as a novel histological predictor of nodal metastases in pT1 colorectal cancer. *Virchows Archiv*. 2014 Jun 27;464(6):655–62.
99. Morgado-Díaz JA, Wagner MS, Sousa-Squiavinato ACM, de-Freitas-Junior JCM, de Araújo WM, Tessmann JW, et al. Epithelial-Mesenchymal Transition in Metastatic Colorectal Cancer. En: *Gastrointestinal Cancers*. Exon Publications; 2022. p. 25–42.

100. Barresi V, Bonetti LR, Ieni A, Branca G, Baron L, Tuccari G. Histologic grading based on counting poorly differentiated clusters in preoperative biopsy predicts nodal involvement and pTNM stage in colorectal cancer patients. *Hum Pathol*. 2014 Feb;45(2):268–75.
101. Barresi V, Branca G, Ieni A, Reggiani Bonetti L, Baron L, Mondello S, et al. Poorly differentiated clusters (PDCs) as a novel histological predictor of nodal metastases in pT1 colorectal cancer. *Virchows Archiv*. 2014;464(6):655–62.
102. Nearchou IP, Kajiwarra Y, Mochizuki S, Harrison DJ, Caie PD, Ueno H. Novel Internationally Verified Method Reports Desmoplastic Reaction as the Most Significant Prognostic Feature For Disease-specific Survival in Stage II Colorectal Cancer. *American Journal of Surgical Pathology*. 2019 Sep;43(9):1239–48.
103. Rosty C, Williamson EJ, Clendenning M, Walters RJ, Win AK, Jenkins MA, et al. Should the grading of colorectal adenocarcinoma include microsatellite instability status? *Hum Pathol*. 2014 Oct;45(10):2077–84.
104. Barresi V, Reggiani Bonetti L, Ieni A, Domati F, Tuccari G. Prognostic significance of grading based on the counting of poorly differentiated clusters in colorectal mucinous adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 2015 Nov;46(11):1722–9.
105. Pai RK, Chen Y, Jakubowski MA, Shadrach BL, Plesec TP, Pai RK. Colorectal carcinomas with submucosal invasion (pT1): Analysis of histopathological and molecular factors predicting lymph node metastasis. *Modern Pathology*. 2017 Ene 1;30(1):113–22.
106. Haasnoot KJC, Backes Y, Moons LMG, Kranenburg O, Trinh A, Vermeulen L, et al. Associations of non-pedunculated T1 colorectal adenocarcinoma outcome with consensus molecular subtypes, immunoscore, and microsatellite status: a multicenter case-cohort study. *Modern Pathology*. 2020 Dic 1;33(12):2626–36.
107. Kandimalla R, Ozawa T, Gao F, Wang X, Goel A, Nozawa H, et al. Gene Expression Signature in Surgical Tissues and Endoscopic Biopsies Identifies High-Risk T1 Colorectal Cancers. *Gastroenterology*. 2019 Jun;156(8):2338-2341.e3.
108. Jepsen RK, Novotny GW, Klarskov LL, Bang-Berthelsen CH, Haakansson IT, Hansen A, et al. Early metastatic colorectal cancers show increased tissue expression of miR-17/92 cluster members in the invasive tumor front. *Hum Pathol*. 2018 Oct 1;80:231–8.
109. Ozawa T, Kandimalla R, Gao F, Nozawa H, Hata K, Nagata H, et al. A MicroRNA Signature Associated With Metastasis of T1 Colorectal Cancers to Lymph Nodes. *Gastroenterology*. 2018 Mar 1;154(4):844-848.e7.
110. Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L, Baron TH, Hutter MM, Jacobson BC, et al. A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. *Gastrointest Endosc*. 2010 Mar;71(3):446–54.
111. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Vol. 240, *Annals of Surgery*. 2004. p. 205–13.
112. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 1992 May;111(5):518–26.

113. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987 Ene;40(5).
114. Bannay A, Chaignot C, Blotière PO, Basson M, Weill A, Ricordeau P, et al. The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality. *Med Care.* 2016 Feb;54(2).
115. Glasheen WP, Cordier T, Gumpina R, Haugh G, Davis J, Renda A. Charlson Comorbidity Index: ICD-9 Update and ICD-10 Translation. *Am Health Drug Benefits.* 12(4).
116. "MDCalc" <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci#evidence>;2022. Último acceso 10/5/2023.
117. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM, Paspatis G, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy.* 2017 Feb 17;49(03):270–97.
118. Rajan E, Wong Kee Song LM. Endoscopic Full Thickness Resection. *Gastroenterology.* 2018 May;154(7):1925-1937.e2.
119. Nett A, Binmoeller K. Underwater Endoscopic Mucosal Resection. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2019 Oct;29(4):659–73.
120. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, de Ceglie A, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2015 Ago 28;47(09):829–54.
121. Nagl S, Ebigbo A, Goelder SK, Roemmele C, Neuhaus L, Weber T, et al. Underwater vs Conventional Endoscopic Mucosal Resection of Large Sessile or Flat Colorectal Polyps: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2021 Nov;161(5):1460-1474.e1.
122. Young DO, Kumar AS. Local Excision of Rectal Cancer. *Surgical Clinics of North America.* 2017 Jun;97(3):573–85.
123. Pascual M. Laparoscopic colorectal surgery: Current status and implementation of the latest technological innovations. *World J Gastroenterol.* 2016;22(2):704.
124. Update on the Paris Classification of Superficial Neoplastic Lesions in the Digestive Tract. *Endoscopy.* 2005 Jun;37(6):570–8.
125. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology.* 2004 Ago;127(2):385–94.
126. Grupo de Resección Endoscópica de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva. Guía Clínica para la resección endoscópica de pólipos de colon y recto. Madrid: ERGON ; 2017.
127. Kudo S. Endoscopic Mucosal Resection of Flat and Depressed Types of Early Colorectal Cancer. *Endoscopy.* 1993 Sep 17;25(07):455–61.

128. Zlobec I, Bächli M, Galuppini F, Berger MD, Dawson HE, Nagtegaal ID, et al. Refining the ITBCC tumor budding scoring system with a “zero-budding” category in colorectal cancer. *Virchows Archiv*. 2021 Dic 12;479(6):1085–90.
129. MedCalc® Statistical Software version 20.106 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022). Ostend, Belgium; 2022.
130. Abaira V. El índice kappa. *SEMERGEN - Medicina de Familia*. 2001 Jan;27(5):247–9.
131. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977 Mar;33(1):159–74.
132. Cohen J. Weighted kappa: Nominal scale agreement provision for scaled disagreement or partial credit. *Psychol Bull*. 1968;70(4):213–20.
133. Campbell I. Chi-squared and Fisher–Irwin tests of two-by-two tables with small sample recommendations. *Stat Med*. 2007 Ago 30;26(19):3661–75.
134. Richardson JTE. The analysis of  $2 \times 2$  contingency tables-Yet again. *Stat Med*. 2011 Apr 15;30(8):890–890.
135. World Medical Association Declaration of Helsinki. *JAMA*. 2013 Nov 27;310(20):2191.
136. Dai W, Mo S, Xiang W, Han L, Li Q, Wang R, et al. The Critical Role of Tumor Size in Predicting Prognosis for T1 Colon Cancer. *Oncologist*. 2020 Mar 1;25(3):244–51.
137. Alese OB, Zhou W, Jiang R, Zakka K, Huang Z, Okoli C, et al. Predictive and Prognostic Effects of Primary Tumor Size on Colorectal Cancer Survival. *Front Oncol*. 2021 Dic 9;11.
138. Puig I, López-Cerón M, Arnau A, Rosiñol Ò, Cuatrecasas M, Herreros-de-Tejada A, et al. Accuracy of the Narrow-Band Imaging International Colorectal Endoscopic Classification System in Identification of Deep Invasion in Colorectal Polyps. *Gastroenterology*. 2019 Ene 1;156(1):75–87.
139. Bretthauer M, Aabakken L, Dekker E, Kaminski M, Rösch T, Hultcrantz R, et al. Requirements and standards facilitating quality improvement for reporting systems in gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*. 2016 Feb 3;48(03):291–4.
140. Parsons HM, Begun JW, Kuntz KM, Tuttle TM, McGovern PM, Virnig BA. Lymph Node Evaluation for Colon Cancer in an Era of Quality Guidelines: Who Improves? *J Oncol Pract*. 2013 Jul;9(4):e164–71.
141. Maggard MA, Yermilov I, Tomlinson JS, Ko CY. Are 12 Nodes Needed to Accurately Stage T1 and T2 Colon Cancers? *Dig Dis Sci*. 2009 Mar 10;54(3):640–7.
142. Backes Y, Elias SG, Bhoelan BS, Groen JN, van Bergeijk J, Seerden TCJ, et al. The prognostic value of lymph node yield in the earliest stage of colorectal cancer: a multicenter cohort study. *BMC Med*. 2017 Dic 14;15(1):129.
143. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM, Paspatis G, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2017 Feb 17;49(03):270–97.

144. Vironen JH, Kairaluoma M, Aalto AM, Kellokumpu IH. Impact of Functional Results on Quality of Life After Rectal Cancer Surgery. *Dis Colon Rectum*. 2006 May;49(5):568–78.
145. Hendren SK, O'Connor BI, Liu M, Asano T, Cohen Z, Swallow CJ, et al. Prevalence of Male and Female Sexual Dysfunction Is High Following Surgery for Rectal Cancer. *Ann Surg*. 2005 Ago;242(2):212–23.
146. Yamashita K, Oka S, Tanaka S, Nagata S, Hiraga Y, Kuwai T, et al. Preceding endoscopic submucosal dissection for T1 colorectal carcinoma does not affect the prognosis of patients who underwent additional surgery: a large multicenter propensity score-matched analysis. *J Gastroenterol*. 2019 Oct 1;54(10):897–906.
147. Kobayashi H, Mochizuki H, Morita T, Kotake K, Teramoto T, Kameoka S, et al. Characteristics of recurrence after curative resection for T1 colorectal cancer: Japanese multicenter study. *J Gastroenterol*. 2011 Feb 9;46(2):203–11.
148. Kim JW, Shin MK, Kim BC. Clinicopathologic impacts of poorly differentiated cluster-based grading system in colorectal carcinoma. *J Korean Med Sci*. 2015;30(1):16–23.
149. Ebbelhøj AL, Jørgensen LN, Krarup PM, Smith HG. Histopathological risk factors for lymph node metastases in T1 colorectal cancer: meta-analysis. *Br J Surg*. 2021 Jul 23;108(7):769–76.
150. Yamashita K, Oka S, Tanaka S, Nagata S, Kuwai T, Furudoi A, et al. Long-term prognosis after treatment for T1 carcinoma of laterally spreading tumors: a multicenter retrospective study. *Int J Colorectal Dis*. 2019 Mar 3;34(3):481–90.
151. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013 Oct;24:vi64–72.
152. Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, Korde L, Loprinzi CL, Minsky BD, et al. 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*. 2013 Dic 10;31(35):4465–70.
153. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019 Sep 4;2019(9).
154. Tan E, Gouvas N, Nicholls RJ, Ziprin P, Xynos E, Tekkis PP. Diagnostic precision of carcinoembryonic antigen in the detection of recurrence of colorectal cancer. *Surg Oncol*. 2009 Mar;18(1):15–24.
155. Nerad E, Lahaye MJ, Maas M, Nelemans P, Bakers FCH, Beets GL, et al. Diagnostic Accuracy of CT for Local Staging of Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Roentgenology*. 2016 Nov;207(5):984–95.
156. Barresi V, Reggiani Bonetti L, Bettelli S. KRAS, NRAS, BRAF mutations and high counts of poorly differentiated clusters of neoplastic cells in colorectal cancer: observational analysis of 175 cases. *Pathology*. 2015 Oct;47(6):551–6.

157. Barresi V, Branca G, Vitarelli E, Tuccari G. Micropapillary Pattern and Poorly Differentiated Clusters Represent the Same Biological Phenomenon in Colorectal Cancer. *Am J Clin Pathol*. 2014 Sep 1;142(3):375–83.
158. Hong M, Kim JW, Shin MK, Kim BC. Poorly Differentiated Clusters in Colorectal Adenocarcinomas Share Biological Similarities with Micropapillary Patterns as well as Tumor Buds. *J Korean Med Sci*. 2017;32(10):1595.
159. Kajiwarra Y, Ueno H, Hashiguchi Y, Shinto E, Shimazaki H, Mochizuki H, et al. Expression of L1 Cell Adhesion Molecule and Morphologic Features at the Invasive Front of Colorectal Cancer. *Am J Clin Pathol*. 2011 Jul 1;136(1):138–44.
160. Ueno H, Shinto E, Kajiwarra Y, Fukazawa S, Shimazaki H, Yamamoto J, et al. Prognostic impact of histological categorisation of epithelial–mesenchymal transition in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2014 Nov 23;111(11):2082–90.
161. Oh JR, Park B, Lee S, Han KS, Youk EG, Lee DH, et al. Nomogram Development and External Validation for Predicting the Risk of Lymph Node Metastasis in T1 Colorectal Cancer. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*. 2019 Oct 1;51(4):1275–84.
162. Ahn JH, Kwak MS, Lee HH, Cha JM, Shin HP, Jeon JW, et al. Development of a Novel Prognostic Model for Predicting Lymph Node Metastasis in Early Colorectal Cancer: Analysis Based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *Front Oncol*. 2021 Mar 25;11.
163. Zwager LW, Bastiaansen BAJ, van der Spek BW, Heine DN, Schreuder RM, Perk LE, et al. Endoscopic full-thickness resection of T1 colorectal cancers: a retrospective analysis from a multicenter Dutch eFTR registry. *Endoscopy*. 2022 May 6;54(05):475–85.
164. Matsuda K, Masaki T, Abo Y, Uchida H, Watanabe T, Muto T. Rapid growth of residual colonic tumor after incomplete mucosal resection. Vol. 34, *J Gastroenterol*. 1999.
165. Kawamura YJ, Sugamata Y, Yoshino K, Abo Y, Nara S, Sumita T, et al. Endoscopic resection for submucosally invasive colorectal cancer Is it feasible? *Surg Endosc*. 1999 Mar;13(3):224–7.
166. Kanemitsu Y, Komori K, Kimura K, Kato T. D3 lymph node dissection in right hemicolectomy with a no-touch isolation technique in patients with colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2013 Jul;56(7):815–24.
167. Overwater A, Kessels K, Elias SG, Backes Y, Spanier BWM, Seerden TCJ, et al. Endoscopic resection of high-risk T1 colorectal carcinoma prior to surgical resection has no adverse effect on long-term outcomes. *Gut*. 2018 Feb;67(2):284–29.
168. Yeh JH, Tseng CH, Huang RY, Lin CW, Lee CT, Hsiao PJ, et al. Long-term Outcomes of Primary Endoscopic Resection vs Surgery for T1 Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020 Nov;18(12).
169. Gijsbers KM, van der Schee L, van Veen T, van Berkel AM, Boersma F, Bronkhorst CM, et al. Impact of  $\geq 0.1$ -mm free resection margins on local intramural residual cancer after local excision of T1 colorectal cancer. *Endosc Int Open*. 2022 Apr 14;10(04):E282–90.

170. Yoda Y, Ikematsu H, Matsuda T, Yamaguchi Y, Hotta K, Kobayashi N, et al. A large-scale multicenter study of long-term outcomes after endoscopic resection for submucosal invasive colorectal cancer. *Endoscopy*. 2013 Ago 5;45(09):718–24.
171. Ikematsu H, Yoda Y, Matsuda T, Yamaguchi Y, Hotta K, Kobayashi N, et al. Long-term Outcomes After Resection for Submucosal Invasive Colorectal Cancers. *Gastroenterology*. 2013 Mar;144(3):551–9.
172. Nam MJ, Han KS, Kim BC, Hong CW, Sohn DK, Chang HJ, et al. Long-term outcomes of locally or radically resected T1 colorectal cancer. *Colorectal Disease*. 2016 Sep;18(9):852–60.
173. Kim JB, Lee HS, Lee HJ, Kim J, Yang DH, Yu CS, et al. Long-Term Outcomes of Endoscopic Versus Surgical Resection of Superficial Submucosal Colorectal Cancer. *Dig Dis Sci*. 2015 Sep 22;60(9):2785–92.
174. Belderbos TDG, van Erning FN, de Hingh IHJ, van Oijen MGH, Lemmens VEPP, Siersema PD. Long-term Recurrence-free Survival After Standard Endoscopic Resection Versus Surgical Resection of Submucosal Invasive Colorectal Cancer: A Population-based Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017 Mar;15(3).
175. Antonelli G, Vanella G, Orlando D, Angeletti S, Di Giulio E. Recurrence and cancer-specific mortality after endoscopic resection of low- and high-risk pT1 colorectal cancers: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc [Internet]*. 2019 Oct 1;90(4):559-569.e3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016510719319364>
176. Asayama N, Oka S, Tanaka S, Ninomiya Y, Tamaru Y, Shigita K, et al. Long-term outcomes after treatment for T1 colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis*. 2016 Mar 22;31(3):571–8.
177. Yoshii S, Nojima M, Noshio K, Omori S, Kusumi T, Okuda H, et al. Factors Associated With Risk for Colorectal Cancer Recurrence After Endoscopic Resection of T1 Tumors. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014 Feb;12(2):292-302.e3.
178. Backes Y, De Vos Tot Nederveen Cappel WH, Van Bergeijk J, Ter Borg F, Schwartz MP, Spanier BWM, et al. Risk for Incomplete Resection after Macroscopic Radical Endoscopic Resection of T1 Colorectal Cancer: A Multicenter Cohort Study. *American Journal of Gastroenterology*. 2017 May 1;112(5):785–96.
179. Alexandrino G, Figueiredo ML, Domingues TD, Lourenço LC, Carvalho R, Martins A. The risk of residual or recurring adenoma after piecemeal endoscopic mucosal resection of large non-pedunculated colorectal polyps is predictable. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun;32(6).
180. Daly M, Paquette I. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) and SEER-Medicare Databases: Use in Clinical Research for Improving Colorectal Cancer Outcomes. *Clin Colon Rectal Surg*. 2019 Ene 8;32(01):061–8.
181. Morini A, Annicchiarico A, De Giorgi F, Ferioli E, Romboli A, Montali F, et al. Local excision of T1 colorectal cancer: good differentiation, absence of lymphovascular invasion, and limited tumor radial infiltration ( $\leq 4.25$  mm) may allow avoiding radical surgery. *Int J Colorectal Dis [Internet]*. 2022 Nov 5;37(12):2525–33. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s00384-022-04279-4>

182. Ozeki T, Shimura T, Ozeki T, Ebi M, Iwasaki H, Kato H, et al. The Risk Analyses of Lymph Node Metastasis and Recurrence for Submucosal Invasive Colorectal Cancer: Novel Criteria to Skip Completion Surgery. *Cancers (Basel)*. 2022 Feb 6;14(3):822.
183. Kim J ki, Rhee YY, Bae JM, Kim JH, Koh SJ, Lee HJ, et al. Composite scoring system and optimal tumor budding cut-off number for estimating lymph node metastasis in submucosal colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2022 Ago 6;22(1):861.
184. Piao Z, Ge R, Wang C. A proposal for grading the risk of lymph node metastasis after endoscopic resection of T1 colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis [Internet]*. 2023 Ene 26;38(1):25. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00384-023-04319-7>
185. Koelzer VH, Zlobec I, Berger MD, Cathomas G, Dawson H, Dirschmid K, et al. Tumor budding in colorectal cancer revisited: results of a multicenter interobserver study. *Virchows Archiv*. 2015 May 21;466(5):485–93.
186. Kojima M, Shimazaki H, Iwaya K, Kage M, Akiba J, Ohkura Y, et al. Pathological diagnostic criterion of blood and lymphatic vessel invasion in colorectal cancer: a framework for developing an objective pathological diagnostic system using the Delphi method, from the Pathology Working Group of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. *J Clin Pathol*. 2013 Jul;66(7):551–8.
187. Kojima M, Puppa G, Kirsch R, Basturk O, Frankel WL, Vieth M, et al. Blood and lymphatic vessel invasion in pT1 colorectal cancer: an international concordance study. *J Clin Pathol*. 2015 Ago;68(8):628–32.
188. Suzuki A, Togashi K, Nokubi M, Koinuma K, Miyakura Y, Horie H, et al. Evaluation of Venous Invasion by Elastica van Gieson Stain and Tumor Budding Predicts Local and Distant Metastases in Patients With T1 Stage Colorectal Cancer. *American Journal of Surgical Pathology*. 2009 Nov;33(11):1601–7.
189. Karamchandani DM, Westerhoff M, Arnold CA, Gonzalez RS, Westbrook LM, Goetz L, et al. Interobserver Variability in Assessment of Depth of Submucosal Invasion for Colonic Endoscopic Resections Among Subspecialized Gastrointestinal Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 2022 May 1;147(5):534–45.
190. Wang LM, Guy R, Fryer E, Kartsonaki C, Gill P, Hughes C, et al. The Ueno method for substaging pT1 colorectal adenocarcinoma by depth and width measurement: an interobserver study. *Colorectal Disease*. 2015 Ago;17(8):674–81.
191. Backes Y, Schwartz MP, Ter Borg F, Wolfhagen FHJ, Groen JN, De Vos Tot Nederveen Cappel WH, et al. Multicentre prospective evaluation of real-time optical diagnosis of T1 colorectal cancer in large non-pedunculated colorectal polyps using narrow band imaging (the OPTICAL study). *Gut*. 2019 Feb 1;68(2):271–9.
192. Yasue C, Chino A, Takamatsu M, Namikawa K, Ide D, Saito S, 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 Ago 5;54(8):708–17.
193. Turner JK, Williams GT, Morgan M, Wright M, Dolwani S. Interobserver agreement in the reporting of colorectal polyp pathology among bowel cancer screening pathologists in Wales. *Histopathology*. 2013 May;62(6):916–24.

194. Foss FA, Milkins S, McGregor AH. Inter-observer variability in the histological assessment of colorectal polyps detected through the NHS Bowel Cancer Screening Programme. *Histopathology*. 2012 Jul;61(1):47–52.
195. Komuta K, Batts K, Jessurun J, Snover D, Garcia-Aguilar J, Rothenberger D, et al. Interobserver variability in the pathological assessment of malignant colorectal polyps. *British Journal of Surgery*. 2004 Oct 20;91(11):1479–84.
196. Mishra A, Keeler BD, Maxwell-Armstrong C, Simpson JA, Acheson AG. The influence of laparoscopy on incisional hernia rates: a retrospective analysis of 1057 colorectal cancer resections. *Colorectal Disease*. 2014 Oct;16(10):815–21.
197. Jensen KK, Krarup PM, Scheike T, Jorgensen LN, Mynster T. Incisional hernias after open versus laparoscopic surgery for colonic cancer: a nationwide cohort study. *Surg Endosc*. 2016 Oct 19;30(10):4469–79.
198. Stabilini C, Garcia-Urena MA, Berrevoet F, Cuccurullo D, Capoccia Giovannini S, Dajko M, et al. An evidence map and synthesis review with meta-analysis on the risk of incisional hernia in colorectal surgery with standard closure. *Hernia*. 2022 Apr 11;26(2):411–36.
199. Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R, Romild U, Bonjer J. Long-term outcome of laparoscopic surgery for colorectal cancer: A cochrane systematic review of randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev*. 2008 Oct;34(6):498–504.
200. Jensen KK, Nordholm-Carstensen A, Krarup PM, Jorgensen LN. Incidence of Incisional Hernia Repair After Laparoscopic Compared to Open Resection of Colonic Cancer: A Nationwide Analysis of 17,717 Patients. *World J Surg*. 2020 May 10;44(5):1627–36.
201. Jensen KK, Emmertsen KJ, Laurberg S, Krarup PM. Long-term impact of incisional hernia on quality of life after colonic cancer resection. *Hernia*. 2020 Abr 24;24(2):265–72.
202. Tian Y, Rong L, Ma Y. Surgical resection after endoscopic resection in patients with T1 colorectal cancer: a meta-analysis. Vol. 36, *International Journal of Colorectal Disease*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 457–66.
203. Zammit AP, Hooper JD, Brown I, Clark DA, Riddell AD. In comparison with polypectomy, colorectal resection is associated with improved survival for patients diagnosed with malignant polyps. *Colorectal Disease* [Internet]. 2023 Feb 2;25(2):261–71. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/codi.16369>
204. Matsuda K, Masaki T, Abo Y, Uchida H, Watanabe T, Muto T. Rapid growth of residual colonic tumor after incomplete mucosal resection. Vol. 34, *J Gastroenterol*. 1999.
205. Yamashita K, Oka S, Tanaka S, Nagata S, Hiraga Y, Kuwai T, et al. Preceding endoscopic submucosal dissection for T1 colorectal carcinoma does not affect the prognosis of patients who underwent additional surgery: a large multicenter propensity score-matched analysis. *J Gastroenterol*. 2019 Oct 1;54(10):897–906.
206. Overwater A, Kessels K, Elias SG, Backes Y, Spanier BWM, Seerden TCJ, et al. Endoscopic resection of high-risk T1 colorectal carcinoma prior to surgical resection has no adverse effect on long-term outcomes.

207. Li M, Zhang J, Dan Y, Yao Y, Dai W, Cai G, et al. A clinical-radiomics nomogram for the preoperative prediction of lymph node metastasis in colorectal cancer. *J Transl Med*. 2020 Dic 30;18(1):46.
208. Badic B, Tixier F, Cheze Le Rest C, Hatt M, Visvikis D. Radiogenomics in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Feb 26;13(5):973.
209. Gillies RJ, Schabath MB. Radiomics Improves Cancer Screening and Early Detection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020 Dic;29(12):2556–67.
210. Wada Y, Shimada M, Murano T, Takamaru H, Morine Y, Ikemoto T, et al. A Liquid Biopsy Assay for Noninvasive Identification of Lymph Node Metastases in T1 Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2021 Jul;161(1):151-162.e1.
211. Miyazaki K, Wada Y, Okuno K, Murano T, Morine Y, Ikemoto T, et al. An exosome-based liquid biopsy signature for pre-operative identification of lymph node metastasis in patients with pathological high-risk T1 colorectal cancer. *Mol Cancer*. 2023 Ene 6;22(1):2.
212. Kudo S ei, Ichimasa K, Villard B, Mori Y, Misawa M, Saito S, et al. Artificial Intelligence System to Determine Risk of T1 Colorectal Cancer Metastasis to Lymph Node. *Gastroenterology*. 2021 Mar;160(4):1075-1084.e2.
213. Takamatsu M, Yamamoto N, Kawachi H, Chino A, Saito S, Ueno M, et al. Prediction of early colorectal cancer metastasis by machine learning using digital slide images. *Comput Methods Programs Biomed*. 2019 Sep 1;178:155–61.
214. Song JH, Hong Y, Kim ER, Kim SH, Sohn I. Utility of artificial intelligence with deep learning of hematoxylin and eosin-stained whole slide images to predict lymph node metastasis in T1 colorectal cancer using endoscopically resected specimens; prediction of lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *J Gastroenterol [Internet]*. 2022 Sep 8;57(9):654–66. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s00535-022-01894-4>
215. Kwak MS, Cha JM, Jeon JW, Yoon JY, Park JW. Artificial intelligence-based measurement outperforms current methods for colorectal polyp size measurement. *Digestive Endoscopy*. 2022 Sep 19;34(6):1188–95.
216. Shimoda R, Akutagawa T, Tomonaga M, Murano T, Shinmura K, Yoshioka M, et al. Estimating colorectal polyp size with a virtual scale endoscope and visual estimation during colonoscopy: Prospective, preliminary comparison of accuracy. *Digestive Endoscopy*. 2022 Nov 27;34(7):1471–7.



ANEXOS



## 9. ANEXOS

---

### 9.1 Estimación endoscópica del tamaño

El tamaño no pudo ser medido ni estimado en la pieza remitida para estudio histológico debido a fragmentación en cuatro casos resecados endoscópicamente. El tamaño medio de las lesiones comparado mediante análisis de la varianza (ANOVA) estimado por el endoscopista fue significativamente superior en el grupo 3 que en los otros 2 grupos. En cambio, el tamaño medido por el anatomopatólogo fue significativamente mayor en el grupo 3 que en el grupo 2, pero no que en el grupo 1. En la comparación entre las medidas endoscópicas y anatomopatológicas se excluyeron los casos en los que no se pudo realizar ni estimar la medida anatomopatológica debido a fragmentación. La estimación del tamaño de las lesiones descrito en los informes endoscópico fue significativamente mayor que el tamaño medido en los informes anatomopatológicos ( $p < 0,0001$  en la prueba  $t$  para muestras apareadas). Como aproximación de la subjetividad de las medidas estimadas por los endoscopistas, se compararon las medidas de dispersión de las lesiones de entre 13 y 17 mm según los informes anatomopatológicos. Se contabilizaron 40 lesiones en este rango. La desviación estándar relativa en las estimaciones endoscópicas fue del 26,11% y del 8,75% en las medidas anatomopatológicas. La desviación típica de las estimaciones endoscópicas fue significativamente superior a la de las medidas anatomopatológicas al compararlas mediante la prueba  $F$ .

**Tabla 51.** Variabilidad en las medidas endoscópicas con respecto a las medidas anatomopatológicas

|                                 | Media    | Mediana | Varianza | Desviación estándar | DE relativa | Rango    |
|---------------------------------|----------|---------|----------|---------------------|-------------|----------|
| Estimación endoscópica          | 21,62 mm | 20 mm   | 31,88    | 5,65 mm             | 26,11%      | 10-30 mm |
| Medida anatomopatológica        | 14,97 mm | 15 mm   | 1,71     | 1,31 mm             | 8,75%       | 13-17 mm |
| PRUEBA F: 18,5360      p= 0,001 |          |         |          |                     |             |          |

Las estimaciones endoscópicas del tamaño de las lesiones fueron significativamente mayores que el tamaño medido por el anatomatólogo. Esto se debe a retracción de la muestra tras la resección y al proceso de fijación, pero también influye la subjetividad de la estimación endoscópica. De hecho, hemos comprobado una dispersión considerable como medida de la subjetividad en las estimaciones endoscópicas del tamaño tomando como referencia el tamaño de las lesiones más frecuente medido en el espécimen anatomopatológico. Esta subjetividad es relevante puesto que gran parte de las decisiones en el tratamiento y vigilancia de las lesiones malignas y premalignas del colon están basadas en la estimación endoscópica del tamaño. Sería deseable que se generalizasen métodos endoscópicos de medida de las lesiones que fuesen objetivos, reproducibles y sencillos. Actualmente la tecnología permite tomar estas medidas (215,216), pero su implantación aún es escasa.

## 9.2 Dictamen del comité Ético de Investigación Clínica



Profesor Beltrán Báguena, 8  
46009 – VALENCIA  
Tfno.: 96 111 40 00  
Fax: 96 111 43 42

### DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**Título:** ESTUDIO DE FACTORES HISTOLÓGICOS PREDICTIVOS DE METÁSTASIS GANGLIONAR LOCO-REGIONAL EN ADENOCARCINOMA COLORRECTAL T1

**Investigador:** Fernando Martínez de Juan

El Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología en su reunión del **29/03/2017** tras la evaluación de la propuesta del promotor relativa al estudio especificado, y teniendo en consideración las siguientes cuestiones:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del producto en relación con los objetivos del estudio.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Que se han evaluado las compensaciones económicas previstas (cuando las haya) y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos.
- Que se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Emite un **DICTAMEN FAVORABLE** para la realización de dicho estudio en la Fundación Instituto Valenciano de Oncología.

Lo que firmo 30 de Marzo de 2017.

Dr. Carlos J. Andrés Blasco  
Secretario CEIC  
Fundación Instituto Valenciano de Oncología

