Revisión de conjunto

¿Existe un número mínimo de ganglios linfáticos que se debe analizar en la cirugía del cáncer colorrectal?

David Martínez-Ramos, Javier Escrig-Sos, Juan Manuel Miralles-Tena, Isabel Rivadulla-Serrano y José Luis Salvador-Sanchís
Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital General de Castellón. Castellón. España.

Resumen

La afección ganglionar es, después de la metástasis a distancia, el principal factor pronóstico en los pacientes con cáncer colorrectal. Además, condiciona la necesidad de tratamientos adyuvantes. Para determinar que un paciente se encuentra libre de enfermedad ganglionar, la mayoría de las asociaciones recomiendan analizar, al menos, 12 ganglios linfáticos. Se planteó en este trabajo la revisión de la literatura sobre el tema para valorar si 12 es el número mínimo y óptimo de ganglios que se debe analizar. La disparidad de resultados encontrados en la mayoría de los trabajos científicos orienta a que, probablemente, no haya un número óptimo de ganglios linfáticos que se debe analizar, sino que estará condicionado por múltiples factores. Por ello, obtener la mayor cantidad posible de ganglios parece una buena alternativa.

Palabras clave: *Ganglios linfáticos. Cáncer. Colon. Recto. Colorrectal. Estadificación.*

IS THERE A MINIMUM NUMBER OF LYMPH NODES THAT SHOULD BE EXAMINED AFTER SURGICAL RESECTION OF COLORECTAL CANCER?

Metastasis to regional lymph nodes, after distant metastasis, is the most important prognostic factor of colorectal carcinomas. It is also of primary importance in decisions related to the administration of adjuvant treatments. Most scientific associations recommend the examination of at least 12 lymph nodes for the reliable determination of the absence of nodal metastases. We performed a literature review on lymph node recovery in order to determine whether 12 is the minimum and optimal number of lymph nodes to be examined after colorrectal cancer surgery. The differences between authors suggest that an optimal number of lymph nodes to be examined after colorectal cancer surgery probably does not exist and depends on many factors. Thus, recovering as many lymph nodes as possible seems to be a good option.

Key words: *Lymph nodes. Cancer. Colon. Rectum. Colorectal. Staging.*

Introducción

En nuestro medio, el cáncer colorrectal se encuentra entre los tres tumores malignos más frecuentes y, asimismo, representa una de las principales causas de muerte por cáncer[1,2]. De los múltiples factores que determinan el pronóstico de los pacientes con este cáncer, la afección ganglionar es, después de la metástasis a distancia, lo que se ha relacionado de una manera más directa con la supervivencia y el intervalo libre de enfermedad[3-5]. De hecho, la importancia de la afección ganglionar en el pronóstico es conocida desde hace décadas y este concepto ha formado parte de la mayoría de las clasificaciones a lo largo de la historia[6,7].

Por otro lado, puede considerarse que, en el cáncer colorrectal, el análisis de los ganglios linfáticos regionales es el factor más importante para la toma de decisiones terapéuticas, al haberse demostrado, en repetidas ocasiones, el beneficio significativo de la quimioterapia en los pacientes con ganglios positivos[4,8,9].

En este contexto, donde la afección ganglionar tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas, la mayoría de las sociedades científicas recomiendan el análisis de, al menos, 12 ganglios linfáticos para poder asegurar que un

Correspondencia: Dr. D. Martínez Ramos.
Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. 5.ª planta.
Hospital General de Castellón.
Avda. Benicàssim, s/n. 12004 Castellón. España.
Correo electrónico: davidmartinez@comcas.es

Manuscrito recibido el 30-5-2007 y aceptado el 3-8-2007.

paciente con ganglios negativos se encuentra realmente libre de enfermedad. Nos planteamos en este trabajo de revisión si esta cifra concreta de 12 ganglios linfáticos está realmente basada en la evidencia científica y si, por lo tanto, debe considerarse como un estándar mínimo en cirugía por cáncer colorrectal.

Importancia del número de ganglios analizados en la cirugía del cáncer colorrectal

Al igual que sucede en otros cánceres como el de vejiga[10], el de mama[11] o el de pulmón[12], el número de ganglios linfáticos analizados en el cáncer colorrectal, incluso siendo éstos negativos, se ha demostrado como un factor pronóstico independiente que se relaciona tanto con la supervivencia general como con el intervalo libre de enfermedad. Así, Caplin et al[13], ya en 1998, demostraron que, en los pacientes con cáncer colorrectal en estadio II de la TNM, el estudio de 6 o menos ganglios linfáticos se asociaba con un peor pronóstico. Posteriormente, Burdy et al[14] llegaron a una conclusión parecida, pero, en su caso, el número de ganglios que determinaban un peor pronóstico era 14. Otros estudios han sido constantes en demostrar que un mayor número de ganglios analizados se relaciona con un mejor pronóstico[15-25].

Por otra parte, Johnson et al[26] comprobaron también este fenómeno en los pacientes en estadio III (con, al menos, un ganglio positivo). Aunque no pudieron demostrar diferencias para los pacientes con estadio IIIA, sí que las observaron para los estadios IIIB y IIIC. El estudio de Le Voyer et al[19] obtuvo similares resultados.

Por último, hay pruebas recientes de que la tasa de ganglios linfáticos (*lymphatic nodes ratio,* LNR), es decir, la proporción de ganglios linfáticos metastásicos entre los ganglios examinados, es también un factor pronóstico[27], lo cual no es de extrañar si se tiene en cuenta que el LNR es el reflejo de dos factores con influencia en la supervivencia: el número de ganglios analizados y el número de ganglios positivos. Sin embargo, el LNR no es un buen factor pronóstico cuando se han obtenido menos de 10 ganglios linfáticos, por lo que este valor no debería compensar un número inadecuado de ganglios linfáticos. En estos casos, el factor pronóstico más importante seguiría siendo el número total de ganglios positivos[19,27]. Aunque Berger et al[27] afirmaron que su trabajo era el primero en el que se aplicaba el LNR en pacientes con cáncer de colon, unos meses antes, Jestin et al[22] utilizaron el mismo concepto, al que denominaron índice de metástasis (IM), y demostraron que cuando este índice es menor de 0,33, el pronóstico es significativamente mejor que cuando es mayor que 0,33 ($p < 0,001$). A pesar de estos datos favorables, la utilidad del LNR sigue siendo motivo de desacuerdo, ya que aunque parece lógico pensar que un mayor número de ganglios linfáticos analizados conllevaría mayor número de ganglios positivos, este hecho no ha sido confirmado de manera constante en la literatura médica. Diferentes estudios, llevados a cabo en instituciones únicas, demostraron que esta relación, efectivamente, existía[5,15,21,28,29]. Sin embargo, en estudios poblacionales los resultados obtenidos fueron opuestos a aquéllos[24,30]. Esto podría deberse a un sesgo en las instituciones sin un claro objetivo investigador, donde podría obtenerse un menor número de ganglios en los especímenes con adenopatías evidentemente positivas o en presencia de metástasis a distancia conocidas. En ambas circunstancias, el hallazgo de un mayor número de ganglios no modificaría el estadio de la clasificación TNM, por lo que el anatomopatólogo detendría la búsqueda y el estudio ganglionar, lo que modificaría el resultado final del estudio poblacional.

En resumen, existe consenso en la literatura científica mundial en que el número de ganglios linfáticos en pacientes con cáncer de colon en estadio II es un factor pronóstico. Aunque hay datos sobre la importancia del número de ganglios también en pacientes con algún ganglio positivo (estadio III), el reducido número de trabajos al respecto no permite extraer conclusiones en estos pacientes. Por otro lado, la tasa de ganglios linfáticos (ganglios positivos sobre el total de ganglios analizados) podría tener mayor trascendencia que el propio estadio pN en estos pacientes.

Razones por las que el número total de ganglios analizados puede modificar el pronóstico en el cáncer colorrectal

Si bien es fácilmente comprensible que la afección ganglionar se relaciona con un peor pronóstico de la enfermedad tumoral, continúa siendo objeto de debate el motivo por el que la exéresis de tejido aparentemente sano (ganglios negativos) se relaciona con un mejor pronóstico. Se han postulado, básicamente, tres teorías que intentan explicar este fenómeno[13,14,17,19,22,26,31,32]. Aunque algunos autores “creen” más en una teoría que en otra, hasta la fecha no se ha podido demostrar la superioridad de ninguna de ellas sobre las demás.

Teoría de la migración de estadio o fenómeno de Will-Rogers

Según esta teoría, el empeoramiento del pronóstico al analizar pocos ganglios linfáticos se relacionaría con errores en el proceso de estadificación. Así, cuando el número de ganglios linfáticos analizado es bajo, hay mayor probabilidad de estadificar equivocadamente a un paciente que cuando el número de ganglios analizados es mayor. Esta falsa estadificación supondría asignarle un mejor pronóstico del que realmente tiene, por lo que este paciente con un menor número de ganglios analizados tendrá una menor supervivencia que el resto de su grupo. Así, el mal pronóstico en relación con un bajo número de ganglios obtenido en pacientes con estadio II podría ser por la migración en la estadificación, donde la supervivencia por estadio mejora como consecuencia de una mejor clasificación, aunque no se produzcan cambios en el resultado final para un individuo concreto.

Teoría de la adecuación técnica e institucional

Esta segunda teoría estaría relacionada con la técnica quirúrgica y el estudio anatomopatológico, esto es, con

las características del centro y del personal que realiza las diferentes técnicas. El interés de los médicos (cirujanos y anatomopatólogos), así como su experiencia, se asociaría tanto con una mejor técnica quirúrgica como con un estudio más exhaustivo del espécimen. Estos factores pueden relacionarse, por tanto, con una mejoría de los resultados y pueden reflejar el interés de la institución en el tratamiento de los pacientes con cáncer de colon.

Teoría de la relación huésped-tumor

Esta tercera teoría se relaciona con las posibles interacciones entre el huésped (paciente) y el tumor. Según estudios anatómicos, se sabe que hay diferencias interindividuales en el número de ganglios linfáticos y que este número está también influido por el estado evolutivo de la enfermedad[33]. Por tanto, es plausible que ciertas interacciones entre el tumor y el huésped puedan modificar el número de ganglios obtenidos. De este modo, algunos factores tumorales podrían estimular el crecimiento ganglionar, facilitando así su detección por parte de los anatomopatólogos[34].

Ninguna de las teorías expuestas justifica, por sí misma, que un paciente con más ganglios analizados presente mejor pronóstico. Más que probablemente, la fuerte y consistente relación encontrada entre el número de ganglios linfáticos y la supervivencia en los estadios II del cáncer de colon esté condicionada, simultáneamente, por el fenómeno de la migración de estadio, por la calidad del manejo cirujano-patólogo y por interacciones entre el huésped y el tumor.

Factores que modifican el número de ganglios linfáticos obtenidos

A pesar de la trascendencia que, como se ha visto, tienen la afección ganglionar y el número total de ganglios analizados tras la cirugía del cáncer de colon, en la práctica clínica habitual es frecuente observar sustanciales diferencias en el número de ganglios obtenidos en cada paciente[19,20,23,35-39]. Por ello, conviene plantearse por qué el número de ganglios analizados puede ser tan variable de un paciente a otro. Los factores que modifican el número de ganglios analizados se pueden agrupar, a groso modo, en tres: *a)* los que dependen de la anatomía o de las condiciones biológicas del paciente; *b)* los que dependen de la técnica quirúrgica, y *c)* los que dependen del estudio anatomopatológico. Aunque, lógicamente, los tres grupos presentan importantes interacciones entre ellos, con el objetivo de clarificar la exposición, se expondrán por separado.

Anatomía y condiciones biológicas del paciente

Hay ciertas características previas al acto quirúrgico, inherentes o no al individuo, que pueden modificar la obtención de ganglios linfáticos. En primer lugar, los tratamientos neoadyuvantes (quimioterapia o radioterapia preoperatorias) provocan, en la mayoría de los casos, una disminución del tamaño del tumor primario y el tamaño de las posibles metástasis ganglionares e incluso una reducción del tamaño de los ganglios linfáticos no afectados[40]. Además, los tratamientos neoadyuvantes frecuentemente causan fibrosis, lo que dificulta, asimismo, la identificación de los ganglios linfáticos[41]. En segundo lugar, hay suficiente evidencia científica para afirmar que el número de ganglios linfáticos varía dependiendo de la localización anatómica del tumor y, en consecuencia, de la resección anatómica correspondiente. Así, en el estudio de la Asociación de Coloproctología de Gran Bretaña e Irlanda[42], en la hemicolectomía derecha y en la colectomía subtotal se obtuvo, como promedio, el mayor número de ganglios linfáticos, mientras que la colectomía transversa y la amputación abdominoperineal del recto se asociaron con una menor obtención de ganglios (el 48 y el 33%, respectivamente)[42]. Del mismo modo, otros autores[16,20,29,43,44] han confirmado que el número de ganglios obtenidos en el colon derecho es significativamente mayor que en otras localizaciones, posiblemente porque las piezas de resección quirúrgica son más grandes y contienen más estaciones linfáticas mesentéricas en las colectomías derechas que en las izquierdas. En tercer lugar, existen estudios que han demostrado que el número de ganglios linfáticos analizados está relacionado con la categoría pT de la clasificación TNM. En el estudio de Leibl et al[45], el número medio de ganglios linfáticos obtenidos se incrementó de 12, en los pacientes con estadio T1, hasta 23, en los pacientes con tumores en estadio T4. Baxter et al[43] encontraron que el número de ganglios era significativamente mayor en los pacientes con estadio III (media, 11 ganglios) que en los pacientes con estadio II (media, 10 ganglios) y con estadio I (media, 6 ganglios). Otros autores[30,46] también demostraron que cuanto más grande era un tumor más ganglios linfáticos se obtenían. En cuarto lugar, la edad del paciente ha demostrado que puede modificar el número de ganglios linfáticos obtenidos, con una reducción del 6,8% por cada incremento de 10 años de edad[31,42,43]. Prandi et al[16] explicaron este fenómeno mediante la hipótesis de que el cirujano realiza resecciones menos extensas en pacientes de mayor riesgo quirúrgico (mayores de 65 años). Berberoglu[20], por el contrario, no pudo demostrar diferencias en el número de ganglios según la edad de los pacientes. Por último, la obesidad se ha relacionado con una disminución significativa del número medio de ganglios linfáticos obtenidos tras cirugía colorrectal[47].

Técnica quirúrgica

Como se ha visto, la localización tumoral puede condicionar el número de ganglios linfáticos obtenidos, de modo que las resecciones quirúrgicas sobre el colon derecho obtendrán, en principio, mayor número de ganglios linfáticos que las del colon izquierdo o del recto[16,20,29,42,44,47]. Otras circunstancias relacionadas con el acto quirúrgico pueden influir también en el número de ganglios linfáticos obtenidos. Así, las cirugías paliativas obtienen, normalmente, especímenes de resección quirúrgica más pequeños que las cirugías con intención curativa, por lo que la cantidad de tejido ganglionar es tam-

bién menor[47]. El mismo proceso podría explicar la obtención de menos ganglios linfáticos cuando la cirugía es urgente en comparación con la cirugía programada[40].

A pesar de la estandarización de las técnicas quirúrgicas en el cáncer colorrectal, se han demostrado variaciones significativas en los resultados según el cirujano que efectúe la intervención y según el centro en el que se realice[28,31,48]. Así, Reinbach et al[49] encontraron que los cirujanos con un especial interés por la cirugía coloproctológica obtenían piezas quirúrgicas más grandes y, como consecuencia, un mayor número de ganglios que los cirujanos generales o con mayor interés por otras áreas de la cirugía. No obstante, no se ha podido demostrar, hasta la fecha, que el volumen de pacientes, per se, sea un determinante del pronóstico tras la cirugía en el cáncer de colon. Así, en el trabajo llevado a cabo por McArdle et al[50], los cirujanos con mayor número de casos tuvieron mejores resultados que los cirujanos con un volumen medio; sin embargo, no hubo diferencias significativas con los que tenían un volumen escaso de intervenciones. Otros trabajos también han sido incapaces de encontrar diferencias significativas en la mortalidad postoperatoria, la recurrencia local o la supervivencia teniendo en cuenta solamente el volumen de pacientes[50-52]. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que los cirujanos especialistas obtienen mejores resultados –también en el número de ganglios– que los no especialistas[50,53,54]. No obstante, la cuestión del "cirujano especialista en coloproctología" es compleja ya que no hay criterios nacionales ni internacionales que lo definan, por lo que los resultados deben interpretarse con cautela.

Miller et al[31], en un interesante trabajo poblacional sobre más de 300 pacientes, encontraron que se obtenía menor cantidad de ganglios linfáticos en los hospitales con menos volumen de pacientes intervenidos de cáncer de colon que en los hospitales con un gran volumen de casos. Sin embargo, al no estudiar específicamente el factor cirujano sino el factor hospital, es difícil saber cuál fue la variable con mayor peso sobre los resultados (pacientes, cirujanos y/o anatomopatólogos).

En conclusión, a la vista de los estudios disponibles, las diferencias en la técnica quirúrgica pueden modificar la extensión de la resección tumoral y, en consecuencia, modificar también el número de ganglios obtenidos. El cirujano, y posiblemente el hospital, debería alcanzar cierto grado de especialización para obtener el mayor número de ganglios linfáticos posible.

Estudio anatomopatológico

Muchos autores consideran que si se asume que la cirugía se realiza de forma estandarizada, el anatomopatólogo tendría la mayor responsabilidad en el número definitivo de ganglios linfáticos analizados[23,25,33,55].

Actualmente, la técnica estándar para la obtención de ganglios linfáticos en el cáncer colorrectal es la conocida como técnica manual o técnica clásica[35,56]. Esta técnica se basa en la identificación visual o mediante palpación de los ganglios, para su posterior disección e individualización. Se trata de un proceso tedioso y difícil que requiere de tiempo y dedicación. Además, si se tiene en cuenta que hasta en el 70% de las ocasiones los ganglios linfáticos metastásicos pueden medir menos de 5 mm[5,33,36,56,57], es lógico pensar que un número considerable de ganglios linfáticos puede pasar fácilmente inadvertido durante el procedimiento clásico de disección.

Por otro lado, se ha indicado que, igual que sucede con los resultados quirúrgicos, el volumen de pacientes de cada hospital, las características del laboratorio y el interés del anatomopatólogo por la patología colorrectal podrían condicionar el estudio anatomopatológico, de modo que en los hospitales con un escaso volumen de pacientes se producirían más errores en la estadificación[31,40,58,59].

Con el objetivo de mejorar la identificación de los ganglios linfáticos, e incrementar así el número de ganglios analizados, se han desarrollado diferentes técnicas de análisis anatomopatológico[35,40,60-62]. Sirvan como ejemplo el aclaramiento químico de la grasa *(chemical fat clearance),* el examen de la totalidad del tejido mesentérico residual (ESMT: *entire submission of residual mesenteric tissue*), la cartografía linfática ex vivo o la sección múltiple del espécimen quirúrgico. No obstante, por diferentes motivos, especialmente organizativos y económicos, estas técnicas no se realizan de forma sistemática en la mayoría de los laboratorios de anatomía patológica. Posiblemente, su mayor indicación sea en los casos en que el número final de ganglios obtenidos con las técnicas clásicas haya sido excesivamente bajo.

Número mínimo de ganglios que es necesario analizar en los pacientes con cáncer colorrectal

Han sido muchos los estudios que, por diferentes procedimientos, han intentado dar respuesta a la cuestión de si hay un número mínimo de ganglios que se debe analizar en la cirugía del cáncer colorrectal. Hasta la fecha, todos los trabajos, excepto uno[63], son estudios retrospectivos de cohortes. De manera práctica, estos estudios pueden clasificarse en función del origen de los pacientes, es decir, si los datos provienen de una única institución o de múltiples centros. Así, se puede dividirlos en tres grupos: *a)* estudios unicéntricos; *b)* estudios multicéntricos y poblacionales, y *c)* documentos de consenso. Los estudios unicéntricos cuentan con la ventaja de reducir las posibles diferencias en las técnicas quirúrgicas y en el estudio anatomopatológico, y puede considerarse que éstos son constantes o, como mínimo, muy similares. Sin embargo, estos estudios cuentan frecuentemente con un número reducido de pacientes, lo que disminuye su potencia estadística. Por el contrario, los estudios multicéntricos y poblacionales incluyen normalmente grandes series de pacientes, por lo que sus resultados son, en la mayoría de las ocasiones, estadísticamente satisfactorios. No obstante, asumen ciertas diferencias, a veces muy considerables, entre los distintos centros participantes en cuanto a la técnica quirúrgica y/o al estudio anatomopatológico, lo que aumenta la probabilidad de sesgos incontrolados. Por último, hay una serie de documentos de consenso entre expertos que, según los resultados obtenidos por otros autores y la propia experiencia, recomiendan un

TABLA 1. **Número mínimo de ganglios recomendado en cirugía colorrectal según diferentes autores. Estudios unicéntricos**

Referencia	Primer autor	Año	País	n	N.° de ganglios propuesto	Media de ganglios obtenidos	Colon y/o recto
37	Scott	1989	Reino Unido	103	13	18,5 (1-69)	Colon y recto
55	Goldstein	1996	EEUU	750	17 y TCSP	9,8	Colon y recto
64	Mainprize	1998	Reino Unido	108	TCSP	8,44	Colon y recto
13	Caplin	1998	Suiza	377	7	9,8	Colon y recto
5	Ratto	1999	Italia	801	No consta	Grupo 1: 11,3 ± 5,8 Grupo 2: 29,6 ± 16,7	Colon y recto
38	Wong	1999	EEUU	196	14	17 (0-78)	Colon y recto
14	Burdy	2001	Francia	108	14	No consta	Colon
65	Cianchi	2002	Italia	140	9	12 (3-38)	Colon y recto
66	Cserni	2002	Hungría	123	Los 7 más grandes	12	Colon y recto
67	Goldstein	2002	EEUU	2.427	TCSP	17,5 (M0) 24,7 (M1)	Colon y recto
15	Wong	2002	EEUU	345	14	22 (1-151)	Colon y recto
45	Leibl	2003	Austria	568	30 T4: 23 (4-60)	T1: 12 (2-36)	Sigma y recto proximal
18	Law	2003	Canadá	115	No consta	8,5 (1-29)	Colon
41	Luna-Pérez	2003	México	210	11	12,1	Recto (QT y RT previas)
21	Adell	2004	España	199	14	14,5 (3-49)	Colon y recto
20	Berberoglu	2004	Turquía	301	11	10 (1-85)	Colon y recto
71	Gumus	2005	Turquía	179	TCSP	11,68 ± 7,3 (1-42)	Colon y recto
72	Yoshimatsu	2005	Japón	94	9	No consta	Colon y recto
73	Jha	2006	Reino Unido	284	9	8 (0-29)	Colon y recto
74	Turner	2006	EEUU	370	TCSP	No consta	Colon y recto
75	Kim	2006	EEUU	151	10	No consta	Colon y recto
63	Greco	2006	Italia	50	20	19,1 (12-35)	Recto

QT: quimioterapia; RT: radioterapia; TCSP: tantos como sea posible.

TABLA 2. **Número mínimo de ganglios recomendado en cirugía colorrectal según diferentes autores. Estudios multicéntricos**

Referencia	Primer autor	Año	País	n	N.° de ganglios propuesto	Media de ganglios obtenidos	Colon y/o recto
44	Hernanz	1994	España	193	6	11 ± 7,2	Colon y recto
76	Michiels	1994	Francia	746	6	No consta	Colon y recto
77	Maurel	1998	Francia	851	8	7,7 ± 0,2	Colon y recto
78	Tepper	2001	Canadá	1.664	14	No consta	Recto
23	Cserni	2002	Hungría	8.574	No hay	11,6 (1-87)	Colon y recto
17	Joseph	2003	EEUU	1.585	No consta	No consta	Colon y recto
16	Prandi	2002	Italia	3.648	7	No consta	Colon
19	Le Voyer	2003	EEUU	3.411	20	11 (1-87)	Colon
24	Swanson	2003	EEUU	35.787	13	No consta	Colon
39	Wright	2003	Canadá	1.789	No consta	8 (0-65)	Colon y recto
32	Pheby	2004	Reino Unido	1.547	10	18,81 (HR) 6,41 (resto)	Colon y recto
79	Carloss	2004	EEUU	2.437	13	No consta	Colon y recto
22	Jestin	2005	Suecia	3.735	12	9,4	Colon
26	Johnson	2006	EEUU	20.702	13	No consta	Colon

HR: hospital de referencia.

número concreto de ganglios que es necesario analizar (tablas 1-3).

Estudios unicéntricos

En el año 1989, Scott et al[37] publicaron su ya clásico trabajo sobre la utilidad del aclaramiento de la grasa en el estudio de los ganglios linfáticos en el cáncer de colon. Según estos autores, analizando 13 ganglios linfáticos se descubriría el 94% de los pacientes con ganglios positivos. Casi 10 años más tarde, Mainprize et al[64] realizaron un análisis similar, pero aseguraron que no puede establecerse un número mínimo de ganglios que se debe analizar, pues se debe obtener tantos ganglios como sea posible. Ese mismo año, Caplin et al[13] estudiaron el pronóstico de los pacientes operados por cáncer de colon en función del número de ganglios extraídos. Para ello, compararon la supervivencia a los 5 años de los pacientes con 6, 7 y 8 ganglios analizados. Encontraron diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes al estudiar 7 y 8 ganglios, pero no con 6 ganglios, por lo que recomendaron obtener un mínimo de 7 ganglios linfáticos. Ratto et al[5] no dieron un número exacto de ganglios para analizar, sino que, mediante la técnica de sección múltiple de la pieza quirúrgica, aseguraron que cuanto mayor es el número de ganglios analizados mejor es el pronóstico.

TABLA 3. **Número mínimo de ganglios recomendado en cirugía colorrectal según diferentes asociaciones. Estudios de consenso**

Referencia	Asociación	Año	País	n	N.° de ganglios propuesto	Media de ganglios obtenidos	Colon y/o recto
86	World Congress Gastroenterology	1991	Australia	–	12	–	Colon y recto
59	Royal College of Pathologists Working Group	1998	Reino Unido	–	12	–	Colon y recto
35	College of American Pathologists	2000	EEUU	–	12	–	Colon y recto
84	Asociación Española de Cirujanos	2000	España	–	12	–	Colon y recto
82	National Cancer Institute	2001	EEUU	–	12	–	Colon y recto
6	TNM Classification	2002	EEUU	–	7-14	–	Colon y recto

Wong et al[38], al comparar sus resultados con las tasas de positividad del National Cancer Data Base, estimaron la proporción de pacientes con al menos un ganglio positivo según el número de ganglios extraídos. Así, a medida que aumentaba el número de ganglios analizados lo hacía también el número de ganglios positivos. No obstante, esta proporción no aumentaba cuando se analizaban más de 14 ganglios, por lo que aseguraron que 14 era el número mínimo de ganglios que se debe analizar. Estos mismos autores publicaron unos años más tarde el impacto de este número de ganglios en la supervivencia, y demostraron que los pacientes con menos de 14 ganglios linfáticos analizados tenían menor supervivencia[15]. En el año 2001, Burdy et al[14], mediante un estudio univariable y multivariable en pacientes con estadio T3-T4 N0, coincidieron con el número propuesto por Wong et al[38]. Cianchi et al[65] estudiaron la supervivencia de los pacientes con menos de 9 ganglios analizados comparándola con la de los que tenían 9 o más ganglios analizados. La supervivencia en este segundo grupo fue significativamente mejor, por lo que concluyeron que se debe analizar, al menos, 9 ganglios linfáticos.

Cserni et al[66] dieron una nueva dimensión al problema, añadiendo el tamaño ganglionar en la ecuación sobre el número de ganglios que se debe analizar. Según estos autores, analizando los 7 ganglios linfáticos más grandes la probabilidad de estadificar correctamente a pacientes con ganglios negativos es del 98%.

Goldstein, uno de los autores que más ha estudiado el impacto del número de ganglios en el cáncer de colon, aseguró en un trabajo publicado en 2002 que no hay un número mínimo de ganglios que se debe analizar y que se debe estudiar tantos ganglios como sea posible[67]. A esta conclusión llegó por medio de un modelo de cálculo predictivo de probabilidades, evaluando la relación entre el número de ganglios linfáticos obtenidos y el número de ganglios afectados mediante regresión logística. No obstante, este autor y sus colaboradores habían defendido años antes que el mayor número de metástasis ganglionares se producía en los pacientes cuando se analizaban entre 17 y 20 ganglios y que, en consecuencia, 17 era el número mínimo de ganglios que se debería analizar[55]. En aquel primer trabajo, Goldstein et al[55] utilizaron el modelo propuesto por Hermanek[68] en 1991, en el que examinaba el porcentaje de especímenes con metástasis ganglionares en relación con el número de ganglios obtenidos, estableciendo grupos de 1-5, 6-11, 12-20 y más de 20 ganglios linfáticos. La modificación propuesta por Goldstein et al[55] fue hacer los grupos más pequeños, lo que supuso ampliar los 12 ganglios de Hermanek a 17. Sin embargo, conviene mencionar que, como apuntaron posteriormente Frankel[69] y Bush[70], las conclusiones de Goldstein et al[55] no se correspondían con su propia discusión, ya que en ésta afirmaron que no hay un número mínimo de ganglios y que deberían obtenerse tantos como fuera posible. Posteriormente, Leibl et al[45] utilizaron uno de los gráficos propuestos por Goldstein et al[55] en el que se relacionaba el porcentaje acumulado de casos con metástasis detectables y el número de ganglios obtenidos de estos especímenes. El *plateau* de la curva (90-95%) empezaba en 30-32 ganglios, lo que dejaría el número propuesto por Goldstein (17 ganglios) en la zona ascendente. Aunque no hicieron una recomendación específica del número de ganglios necesarios, de estos resultados se deduce que sería necesario estudiar al menos 30 ganglios linfáticos. Un modelo similar al de Goldstein et al[55] y al de Wong[38] utilizaron Adell et al[21], quienes encontraron que 14 sería el número mínimo de ganglios para analizar.

Law et al[18] estudiaron la supervivencia en 115 pacientes en estadio II, comparando la de los pacientes con 6 o menos ganglios con la de los pacientes con más de 6 ganglios. Encontraron una diferencia significativa, por lo que concluyeron que se debería analizar, al menos, 7 ganglios linfáticos. Luna-Pérez et al[41], en el año 2003, analizaron el número de ganglios que es recomendable obtener, pero en pacientes sometidos a quimioterapia y radioterapia preoperatorias en el cáncer de recto. Según sus resultados, la supervivencia es mayor (el 48 frente al 69%) cuando se analizan 11 o más ganglios que cuando se analizan entre 1 y 10, por lo que concluyeron que es importante obtener, al menos, 11 ganglios linfáticos en estos pacientes.

Berberoglu[20] dividió a los pacientes en cuartiles en función del número de ganglios linfáticos analizados y valoró la supervivencia. Encontró que los pacientes en que se había analizado entre 11 y 18 ganglios tenían una supervivencia significativamente mejor que los grupos con 0-5, 6-10 ganglios, aunque peor (sin significación estadística) que los pacientes con 19 o más ganglios analizados. Por ello, este autor propuso estudiar un mínimo de 11 ganglios linfáticos.

El estudio llevado a cabo por Gumus et al[71], en el año 2005, con un total de 179 pacientes, fue el único que no consiguió demostrar diferencias significativas en la supervivencia general de los pacientes en función del número de ganglios analizados, aunque sí las encontraron para la supervivencia a los 3 años en los pacientes con

menos de 9 ganglios analizados. Estos autores, sin embargo, no recomendaron obtener 9 ganglios, sino tantos como fuera posible. También en 2005, Yoshimatsu et al[72] encontraron que la supervivencia en pacientes con 9 o más ganglios analizados era mejor que con menos de 9 ganglios, por lo que recomendaron este número como el mínimo que se debería obtener.

En 2006, Jha et al[73] demostraron, mediante el test de correlación ANOVA, que la relación entre el número de ganglios analizados y ganglios positivos es lineal y que, por tanto, es posible calcular el número mínimo de ganglios que es necesario analizar. Según sus datos, sería necesario analizar 8,4 ganglios para tener un ganglio afectado, por lo que su recomendación fue estudiar un mínimo de 9 ganglios. Recientemente, Turner et al[74] publicaron un modelo de predicción de probabilidades en función del número de ganglios analizados. En este modelo utilizaron el total de pacientes con ganglios positivos para estimar los parámetros de la ecuación de Poisson y posteriormente estudiar las implicaciones de este modelo y del teorema de Bayes en la subestadificación de los pacientes con cáncer. Según estos autores, no habría un número mínimo de ganglios que se debe analizar, ya que cuantos más ganglios linfáticos negativos se analicen mayor será la probabilidad de una estadificación ganglionar correcta.

Kim et al[75] realizaron un estudio sobre 151 pacientes con cáncer colorrectal y los dividieron en 7 grupos (0-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-24, 24-29 y más de 30). Valoraron la proporción de pacientes con ganglios positivos en cada grupo de pacientes. Cuando se estudió entre 10 y 14 ganglios, el porcentaje de positividad fue del 57,8% en comparación con el 33,3% de 5-9 ganglios. Por ello, llegaron a la conclusión de que estudiando 10 ganglios linfáticos se evitaría la subestadificación en pacientes con cáncer colorrectal.

Por último, en el único estudio prospectivo sobre este tema, realizado por Greco et al[63], se comparó el número de ganglios obtenidos durante un primer examen sistemático sobre las piezas de resección rectal con un segundo examen de la misma pieza realizado por un anatomopatólogo con experiencia en anfermedades gastrointestinales. Aunque en los tumores pT2 se mantuvo el estado pN0, en el 18,7% de los tumores pT3 se detectó alguna nueva metástasis ganglionar con el segundo muestreo. De este 18,7%, la mayoría (5 de 6) correspondió a pacientes en los que se había encontrado menos de 20 ganglios, por lo que estos autores recomendaron un nuevo muestreo en todos los pacientes con menos de 20 ganglios linfáticos analizados.

Estudios multicéntricos y poblacionales

En 1994, Hernanz et al[44] utilizaron la distribución binomial para calcular la probabilidad de encontrar, al menos, un ganglio positivo de una muestra de "n" ganglios linfáticos. Según sus resultados, cuando se analizan 6 ganglios linfáticos, la probabilidad de encontrar una metástasis es del 95% y si se analizan 10 es del 99%. Por ello, los autores recomendaron obtener, al menos, 6 ganglios linfáticos para tener una buena probabilidad de éxito (95%). Resultados similares obtuvieron Michiels et al[76] mediante el estudio de diferentes factores pronóstico en el cáncer colorrectal. Tanto en el análisis univariable como en el multivariable hubo diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes con 0, con menos de 6 o con 6 o más ganglios analizados.

Maurel et al[77], en un estudio poblacional también francés, estudiaron la correlación entre el número de ganglios linfáticos analizados y la proporción de tumores clasificados como N+ mediante la prueba de la χ^2. La relación entre la clasificación del tumor (N+ frente a N–) se estudió mediante regresión logística. En los grupos con 1-3 ganglios y 4-7 ganglios la *odds ratio* (OR) fue claramente menor que 1. Por estos motivos, asumieron que el número mínimo de ganglios recomendable es 8.

Tepper et al[78] establecieron cuartiles en función del número de ganglios obtenidos en cada paciente (0-4, 5-8, 9-13, > 13) y valoraron la supervivencia. Las diferencias que encontraron fueron significativas, de forma que cuanto mayor era el número de ganglios, mayor era la supervivencia. No obstante, aunque afirmaron que no debería establecerse un punto de corte en el número de ganglios, consideraron que, aproximadamente, 14 ganglios sería un buen número.

Cserni et al[23], en un estudio sobre más de 8.000 pacientes, llevado a cabo en Hungría con la base de datos SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), aseguraron que no hay un número mínimo de ganglios, ya que en las curvas de Kaplan-Meier para supervivencia no había ningún punto de corte a partir del cual la supervivencia no mejorase con el aumento en el número de ganglios. El mismo año de publicación del trabajo de Cserni et al[23] apareció publicado el estudio de Joseph et al[17], donde se proponía un modelo matemático basado en el teorema de Bayes para el cálculo de la probabilidad de afección ganglionar en función del número de ganglios obtenidos. Los autores no propusieron un número mínimo de ganglios que se debería analizar, sino que calcularon la probabilidad de que un paciente con "n" ganglios analizados fuera clasificado correctamente como N–. Según sus datos, se debería obtener un mínimo de 30 ganglios para que la probabilidad de estadificación correcta alcanzase el 85%.

Prandi et al[16], con los datos del ensayo clínico INTACC sobre terapia adyuvante en el cáncer de colon, aseguraron que se debe obtener un mínimo de 7 ganglios para que el estudio sea adecuado. Para obtener este resultado crearon cuartiles en función del número de ganglios (0-7, 8-12, 13-17 y > 18) y, junto con otras variables en un estudio univariable y multivariable, valoraron su influencia en el pronóstico. Los pacientes con menos de 7 ganglios analizados tenían un pronóstico significativamente peor. No obstante, estos autores comparten la idea de obtener tantos ganglios como sea posible y no recomendaron obtener 7 ganglios. Un análisis similar realizaron Le Voyer et al[19] en 2003 utilizando los datos del estudio INT-0089. Dividieron a los pacientes en 3 grupos según el número de ganglios linfáticos obtenidos (1-10, 10-20, > 20), y también encontraron una mejora continua en la supervivencia en función del número de ganglios obtenidos. Dado el diseño de su estudio, concluyeron que el número de ganglios que se debería analizar es, al menos, 20 ganglios.

Swanson et al[24], en el estudio con mayor número de pacientes hasta la fecha (n = 35.787), también crearon 3 grupos según el número de ganglios analizados (1-7, 8-12, > 12) y valoraron la supervivencia en cada uno de ellos. De este modo y de forma continua, cuantos más ganglios se analizaban mejor era la supervivencia. Asimismo, utilizando el análisis de la variancia, estudiaron el porcentaje de casos con al menos un ganglio positivo, dado el número de ganglios analizados. Cuando el número de ganglios obtenidos era mayor que 13, la proporción de ganglios positivos no se incrementaba, por lo que consideraron que 13 era el número mínimo de ganglios necesario.

En 2004, Pheby et al[32] compararon los informes anatomopatológicos de un hospital, que consideraron de referencia, con los de los demás hospitales de su entorno, y clasificaron los informes anatomopatológicos según el número de ganglios obtenidos (1-9, 10-14, 15-19 y > 19). En ambos grupos (hospital de referencia y hospitales de estudio) el porcentaje de pacientes clasificados como estadio C de Dukes era mayor cuando el número de ganglios linfáticos era entre 10 y 14, por lo que consideraron que 10 es el número mínimo de ganglios que se debe obtener. Durante ese mismo año, se publicó el trabajo de Carloss et al[79], en el que, mediante el Kentucky Cancer Registry, se encontró una diferencia significativa en la supervivencia de los pacientes con menos de 13 ganglios analizados en comparación con la de aquellos con 13 o más ganglios.

En el estudio sueco de Jestin et al[22], se valoró la supervivencia de los pacientes con estadio II y con 12 o más ganglios analizados, y se encontró diferencias en el pronóstico y la supervivencia cuando se analizaba, al menos, 12 ganglios.

Documentos de consenso

En 1990, según los estudios de Hermanek[68] y Scott et al[37], durante el Congreso Mundial de Gastroenterología celebrado en Sydney (Australia), se recomendó, de manera formal, obtener un mínimo de 12 ganglios linfáticos para estadificar correctamente a los pacientes con cáncer colorrectal[80]. Posteriormente, este número fue aceptado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC)[81] y por la International Union Against Cancer (UICC)[6], que también recomendaron obtener, al menos, 12 ganglios y si no se consigue llegar a este número, realizar pruebas más específicas para localizar ganglios linfáticos. El sistema de estadificación TNM (promovido por estas dos sociedades) ha sido aceptado por la mayoría de las asociaciones científicas, las que han recomendado también este número de ganglios[35,59,82,83]. España no ha sido una excepción a esta corriente y en la Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos[84] se afirma que la obtención de al menos 12 ganglios linfáticos es una exigencia para la estadificación adecuada del cáncer colorrectal.

Así, la mayoría de las sociedades científicas coinciden en que 12 es el número de ganglios que se debería obtener en el estudio anatomopatológico de los especímenes quirúrgicos en el cáncer colorrectal. Sin embargo, aunque en ocasiones se cita el manual TNM como origen de esta recomendación, cuando se revisa la última edición de este texto, en él no se recoge, en ningún momento, la obtención de tal número de ganglios. Es más, se propone, explícitamente, obtener entre 7 y 14.

Por todo ello, a pesar de este consenso entre sociedades científicas y de la difusión mundial de esta cifra, conviene recordar que, como se ha visto anteriormente, este número 12 no está basado en la auténtica evidencia científica, sino que deriva de la recomendación realizada, hace más de 15 años, por un comité de expertos. La mayoría de los trabajos, aparecidos con posterioridad a esta recomendación, han obtenido resultados tan diversos, en cuanto al número mínimo de ganglios que se debería analizar, que es difícil aceptar que 12 sea el número óptimo –y casi mágico– de ganglios exigibles tras cirugía por cáncer colorrectal.

Conclusiones

Aunque parece haber consenso en que el punto de corte en el número de ganglios linfáticos obtenidos en el cáncer de colon es 12, los trabajos que han estudiado de forma específica esta cuestión han encontrado resultados muy dispares; desde los 6 ganglios de Hernanz et al[44] hasta los 30 de Leibl et al[45]. La falta de acuerdo entre los diferentes estudios orienta a que, probablemente, no haya un número óptimo de ganglios linfáticos que se debe analizar, sino que este número estaría condicionado por múltiples factores.

A la vista de las discrepancias en la literatura, parece justificado seguir investigando si realmente hay un número mínimo y óptimo de ganglios que es necesario analizar para poder determinar con seguridad que no hay afección ganglionar en el cáncer colorrectal.

En nuestra opinión y hasta disponer de resultados concluyentes, parece recomendable intentar obtener la mayor cantidad posible de ganglios linfáticos, tanto durante el acto quirúrgico como durante el estudio anatomopatológico, para intentar evitar así los graves perjuicios de una estadificación incorrecta en estos pacientes.

Bibliografía

1. Ministerio de Sanidad y Consumo. La situación del cáncer en España. Madrid: Cian, Proyectos y Producciones Editoriales; 2001.
2. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe 2006. Ann Oncol. 2007;18:581-92.
3. Cohen AM, Tremiterra S, Candela F, Thaler HT, Sigurdson ER. Prognosis of node-positive colon cancer. Cancer. 1991;67:1859-61.
4. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists consensus statement. Arch Pathol Lab Med. 2000;124:979-94.
5. Ratto C, Sofo L, Ippoliti M, Merico M, Bossola M, Vecchio FM, et al. Accurate lymph-node detection in colorectal specimens resected for cancer is prognostic significance. Dis Colon Rectum. 1999;42:143-58.
6. Sobin LH, Wittekind C, editores. TNM: Classification of malignant tumours. International Union Against Cancer. 6.ª ed. New York: Wiley-Liss; 2002.
7. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. J Pathol Bacteriol. 1932;35:323-32.
8. Cohen AM, Kelsen D, Saltz L, Minsky BD, Nelson H, Farouk R, et al. Adjuvant therapy for colorectal cancer. Curr Probl Surg. 1997; 34:601-76.

9. Benson AB, Schrag D, Somefield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. J Clin Oncol. 2004;22:3408-19.
10. Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DF. Impact of the number of lymph nodes on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. J Urol. 2002;167:1295-8.
11. Wilking N, Rutquist LE, Cartensen J, Mattsson A, Skoog L. Prognostic significance of axillary nodal status in primary breast cancer in relation to the number of resected nodes. Acta Oncol. 1992;31:25-9.
12. Gajra A, Newman N, Gamble GP, Kohman LJ, Graziano SL. Effect of number of lymph nodes sampled on outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2003;21:1029-34.
13. Caplin S, Cerottini JP, Bosman FT, Constanda MT, Givel JC. For patients with Dukes' B (TNM stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. Cancer. 1998;83:666-72.
14. Burdy G, Panis Y, Alves A, Nemeth J, Lavergne-Slove A, Valleur P. Identifying patients with T3-T4 node negative colon cancer at high risk of recurrence. Dis Colon Rectum. 2001;44:1682-8.
15. Wong JA, Bowles BJ, Bueno R, Shimizu D. Impact of the number of negative nodes on disease free survival in colorectal cancer patients. Dis Colon Rectum. 2002;45:1341-8.
16. Prandi M, Lionetto R, Bini A, Francioni G, Accarpio G, Anfossi A, et al. Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy. Results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. Ann Surg. 2002;235:458-63.
17. Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Wang H, Mayer RJ, MacDonald JS, et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection. Ann Surg Oncol. 2003;10:213-8.
18. Law CHL, Wright FC, Rapanos T, Alzahrani M, Hanna S, Khalifa M, et al. Impact of lymph node retrieval and pathological ultra-staging on the prognosis of stage II colon cancer. J Surg Oncol. 2003;84: 120-6.
19. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. J Clin Oncol. 2003;21:2912-9.
20. Berberoglu U. Prognostic significance of total lymph node number in patients with T1-4 N0 M0 colorectal cancer. Hepatogastroenterology. 2004;51:1689-93.
21. Adell-Carceller R, Segarra-Soria MA, Pellicer-Castell V, Marcote-Valdivieso E, Gamón-Giner R, Bayón-Lara AM, et al. Impacto del número de ganglios negativos examinados en la evolución de los pacientes con cáncer colorrectal. Cir Esp. 2004;76:16-9.
22. Jestin P, Påhlman L, Glimelius B, Gunnarsson U. Cancer staging and survival in colon cancer is dependent on the quality of the pathologists' specimen examination Eur J Cancer. 2005;41:2071-8.
23. Cserni G, Vinh-Hung V, Burzykowski T. Is there a minimum number of lymph nodes that should be histologically assessed for a reliable nodal staging of T3N0M0 colorectal carcinomas? J Surg Oncol. 2002;81:63-9.
24. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. Ann Surg Oncol. 2003;10:65-71.
25. Sarli L, Bader G, Iusco D, Salvemini C, Di Mauro D, Mazzeo A, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. Eur J Cancer. 2005;41:272-9.
26. Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. J Clin Oncol. 2006;24:3570-5.
27. Berger AC, Sigurdson ER, Le Voyer T, Hanlon A, Mayer RJ, Macdonald JS, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes J Clin Oncol. 2005;23: 8706-12.
28. Dorrance HR, Docherty GM, O'Dwyer PJ. Effect of surgeon specialty interest on patient outcome after potentially curative colorectal cancer surgery Dis Colon Rectum. 2000;43:492-8.
29. Johnson PM, Malatjalim D, Parker G. Adequacy of nodal harvest in colorectal cancer. A consecutive cohort study. J Gastrointest Surg. 2002;6:883-90.
30. Bui L, Rempel E, Reeson D, Simunovic M. Lymph node counts, rates of positive lymph nodes, and patient survival for colon cancer surgery in Ontario, Canada: A population-based study. J Surg Oncol. 2006;93:439-45.
31. Miller EA, Woosley J, Martin CF, Sandler RS. Hospital-to-hospital variation in lymph nodes detection after colorectal resection. Cancer. 2004;101:1065-71.
32. Pheby DFH, Levine DF, Pitcher RW, Shepherd NA. Lymph node harvest directly influence the staging of colorectal cancer: evidence from a regional audit. J Clin Pathol. 2004;57:43-7.
33. Mönig SP, Baldus SE, Zirbes TK, Schöder W, Lindemann DG, Dienes HP, et al. Lymph node size and metastatic infiltration in colon cacner. Ann Surg Oncol. 1999;6:579-81.
34. Pagès F, Berger A, Camus M, Sánchez-Cabo F, Costes A, Molidor R, et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. N Engl J Med. 2005;353:2654-66.
35. Compton CC. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix. A basis for checklists. Arch Pathol Lab Med. 2000; 124:1017-25.
36. Herrera-Ornelas L, Justiniano J, Castillo N, Petrelli NJ, Stulc JP, Mittelman A. Metastases in small lymph nodes from colon cancer. Arch Surg. 1987;122:1253-6.
37. Scott KWM, Grace RH. Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after fat clearance. Br J Surg. 1989; 76:1165-7.
38. Wong JH, Severino R, Honnebier MB, Tom P, Namiki TS. Number of nodes examined on staging accurancy in colorectal carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17:2896-900.
39. Wright FC, Law CHL, Last L, Khalifa M, Arnaout A, Naseer Z, et al. Lymph node retrieval and assessment in stage II colorectal cancer. A population-based study. Ann Surg Oncol. 2003;10:903-9.
40. Schofield JB, Mounter NA, Mallet R, Habouibi NY. The importance of accurate pathological assessment of node involvement in colorectal cancer. Colorectal Disease. 2006;8:460-70.
41. Luna-Pérez P, Rodríguez-Ramírez S, Alvarado I, Gutiérrez de la Barrera M, Labastida S. Prognostic significance of retrieval lymph nodes per specimen in resected rectal adenocarcinoma after chemoradiation therapy. Arch Med Res. 2003;34:281-6.
42. The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Report of the APCGBI Bowel cancer study. 2004;6:50-8.
43. Baxter NN, Virnig DJ, Rothenberger DA, Morris AM, Jessurun J, Virnig BA. Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: a population-based study. J Natl Cancer Inst. 2005;97:219-25.
44. Hernanz F, Revuelta S, Redondo C, Madrazo C, Castillo J, Gómez-Fleitas M. Colorectal adenocarcinoma: quality of the assessment of lymph node metastases. Dis Colon Rectum. 1994;37:373-7.
45. Leibl S, Tsybrovskyy O, Denk H. How many lymph nodes are necessary to stage and advancer adenocarcinoma of the sigmoid colon and upper rectum? Virchow Arch. 2003;443:133-8.
46. Horzic M, Kopljar M. Minimal number of lymph nodes that need to be examined for adequate staging colorectal cancer-factors influencing lymph node harvest. Hepatogastroenterology. 2005;52:86-9.
47. Görög D, Nagy P, Péter A, Perner F. Influence of obesity on lymph node recovery from rectal resection specimens. Path Oncol Res. 2003;9:180-3.
48. Fleshman JW. The effect of the surgeon and the pathologist on patient survival after resection of colon and rectal cancer. Ann Surg. 2002;235:464-5.
49. Reinbach DH, McGregor JR, Murray GD, O'Dwyer PJ. Effect of the surgeon's specialty on the type of resection performed for colorectal cancer. Dis Colon Rectum. 1994;37:1020-3.
50. McArdle CS, Hole DJ. Influence of volume and specialization on survival following surgery for colorectal cancer. Br J Surg. 2004;91: 610-7.
51. Harmon JW, Tang DG, Gordon TA, Bowman HM, Choti MA, Kaufman HS, et al. Hospital volume can serve as a surrogate for surgeon volume for achieving excellent outcomes in colorectal resection. Ann Surg. 1999;230:404-11.
52. Parry JM, Collins S, Mathers J, Scott NA, Woodman CBJ. Influence of volume of work on the outcome of treatment for patients with colorectal cacner. Br J Surg. 1999;86:475-81.
53. Smith JAE, King PM, Lane RHS, Thomson MR. Evidence of the effect of "specialization" on the management, surgical outcome and survival from colorectal cancer in Wessex. Br J Surg. 2003;90:583-92.
54. Mella J, Biffin A, Radcliffe AG, Stamatakis ID, Steele RJ. Population-based audit of colorectal cancer management in two UK heath regions. Colorectal Cancer Working Group, Royal Colege of Surgeons of England, Clinical Epidemiology and audit Unit. Br J Surg. 1997;84:1731-6.

55. Goldstein NS, Sanford W, Coffey M, Layfield LJ. Lymph node recovery from colorectal specimens for adenocarcinoma. Trends over time and a recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered. Am J Clin Pathol. 1996;106:209-16.
56. Brown HG, Luckasevic TM, Medich DS, Celebrezze, Jones SM. Efficacy of manual dissection of lymph nodes in colon cancer resection. Mod Pathol. 2004;17:402-6.
57. Rodriguez-Bigas MA, Maamoun S, Weber TK, Penetrante RB, Blumenson LE, Petrelli NJ. Clinical significance of colorectal cancer: metastases in lymph nodes < 5mm in size. Ann Surg Oncol. 1996; 3:124-30.
58. Wei JT, Miller EA, Woosley JT, Martin CF, Sandler RS. Quality of colon carcinoma reporting: a process of care study. Cancer. 2004;100: 1262-7.
59. Royal College of Pathologists Working Group on Cancer Services. Standards and minimum datasets for reporting common cancers. Minimum for colorectal cancer histopathology reports. London: The Royal College of Pathologists; 1998.
60. Haboubi NY, Abdalla SA, Amini S, Clark P, Dougal M, Dube A, et al. The novel combination of fat clearance and inmunohistochemistry improves prediction of the outcome of patients with colorectal carcinomas: a preliminary study. Int J Colorectal Dis. 1998;13:99-102.
61. Haboubi NY, Clarck P, Kaflan SM, Schofield PF. The importance of combining xylene clearance and inmunohistochemistry in accurate staging of colorectal carcinoma. J R Soc Med. 1992;85:386-8.
62. Scott KW, Grace RH, Gibbons P. Five years follow-up study of the fat clearance technique in colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum. 1994;37:126-8.
63. Greco P, Andreola S, Magro G, Belli F, Giannone G, Gallino GF, et al. Potential pathological understaging of pT3 rectal cancer with less than 26 lymph nodes recovered: a prospective study based on resampling of 50 rectal specimens. Virchows Arch. 2006;449:647-51.
64. Mainprize KS, Hewavisinthe J, Savage A, Mortensen N, Warren BF. How many lymph nodes to stage colorectal carcinomas? J Clin Pathol. 1998;51:165-6.
65. Cianchi F, Palomba A, Boddi V, Messerini L, Pucciani F, Perigli G, et al. Lymph node recovery from colorectal tumor specimen: recommendation for a minimum number of lymph nodes to be examined. World J Surg. 2002;26:384-9.
66. Cserni G. The influence of nodal size on the staging of colorectal carcinomas. J Clin Pathol. 2002;55:386-90.
67. Goldstein NS. Lymph node recoveries from 2427 pT3 colorectal specimens spanning 45 years. Recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities. Am J Surg Pathol. 2002;26:179-89.
68. Hermanek P. [Oncologic surgery/pathologic-anatomic viewpoint]. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongessbd. 1991;277-281.
69. Frankel K. Minimum number of lymph nodes to be recovered from colorectal resection specimens. Am J Clin Pathol. 1997;107:494.
70. Bush ST. Minimum number of lymph nodes to be recovered from colorectal resection specimens. Am J Clin Pathol. 1997;107:494.
71. Gumus M, Yumuk PF, Atalay G, Aliustaoglu M, Macunluoglu B, Dane F, et al. What is the optimal number of lymph nodes to be dissected in colorectal cancer surgery? Tumori. 2005;91:168-72.
72. Yoshimatsu K, Ishibashi K, Umehara A, Yokomizo H, Yoshida K, Fujimoto T, et al. How many lymph nodes should be examined in Dukes' B colorectal cancer? Determination on the basis of cumulative survival rate. Hepatogastroenterology. 2005;52:1703-6.
73. Jha MK, Corbett WA, Wilson RG, Koreli A, Papagrigoriadis S. Variance of surgeon versus pathologists in staging colorectal cancer. Minerva Chir. 2006;61:385-91.
74. Turner J, Vollmer RT. Lymph nodes in colorectal carcinoma. The Poisson probability paradigm. Am J Clin Pathol. 2006;125:866-72.
75. Kim J, Huynh R, Abraham I, Kim E, Kumar RR. Number of lymph nodes and its impact on colorectal cancer staging. The American Surgeon. 2006;72:902-5.
76. Michiels C, Boutron MC, Chatelain N, Quipourt V, Roy P, Faiver J. Facteurs prognostiques des adenocarcinomes colorectaux de stade B de Dukes. Etude d'une serve de population. Gastroenterol Clin Biol. 1994;18:456-61.
77. Maurel J, Launoy G, Grosclaude P, Gignoux M, Arveux P, Mathieu-Daudé H, et al. Lymph node harvest reporting in patients with carcinoma of the large bowel. A French population-based study. Cancer. 1998;82:1482-6.
78. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Compton CC, Benson AB, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. J Clin Oncol. 2001;19:157-63.
79. Carloss H, Huang B, Cohen A, Carloss E, Wyatt S, Tucker T. The impact of number of lymph nodes removed on five-years survival in stage II colon and rectal cancer. J Ky Med Assoc. 2004;102: 345-7.
80. Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PM, Dent O, Gathright B, Hardcastle JD, et al. Clinicopathological staging for colorectal cancer: an international documentation system (IDS) and an international comprehensive anatomical therminology (ICAT). J Gastroenterol Hepatol. 1991;6:325-44.
81. Greene FL, Page DL, Freming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, et al, editores. AJCC cancer staging manual. 6.ª ed. New York: Springer; 2002.
82. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. J Nat Cancer Ins. 2001;93:583-96.
83. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists consensus statement. Arch Pathol Lab Med. 2000;124:979-94.
84. Lledó-Matoses S, editor. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía colorrectal. Madrid: Arán Ediciones; 2000.