

Linfadenectomía extendida en cáncer de colon derecho. Revisión de la evidencia

Luis José Palacios Fuenmayor^{1,a}, Alejandra Ochoa Pineda^{2,b},
Paola González Ausique^{3,c}, Natalia Guzmán Arango^{4,d}

Extended lymphadenectomy in right colon cancer. Review of the evidence

Colon cancer is the third most common cancer worldwide. It is an aggressive cancer, with high morbidity and mortality, and surgery continues to be the only curative option. For this reason, it is important to make big efforts to develop new surgery techniques, and to reinforce and consolidate our knowledge in order to positively impact the treatment of the patients with colon cancer.

Nowadays, new techniques of extended lymphadenectomy for colon cancer have been developed, which have shown to have better outcomes in terms of overall survival and local recurrence. Nevertheless, there are still questions about it and lack of consensus to recommend them as a gold standard technique. The objective of this review is to describe these new techniques in right colon cancer surgery, to overview the outcomes of the patients in terms of overall survival, local recurrence, and morbidity and to evaluate if these techniques should be indicated in all patients with right colon cancer who are going to get surgery with curative intent.

Key words: lymph node excision; colonic neoplasms; colectomy.

Resumen

El cáncer colorrectal es el tercer cáncer en incidencia a nivel mundial con una alta tasa de morbimortalidad y hasta la fecha la cirugía continúa siendo la única opción curativa. Es por esto que es importante el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas, junto con la consolidación y refuerzo de los conocimientos, para tener un impacto positivo en el tratamiento de los pacientes con cáncer de colon. Recientemente, se han desarrollado técnicas como la linfadenectomía extendida y la escisión mesocolónica completa en el cáncer de colon derecho, que parecen ser prometedoras en mejorar la sobrevida y el tiempo libre de enfermedad de los pacientes. Sin embargo, existen interrogantes y falta de consenso para recomendar alguna de éstas como el estándar de oro para el manejo quirúrgico de estos pacientes. El objetivo de esta revisión es describir en qué consisten estas técnicas en la cirugía del cáncer de colon derecho, los resultados que se han obtenido al realizarlas y evaluar la pertinencia de este procedimiento en todos los pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía curativa de cáncer de colon derecho.

Palabras clave: linfadenectomía; cáncer de colon; colectomía.

¹Instituto de Cancerología Las Américas AUNA. Medellín, Colombia.

²Universidad CES. Medellín, Colombia.

³Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.

⁴Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

^a<https://orcid.org/0000-0003-4851-0897>

^b<https://orcid.org/0000-0002-5343-2769>

^c<https://orcid.org/0000-0002-7814-9767>

^d<https://orcid.org/0000-0003-2769-1238>

Recibido el 2023-06-29 y aceptado para publicación el 2023-08-28

Correspondencia a:

Dr. Luis Jose Palacios Fuenmayor
ljpf2511@gmail.com

E-ISSN 2452-4549



Se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos *PubMed* y *Google Scholar* de la literatura más reciente sobre la epidemiología del cáncer de colon derecho, las guías en su tratamiento y las técnicas quirúrgicas de cirugía radical, especialmente la linfadenectomía extendida y la escisión mesocólica completa con ligadura vascular central. Se incluyeron artículos en inglés y en español. Se encontraron 308 artículos utilizando las siguientes palabras clave: *lymph node excision*, *colonic neoplasms*, *colectomy*, *complete*

mesocolic excision, *extended lymphadenectomy*, *D3 lymphadenectomy*, *laparoscopic right hemicolectomy*.

Se incluyeron 8 artículos de revisión, 2 guías de cáncer de colon, 2 consensos de expertos, 9 estudios retrospectivos, 1 serie de casos, 6 estudios prospectivos, 2 ensayos clínicos y 6 revisiones sistemáticas y metaanálisis para un total de 36 artículos incluidos. Se excluyeron artículos que no abordaran sobre colectomías derechas o el tipo de disección linfática realizada en esta patología.

Introducción

El cáncer de colon es el cuarto cáncer con mayor incidencia (19,5 por cada 100.000 habitantes) y el tercero con mayor mortalidad para ambos sexos y para todas las edades a nivel mundial para el año 2020¹. Aunque se presenta más frecuentemente en países desarrollados, su incidencia global viene en aumento y la prevalencia en Colombia no es despreciable con 5.417 fallecidos para el 2020¹.

El tratamiento del cáncer de colon derecho varía según estadio clínico al diagnóstico², siendo la cirugía radical para aquellos estadios tempranos la mejor opción terapéutica potencialmente curativa, buscando una resección R0 y en bloque con una disección linfática vascularmente orientada. Históricamente, los límites o el territorio vascular para definir una colectomía derecha involucra el control vascular proximal de la arteria ileocólica a nivel de la emergencia de la arteria mesentérica superior y de la vena ileocólica a nivel de su afluencia de la vena mesentérica superior. El control vascular distal a nivel del colon transverso se realiza a nivel de la rama derecha de la arteria y vena cólica media. Sin embargo, el manejo del cáncer de colon continúa representando un reto quirúrgico, dado la falta de comprensión de los planos embriológicos, del drenaje linfático y a la ausencia de una técnica estandarizada³.

El estudio de la anatomía y fisiología colorrectal ha permitido establecer que la diseminación de este cáncer ocurre por vía hematógena, linfática y perineural, por la distribución linfática que acompaña la trayectoria del suministro arterial del colon afectado⁴. Por lo anterior, se considera que las resecciones linfáticas extensas permiten una mejor estadificación y una resección de compromiso linfático con mayor diámetro alrededor del tumor, obteniendo así mejores resultados oncológicos. En la literatura se describen varios tipos de linfadenectomías según el nivel de linfáticos resecados, definiéndose una linfadenectomía D1 a nivel de los ganglios pericólicos, D2 a nivel de los ganglios mediales a la vena mesentérica superior con la disección de la cara anterior de la vena y D3 los ganglios mediales a la arteria mesentérica superior con la disección de la cara anterior de la arteria⁵.

A partir de este conocimiento, y siguiendo el éxito de la implementación de la escisión mesorrectal total implementada por Heald y colaboradores⁶ en 1982, se han propuesto diferentes tipos de disecciones oncológicas para el manejo del cáncer de colon, dentro de las que se destaca la linfadenectomía extendida japonesa conocida como D3 y la escisión

mesocolónica completa con ligadura vascular central propuesto por Hohenberger en Alemania⁷. Estas dos técnicas han mostrado resultados favorables en comparación con otras técnicas actualmente usadas en la cirugía de cáncer de colon⁸.

Escisión mesocolónica completa (EMC) y ligadura vascular central (LVC)

El concepto de EMC tiene como objetivo la resección tumoral en bloque con el tejido linfático, el tejido vascular y neural en el área de drenaje del tumor⁹ y difiere de la cirugía de colon tradicional en que se realiza una resección más radical del pedículo linfovascular y del mesocolon. Es sabido que las metástasis de los ganglios linfáticos en el cáncer de colon siguen las arterias nutricias, por lo que el principio de la EMC es la mejor oportunidad de erradicar y controlar el proceso metastásico linfático¹⁰. La EMC se basa en tres principios fundamentales: un adecuado plano de disección quirúrgica, la ligadura vascular central y los márgenes distales y proximales^{5,11}.

La evaluación de los planos de disección quirúrgica (disección de la fascia visceral mesocólica de la fascia parietal retroperitoneal o línea de Toldt) dependerán del compromiso de la fascia visceral. Un plano mesocólico produce un espécimen de buena calidad al evidenciar un peritoneo visceral intacto, a diferencia de un plano intramesocólico o *muscularis propria* donde se evidencian defectos importantes en el plano de disección y que resultan, posiblemente, en derrame de células tumorales y enfermedad residual. Se ha evidenciado que la disección por el plano mesocólico mejora la sobrevida en un 15% a los 5 años¹². La ligadura vascular central busca remover los ganglios linfáticos centrales, puesto hasta 11% de los pacientes con cáncer de colon derecho tienen metástasis linfáticas centrales, reduciendo el riesgo de enfermedad residual y permitiendo una estadificación y pronóstico más preciso¹². Los márgenes idóneos distales y proximales estarán determinados por el territorio de irrigación vascular buscando el control regional óptimo de todos los ganglios linfáticos pericólicos por a la diseminación linfática longitudinal en el recorrido de las arterias nutricias^{11,13}. Se ha evidenciado un beneficio, directamente proporcional, entre el número de ganglios resecados y un mayor conteo de ganglios negativos, posiblemente, porque estos últimos contienen células tumorales de difícil detección¹⁴.

Hohenberger en el 2009, demostró en un estudio retrospectivo de 1.329 pacientes con cáncer de colon estadio I-III llevados a EMC (28% colon derecho), que un corte de 28 ganglios resecados se asocia a

una sobrevida relacionada con cáncer de 96,3% a los 5 años comparado con aquellos sometidos a la técnica convencional (90,7%). Adicionalmente, esta técnica demostró disminuir las recurrencias locales a los 5 años de 6,5 a 3,6% y aumentar la tasa de sobrevida relacionada con cáncer a los 5 años de 82,1 a 89,1%¹⁵. Luego, estos resultados serían nuevamente reproducidos en 2010 por West y colaboradores evidenciando que la técnica con CME y LVC aumenta el tejido reseado entre el tumor, la ligadura vascular, la longitud colónica, íleon y mesenterio, además de mayores tasas de disecciones por el plano mesocólico (92 vs 40%) y resección ganglionar (30 vs 18) comparado con aquellos pacientes sometidos a hemicolectomía estándar^{16,17}.

Uno de los principales argumentos para la realización de esta técnica, además de la detección y control del compromiso ganglionar, es la correlación entre la sobrevida relacionada con cáncer y la razón entre ganglios positivos/ganglios resecados. Se cree incluso que existe una relación, directamente proporcional, entre una mayor resección de ganglios negativos y sobrevida, posiblemente, porque estos últimos contienen células tumorales de difícil detección o micrometástasis que pueden no haber sido identificadas en la estadificación clínica inicial como estadíos I-II y por lo tanto pueden ser reestadificados y en caso de requerirlo, recibir terapias adyuvantes sistémicas. Adicionalmente, hasta el 2% de los pacientes puede presentar “skip lesions” o compromiso ganglionar central sin presentar compromiso ganglionar local. Por otro lado, la realización de CME con LVC permite una estandarización en la técnica y por lo tanto mejoría en los resultados oncológicos¹⁴.

Cabe mencionar que en el estudio prospectivo multicéntrico RESECAT publicado en el 2022, donde se incluyeron 1.004 pacientes sometidos a hemicolectomía derecha por adenocarcinoma de colon estadíos I-III, las tasas de complicaciones intra y postoperatorias a corto plazo fueron comparables, al igual que la mortalidad postoperatoria a los 30 y 90 días. Adicionalmente, sugieren un posible mayor beneficio en la sobrevida (y la mayor área mesocólica reseada) para los estadíos III sometidos a CME¹⁸.

Linfadenectomía D3

La disección linfática D3 (resección de ganglios epicólicos, paracólicos, intermedios y centrales), es un concepto japonés basado en el principio de la resección completa del mesocolon por la fascia embriológica hasta la raíz de las arterias nutricias. La linfadenectomía D3 busca una resección en forma cónica desde la pared colónica hasta la raíz del mesenterio, debido a que la diseminación linfática

horizontal ocurre, principalmente, a 10 cm del tumor, únicamente un 1-4% se extenderán más allá de esta distancia. Las últimas guías japonesas del 2019 recomiendan esta técnica para aquellos pacientes con N+, o T3-T4 basándose en que sólo el 1% de los T2 tendrán metástasis ganglionares¹⁹.

Kanemitsu y Nagasaki, demostraron en el 2015 el beneficio de D3 radica en el pobre pronóstico oncológico que concede la metástasis ganglionar central que ocurre en un 3%. Adicionalmente se le ha conferido 50% de sobrevida en pacientes con confirmación histológica metastásica central sometidos a esta técnica^{20,21}.

Resultados de la linfadenectomía extendida basados en la evidencia

Cabe mencionar el solapamiento de D3 con CME + LVC, sin embargo difieren, principalmente, en la menor longitud de colon y mesenterio resecados con el primero¹². Inclusive existen diversos estudios que combinan ambas técnicas y demuestran su superioridad comparado con técnicas convencionales en los resultados oncológicos a largo plazo. En una revisión sistemática del 2021, donde se incluyeron 30 estudios con pacientes con cáncer de colon derecho estadíos I-III operados con técnica CME con LVC y linfadenectomía D3, Mazzarella y colaboradores observaron una sobrevida global a los 5 años del 85%, con una tasa de recurrencia a 5 años de 12,25% (principalmente para estadio III) y una tasa de complicaciones global de 1,88%²².

Debido a las variaciones en la terminología, las preocupaciones en la dificultad de la técnica y la falta de estandarización internacional de la técnica, durante el 2022 se realizó un consenso Delphi con 55 expertos en cirugía mínimamente invasiva, CME y educación quirúrgica, buscando llegar a acuerdos en con respecto a CME evidenciando la importancia de la adecuada exposición de las estructuras anatómicas, el adecuado entrenamiento quirúrgico y la evaluación fotográfica de la patología²³. García y colaboradores en el 2020, proponen la vela mesocólica derecha y el tronco de la vena cólica derecha superior, como estándares anatomopatológicos nuevos y reproducibles de linfadenectomía D3. Según las piezas quirúrgicas evaluadas la disección D3 completa (vela mesocólica derecha + tronco de SRCV) presentó un mayor número de ganglios totales resecados y del área D3, comparado con la disección incompleta²⁴.

West y colaboradores²⁵, en el 2012 compararon la técnica europea con la técnica japonesa, demostrando altas tasas de resección del plano mesocólico (mejorando la supervivencia en el estadio III de

cáncer de colon) y grandes distancias entre la ligadura vascular y la pared intestinal. Adicionalmente, evidenciaron que la ubicación de las metástasis ganglionares influye en la supervivencia dado que los ganglios afectados situados a lo largo de los vasos principales tienen peor pronóstico que los ganglios pericólicos afectados, independientemente, del número de ganglios afectados²⁵⁻²⁸.

Bertelsen y colaboradores en el 2019^{27,29}, demostraron que la escisión mesocólica completa tiene el potencial de reducir el riesgo de recurrencia a 5 años (9,7% en la escisión mesocólica completa vs el 17,9% en la técnica convencional) para todos los estadios I-III de colon derecho, sin diferencias estadísticamente significativas en las complicaciones. Estos resultados fueron respaldados por el metaanálisis publicado por Wang y colaboradores en el 2021²⁹, quienes encontraron que la CME aumenta la sobrevida global (89 vs 74%) y la sobrevida libre de enfermedad (86 vs 78%), y disminuye las recurrencias locales a los 5 años, con morbilidad postoperatorias comparables. Estos resultados se replicarían, nuevamente, por Ferri en el mismo año, mostrando la mejoría en la sobrevida global (86 vs 70%), sobrevida libre de enfermedad (84 vs 79%) a los 5 años y el mayor número de ganglios extraídos para EMC comparado con la técnica convencional, con tasas similares de morbilidad a los 90 días, tiempo quirúrgico y sangrado intraoperatorio³⁰. La mayoría de estos estudios presentan un sesgo de selección importante y la supervivencia en el estadio III podría ser discutible, dado el factor confusional del uso de terapias sistémicas adyuvantes, como en el de Merkel y colaboradores³¹, donde la quimioterapia adyuvante en pacientes con enfermedad con ganglios positivos demostró reducir la tasa de metástasis a distancia.

Cabe mencionar que aunque hay reportes que la CME podría aumentar el riesgo de sangrado intraoperatorio³², principalmente, por lesión vascular durante la disección de los vasos mesentéricos y el tronco de Henle, se ha establecido su estrecha relación con la curva de aprendizaje de los grupos quirúrgicos^{29,33}. Adicionalmente, en la mayoría de estudios más recientes se reporta una tasa de sangrado, complicaciones postoperatorias globales comparables, así como de tasas de fuga anastomótica, mortalidad, tiempo quirúrgico y estancia hospitalaria³⁰.

Es claro que los estudios retrospectivos, mencionados previamente, sugieren la ventaja oncológica de la linfadenectomía extendida, aún faltan resultados definitivos de estudios aleatorizados prospectivos. El reporte preliminar del estudio ruso COLD³⁴, de 92 pacientes con cáncer de colon rese-

cable que busca evaluar la sobrevida a 5 años de la linfadenectomía D3 comparado con D2, evidenció hasta la fecha tasas similares de complicaciones, readmisiones y recuperación postoperatoria a los 30 días. Adicionalmente se reporta mejor calidad del espécimen quirúrgico en D3 con una tasa de metástasis central del 5%³⁴. Así mismo, en el estudio RELARC en China se compara CME + LVE vs D2 en 995 pacientes con adenocarcinoma de cáncer de colon derecho, el cual evaluará sobrevida libre de enfermedad a 3 años, sugiere una menor tasa de complicaciones mayores y mejor calidad del espécimen con mayor número de área y número de ganglios, con una tasa de metástasis central del 3,3%³⁵. En la actualidad está en desarrollo el estudio japonés T-REX, un estudio de cohorte multicéntrico prospectivo con 4.000 pacientes con cáncer de colon estadio I-III que evaluará resultados oncológicos y de la calidad del espécimen quirúrgico a 4 años³⁶.

Conclusión

El cáncer de colon derecho es una enfermedad prevalente a nivel mundial con falta de estandarización en la técnica quirúrgica oncológica óptima. Debido a las recientes demostraciones de la influencia de las metástasis ganglionares centrales en la sobrevida de los pacientes, la técnica de la linfadenectomía extendida viene expandiéndose en el léxico de los cirujanos oncológicos. Aunque los términos CME + LVC y linfadenectomía D3 se sobrelapan e incluso muchos de los estudios hasta la fecha no hacen diferenciación alguna entre ambas técnicas, la importancia verdadera radica en realizar una disección cuidadosa a lo largo del plano embriológico con ligaduras vasculares altas buscando la mayor resección linfática buscando impactar en los resultados oncológicos de los pacientes. Aunque a la fecha se ha demostrado superioridad de esta técnica con respecto a la hemicolectomía convencional, la mayoría de evidencia se basa en estudios retrospectivos con sesgos de selección y por lo tanto es menester continuar ahondando en el tema para constituir recomendaciones de peso epidemiológico.

Experiencia de experto

La cirugía oncológica del cáncer de colon derecho debe respetar los planos embriológicos de disección. Lo anterior llevará a una adecuada disección ganglionar sobre los territorios de los vasos nutricios. Aún no es claro en la literatura el consenso entre ligadura vascular central versus linfadenectomía extendida, sin embargo, lo que sí

es claro es que cualquiera de las dos técnicas ofrece ventajas en términos de supervivencia global y libre de progresión en comparación con las técnicas convencionales de resección (sobre ganglios pericólicos e intermedios). Existe un sesgo de selección en los pocos trabajos prospectivos publicados en cuanto al tratamiento adyuvante administrado y la escogencia, principalmente, de pacientes en estadio III, generando algunos vacíos en el conocimiento como el relativo a los pacientes estadiados más allá de un T3a y de un N1 (lo cual no es infrecuente en nuestro medio). La pregunta, a mi juicio, sería (en estos escenarios), si se debería realizar una cirugía más radical o un tratamiento sistémico, esa respuesta no está respondida aún.

Consideraciones éticas

La elaboración del siguiente artículo no contó con ninguna fuente de financiación y, adicionalmente, todos los autores no presentan ningún conflicto de interés para su confección.

Rol

Luis José Palacios: Revisión crítica.

Alejandra Ochoa: Búsqueda de información y redacción del manuscrito.

Paola González: Búsqueda de información y redacción del manuscrito.

Natalia Guzmán: Búsqueda de información y redacción del manuscrito.

Bibliografía

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 68:394-424.
- Märkl B, Olbrich G, Schenkirsch G, Kretsinger H, Kriening B, Anthuber M. Clinical Significance of International Union Against Cancer pN Staging and Lymph Node Ratio in Node-Positive Colorectal Cancer after Advanced Lymph Node Dissection. *Dis Colon Rectum*;59:386-95.
- Valverde A, Mosnier H. Tratamiento quirúrgico del cáncer del colon derecho. *EMC - Téc Quirúrgicas - Apar Dig.* 2013;29:1-16.
- Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *The Lancet*;394(10207):1467-80.
- Kim NK, Kim YW, Han YD, Cho MS, Hur H, Min BS, et al. Complete mesocolic excision and central vascular ligation for colon cancer: Principle, anatomy, surgical technique, and outcomes. *Surg Oncol.*;25:252-62.
- Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH. The mesorectum in rectal cancer surgery-the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg.* 2005;69:613-6.
- Crane J, Hamed M, Borucki JP, El-Hadi A, Shaikh I, Stearns AT. Complete mesocolic excision versus conventional surgery for colon cancer: A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2021;23:1670-86.
- Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, Wilhelmsen M, Kirkegaard-Klitbo A, Tenma JR, et al. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population-based study. *Lancet Oncol.* 2015;16:161-8.
- Strey CW, Wullstein C, Adamina M, Agha A, Aselmann H, Becker T, et al. Laparoscopic right hemicolectomy with CME: standardization using the "critical view" concept. *Surg Endosc.*;32:5021-30.
- Ahmadi O, McCall JL, Stringer MD. Mesocolic Lymph Node Number, Size, and Density: An Anatomical Study. *Dis Colon Rectum.*;58:726-35.
- Siani LM, Garulli G. The importance of the mesofascial interface in complete mesocolic excision. *The Surgeon*;15:240-9.
- Konishi T, You YN. Complete Mesocolic Excision and Extent of Lymphadenectomy for the Treatment of Colon Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2022;31:293-306.
- Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum, Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito 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;17:1-29.
- Emmanuel A, Haji A. Complete mesocolic excision and extended (D3) lymphadenectomy for colonic cancer: is it worth that extra effort? A review of the literature. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31:797-804.
- Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation - technical notes and outcome. *Colorectal Dis.* 2009;11:354-64.
- West NP, Hohenberger W, Weber K, Perrakis A, Finan PJ, Quirke P. Complete Mesocolic Excision With Central Vascular Ligation Produces an Oncologically Superior Specimen Compared With Standard Surgery for Carcinoma of the Colon. *J Clin Oncol.* 2010;28:272-8.
- West NP, Sutton KM, Ingeholm P, Hagemann-Madsen RH, Hohenberger W, Quirke P. Improving the Quality of Colon Cancer Surgery Through a Surgical Education Program. *Dis Colon Rectum.* 2010;53:1594-603.
- Benz SR, Feder IS, Vollmer S, Tam Y, Reinacher-Schick A, Denz R, et al. Complete mesocolic excision for right colonic cancer: prospective multicentre study. *Br J Surg.* 2022;110:98-105.
- 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;25:1-42.
- 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;56:815-24.

21. Nagasaki T, Akiyoshi T, Fujimoto Y, Konishi T, Nagayama S, Fukunaga Y, et al. Prognostic Impact of Distribution of Lymph Node Metastases in Stage III Colon Cancer. *World J Surg.* 2015;39:3008-15.
22. Mazzarella G, Muttillio EM, Picardi B, Rossi S, Muttillio IA. Complete mesocolic excision and D3 lymphadenectomy with central vascular ligation in right-sided colon cancer: a systematic review of postoperative outcomes, tumor recurrence and overall survival. *Surg Endosc.* 2021;35:4945-55.
23. Parker SG, Halligan S, Liang MK, Muysoms FE, Adrales GL, Boutall A, et al. Definitions for Loss of Domain: An International Delphi Consensus of Expert Surgeons. *World J Surg.* 2020;44:1070-8.
24. Garcia-Granero A, Pellino G, Giner F, Frasson M, Grifo Albalat I, Sánchez-Guillén L, et al. A Proposal for Novel Standards of Histopathology Reporting for D3 Lymphadenectomy in Right Colon Cancer: The Mesocolic Sail and Superior Right Colic Vein Landmarks. *Dis Colon Rectum* 2020;63:450-60.
25. West NP, Kobayashi H, Takahashi K, Perrakis A, Weber K, Hohenberger W, et al. Understanding Optimal Colonic Cancer Surgery: Comparison of Japanese D3 Resection and European Complete Mesocolic Excision With Central Vascular Ligation. *J Clin Oncol.* 2012;30:1763-9.
26. Kotake K, Mizuguchi T, Moritani K, Wada O, Ozawa H, Oki I, et al. Impact of D3 lymph node dissection on survival for patients with T3 and T4 colon cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29:847-52.
27. Kobayashi H, Enomoto M, Higuchi T, Uetake H, Iida S, Ishikawa T, et al. Clinical Significance of Lymph Node Ratio and Location of Nodal Involvement in Patients with Right Colon Cancer. *Dig Surg.* 2011;28:190-7.
28. Shin JK, Kim HC, Lee WY, Yun SH, Cho YB, Huh JW, et al. Laparoscopic modified mesocolic excision with central vascular ligation in right-sided colon cancer shows better short- and long-term outcomes compared with the open approach in propensity score analysis. *Surg Endosc* 2018;32:2721-31.
29. Wang C, Gao Z, Shen K, Shen Z, Jiang K, Liang B, et al. Safety, quality and effect of complete mesocolic excision vs non-complete mesocolic excision in patients with colon cancer: a systemic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2017;19:962-72.
30. Ferri V, Vicente E, Quijano Y, Duran H, Diaz E, Fabra I, et al. Right-side colectomy with complete mesocolic excision vs conventional right-side colectomy in the treatment of colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2021;36:1885-904.
31. Merkel S, Weber K, Matzel KE, Agaimy A, Göhl J, Hohenberger W. Prognosis of patients with colonic carcinoma before, during and after implementation of complete mesocolic excision. *Br J Surg.* 2016;103:1220-9.
32. De Simoni O, Barina A, Sommariva A, Tonello M, Gruppo M, Mattara G, et al. Complete mesocolic excision versus conventional hemicolectomy in patients with right colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2021;36:881-92.
33. Balciscueta Z, Balciscueta I, Uribe N, Pellino G, Frasson M, García-Granero E, et al. D3-lymphadenectomy enhances oncological clearance in patients with right colon cancer. Results of a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47:1541-51.
34. Karachun A, Panaiotti L, Chernikovskiy I, Achkasov S, Gevorkyan Y, Savanovich N, et al. Short-term outcomes of a multicentre randomized clinical trial comparing D2 *versus* D3 lymph node dissection for colonic cancer (COLD trial). *Br J Surg.* 2020;107:499-508.
35. Xu L, Su X, He Z, Zhang C, Lu J, Zhang G, et al. Short-term outcomes of complete mesocolic excision versus D2 dissection in patients undergoing laparoscopic colectomy for right colon cancer (RELARC): a randomised, controlled, phase 3, superiority trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:391-401.
36. Shiozawa M, Ueno H, Shiomi A, Kim NK, Kim JC, Tsarkov P, et al. Study protocol for an International Prospective Observational Cohort Study for Optimal Bowel Resection Extent and Central Radicality for Colon Cancer (T-REX study). *Jpn J Clin Oncol.* 2021;51:145-55.