

112402



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

Facultad de Medicina



FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
SERVICIO DE CIRUGIA ONCOLOGICA

FACTORES PRONOSTICOS EN CANCER DE COLON Y RECTO.
MICROMETASTASIS EN CANCER DE COLON Y RECTO
¿ES UN FACTOR PRONOSTICO?.

T E S I S

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN:

CIRUGIA ONCOLOGICA

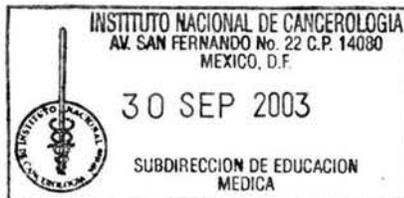
P R E S E N T A :

DR. CLAUDIO RENE MONTESDEOCA ORELLANA

DIRECTOR DE TESIS: DR. LUIS FERNANDO ORATE
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA DEL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA.



MEXICO, D. F.



[Handwritten signature]
2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS.

A mi familia por estar siempre conmigo, por su apoyo incondicional y por su confianza depositada.

A July por ser mi compañera, el sostén de mi camino, la luz de mi sendero y mi pasión de vivir.

INDICE

INDICE	3
RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
FACTORES PRONOSTICOS	8.
HIPÓTESIS	11
JUSTIFICACIÓN	11
OBJETIVOS	12.
CRITERIOS DE INCLUSION.	12
CRITERIOS DE EXCLUSION.	13
MATERIAL Y METODOS	14
VARIABLES ANALIZADAS	15
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	16
RESULTADOS	17
TRATAMIENTO ADYUVANTE	29
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIONES	34
PROPUESTAS	34
REFERENCIAS	36

FACTORES PRONOSTICOS EN CANCER DE COLON Y RECTO EN ETAPAS CLINICAS TEMPRANAS (I-II). ¿ MICROMETASTASIS SON UN FACTOR PRONOSTICO?.

Montesdeoca Orellana C.R., Oñate L.F., Aiello Crocifoglio V., Ruiz Molina J.M., Martinez Said H., Herrera Goepfert R., Oros valle C., Martinez C.

Instituto Nacional de Cancerología

Antecedentes.- Pacientes con Cancer colorectal con invasión transmural y ganglios negativos Etapa clínica I y II tienen una mortalidad del 5 al 40%. Es necesario identificar factores pronósticos para individualizar tratamiento y seguimiento. El papel de micrometástasis por citoqueratina no se ha definido. El objetivo del estudio fue determinar factores pronósticos y papel de las micrometástasis. **METODOS.**-Revisamos expedientes de pacientes con cáncer colorectal de 1982 a 1998, seleccionamos estadios clínicos tempranos, se realizó inmunohistoquímica en las piezas de resección mediante anticuerpos (AE1-AE3) contra citoqueratina. Identificamos factores pronósticos por análisis univariado y multivariado, las curvas de supervivencia y período libre de enfermedad. Definimos el papel de la Quimioterapia adyuvante. Significancia fue definida como $p < 0.05$. **RESULTADOS.** 124(14%) casos de 871 fueron seleccionados, 50% hombres, 50% mujeres. En 58 pacientes se realizó inmunohistoquímica. Ningún ganglio de 204 presentó micrometastasis. Analizamos edad, sexo, profundidad de invasión, grado, localización, tratamiento adyuvante, invasión vascular, linfática, neural. En análisis multivariado, únicamente T, Sexo, grado, invasión neural tuvieron significancia $p < 0.05$. Quimioterapia adyuvante disminuyó la recurrencia mejoró la supervivencia pero no fue estadísticamente significativa. **CONCLUSIONES.**-No se identificaron micrometástasis, su rol está todavía por definirse. Profundidad de invasión de la pared y sexo son los factores más importantes, seguidos por Grado de diferenciación e invasión perineural.

FACTORES PRONOSTICOS EN CANCER DE COLON Y RECTO.

MICROMETASTASIS EN CANCER COLORECTAL: ¿ SON UN FACTOR PRONOSTICO?.

INTRODUCCION.- El Cáncer Colorectal constituye la tercera causa de muerte relacionada con cáncer en el mundo, Alrededor de 150.000 nuevos casos son diagnosticados cada año, y aproximadamente 60.000 muertes son reportadas en los EE.UU. (1-2). En México el Cáncer de colon ocupa el 9no lugar, y el de recto el duodécimo lugar, constituyendo aproximadamente el 3.1 y 2.7% de todas las neoplasias respectivamente, en mujeres el cáncer de colon ocupa el décimo lugar y el de recto el decimotercero, constituyendo el 1.7 y 1.3% respectivamente. (3-4.

. La frecuencia según su localización es:

Ciego y colon ascendente	19%
Colon Transverso	18%
Colon descendente	8%
Colon Sigmoides	29%
Recto	26%

Desde 1940 ha habido un ligero incremento en las neoplasias del colon derecho, de esta manera los tumores en ciego y colon ascendente han subido de 9 a 19%, y en colon transverso de 8 a 18%.

Después de realizar el diagnóstico el 70 a 80% de los pacientes son sometidos a resección quirúrgica aparentemente curativa, sin embargo únicamente el 45% son curados actualmente, aproximadamente la mitad de estos pacientes que son

sometidos a cirugía tienen enfermedad metastásica a ganglios linfáticos, de estos tan solo el 50% están vivos a 5 años. (5)

. En una revisión de 22 series Devesa y cols. Determinó que la tasa de supervivencia corregida a 5 años varía de 44 a 68%. (6).

El 20 a 30% son encontrados tener enfermedad avanzada incurable y 25 a 30% tendrán enfermedad recurrente regional o metastásica.

La etapificación de la enfermedad es uno de los principales objetivos de la cirugía Oncológica (7). De allí que para el Dx y estadiaje de Cáncer de colon se hace uso de la Historia Clínica, Examen Físico, Laboratorios, Marcadores tumorales, Colonoscopia, TAC, Ultrasonido transrectal. etc.

Dentro de los Marcadores Tumorales el ACE es el que más frecuentemente se utiliza teniendo en cuenta que cifras mayores de 20ng/ml han sido fuertemente asociado con metástasis a distancia. El ACE debe regresar a valores normales aproximadamente 2 meses posteriores a la cirugía con intento curativo.. Una elevación del ACE en el postoperatorio indica enfermedad recurrente en el 85 a 95% de los casos, de los cuales tan solo el 20 al 50% pueden ser resecaados, pudiendo elevarse hasta 2 a 3 meses antes de que el paciente muestre signos, síntomas o evidencia radiológica de recurrencia. Este marcador ha llegado a ser una herramienta valiosa en el seguimiento de estos pacientes.

El Cáncer de colon se clasifica en etapas de acuerdo al sistema TNM o a la clasificación de Dukes lo que permite una mejor comparación del pronóstico y supervivencia de los pacientes, así como también de su manejo.

A continuación describimos la clasificación.

Clasificación TNM

- TX Tumor primario no puede ser evaluado.
- T0 No evidencia de tumor en espécimen resecado.
- Tis Carcinoma in situ (sobre muscularis mucosa).
- T1 Invade la submucosa.
- T2 Invade la muscular propia.
- T3 Invade a través de la muscular propia.
 - Subserosa
 - Serosa pero no la atraviesa.
 - Grasa pericólica dentro de las hojas del mesenterio.
- T4 Invade otros órganos.

Ganglios linfáticos regionales

- Nx Ganglios no pueden ser evaluados (Ej. Escisión local únicamente)
- N0 No metástasis a ganglios regionales.
- N1 1 a 3 ganglios positivos.
- N2 4 o más ganglios positivos.
- N3 ganglios centrales positivos.

METASTASIS A DISTANCIA

- Mx No pueden ser evaluados.
- M0 No metástasis a distancia.
- M1 Metástasis a distancia presentes.

ETAPAS. AJCC- UICC

ETAPA 0	Tis	N0	M0
ETAPA I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
ETAPAAII	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
ETAPA III	Cualquier T	N1	M0
	Cualquier T	N2	M0
ETAPA IV	Cualquier T	Cualquier N	M1.

La clasificación de Dukes mucho más sencilla clasifica al cáncer de colon en:

- Dukes A. Tumor que invade la pared pero no a través de ella.
- Dukes B Tumor que invade a través de la pared intestinal.
- Dukes C Tumor que invade órganos vecinos y ganglios linfáticos.

FACTORES PRONOSTICOS.- La identificación de los factores pronósticos constituye un elemento importante para predecir la evolución y explicar, por que algunos pacientes con cáncer de colon tratados con intento curativo en estadios clínicos tempranos recurre y fallecen en un porcentaje significativo a 5 años. Se han descrito muchos factores pronósticos sin embargo el factor más importante en cáncer colorectal es la profundidad de invasión de la pared del colon al igual que las metástasis a ganglios linfáticos regionales y a distancia (8). Así pacientes con ganglios positivos (Estadio Clínico C) tienen un período de sobrevida más

corto que aquellos con ganglios negativos. El porcentaje de metástasis ganglionares de acuerdo a la profundidad de invasión de la pared del colon varia ampliamente: T1=12%, T2 22%, T3 =36%, T4= 67%. (9)

El número de ganglios linfáticos afectados ha sido relacionado con algunas variables pronosticas como el tamaño tumoral, la configuración de las lesiones, el grado de diferenciación, la existencia de invasión vascular o linfática, la presencia de componente coloide etc.(9-10). Por análisis multivariado el número de ganglios positivos es el mejor indicador de la sobrevida, menos de 3 ganglios la sobrevida a 5 años es de 66 % y de 4 o más la sobrevida a 5 años es de 37% (11)..

El Cáncer colorectal primario y metastático expresan Antígeno Carcinoembrionario (ACE) Y Antígeno de membrana epitelial (EMA), de allí que anticuerpos monoclonales contra estos pueden detectar metástasis ocultas, pudiéndose identificar las mismas hasta en un 26% de los pacientes (12). En la actualidad se está tratando de determinar la significancia pronostica de la presencia de micro-metástasis en cáncer de colon y recto mediante la aplicación de métodos de inmunoperoxidasa en ganglios linfáticos previamente considerados libres de enfermedad por tinción clásica de Hematoxilina Eosina, factor que fue sugerido ya en la década del 70. por Goldberg et al (13), O'Brien et al. (14). En estos momentos las Micro-metástasis ganglionares están siendo determinada en varios estudios de investigación de tumores de mama, vesícula biliar, esófago, estomago etc. con tasas de detección del 17 al 32%. (15-17).

Con técnicas de inmunohistoquímica utilizando anticuerpos contra citoqueratina (AE1/AE3 y CC49 contra TAG 72). (10) la posibilidad de descubrir o señalar

células ocultas que representan extensión tumoral ha mejorado(11,18),estas pueden ser detectadas con tasas de sensibilidad que varían del 67 al 72%, especificidad del 76% y valor predictivo positivo del 97 % (18).

Esta tasa de identificación de micro metástasis en los diferentes estudios reportados en la literatura oscila ampliamente, lo cual probablemente se debe al número de ganglios examinados o al número de cortes realizados en cada ganglio etc. (10). Se han reportado índices de micro metástasis de aproximadamente 20 al 32% (10,19,20),para cáncer de colon.

El impacto de su significado clínico continua siendo incierto hasta obtener resultados de nuevos estudios. Hay reportes en los que la sobrevida e índice de recurrencias, no presentan diferencia entre pacientes con o sin micro metástasis (12,19,20), otros en cambio demuestran un comportamiento igual a la de un EC Dukes C (21-22).(ECIII TNM).

La determinación de estas micro metástasis puede sobreestadificar el cáncer de Colon, por lo que es necesario un método seguro de identificación, ya que ello puede implicar un mayor tratamiento. (23).

Recientemente varias evaluaciones han sido hechas para detectar micro metástasis utilizando PCR (reacción de cadena de la Polimerasa), aunque parece promisorio, sin embargo su supersensibilidad puede estar asociado con una alta tasa de falsos positivos por lo que no es utilizada (24).

Las tasas de mortalidad reportadas a 5 años son:

Dukes A 5-15%

Dukes B 30-40%

Dukes C 50-70%. (5)

HIPÓTESIS

- Las Micro-metástasis en ganglios linfáticos de Cáncer de colon constituye un factor pronóstico negativo para supervivencia global y período libre de enfermedad.

- La presencia de micro metástasis cambia la etapificación a EC III (dukes C).

Hipótesis nula: las micrometástasis no tienen impacto en el pronóstico.

Hipótesis alternas: las micrometástasis tienen impacto empeorando el pronóstico de los pacientes catalogados inicialmente como N0.

Hipótesis secundaria: mientras más ganglios con micrometástasis se detecten, el impacto sobre el pronóstico será peor.

JUSTIFICACIÓN.-

La evidencia existente de que pacientes con Cáncer de Colon en estadios clínicos tempranos, tratados con intento curativo tienen una tasa de mortalidad a 5 años que oscila entre el 5 y 15% para EC I y de 30 a 40% para EC II, nos hace suponer de la existencia de factores pronósticos que no hemos determinado todavía, que hacen que la enfermedad se comporte en forma más agresiva. Uno

de estos factores puede ser la presencia de micro metástasis, que no son evaluadas mediante los estudios convencionales.

De ser realidad esta hipótesis, este grupo de pacientes probablemente se beneficiaría de mayor tratamiento.

OBJETIVOS.-

Determinar la presencia de micro metástasis en ganglios linfáticos de pacientes con cáncer colorectal en EC I y II.

Correlacionar la presencia de micro metástasis con su influencia sobre el período libre de enfermedad y supervivencia global.

La presencia de micrometástasis sería indicativo de agrupar a estos pacientes en EC III (dukes C).

Correlacionar la presencia de micro metástasis con el índice de recurrencia locoregional y a distancia.

Determinar factores pronósticos de mayor peso en cáncer colorectal mediante análisis uni y multivariado.

Determinar el efecto de la quimioterapia adyuvante en EC. I y II.

Determinar la tasa de recurrencia.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de sexo masculino o femenino, mayores de 18 años.
- Pacientes con Cáncer Colorectal EC I y II (dukes A y B).

- Pacientes con cáncer colorectal con ganglios linfáticos negativos para metástasis mediante tinción de HE.
- Tratados en el Instituto Nacional de Cancerología con estudio histopatológico.
- Diagnóstico histológico de adenocarcinoma de colon o recto, sin importar su localización, grado de diferenciación, ni sus subtipos histológicos.
- Pacientes sin tratamiento antineoplásico previo a la cirugía (vírgenes a tratamiento).
- Pacientes tratados quirúrgicamente fuera del instituto nacional de cancerología, pero que cuentan con material histológico para su estudio.
- Período de seguimiento mínimo 2 años: se incluirán todos los pacientes perdidos y los que tengan seguimiento completo.
- Se incluirán todos los pacientes perdidos tomando como fecha máxima de seguimiento su último control.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

- Pacientes con un segundo primario sincrónico o metacrónico que se encuentre activo durante el periodo de tiempo de este estudio.
- Pacientes en los que su procedimiento quirúrgico no incluyan ganglios linfáticos ni márgenes necesarios para considerar un procedimiento oncológico (5 cm).
- Pacientes que no conocemos su causa de muerte.

Los pacientes con mortalidad operatoria serán excluidos del análisis de supervivencia, pero serán incluidos en el análisis de porcentaje de micrometástasis en ganglios N0.

- Pacientes en los que no se encuentran ganglios linfáticos en el material de estudio.

MATERIAL Y METODOS.

- Es un estudio retrospectivo de cohortes.
- Se revisaron todos los pacientes comprendidos entre 1985 y 1998.
- Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con Cáncer de Colon y Recto en EC I y II con reporte negativo para metástasis en ganglios linfáticos con tinciones de hematoxilina y Eosina, a los cuales se efectuó estudios de inmunohistoquímica para citoqueratina (AE1, AE3) en TODOS los ganglios de la pieza quirúrgica. Se realizó un solo corte por cada ganglio. El estudio de inmunohistoquímica fue revisado por dos patólogos en forma independiente; en los casos de discrepancia fue analizado por un tercero.

Para considerar la existencia de micrometástasis bastará con la presencia de una sola célula en cualquier localización del ganglio.

- Se determinó el período libre de enfermedad y supervivencia global, el tiempo cero constituyó la fecha de la cirugía, y la fecha final el día de detección de la recurrencia para la supervivencia libre de enfermedad; y para la supervivencia global la fecha de muerte.
- Se realizó un análisis bivariado para investigar si la presencia de micrometástasis tiene impacto en la supervivencia global y en el período libre de enfermedad.
- Se realizó un análisis univariado y posteriormente un análisis multivariado de todas las variables pronósticas.

- Se realizó las curvas de supervivencia y período libre de enfermedad.
- Se determinó el rol de la quimioterapia adyuvante en etapas clínicas I y II.
- Se determinó la tasa de recurrencia.
- Se identificó un modelo de factores según análisis multivariado de Cox. Los cuales podrán ser aplicados posteriormente.

METODOS.-

- Descripción de las principales variables pronósticas.
- Análisis univariado de factores pronósticos.
 - Curvas de supervivencia (K-M) y diferencias calculadas Log-Rank.
 - Factores de recurrencia (Chi-cuadrada).
- Análisis multivariado.
 - Supervivencia: modelo de Cox.
 - Recurrencia: modelo de regresión logística.

VARIABLES ANALIZADAS.

- Edad.
- Sexo.
- Cuadro Clínico.
- Tiempo de Evolución.
- Hemoglobina.
- Albúmina.
- Transfusión preoperatoria.
- T (profundidad de invasión).

- Subtipo Histológico.
- Bormann.
- Valor de ACE.
- Tamaño Tumoral.
- Localización.
- Invasión venosa.
- Invasión vascular.
- Invasión linfática.
- Invasión neural.
- Márgenes quirúrgicos.
- Recurrencia.
- Micrometástasis.
- Mortalidad.
- Causa de muerte.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de los principales aspectos demográficos y clínicos de nuestra población de estudio.

-Se calculó el número de pacientes catalogados como N0 que tienen metástasis ganglionares mediante inmunohistoquímica.

El cálculo de la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad se realizó por medio de la técnica de Kaplan-Meier. La comparación de las curvas se realizó mediante la técnica de Log-Rank.

Los factores pronósticos analizados fueron: sexo, edad, grado, tamaño tumoral, ulceración, localización, grado de penetración de la pared, presencia de micrometástasis, invasión vascular, invasión linfática. Niveles de antígeno carcino embrionario.

La asociación entre los diferentes factores clínicos e histopatológicos y el pronóstico se estableció mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Inicialmente se realizó un análisis bivariado, para detectar que factores realmente tiene impacto pronóstico, posteriormente se seleccionaron aquellos que tuvieron mayor peso estadístico y se incluyeron en un modelo multivariado para identificar aquellos que tengan un impacto independiente.

Se calcularon los riesgos relativos con intervalos de confianza del 95% como medida de asociación.

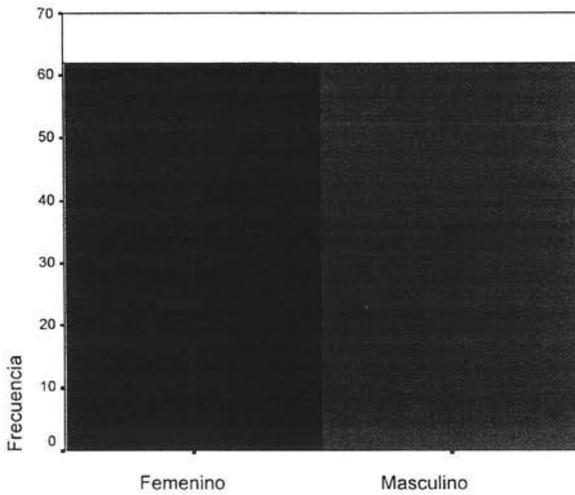
ASPECTOS ETICOS

Al ser un estudio retrospectivo de cohortes no influyó en los resultados de los pacientes, puesto que no indica ningún tipo de intervención terapéutica.

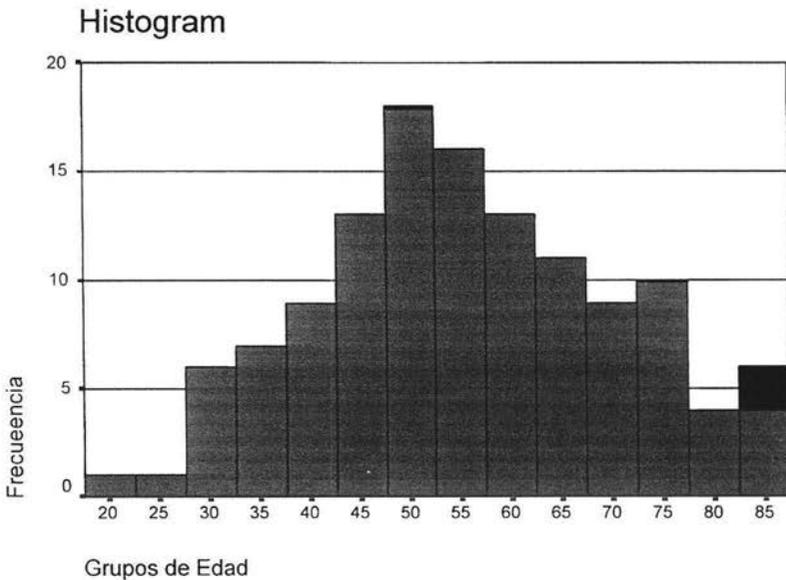
RESULTADOS

De los 875 pacientes que conformaron el grupo total de cáncer de colon, se identificaron 136 pacientes en estadio clínico I y II, de estos 12 pacientes se excluyeron del protocolo por identificarse en la revisión de las laminillas de patología enfermedad metastásica mediante tinción normal de Hematoxilina Eosina, por lo que el grupo de estudio quedó conformado por 124 pacientes que representan el 14.1% de la muestra total..

Este grupo estuvo constituido por 62 hombres (50%) y 62 mujeres (50%).

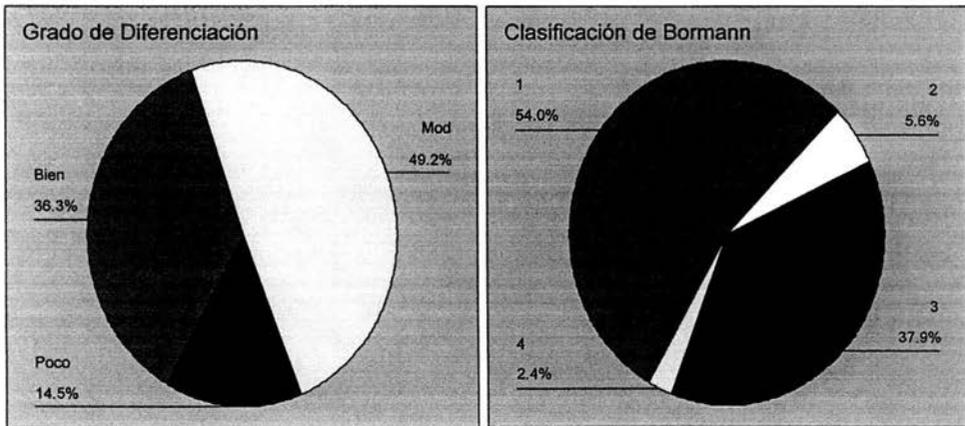


La edad promedio fue de 60,29 años para los hombres (desviación standard mas menos 15.37) y de 51.27 años para las mujeres (ds mas menos 13.16). El grueso de los pacientes en general se encontró entre los 45 y 65 años de edad, sin embargo el rango fue desde los 18 hasta los 85 años.



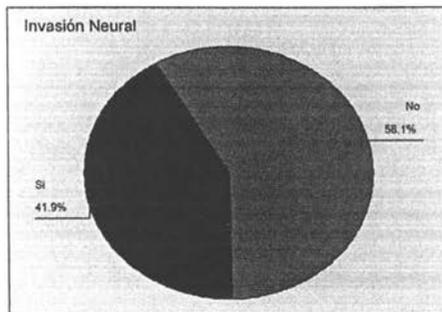
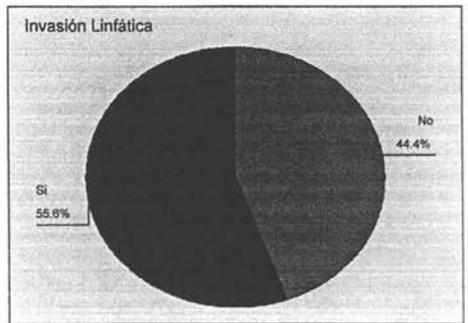
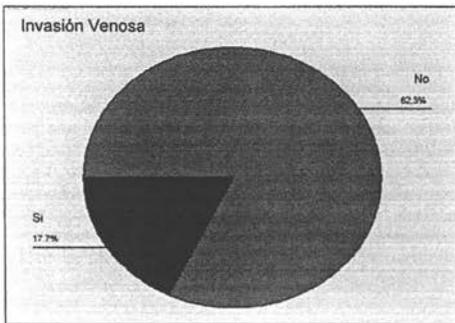
De acuerdo al grado de diferenciación 36.3%(45 pacientes) fueron bien diferenciados, 49.2%(61 pacientes) moderadamente diferenciados y 14.5%(18 pacientes) poco diferenciados.

Desde el punto de vista macroscópico se valoraron los tumores sobre la base de la clasificación de Bormann (la misma aplicada para estómago), resultando 67 pacientes (54%) tipo I (polipoide), 7pacientes (5.6%) tipo II (ulcerado circunscrito), 47 pacientes (37.9%) tipo III (ulcerado infiltrante) y 3 pacientes (2.4%) tipo IV (infiltración difusa o linitis plástica).

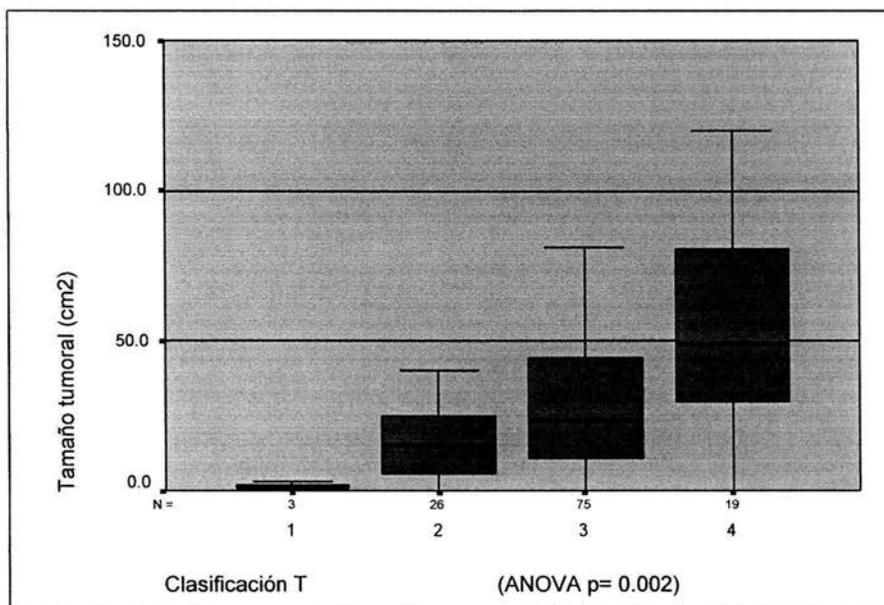


Por parte del servicio de patología se valoró la invasión venosa, linfática y neural con los siguientes resultados. El 82.3% (102 pacientes) no presentó invasión

venosa vs. 17.7%(22 pacientes) que si la presentó. El 44.4%(55 pacientes) no presentó invasión linfática vs. 55.6% (69 pacientes)que si la presentó, El 58.1% presentó invasión neural que como veremos posteriormente constituye un factor pronóstico muy importante a ser tomado en cuenta.



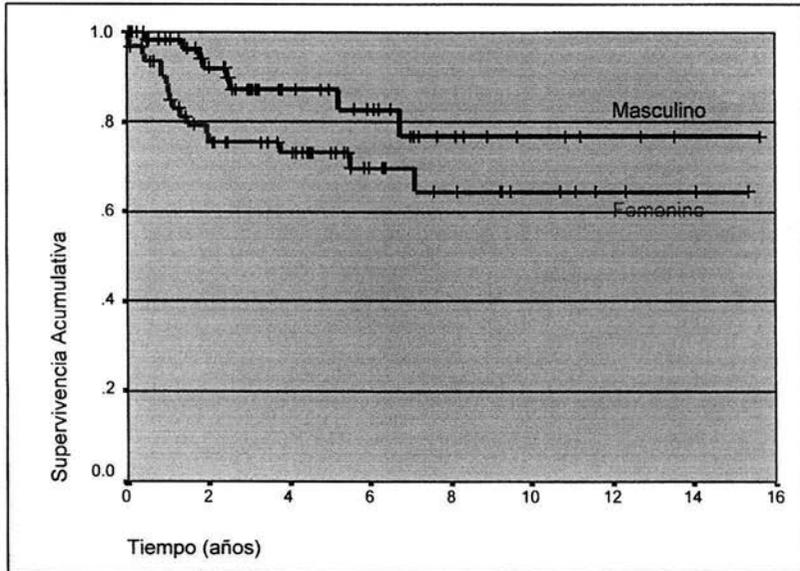
Al realizar una correlación entre el tamaño tumoral vs. La profundidad de invasión (t) se obtuvo que los tumores T1 en promedio tienen un volumen de 1.66cm²., Los T2 =18.10cm² ., Los T3=35.98cm². y los T4= 66.21 cm².



En cuanto a la supervivencia global (Kaplan Meier) el promedio fue de 11.9 años con un intervalo de confianza del 95% (10.6 – 13.2).

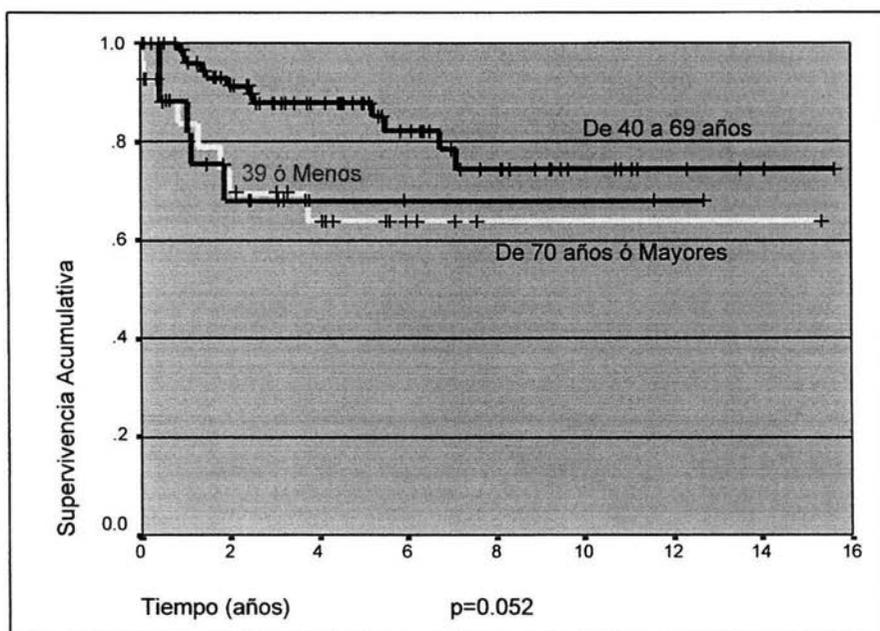
Si analizamos igualmente la supervivencia por sexo, los hombres (78%) tienen mejor pronóstico que las mujeres (62%) a 10 años. .

SUPERVIVENCIA POR SEXO



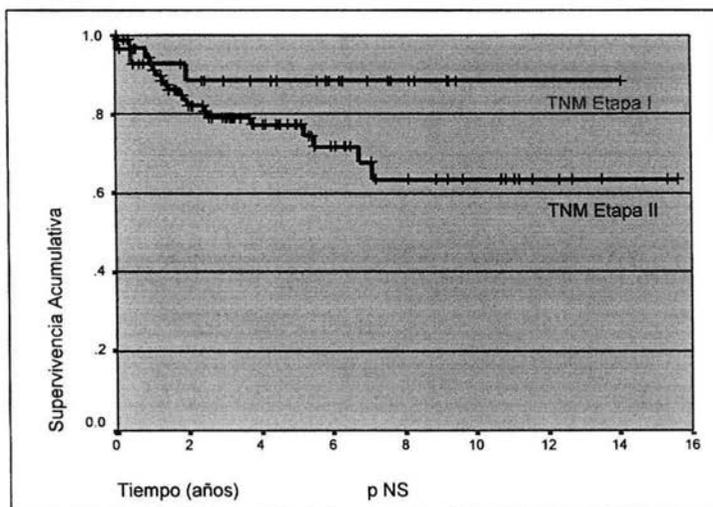
Si analizamos por grupos de edad la supervivencia del grupo comprendido entre los 40 y 69 años tienen mayor supervivencia a 10 años (76%) en comparación del grupo de 39 años o menos (68%) y el de 70 años o más (64%) con una $p=0.052$.

SUPERVIVENCIA POR GRUPOS DE EDAD



Si analizamos con relación al estadio clínico, obviamente los del estadio clínico I (29 pacientes) tienen un porcentaje de supervivencia mayor al EC II (95pacientes), a 10 años: 88% vs. 62% sin embargo la p no fue significativa.

SUPERVIVENCIA POR ETAPA CLINICA



Si estudiamos en forma global la supervivencia con la profundidad de invasión tumoral a 10 años, los resultados son los siguientes:

T1=100%

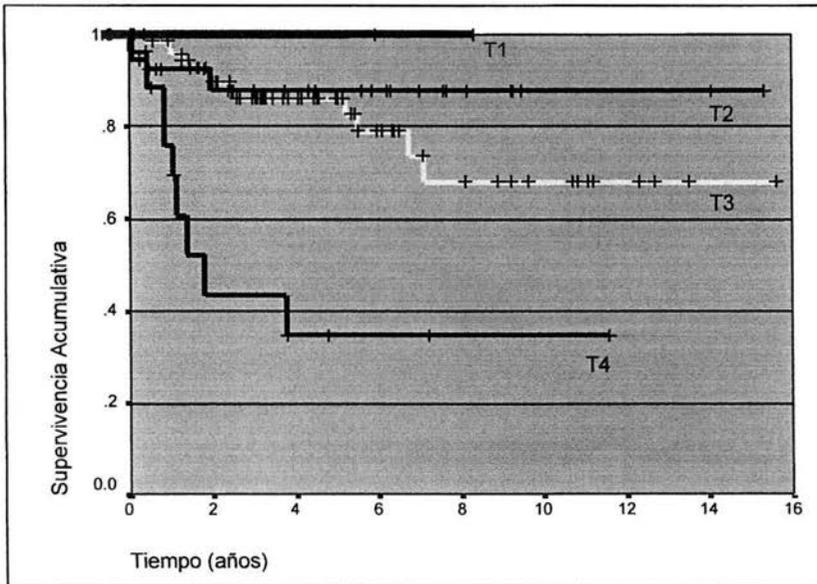
T2=90%.

T3=79%

T4=36%

Con una P significativa $p=0.0001$.

SUPERVIVENCIA POR PROFUNDIDAD DE INVASION (T)



Si a este grupo lo dividimos según la localización en colon o recto los resultados varían ligeramente, así tenemos para:

Colon

T1=100%

T2=84%

T3=82%

T4=36%

Con una $p=0.0003$.

Recto

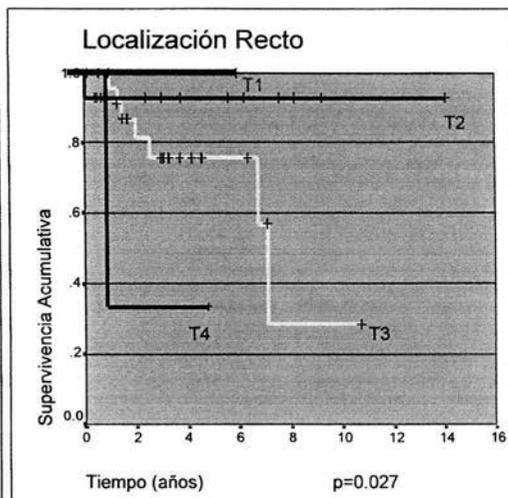
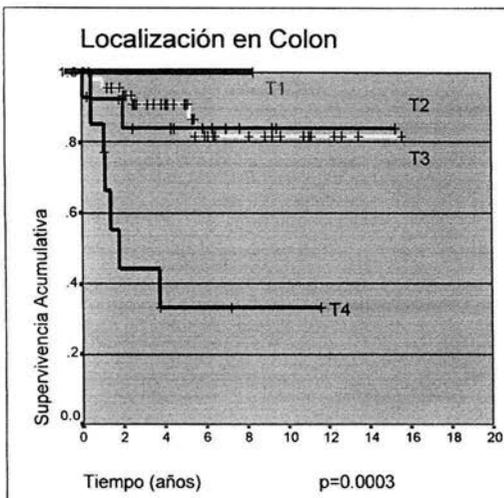
T1=100%

T2=94%

Sin embargo para T3 y T4 ya existe una diferencia importante, así para T3 cae drásticamente la supervivencia a 30% y para T4 igualmente a 30% pero a 5 años lo que se refleja en una p significativa.

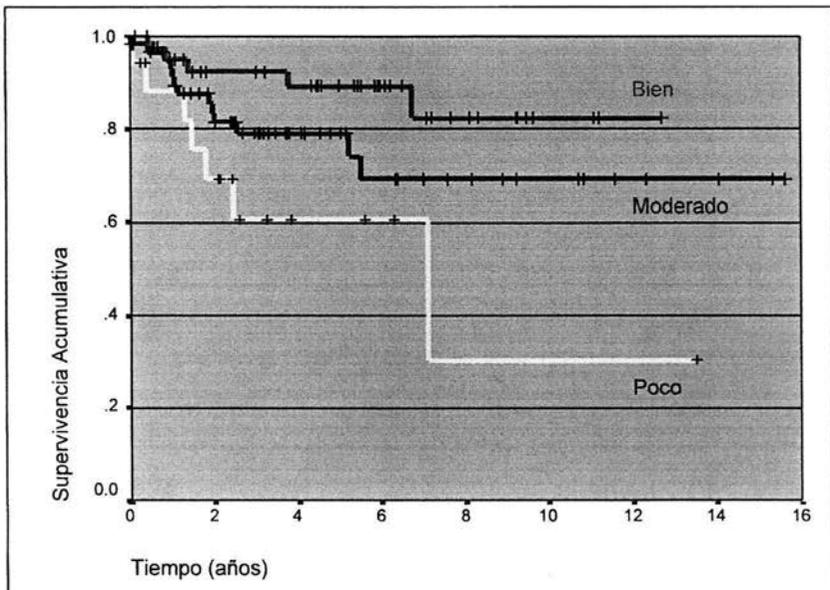
$P=0.027$.

SUPERVIVENCIA POR PROFUNDIDAD DE INVASION (T)



Según el grado de diferenciación, la supervivencia para los poco diferenciados a 10 años es muy baja apenas del 30% vs. los moderadamente diferenciados que es del 68% y del 92% para los bien diferenciados con una p significativa.

SUPERVIVENCIA POR GRADO DE DIFERENCIACION



ANALISIS MULTIVARIADO.

MODELO DE COX.

VARIABLE	R.R.	INF.	SUP	P
T(1-2-3-4)	3.49	1.65	7.36	0.0010
SEXO(H.M)	0.42	0.18	0.99	0.0481
BIEN DIF.	1.0	----	----	----
MOD.DIF.	1.68	0.60	4.76	0.32
POCO DIF.	5.71	1.75	18.69	0.0039
INV.NEURAL	2.26	0.95	5.37	0.0640

Al realizar un análisis multivariado se obtuvo un modelo formado por 3 parámetros que se sostuvieron frente a las otras variable con una p significativa, este modelo fue conformado por:

T (1-2-3-4) con un riesgo relativo de 3.49 y una p de 0.0010.

Sexo (Hombre/Mujer) RR=0.42 y una p=0.0481.

Grado de Diferenciación.

Moderadamente diferenciado RR=1.68 y una p=0.32.

Poco diferenciado RR=5.71 y una p=0.0039.

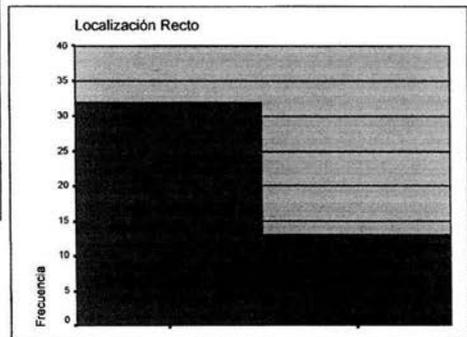
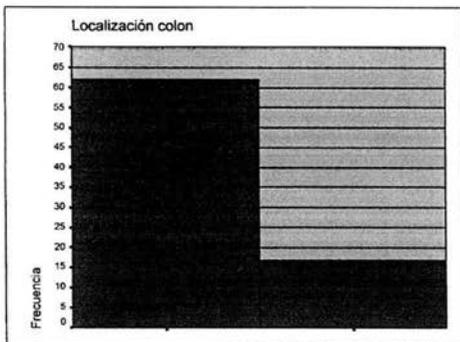
La invasión neural tuvo cierto peso en el modelo sin embargo en el análisis multivariado fue excluido por los 3 anteriormente mencionados.

Invasión neural RR= 2.26 p=0.0640.

Recurrencias.-

Del grupo total de 124 pacientes, 94 (75.8%) no recurrieron y 30 pacientes (24.2%) recurrieron. El 57% de estas recurrencias ocurrieron en los dos primeros años y el 72.4% en los primeros cinco años. Si dividimos de acuerdo a la localización en dos grandes grupos. Los de cáncer de colon 62 pacientes (78%) no recurrieron y 17 pacientes (22%) presentaron recurrencia. En cambio en cáncer de recto la recurrencia fue ligeramente mayor 29% (13 pacientes).

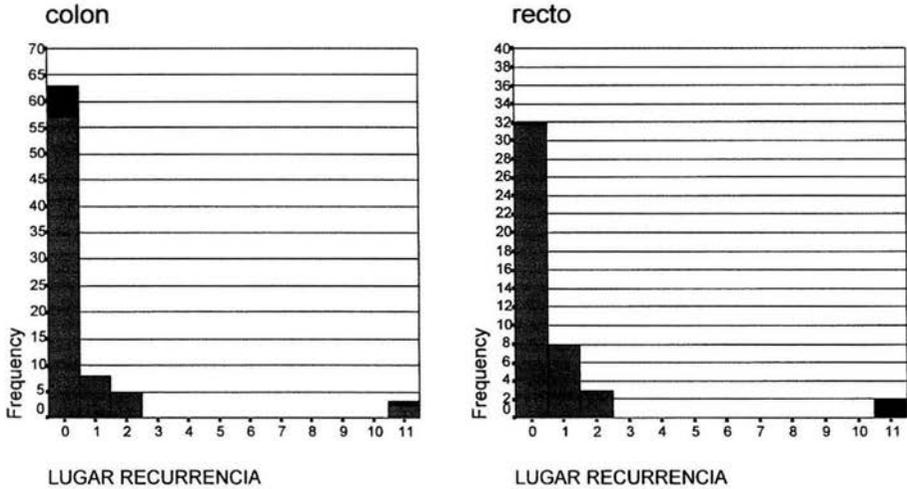
RECURRENCIAS



Del grupo total de recurrencia que fueron 30 pacientes, 17 fueron recurrencias locales, 5 pacientes recurrieron en forma local y a distancia y en 8 pacientes la

recurrencia fue únicamente a distancia. La mayor parte de las recurrencias locales fueron de recto muy probablemente debido al escaso margen radial que se puede dar a estos tumores.

SITIO DE RECURRENCIA

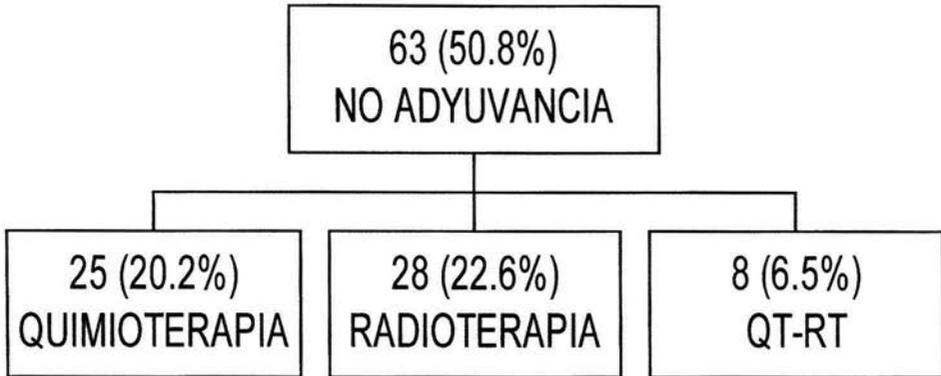


Adyuvancia.

Del grupo de 124 pacientes, el 50.8% (63 pacientes) no recibieron adyuvancia, el 20.2% (25 pacientes) recibieron quimioterapia adyuvante y el 22.6% (28 pacientes) recibieron radioterapia y solo el 6.5% (8 pacientes) recibieron quimioterapia y radioterapia.

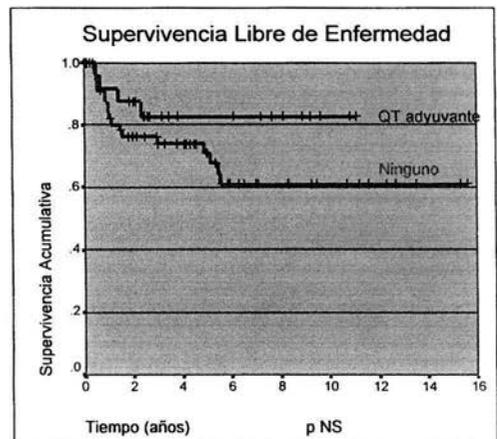
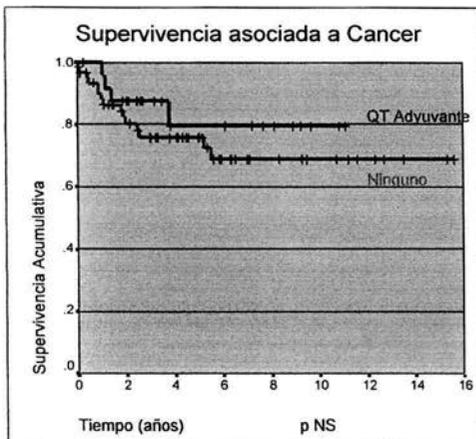
**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

TRATAMIENTO ADYUVANTE



Al realizar el análisis estadístico para valorar el impacto de la quimioterapia adyuvante en cáncer de colon, se observó que los pacientes que recibieron tratamiento tuvo una sobrevida a 10 años del 80% vs. 70% de los que no recibieron quimioterapia, lo que demuestra una mejoría ligera de la sobrevida aunque no fue significativa ($p=NS$), de igual manera la diferencia en el periodo libre de enfermedad fue similar con una p no significativa ($p=NS$).

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN COLON



DISCUSION.

A diferencia de otros estudios reportados en la literatura que refieren una tasa de micrometástasis entre un 25 a 35% en EC I y II, en nuestro estudio que incluyó 58 pacientes a los que se les pudo realizar inmunohistoquímica (citoqueratinas) en un total de 204 ganglios no se identificó ninguna micrometástasis, tomando en cuenta que el tumor primario pintó muy bien con el marcador, al igual que los controles positivos, lo que sugiere que muy probablemente se necesitan múltiples cortes del ganglio para poder identificar por lo menos una célula neoplásica (la mayoría de estudios reportan la presencia en promedio de 1 a 4 células neoplásicas), además esto no es muy factible realizarlo por el costo excesivo del reactivo necesario. De allí que una opción para disminuir el costo y valorar el verdadero significado de las micrometástasis sería la identificación de un ganglio centinela, al cual se pueda realizar múltiples cortes y someterlo a tinciones de inmunohistoquímica (citoqueratinas) mejorando así las posibilidades de identificar micrometástasis, esto disminuiría ostensiblemente los costos.

En lo referente a los factores pronósticos, en la literatura se identifican como los 2 factores standard por análisis multivariado en cáncer de colon en general (colon y recto) la profundidad de invasión tumoral (T) y la presencia de ganglios linfáticos (N). El Dr. Lawrence Morrison en su grupo de estudio de 572 pacientes con ganglios negativos refiere que los factores de mal pronóstico son profundidad de invasión tumoral mas allá de la muscular (T3 y T4), tener un valor preoperatorio de ACE (Antígeno carcino-Embrionario) mayor de 10 ng/ml.

El Dr. Jeffrey T. Brodsky refiere que un tumor mayor de 3cm, poco diferenciado y que tenga permeación vascular y linfática, son factores de muy mal pronóstico. En cambio otros autores como el Dr. Ronald Newland refiere que ser hombre, mayor de 75 años de edad y tener un tumor localizado en el recto son factores adversos. A diferencia de todos estos estudios en el nuestro, mediante análisis multivariado los factores pronósticos más importantes para pacientes con cáncer de colon en EC I y II son: sexo (ser mujer tiene peor pronóstico $p=0.0481$) tener una profundidad de invasión más allá de la capa muscular (T3 y T4, $p=0.0010$) y ser tumores poco diferenciados ($p=0.0039$). Y podríamos añadir un cuarto factor pronóstico que es la invasión neural con una $p=0.0640$.

La supervivencia media para el EC I fue de 12.55 años con un intervalo de confianza del 95% (10.92 – 14.19)

Para el EC II = 11.15 años con un IC 95% (9.52-12.79).

La p no fue significativa ($p=NS$).

La edad promedio de nuestros pacientes fue de 55.78 años con IC 95% (53.12-58.44) con un rango que varió entre los 21 y 87 años.

La supervivencia según el grado de diferenciación

GI= 11.12 años 95% IC (9.82-12.42).

GII= 11.63 años 95% IC (9.68-13.58).

GIII=6.78 años 95% IC(3.28-10.28).

La sobrevida según el grupo de edad la dividimos en 3 grandes grupos que se comportan en forma diferente, siendo que la sobrevida para los individuos menores de 39 años es de 8.98 años con IC 95% (6.26-11.70). El grupo de 40 a 69 años tienen una sobrevida de 12.69 años IC 95% (6.26-11.70) y para los mayores de 70 años de edad la sobrevida fue de 10.31 años IC 95% (7.49-13.14), lo que reflejó en el análisis una $p= 0.052$.

Los niveles de Hemoglobina, cuenta de linfocitos, los valores de albúmina, globulina, el volumen de sangrado, el porcentaje de pérdida de peso, el tiempo de evolución de los síntomas, el Karnofsky, el número de transfusiones preoperatorias, el tipo macroscópico según Bormann los niveles de ACE no constituyen factores pronósticos de importancia en nuestro estudio.

En lo que se refiere al tratamiento adyuvante 63 pacientes (50.8%) no recibieron adyuvancia, 25 pacientes (20.2%) recibieron quimioterapia, 28 (22.6%) radioterapia y 8 pacientes (6.5%) recibieron tratamiento combinado con quimio y radioterapia. Al realizar los análisis de las curvas de sobrevida según Kaplan y Meier, la quimioterapia adyuvante en EC tempranos mejoró ligeramente la supervivencia global y el período libre de enfermedad aunque esto no fue significativo, teniendo un impacto ligeramente mejor en EC II. ($p=NS$).

CONCLUSIONES.-

Unicamente el 14.1% de los pacientes se presentan en EC tempranos I y II.

NO SE IDENTIFICARON MICROMETASTASIS por lo que su rol está todavía por definirse.

-La profundidad de invasión (T), sexo, grado de diferenciación e invasión perineural son factores pronósticos de importancia.

- La profundidad de invasión (T) es la que mejor se correlaciona con la supervivencia y el período libre de enfermedad, además del índice de recurrencias.
- Mas del 50% de las recurrencias ocurren en los dos primeros años.
- La sobrevida media de los pacientes con cáncer de colon en estadios clínicos tempranos (EC I y II) es mayor a 11 años.
- Los pacientes sometidos a quimioterapia adyuvante tienen una tasa menor de recurrencias, mejora el período libre de enfermedad y mejora la supervivencia global aunque no estadísticamente significativo ($p=NS$).

PROPUESTAS.-

- Evaluar en un estudio prospectivo el verdadero rol de las micrometástasis.
- Realizar un estudio prospectivo aleatorizado sobre el rol de la quimioterapia adyuvante en ECII.
- Sobre la base del modelo de Cox realizar un modelo predictivo.
- Determinar el ganglio centinela para ser sometido a inmunohistoquímica.

AGRADECIMIENTO.

Al Dr. Fernando Oñate, por su colaboración en el desarrollo y el manejo de los datos estadísticos en el presente estudio. Al DR Fernando Herrera Goepfert y al Dr. Cuachtemoc Oros Ovalle por su colaboración con todos los estudios de histopatología e interpretación de los estudios de inmunohistoquímica. Al Químico Celedonio por la preparación de las laminillas de inmunohistoquímica al igual que el señor Sergio Uribe. Al Sr. Fermín Luna por el apoyo en la recolección de los bloques de parafina y laminillas.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Shike M, Winawer SJ, Greenwald PH, Bloch A, Hill MJ, Swaroop SV, The World Health organization collaborating centre for the prevención of colorectal cancer. Primary prevention of colorectal Cancer. Bull WHO, 1990; 68:377-385.
- 2.-The world Health report 1995. Bridging the gaps. Geneva: World Health organization, 1995.
3. - Registro Histopatológico de Neoplasias en México. 1997.
4. – Victor Tovar Guzman, M.SC., Mario Flores-Aldana, M.SC., Jorge Salmerón-Castro, Ph.D., Eduardo César Lazcano-Ponce, Ph.D., Epidemiologic Panorama of Colorectal Cancer in Mexico, 1980-1993. Dis. Colon Rectum, February 1998 Vol.41Nro.2, 225-231.
5. - - Wanebo. Cáncer del tubo digestivo.
6. - Devesa S, Wong-Ho C. Variation in colorectal cancer incidence in the United States by subsite of origin .Cancer 1993; 71: 3819-26.
7. – Richard J. Cote, M.D., M.; David P. Houchen, Ph.D.; Charles L. Hitchcock, M.D., Ph.D.; Anu D. Saad, Ph.D.; Ronald G. Nines, A.S.; Joel K. Greenson, M.D.; Schlomo Schneibaum, M.D., Mark W. Arnold, M.D.; Edward W. Martin Jr., M.D. Intraoperative Detection of occult colon cancer micrometastases using I 125-radiolabeled Monoclonal Antibody CC49, Cancer february 15, 1996 Vol. 77, Nro. 4, 613-620.
8. - Gudrun Lindmark, M.D., Ph.D., Bengt Gerdin, M.D., Ph.D., Lars Pahlman, M.D., Ph.D., Reinhold Bergstrom, Ph.D., Bengt Glimelius, M.D., Ph.D. Prognostics

predictors in colorectal cancer. Dis.Colon Rectum. December 1994.Vol 37 Nro. 12
1219-1227.

9. - Jeffrey T. Brodsky,MD, Gene K. Richard,MD, Alfred M. Cohen, MD, Bruce D. Minsky,MD. Variables Correlated with the risk of lymph node metastasis in early rectal cancer.. Cancer january 15, 1992,Vol69 N2.322-326.

10. - Joel K Greenson,MD., Craig E Isenhardt,M.D., Robert Rice, Ph.D, Cathy Mojzisek, M.S.,R.N., David Houchens, Ph.D., Edward W. Martin Jr., M.D. Identification of Occult Micrometastases in Pericolic lymph Nodes of Dukes B colorectal cancer patients using monoclonal antibodies against cytokeratin and CC49. Cancer Feb 1,1994 Vol. 73 N3. 563-569.

11. – Cohen M. Alfred, M.D. Are micrometastases significance clinic in Dukes A and B ? colorectal cancer. Cancer abril 1,1991 Vol. 67.

12. – B.R. Davidson, M.B.ChB, FRCS; V.R. Sams, BSC, MB ChB, FRCS; J. Styles, BSC; C. Deane, BSC, PhD; P.B. Boulos, MB. ChB, FRCS, MS. Detection of occult nodal metastases in patients with colorectal carcinoma, Cancer Vol. 65: 1990, 967-970.

13. - Goldenberg DM, Sharkey RM, Primus FJ. Immunocytochemical detection of carcinoembryonic antigen in conventional histopathology specimens. Cancer 1978; 42:1546-53.

14. - O'Brien MJ, Zamcheck N, Burke B, Kirkham SB, Saravis CA, Gottlieb LS. Immunocytochemical localization of carcinoembryonic antigen in benign and malignant colorectal tissues. Am.J. Clin. Pathology 1981; 75:283-90.)

15. - Naoyuky Yokohama, M.D.; Yoshio Shirai, M.D.; Katsuyoshi Hatakayama, M.D. Immunohistochemical Detection Of Lymph Node Micrometastases from Gallbladder Carcinoma using Monoclonal Anticytokeratin Antibody. Cancer April 1, 1999 Vol. 85 Nro.7, 1465-1469.
16. - Jonathan N. Glickman, M.D., Ph.D.; Carlos Torres, M.D.; Helen H. Wong, M.D.; Jerrold R. Turner, M.D.; Ph.D.; Aliakbar Shahsafaci, William G. Richards, Ph.D.; David J. Sugarbaker, M.D.; Robert D. Odze, M.D. The Prognostic Significance of Lymph Node Micrometastasis in Patients with Esophageal carcinoma. Cancer february 15, 1999, Vol.85 Nro.4, 769-778.
17. - Shoji Natsugoe, M.D.; James Mueller, M.D.; Hubert J. Stein, M.D.; Marcus Feith, M.D.; Heinz Hofler, M.D.; J. Rudiger Siewert, M.D. Micrometastasis and Tumor cell microinvolvement of lymph nodes from esophageal squamous cell carcinoma, Cancer Sept. 1, 1998, Vol.83 Nro.5, 855-866.
18. - Michael J. Blend, Ph.D,DO. Hani Abdel-Nabi, M.D., Ph.D.; New Methods for the satging of colorectal cancer using noninvasive techniques. Seminars in Surgical Oncology 1996. Vol.12: 253-263.
19. - Ake Oberg, M.D.; Roger Stenling, M.D., Ph.D.; Bjorn Tavelin, B. Sc.; Gudrun Lindmark, M.D., Ph.D. Are lymph node micrometastases ok any clinical significance in Dukes stages A and B colorectal Cancer?. Dis. Colon-rectum, October 1998, Vol.41 Nro. 10, 1244-1249.
20. - Cutait R, Alves VAF, Lopes LC, Cutait DE, Borges JIA, Singer J. Restaging of colorectal cancer baesd on the identification of lymph node micrometastases trough immunoperoxidase staining of CEA and cytokeratins. Dis Colon Rectum 1991; 34: 917-922.

21. – Theo Wiggers, M.D., Ph.D., Jan W. Arends, M.D., Ph.D., Alex Volovics, Ph.D. Regression Analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. *Dis Colon Rectum* January 1988. Vol 31:33-41.
22. – Masataka Sasaki, Hidenobu Watanabe, Jeremy R. Jass, Yoichi Ajioka, Masaaki Kobayashi, Keiji Matsuda, Katsuyoshi Hatakeyama. Occult lymph node metastases detected by cytokeratin immunohistochemistry predict recurrence in "node-negative" colorectal cancer. *J Gastroenterol* 1997; 32: 758-764.
23. - Futamura. Micrometastases in colorectal cancer on lymph nodes identification by PCR for ACE and cytokeratin 20. *Journal surgical Oncology* 1998 Mayo 68(1) 34-40.
24. - Noriko Yamamoto., M.D., Yo Kato, M.M., Akio Yanagisawa, M.D., Hitotoshi Ohta, M.D., Takashi Takahashi, M.D., Tomoyuki Kitagawa, M.D., Predictive value of genetic diagnosis for cancer micrometastasis. *Cáncer Oct. .15 1997 Vol. 80 N8.* 1393-1398.