



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA, DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”



**IMPORTANCIA PRONÓSTICA DE LOS DEPÓSITOS TUMORALES
MESORRECTALES EN PACIENTES CON CÁNCER DE RECTO CON
QUIMIORADIOTERAPIA NEOADYUVANTE Y ESCISIÓN MESORRECTAL
COMPLETA**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA:

DR. JOSÉ MANUEL AGUILAR ROMERO

ASESOR DE TESIS:

DR. RUBÉN CORTÉS GONZÁLEZ



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.



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.

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

“SALVADOR ZUBIRÁN”

DR. MIGUEL ANGEL MERCADO DIAZ

Jefe del Servicio de cirugía general

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

“Salvador Zubirán”

DR. RUBÉN CORTÉS GONZÁLEZ

Medico adscrito al servicio de cirugía general

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

“Salvador Zubirán”

DR. JOSÉ MANUEL AGUILAR ROMERO

Residente de 4ª año de cirugía general

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

“Salvador Zubirán”

ÍNDICE

1. RESUMEN	6
2. INTRODUCCIÓN.....	8
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
4. RESULTADOS.....	10
5. DISCUSION	15
6. CONCLUSION... ..	18
7. BIBLIOGRAFIA	19

RESUMEN

Los depósitos tumorales (DT) se asocian con factores pronósticos adversos y una menor supervivencia en el cáncer de colon. Sin embargo, hay poca información en pacientes con cáncer de recto con quimiorradioterapia neoadyuvante (n-CRT). Este estudio tuvo como objetivo determinar el impacto de supervivencia de los DT en el cáncer de recto con n-CRT.

Material y métodos: Estudio transversal que incluyó 223 pacientes del instituto nacional de ciencias médicas y nutrición y el instituto nacional de cancerología con cáncer de recto con n-CRT. Se realizó un análisis de supervivencia de los factores asociados con la disminución de la supervivencia general (SG), incluidos los depósitos tumorales.

Resultados: De 223 pacientes, 131 (58,7%) eran hombres, edad media 59,8 (+13,06) años, de ellos solo 42 (18,8%) revelaron DT. El análisis multivariado de DT no pudo predecir la mortalidad. Los factores asociados con la disminución de la SG a 5 años fueron el grado histológico (78,5 meses para el grado bajo frente a 61 meses para el grado alto, $p = 0,42$), la invasión perineural (48,9 meses cuando está presente frente a 78,9 si está ausente, $p = 0,001$), y la calidad mesorrectal (77,9 meses para resección adecuada frente a 55,1 meses para aquellos incompletos, $p = 0,067$ invasión perineural (HR = 2,335, IC 95% = 1,198-4,552) permaneció como factor independiente.

Conclusión: Los DT no pudieron predecir la mortalidad. Los factores asociados con la disminución de la supervivencia en pacientes con n-CRT fueron la calidad mesorrectal inadecuada y la invasión perineural.

Palabras clave: Depósitos tumorales, Adenocarcinoma de recto, Mesorrecto, Supervivencia, Mortalidad.

SUMMARY

Tumor deposits (TDs) are associated with adverse prognostic factors and decreased survival in colon cancer. However, there is little information in rectal cancer patients with neoadjuvant chemoradiotherapy (n-CRT). This study aimed to determine the survival impact of TDs in rectal cancer with n-CRT.

Methods. Cross-sectional study in 223 patients with rectal cancer with n-CRT. A survival analysis of factors associated with decreased overall survival (OS) including TDs were performed.

Results. From 223 patients, 131 (58.7%) were men, mean age 59.8 (+13.06) years, just 42 (18.8%) of them revealed TDs. Multivariate analysis of TDs failed to predict mortality. Factors associated with decreased 5-year OS were the histologic grade (78.5 months for low-grade vs. 61 months for high grade, $p = 0.42$), perineural invasion (48.9 months when present vs. 78.9 if absent, $p = 0.001$), and mesorectal quality (77.9 months for adequate resection vs. 55.1 months for those incomplete, $p = 0.067$ perineural invasion (HR = 2.335, 95%-CI = 1.198-4.552) remained as independent factor.

Conclusions. TDs failed to predict mortality. Factors associated with decreased survival in patients with n-CRT were inadequate mesorectal quality and perineural invasion.

Keywords: Tumor deposits, Rectal adenocarcinoma, Mesorectum, Survival, mortality.

INTRODUCCIÓN

Según la octava edición del sistema de estadificación TNM/AJCC (TNM-8), los depósitos tumorales (DT) son la presencia de células neoplásicas en la grasa mesorrectal sin evidencia de tejido ganglionar residual, ni estructuras vasculares o neurales¹. Varios estudios retrospectivos han revelado la importancia pronóstica de los DT en el cáncer de recto resecado quirúrgicamente, en pacientes sin terapia neoadyuvante. Una revisión sistemática realizada en 2007 por Nagtegaal sugirió que los DT eran importantes en el pronóstico (HR de muerte 1,9)², y otro estudio mostró resultados similares³. Sin embargo, deben considerarse cuidadosamente porque: 1) la calidad de los estudios primarios no fue fuerte, 2) hubo heterogeneidad significativa. 3) sesgo de publicación, 4) pacientes con cáncer de recto y de colon fueron mixtos, 5) hubo diferentes definiciones operativas de DT de los estudios individuales según el sistema de estadificación actual, y 6) no se evaluó la calidad de la cirugía rectal. Hasta donde sabemos, no se ha publicado ningún estudio sobre la importancia pronóstica de los DT en pacientes con cáncer de recto con quimiorradioterapia neoadyuvante (nCRT) utilizando la definición TNM-8. Además, solo tres estudios han encontrado una disminución de la supervivencia en pacientes con DT⁴⁻⁶, pero la calidad de la cirugía no se ha considerado como una variable, a pesar de ser una parte fundamental del tratamiento de los pacientes.

Nuestro objetivo fue determinar la diferencia de supervivencia global (SG) a 5 años entre los pacientes con cáncer de recto con nCRT y TD en comparación con aquellos sin TD. La hipótesis era que los pacientes con DT habían disminuido la SG a 5 años en comparación con los pacientes sin DT. En nuestro análisis se consideraron importantes variables relacionadas con la calidad de la cirugía, como el número de ganglios linfáticos, la calidad de la escisión mesorrectal y una evaluación patológica sistematizada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un diseño transversal retrospectivo para identificar la asociación de DT con disminución de la supervivencia.

Población.

Los pacientes en estadio II-III con adenocarcinoma de recto que recibieron quimiorradioterapia neoadyuvante y resección quirúrgica de 2010 a 2018 fueron incluidos de los archivos de patología de nuestras instituciones. Los pacientes excluidos fueron aquellos con menos de un mes de seguimiento, tumores sincrónicos extra-intestinales, pacientes con respuesta tumoral completa y pacientes con síndromes genéticos conocidos asociados a cáncer, obteniendo una población de 223 pacientes. La decisión de N-CRT se basó en datos clínicos y de imagen analizados en una reunión multidisciplinaria. Los cortes histológicos fueron revisados por un patólogo con experiencia en tracto gastrointestinal, cegado a los datos clínicos para identificar la presencia o ausencia de depósitos tumorales siguiendo la definición de Tumor Node Metastasis (TNM) / American Joint Committee on Cancer (AJCC) en su octava edición.

Variables.

Las variables clínico-patológicas registradas se obtuvieron de registros electrónicos e informes de patología (fecha de la cirugía, fecha y causa de muerte, tiempo de seguimiento en meses, grado histológico, invasión venosa, invasión linfovascular, profundidad de la invasión, número de ganglios recuperados, número de metástasis ganglionares, márgenes quirúrgicos y tratamiento adyuvante). La evaluación mesorrectal y el procesamiento de la muestra está bien estandarizado en nuestro centro y sigue las pautas de Quirke⁷. Para el análisis se crearon dos grupos, según la presencia o ausencia de DT.

Análisis estadístico.

El resultado principal de este estudio fue la supervivencia general (SG) a 5 años. Todas las variables numéricas se analizaron con la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Los datos se representaron como recuento y porcentaje para las variables categóricas y media con desviación estándar (DE) para las

variables numéricas con distribución normal, mientras que las medianas y el rango intercuartílico (IQR) se utilizaron para los datos numéricos no normales. Además, se utilizaron pruebas ANOVA o Mann-Whitney-U para variables numéricas y prueba de χ^2 para variables categóricas. El análisis univariado se realizó con curvas de Kaplan-Meier y pruebas de log-rank. El análisis multivariado se logró con el modelo de riesgo proporcional de Cox para determinar el efecto independiente de los DT sobre la SG ajustado por aquellas variables con $p < 0.05$ en el análisis univariante. Para todos los cálculos, se estableció una significancia estadística con un valor de $p < 0.05$, y se utilizó SPSS 24.0 (SPSS, Armonk, Nueva York, EE. UU.).

RESULTADOS

Datos poblacionales y patológicos

De 223 pacientes, 131 (58,7%) eran hombres con una edad media de 59,8,6 (+13,06) años que van de 23 a 88 años. La mayoría de los tumores se encontraban en estadio clínico posoperatorio II (115 pacientes, 51,6%) y 108 en estadio III. El tamaño medio del tumor fue de 5,2 + 2,9 cm, con un rango de 3 a 11 cm; con infiltración tumoral hasta mesorrecto en 112 (50,2) casos, estructuras adyacentes en 30 (13,4%) casos, propia muscular en 71 (31,8%) casos y mucosa / submucosa en 10 (4,4%) casos. Excluyendo el estadio pN1c, de 154 casos, 71 (46,1%) presentaron metástasis en los ganglios linfáticos. Ciento cincuenta y nueve casos (71,3%) fueron adenocarcinomas de bajo grado (G1 y G2) y 51 (22,8%) fueron de alto grado; mientras que 46 (20,6%) casos presentaron invasión linfovascular, 50 (22,4%) invasión perineural, 31 (13,9%) tuvieron margen quirúrgico positivo (todos fueron resecciones R1). La mediana del número de ganglios linfáticos resecados fue de 13 ganglios linfáticos (rango intercuartílico 9-17).

Datos de seguimiento y resultados

La mediana del tiempo de seguimiento fue de 41 meses (IQR 25-61). En este lapso, 151 (67,7%) casos recibieron terapia adyuvante y 47 (21,07%) casos

fallecieron. La supervivencia global calculada a 5 años fue del 70%.

Análisis según la presencia de depósitos tumorales

De 223 casos, 42 (18,8%) de ellos presentaron DT. Todas las variables analizadas y las comparaciones entre ambos grupos se muestran en la tabla 1, destacando que se encontraron DT en todos los estadios T patológicos diferentes a pT1, en pacientes con metástasis ganglionar, estadio ganglionar pN2, invasión linfovascular e invasión perineural.

Análisis de supervivencia

El análisis univariado para la supervivencia reveló que los factores asociados con la disminución de la SG a 5 años fueron el grado histológico (78,5 meses para los tumores de bajo grado frente a 61 meses para los tumores de alto grado, $p = 0,042$), la invasión perineural (48,9 meses cuando está presente frente a 78,5 meses) en ausencia, $p = 0,001$) y calidad mesorrectal (77,9 meses para resección adecuada vs 55,1 meses para aquellos incompletos, $p = 0,067$). (Tabla 2).

Mientras que en el análisis multivariado, la invasión perineural (Hazard Ratio = 2.335, 95% -Intervalo de confianza = 1.198-4.552) permaneció como un factor que influyó de forma independiente en la supervivencia (Tabla 3).

Tabla 1. Características basales de 223 pacientes con cáncer de recto tratados con quimioradioterapia preoperatoria y cirugía desde 2000-2018 según la presencia o ausencia de depósitos tumorales.

Variable	TD (-) n=181	TD (+) n=42	Valor de P*
Edad—Media	60 (53-69)	63 (53-73)	.192
Sexo—n (%)			
Femenino	76 (42)	16 (38.1)	.644
Masculino	105 (58)	26 (61.9)	
pT—n (%)			
pT0-1	10 (5.5)	0	.276
pT2	60 (33.1)	11 (26.2)	
pT3	90 (49.7)	22 (52.4)	
pT4	21 (11.6)	9 (21.4)	
No. de ganglios linfáticos resecados —media	12 (9–16)	13 (11-17)	.214
No.de ganglios linfáticos con metastasis —media	0 (0-1)	2 (0-4)	<.001
pN			
pN0	110 (60.8)	5 (11.9)	<.001
pN1a-b	49 (27.1)	16 (38.1)	
pN1c	1 (0.6)	8 (19)	
pN2	21 (11.6)	13 (31)	
Estadio clínico—n (%)			
Estadio II	110 (60.8)	5 (11.9)	<.001
Estadio III	71 (39.2)	37 (88.1)	
Grado histológico —n (%)			
Bajo grado	131 (72.4)	28 (66.7)	.609
Alto grado	39 (21.5)	12 (28.6)	
No determinado	11 (6.1)	2 (4.8)	
Invasión linfocelular —n (%)			
No	151 (83.4)	26 (61.9)	.002
Si	30 (16.6)	16 (38.1)	
Invasión venosa —n (%)			
No	161 (89)	28 (66.7)	<.001
Si	20 (11)	14 (33.3)	
Invasión perineural —n (%)			
No	151 (83.4)	22 (52.4)	<.001
Si	30 (16.6)	20 (47.6)	
Resección			
R0	158 (87.3)	34 (81)	.285
R1-2	23 (12.7)	8 (19)	
Calidad del mesorecto —n (%)			
Adecuado	148 (81.8)	34 (81)	.902
Inadecuado	33 (18.2)	8 (19)	
Adjuvancia			
No	58 (32)	14 (33.3)	.872
Si	123 (68)	28 (66.7)	
Seguimiento (months)—Media	42 (26-61)	40 (25-57)	.574
Descenlace			

Vivo	146 (80.7)	30 (71.4)	.186
Muerto	35 (19.3)	12 (28.6)	

Los valores de p se basan en la prueba de chi-cuadrado para variables categóricas y la prueba de U-Mann-Whitney para variables numéricas (excepto la edad, donde se realizó la prueba T de Student).

Tabla 2 Análisis univariado de las características asociadas a la supervivencia de 223 pacientes con cáncer de recto tratados con quimioradioterapia y cirugía preoperatorias 2000-2018.

Variable	Supervivencia global a 5 años (%)	Valor de p*
Sexo		
Femenino	73	.674
Masculino	74.5	
pT		
pT0-pT2	78.3	.539
pT3-pT4	70.5	
pN		
pN0	74.7	.103
pN1a-b	79.4	
pN1c	30	
pN2	74.7	
Estadio clínico—n (%)		
Stage II	74.7	.809
Stage III	72.5	
Grado histológico—n (%)		
Bajo grado	78.5	.042
Alto grado	61	
Invasión linfovascular—n (%)		
No	77.6	.044
Si	58.3	
Invasión venosa—n (%)		
No	72.7	.527
Si	81	
Invasión linfovascular—n (%)		
No	78.7	.001
Yes	48.9	
Resección		
R0	76.1	.012
R1-2	53.8	
Calidad del mesorrecto —n (%)		
Adecuado	77.9	.067
Inadecuado	55.1	
Adjuvancia		
No	74	.470
Si	73.8	

Ryan		
R1	77.2	.536
R2	75.3	
R3	63.9	
Depositos tumorales		
No	75.1	.183
Si	67.5	
* Los valores de p se basan en una prueba de rango logarítmico		

Tabla 3. Análisis multivariado de factores asociados a la supervivencia en pacientes con carcinoma de recto con quimiorradioterapia y cirugía preoperatorias.

Variable	Prueba de Chi cuadrada	HR	IC 95%	Valor de p*
Invasión perinerual (si vs. no)	6.197	2.335	1.198-4.552	.013
Márgenes quirúrgicos (positivo vs negativo)	3.200	2.010	.935-4.319	.074
Grado histológico (Alto Grado vs. bajo Grado)	1.200	1.075	.944-1.224	.273
Invasión vascular (si vs. no)	0.659	1.323	0.637-2.602	.417

DISCUSIÓN

En el presente estudio, 223 pacientes con cáncer de recto con quimiorradioterapia neoadyuvante y cirugía, los DT no tuvieron impacto en el pronóstico. Los factores asociados de forma independiente con la disminución de la supervivencia fueron la escisión mesorrectal inadecuada y la invasión perineural.

Los TD han sido reconocidos desde principios del siglo XX.⁸ y en la última década de ese siglo, se incluyeron en los sistemas de estadificación aplicados universalmente. Sin embargo, la evidencia detrás de esta inclusión ha sido pobre. Los DT surgieron a través de una serie de mecanismos invasivos con importancia pronóstica, es decir, diseminación vascular, linfática y neural. Si estos se reconocen adecuadamente mediante un análisis patológico especializado, entonces, ¿cuál es su relevancia pronóstica? ¿El valor de encontrar DT solo es importante con patología deficiente, donde no se han identificado los factores anteriores?

Además, la incidencia de DT es variable, dependiendo de las definiciones y criterios de selección aplicados por el autor, oscilando entre el 5 y el 41,8%⁹. La variación se refleja en los diferentes nombres que se dan: nódulos tumorales, depósitos tumorales, focos extraganglionares, focos neoplásicos, focos metastásicos no modales, depósitos de cáncer extraganglionares, infiltración de cáncer con omisión extra intestinal, microfocos mesorrectales, entre otros.²

En nuestro estudio, el 16% de los pacientes presentaron DT según los criterios de la 8ª edición del AJCC.

Hoy en día, en el cáncer de recto, la mayoría de los pacientes son elegidos para quimiorradioterapia de ciclo corto o de ciclo largo, y se debe tener especial cuidado con una muestra de cáncer de recto después del tratamiento

neoadyuvante tanto para los cirujanos (realizando una cirugía de buena calidad) como para el patólogo (evaluando adecuadamente el espécimen). Como han revelado estudios previos, en los casos de regresión tumoral la presencia de DT es un indicio de mejor pronóstico más que de ausencia de respuesta, invalidando el uso de este factor en estos pacientes. Sin embargo, esta afirmación estaba lejos de ser descrita, entonces se necesitaba un estudio diseñado para responder a esta pregunta, utilizando la definición moderna de depósitos tumorales y adaptándola para su uso en muestras rectales con tratamiento preoperatorio.

Nuestro estudio no encontró influencia de los DT en la supervivencia como en otros estudios de cáncer de recto, porque esas series recibieron quimiorradioterapia preoperatoria o solo radioterapia. En estudios similares de Zhang et al.⁶ no se informó la calidad de la cirugía, por lo que se desconoce si la disminución de la supervivencia se debió a las DT o a la mala calidad de la cirugía. Asimismo, se desconoce si las piezas fueron evaluadas correctamente por patólogos. Otra explicación debería ser que los DT en pacientes con cáncer de recto con n-CRT, podrían representar una extensión de los ganglios linfáticos extracapsulares o incluso restos discontinuos de tumor residual postratamiento. Una población pequeña con depósitos tumorales podría ser una limitación en el presente estudio, pero informes anteriores han demostrado lo mismo. Por otro lado, en el análisis se consideró la calidad de la cirugía (un tema muy importante en el cáncer de recto), y esto podría ser una fortaleza.

CONCLUSIONES:

En conclusión, aún existen dudas sobre la importancia de los DT en pacientes con cáncer de recto sometidos a n-CRT. Presentamos el primer estudio que aborda este tema, incluyendo una población homogénea y considerando la calidad de la cirugía como variable independiente. Encontramos que la calidad del mesorrecto y la invasión perineural afectan directamente la supervivencia global. Otras variables, como DT, margen positivo, profundidad de invasión, permeación vascular y enfermedad ganglionar, no fueron variables independientes que influyeran en la supervivencia global de estos pacientes. Las variables que influyen en la supervivencia global dependen directamente de la técnica quirúrgica, la calidad de la cirugía y la evaluación del patólogo. Se necesitan más estudios para confirmar nuestros hallazgos y comprender verdaderamente el significado de los DT en pacientes con cáncer de recto con terapia neoadyuvante.

REFERENCIAS:

1. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., (editors). AJCC cancer staging manual. 8th ed. New York: Springer; 2017.
2. Nagtegaal ID, Quirke P. Colorectal tumour deposits in the mesorectum and pericolon; a critical review. *Histopathology* 2007; 51(2):141e9.
3. Lord AC, D'Souza N, Pucher PH, Moran BJ, Abulafi AM, Wotherspoon A, Rasheed S, Brown G. Significance of extranodal tumour deposits in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017; 82 (x), 92-102.
4. Gopal P, Lu P, Ayers GD, Herline AJ, Washington MK. Tumor deposits in rectal adenocarcinoma after neoadjuvant chemoradiation are associated with poor prognosis. *Mod Pathol*. 2014;27(9):1281–1287.
5. Wei XL, Qiu MZ, Zhou YX, et al. The clinicopathologic relevance and prognostic value of tumor deposits and the applicability of N1c category in rectal cancer with preoperative radiotherapy. *Oncotarget*. 2016;7(46):75094-75103.
6. Zhang LN, Xiao WW, Xi SY, et al. Tumor deposits: markers of poor prognosis in patients with locally advanced rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy. *Oncotarget*. 2016;7(5):6335-6344.
7. Lino-Silva LS, García-Gómez MA, Aguilar-Romero JM, et al. Mesorectal pathologic assessment in two grades predicts accurately recurrence, positive circumferential margin, and correlates with survival. *J Surg Oncol*. 2015;112(8):900-906.
8. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol* 1932;35:323-32.

9. Peparini N. Beyond T, N and M: The impact of tumor deposits on the staging and treatment of colorectal and gastric carcinoma. *Surg Oncol.* 2018;27(2):129-137.