

112402
6

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO Y ESPECIALIZACION
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA DEL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

EL SIGNIFICADO PRONÓSTICO DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS
OBTENIDOS EN LOS ESPECIMENES DE ADENOCARCINOMA RECTAL
DESPUÉS DE QUIMIO-RADIOTERAPIA PREOPERATORIA.

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER LA SUB ESPECIALIDAD EN:
ONCOLÓGICA QUIRÚRGICA
P R E S E N T A :
DR. HECTOR MARTINEZ GOMEZ

ASESOR DE TESIS: DR. PEDRO LUNA PEREZ



IMSS

MÉXICO, D.F.

2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

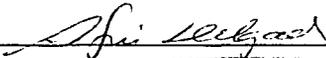
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

DR SERAFIN DELGADO GALLARDO

Jefe de Enseñanza e Investigación.



DR PEDRO LUNA PEREZ

Asesor de Tesis, Titular del Curso de Oncología Quirúrgica y Jefe de
División de Cirugía



DR HECTOR MARTINEZ GOMEZ

Residente de cuarto año de Oncología Quirúrgica



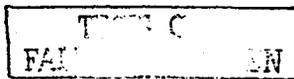
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN


HOSPITAL NACIONAL
DE ONCOLOGIA
ENSEÑANZA E INVESTIGACION

A SONIA MI ESPOSA, A MIS HIJOS DIANA, HECTOR Y MAXIMILIANO.

A MI MADRE, MI PADRE QUE EN PAZ DESCANSE Y A MIS HERMANOS.....

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

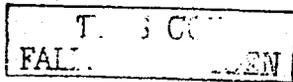


RESUMEN

INTRODUCCION: El examen histológico del espécimen de linfadenectomía regional debe incluir generalmente 12 o más ganglios linfáticos. Sin embargo, en productos de linfadenectomías de pacientes que recibieron quimiorradiación preoperatoria este número aún no ha sido establecido.

METODOS: De enero de 1990 a diciembre de 2000, se incluyeron 210 pacientes con adenocarcinoma rectal localizados entre 0 a 10 cm del margen anal con invasión a la grasa perirrectal, extensión a órganos pélvicos vecinos o fijo a la pelvis, diagnosticadas por tomografía computada (TC) y/o ultrasonido rectal. Todos los pacientes recibieron 45 Gys + infusión en bolos de 5-FU (450 mg/m²/ los días 1-5 y 28-33 de la radioterapia). 4-8 semanas después se realizó el procedimiento quirúrgico. Los especímenes fueron marcados y cortados. Los ganglios linfáticos fueron obtenidos por técnica de aclaramiento o disección manual. La supervivencia a 5 años se calculó mediante el Método de Kaplan-Meier y la comparación de los grupos se realizó mediante la prueba de log-rank. Se realizó un análisis multivariado con el método de regresión de Cox para hallar los factores que afectan el control local y la supervivencia.

RESULTADOS: Fueron 126 hombres y 84 mujeres, la edad media fue de 55.2 años. En 112 pacientes se realizó resección anterior baja, resección abdominoperineal en 85, y exenteración pélvica en 13. Se obtuvieron 2,554 ganglios linfáticos, de los cuales 252 tuvieron metástasis. El grupo fue dividido en pacientes con 1 a 10 ganglios obtenidos ($n=119$) y pacientes con ≥ 11 ganglios ($n=91$). La media de seguimiento fue de 49 meses. La recurrencia local fue como sigue: 15% en pacientes con especímenes que contenían 1-10 ganglios y de 7.4% en el grupo de especímenes con ≥ 11 ganglios ($p=0.01$). La



sobrevida a 5 años en el grupo de 1-10 ganglios linfáticos fue de 48%, sin embargo, para el grupo de ≥ 11 ganglios fue de 69% ($p=0.02$).

CONCLUSIONES: La obtención de por lo menos 11 ganglios linfáticos en la pieza quirúrgica es una poderosa herramienta para etapificar adecuadamente a pacientes con adenocarcinoma rectal tratados con quimio-radioterapia preoperatoria y cirugía.

PALABRAS CLAVES: Cáncer rectal, quimiorradiación neoadyuvante, respuesta completa, ganglios linfáticos metastásicos, excisión total del mesorrecto.

ABSTRACT

INTRODUCTION. Histologic examination of a regional lymphadenectomy specimen ordinarily should include 12 or more lymph nodes. However, in specimens from patients that received preoperative chemoradiotherapy this number has not yet been established.

METHODS. From January 1990 to December 2000, 210 patients with rectal adenocarcinoma located between 0 and 10 cm from anal verge with invasion into perirectal fat, tethered or fixed to the pelvis, diagnosed by computed tomography (CT) scan and/or rectal ultrasound were included. All patients received 45 Gy + bolus infusion of 5-FU (450 mg/m²/days 1-5, 28-33 of RT) 4-8 weeks after surgery was performed. Specimens were mapped and sliced. Lymph nodes were studied under clearing or manual techniques. Five-year survival was calculated by Kaplan-Meier method and comparison of groups with log-rank test. Multivariate Cox regression analysis was performed to find risk factors affecting local control and survival.

RESULTS. There were 126 males and 84 females. Mean age was 55.2 years. Low anterior resection was performed in 112 patients, abdominoperineal resection in 85, and pelvic exenteration in 13. Total retrieved lymph nodes were 2,554, of which 252 contained metastasis. The group was divided in patients with 1-10 retrieved lymph nodes ($n = 119$) and patients with ≥ 11 retrieved lymph nodes ($n = 91$). Median follow-up was 49 months. Local recurrence was as follows: 15% in patients with specimens containing 1-10 lymph nodes, conversely 7.4% in those with ≥ 11 ($p = 0.01$). Five-year survival of patients with 1 - 10 lymph nodes was 48%, whereas for those with ≥ 11 lymph nodes it was 69% ($p = 0.02$).

CONCLUSIONS. Retrieval of at least 11 lymph nodes in the surgical specimen is a powerful tool to stage properly patients with rectal adenocarcinoma treated with preoperative chemoradiotherapy and surgery.

KEY WORDS: Rectal cancer, Neo-adjuvant chemoradiotherapy, Complete response, Lymph node metastasis, Total mesorectal excision.

INTRODUCCION

El factor pronóstico más importante para la sobrevida y la recurrencia local en el adenocarcinoma rectal es el estadio del tumor (1). De principal importancia es la calidad de la técnica quirúrgica junto con un meticuloso estudio histológico de la pieza quirúrgica para obtener una información adecuada concierne a la penetración del tumor a través de la pared rectal y el número y localización de los ganglios linfáticos. La excisión total del mesorrecto (2) y el uso de técnicas de aclaramiento o manuales para identificar apropiadamente los ganglios linfáticos (3-5) hace posible llevar a cabo estos propósitos. La Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) estableció que el examen histológico de la linfadenectomía regional en piezas quirúrgicas que no han recibido radioterapia preoperatoria requiere de 12 o más ganglios linfáticos (6).

El principal propósito de este estudio fue hallar el significado pronóstico del número de ganglios linfáticos obtenidos en piezas quirúrgicas de adenocarcinoma rectal tratados con quimiorradioterapia preoperatoria y posteriormente resección quirúrgica con excisión total del mesorrecto.

MATERIAL Y METODOS

Doscientos diez pacientes con histología probada de adenocarcinoma rectal fueron tratados entre enero de 1990 y diciembre de 1999 en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). La localización del tumor fue entre 0 a 10 cm del margen anal con invasión a la grasa perirrectal, o fijo a órganos pélvicos vecinos o a la pared pélvica. La distancia entre el margen anal y el límite distal del tumor fue determinada mediante proctoscopia rígida con los pacientes colocados en posición de navaja.

La evaluación pretratamiento incluyó historia clínica, exploración física, biometría hemática completa, química sanguínea, determinación de niveles de antígeno carcinoembrionario, telerradiografía de tórax, tomografía computada (TC) de abdomen, pelvis y perineo y ultrasonido endorrectal. Se realizó colonoscopia en todos los pacientes excepto en aquellos con estenosis rectal ocasionadas por el tumor.

Los criterios de inclusión para este estudio fueron los siguientes: penetración del tumor a través de la muscularis propia y grasa perirrectal o ganglios linfáticos metastáticos, tumores adheridos a órganos pélvicos vecinos o fijos a la pared pélvica, edad <75 años, ECOG de 0-2, cifra de leucocitos en sangre por lo menos de $4,000/\text{mm}^3$, pruebas de función hepática y renal normales, y resecciones curativas (R0). Los criterios de exclusión fueron: enfermedad metastásica a distancia hallada durante la cirugía, reporte de patología sin ganglios linfáticos en la pieza, pacientes con menos de 12 meses de seguimiento (excepto los que fallecieron por la enfermedad), y pacientes que perdieron el seguimiento.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO

La radioterapia se administró con un acelerador lineal a 8-Mev utilizando la técnica de dos o tres campos, los pacientes fueron colocados en posición prona con vejiga llena. El límite superior del campo fue ubicado en un punto medio del cuerpo vertebral de L5. Los límites laterales fueron ubicados 1 cm fuera de la pelvis ósea y el límite inferior se ubicó en el margen anal. Se administró una dosis de 45 Gys a 1.8 Gy/día durante 5 días consecutivos por semana. Se administró 5-Fluorouracilo a una dosis de 450 mg/m² en bolo durante 1 hora previa a la administración de la radioterapia en los días 1-5 y 28-32.

Cuatro semanas después de haber concluido la quimiorradioterapia se realizó un procedimiento de re-etapificación que incluyó lo siguiente: Exploración física, TC de abdomen, pelvis y perineo, telerradiografía de tórax, biometría hemática completa, perfil bioquímico, y rectosigmoidoscopia o colonoscopia.

Se realizó resección abdominoperineal en pacientes con tumores confinados en recto y localizados entre 0 a 5-6 cm del margen anal; resección anterior baja en pacientes con tumores confinados en la pared rectal localizados entre 6 a 10 cm del margen anal. La resección anterior ultrabaja con excisión mesorrectal completa y anastomosis coloanal se realizó en pacientes seleccionados con tumores localizados entre 3 a 5 cm del margen anal y con respuesta clínica al tratamiento de inducción. Se realizó resección de pared posterior de la vagina en aquellas pacientes con tumor que infiltraba la vagina. La exenteración pélvica posterior o total se realizó cuando un tumor grande estaba adherido a útero, vejiga, próstata o vesicales seminales.

Las piezas quirúrgicas fueron marcadas y cortadas. Los ganglios linfáticos fueron obtenidos mediante técnica de aclaramiento o manual (4,5), los ganglios fueron seccionados a intervalos de 2-3 mm e incluidos en parafina, los bloques de tejidos fijados

en formaldehído fueron cortados a 4 μm de espesor, teñidos con hematoxilina y eosina, y estatificados utilizando la clasificación TNM de la American Joint committee on Cancer (AJCC) (7).

Durante el primer año posterior a la cirugía todos los pacientes se examinaron cada 2 meses, durante el segundo año cada 3 meses, a intervalo de 4 meses durante el tercer año, y posteriormente cada año. En el seguimiento la evaluación incluyó exploración física, pruebas de función hepática, determinación de antígeno carcinoembrionario (ACE), tele de tórax, ultrasonido hepático, y colonoscopia anual. Se realizó TC de abdomen y pelvis si se reportaban anomalías en las pruebas de función hepática. Para propósitos de este estudio el último seguimiento se llevo a cabo hasta junio de 2001 o el fallecimiento del paciente, lo que ocurriera primero.

La recurrencia local se definió como la originada en el área quirúrgica abdominal, pared pélvica, y/o ganglios linfáticos regionales y probada por biopsia o corroborada mediante TC. Todas las otras recurrencias fueron definidas como a distancia.

La sobrevida específica de cáncer se calculó con el método de Kaplan Meier. Las diferencias en la sobrevida media se analizaron mediante la prueba de log-rank. Se realizó análisis de regresión logística para hallar las variables relacionadas con la recurrencia local y análisis multivariado mediante regresión de Cox para el riesgo relativo de muerte relacionada al cáncer. El nivel con significancia fue con $p < 0.05$ en todas las pruebas estadísticas.

RESULTADOS

Fueron 126 hombres y 84 mujeres, con promedio de edad de 55.2 ± 13.9 años. La localización del tumor fue como sigue: 0-5 cm del margen anal ($n = 108$) y entre 5.1 a 10 cm ($n = 102$). La diferenciación histológica fue bien ($n = 64$), moderada ($n = 136$), y probablemente diferenciado ($n = 10$). Los procedimientos quirúrgicos realizados fueron resección anterior baja ($n = 112$), resección abdominoperineal ($n = 85$), y exenteración pélvica ($n = 13$). Las piezas quirúrgicas fueron estudiadas por técnica de aclaramiento modificada ($n = 174$) y técnica manual ($n = 136$). El número total de de ganglios linfáticos obtenidos en las 210 piezas quirúrgicas fue de 2,554 (promedio de 12.1/pieza quirúrgica, rango de 1-59); se obtuvieron en promedio 22 ganglios linfáticos con el uso de la técnica de aclaramiento, mientras que con la técnica manual se obtuvieron en promedio 8 ganglios ($p = 0.001$), 252 (9.8%) ganglios tuvieron metástasis. La distribución de los ganglios linfáticos obtenidos está representada en la Figura 1. Los ganglios linfáticos metastáticos se observaron en 72 de las 210 piezas quirúrgicas (34.2%). El número de ganglios linfáticos metastáticos por pieza quirúrgica se presenta en la Figura 2.

Los estadios patológicos postoperatorios se presentan en la Tabla 1. Los pacientes fueron agrupados de acuerdo al número de ganglios linfáticos obtenidos por pieza quirúrgica: aquellos con 1-10 ganglios linfáticos ($n = 119$) y los que presentaron ≥ 11 ganglios ($n = 91$). La media de seguimiento fue de 46 meses. Se observó recurrencia local en 25 pacientes (11.8%) en un promedio de 17 meses (rango 7-53 meses). La supervida total a 5 años específica por cáncer fue de 57.4%. La supervida a 5 años específica por cáncer en el primer grupo fue de 48% y en el segundo grupo de 69.6% ($p = 0.02$), como se presenta en la Figura 3. Las recurrencias locales de acuerdo al estadio patológico del tumor se presentan en la Tabla 2. Pacientes con pT0-2, N0, M0 tuvieron 1% de recurrencia local, sin

embargo, la recurrencia local para pacientes con estadio pT3-4,N0,M0, y pT2-4,N+,M0 fue de 12.2 y 19.7%, respectivamente ($p=0.001$). La recurrencia local de acuerdo a los ganglios linfáticos obtenidos por espécimen fue como sigue: 18/119 (15.1%) en los que tuvieron 1-10 ganglios linfáticos y 7/91 (7.4%) en aquellos que tuvieron ≥ 11 ganglios linfáticos ($p=0.01$).

La distribución de los ganglios metastásicos de acuerdo a los ganglios obtenidos en las piezas fue como sigue: en el grupo de 1-10 ganglios 39/119 (32.8%) y en el grupo de ≥ 11 ganglios fue 33/91 (36.3%) ($p=0.35$). El número de especímenes con N+ (ganglios linfáticos metastásicos) de acuerdo al número de ganglios obtenidos y la clasificación de la AJCC fue como sigue: N1-2 en el grupo de 1-10 ganglios fue de 22 y 17, respectivamente. En el grupo de ≥ 11 ganglios fue de 20 y 13, respectivamente ($p=0.45$). La sobrevivida a 5 años en el grupo de 1-10 ganglios linfáticos y en el grupo de ≥ 11 ganglios con N+ (1-2) fue como sigue: N1 (28 y 69%, respectivamente) ($p=0.04$), mientras con N2 fue (0 y 19%, respectivamente) ($p=0.74$) (Figura 4). Los factores de riesgo para recurrencia local se presentan en la Tabla 3, y el riesgo relativo de muerte relacionado al cáncer se presenta en la tabla 4.

DISCUSION

El factor pronóstico más importante determinante para la sobrevida después de una resección curativa para cáncer rectal es el estadio del tumor. En general la presencia o no de ganglios linfáticos metastásicos encontrados en la pieza quirúrgica es un factor con una fuerte influencia en la sobrevida. Los pacientes con ganglios linfáticos metastásicos tienen significativamente un peor pronóstico que aquellos con el tumor confinado a la pared rectal. Es bien reconocido que el número de ganglios linfáticos es un indicador pronóstico (8). Una evidencia fuerte soporta el hecho que en el cáncer rectal quirúrgicamente tratado la penetración del tumor hasta la grasa perirrectal y la presencia de ganglios metastásicos son los factores más importantes para determinar un tratamiento adyuvante (9,10). En pacientes con tratamiento preoperatorio la respuesta evaluada en la pieza quirúrgica se ha identificado como un factor pronóstico independiente (11). Desafortunadamente no existe un consenso para la administración de quimioterapia postoperatoria. La AJCC y la UICC distinguen entre pacientes con 1-3 ganglios metastásicos y aquellos con 4 o más ganglios metastásicos (6,7). Los ganglios linfáticos metastásicos no detectados pueden contribuir a la falta de tratamiento multidisciplinario en pacientes con alto riesgo de recurrencia. Para resolver esta situación, un grupo de investigadores ha buscado determinar el número de ganglios linfáticos que deben ser obtenidos y que reflejen el status exacto de la enfermedad regional (12,13).

El número de ganglios linfáticos evaluados patológicamente es el resultado de una combinación de la calidad de la técnica quirúrgica y el estudio histológico metuculoso de la pieza quirúrgica en forma sistemática para obtener una información adecuada del estadio del tumor. La excisión total del mesorrecto (2) y el uso de técnicas de aclaramiento o

manuales para la identificación de los ganglios linfáticos (3-5) pueden hacer posible llevar a cabo este propósito.

Kotanagi y colaboradores (14) reportaron un promedio de 23 ganglios obtenidos por pieza quirúrgica en pacientes con cáncer rectal sin tratamiento neoadyuvante realizando una disección manual intensiva. Andreola y col. (4) confirmaron las observaciones previas y reportaron un promedio de 36 ganglios linfáticos por espécimen utilizando la disección manual. Scoot y Grace (15) reportaron que por lo menos deben ser recolectados 13 ganglios linfáticos; cuando esto no fuera posible, los autores sugirieron el uso de la técnica de aclaramiento de la grasa para obtener el mínimo de 13 ganglios linfáticos. Herrera y Villarreal (16) reportaron que con una técnica similar a la anterior la obtención de un promedio de 34 ganglios por pieza quirúrgica en 27 especímenes de adenocarcinoma rectal. Nuestro grupo (5) utilizando una técnica de aclaramiento modificada obtuvo un promedio de 30.9 ganglios linfáticos.

Wong y col. (17) sugirieron que por lo menos 14 ganglios linfáticos deben ser estudiados después de una resección de carcinoma colorrectal T2 o T3. Tepper y col. (18) confirmaron esta observación en una serie de 1,664 pacientes con cáncer rectal con estadio T3, T4, o ganglios positivos. Goldstein y col. (13) recomendaron que por lo menos deben ser obtenidos 17 ganglios por espécimen de carcinoma colorrectal. Wichmann y col. (19) demostraron que la administración de quimiorradioterapia preoperatoria influyó en la obtención de ganglios linfáticos después de una resección del cáncer rectal. Estos autores reportaron un promedio de 19 ganglios por espécimen en pacientes tratados con cirugía sola y un promedio de 13 ganglios en pacientes tratados con quimiorradioterapia preoperatoria. Cawthorn y col. (20) reportaron una serie de 272 pacientes en un estudio al azar con radioterapia preoperatoria en nueve centros hospitalarios en el Reino Unido, sus

resultados demostraron que el uso de la técnica de aclaramiento o evaluación meticulosa del espécimen quirúrgico identifico no solamente un gran número de ganglios linfáticos (promedio de 23 y 13, respectivamente), también identificó una gran cantidad de ganglios que contenían metástasis que en centros que no utilizaron estas técnicas (promedio de 10.5) ($p = 0.001$). Este reporte es consistente con los resultados del presente estudio en el cual fue obtenido un promedio de 22 ganglios empleando la técnica de aclaramiento o disección intensiva, sin embargo, empleando la técnica manual se obtuvieron 8 ganglios en promedio por espécimen ($p = 0.001$).

Algunos autores han reportado métodos alternativos para mejorar la etapificación de los ganglios contenidos en el espécimen quirúrgico, como cortes seriados teñidos con hematoxilina y eosina, con inmunohistoquímica, o la técnica de reacción en cadena de la transcriptasa-polimerasa reversa. Sin embargo, el significado biológico de estas técnicas aún es controvertido (21-23), probablemente debido a la diversidad en las definiciones de enfermedad micrometastásica, la naturaleza retrospectiva de esta series, y el hecho de que muchas series basan sus estudios en pacientes con estadio II en un intento de sobreestimar.

En cáncer de colon, el mapeo transoperatorio con tinción directa identifica el ganglio centinela el cual tiene una alta probabilidad de contener metástasis, utilizando esta técnica se podría aumentar la posibilidad para detectar metástasis y predecir con más exactitud el estado ganglionar regional (24). Sin embargo, hasta la fecha son limitados los estudios prospectivos llevados a cabo en relación al papel pronóstico de la micrometástasis. Además, el manual de estadificación de la AJCC hace una clara distinción entre las micrometástasis y células de tumor aisladas. Los pacientes cuyos ganglios contienen células aisladas de tumor están clasificados como N0 y los pacientes con micrometástasis

ganglionar (0.2-2 mm) están clasificados como N1. A pesar del hecho de que estas recomendaciones no se aplican para especímenes postradiados, probablemente la identificación del ganglio centinela con técnica *ex-vivo* (25) y la realización selectiva de la tinción de inmunohistoquímica de estos ganglios, resulte en una mejor etapificación que la evaluación histológica de rutina de todos los ganglios linfáticos obtenidos. Para confirmar esta propuesta, Wong y col. (26) reportaron recientemente que el volumen de metástasis no es tan importante como el número total de ganglios linfáticos comprometidos.

Los resultados del presente estudio sugieren que el estadio final depende del número de ganglios linfáticos obtenidos y es un poderoso factor pronóstico para la recurrencia local y la sobrevida como se demostró en el análisis multivariado. Estos resultados son consistentes con nuestro reporte previo basado en 214 pacientes de los cuales 111 recibieron radioterapia preoperatoria. En análisis multivariado el factor pronóstico más importante para sobrevida específica de cáncer fue el número de ganglios linfáticos metastásicos (1-3 vs. ≥ 4) y el riesgo relativo fue de 2.8 (27).

En las clasificaciones de la AJCC y la UICC (6,7) concerniente a cáncer rectal no radiado, los ganglios linfáticos están clasificados de acuerdo al número de ellos con enfermedad metastásica. En pacientes con cáncer de colon la sobrevida media a 5 años con 1-3 ganglios linfáticos positivos (N 1) y con 4 o más ganglios linfáticos positivos (N 2) es de 66 y 37%, respectivamente (8). En nuestra serie, las diferencias significativas en la sobrevida a 5 años fueron halladas en el grupo N1 positivo de pacientes de acuerdo al número de ganglios linfáticos obtenidos por espécimen. En el grupo N1 con 1-10 ganglios linfáticos, fue de 28% mientras que en el grupo con ≥ 11 ganglios linfáticos fue de 69% ($p = 0.04$). Sin embargo, no se encontró ninguna diferencia estadística en pacientes con N2. Estos resultados corroboran que el número de ganglios linfáticos obtenidos por espécimen

quirúrgico ayuda a etapificar adecuadamente a los pacientes y soporta el hecho de que la exactitud en la identificación de los ganglios linfáticos es confiable y ofrece un beneficio potencial de la terapia adyuvante en pacientes que previamente recibieron quimiorradioterapia preoperatoria.

Otros investigadores también han validado que el número de ganglios linfáticos metastásicos es un factor pronóstico. Jass y col. (28), reportaron 379 pacientes con cáncer rectal tratados quirúrgicamente. La sobrevida a 5 años en pacientes con una puntuación de III (número de ganglios linfáticos metastásicos: 1-4 vs ≥ 4 , márgenes quirúrgicos positivos, infiltración linfocítica peritumoral y extensión local) fue de 56%, mientras que en pacientes con una puntuación de 4-5 fue de 27%. En este estudio el factor pronóstico más importante fue el número de ganglios linfáticos metastásicos. Bognel y col. (29) reportaron 339 pacientes tratados con cirugía; 161 recibieron radioterapia ya sea pre o postoperatoria o en combinación, la sobrevida libre de enfermedad a 5 años con 1-2 ganglios linfáticos metastásicos fue de 46%, y de 26% con ≥ 3 ganglios linfáticos metastásicos. Esta observación fue corroborada en análisis multivariado, donde el riesgo relativo para sobrevida libre de enfermedad en pacientes con ≥ 3 ganglios linfáticos fue de 2.8.

La quimio-radioterapia preoperatoria está asociado con una disminución de volumen y con una disminución de la etapa en pacientes con carcinoma rectal localmente avanzado, sin embargo, algunos investigadores han asociado la respuesta completa en el tumor primario y la presencia de ganglios linfáticos metastásicos como importantes factores pronósticos para recurrencia local y sobrevida. Onaitis y col. (30) reportaron 141 pacientes con un seguimiento medio de 27 meses y encontraron que solamente el variable independiente para recurrencia local y sobrevida fue la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos. Estos hallazgos son consistentes con los resultados obtenidos en nuestra serie en el cual

el indicador más importante para recurrencia local y sobrevida fue el estadio del tumor demostrado por el número de ganglios linfáticos metastásicos obtenidos en el espécimen quirúrgico post-radiado. Recientemente Goldstein (31) reportó que la probabilidad para identificar un único ganglio linfático metastático fue de 0.25 y 0.46 cuando se obtuvieron 12 o 18 ganglios linfáticos respectivamente. Cserni y col. (32) reportaron que no hay un valor límite en el número de ganglios examinados para realizar una adecuada etapificación, sugiriendo que para tener una etapificación adecuada se deben de obtener tantos ganglios linfáticos como sean posibles. En base a estos datos, no existe una evidencia fuerte de que la búsqueda exhaustiva de ganglios centinelas en el cáncer rectal tratados con quimiorradioterapia preoperatoria tenga un papel pronóstico, siendo suficiente una búsqueda intensiva de ganglios linfáticos en el espécimen quirúrgico para obtener una etapificación correcta.

De acuerdo a la UICC, deben ser estudiados un mínimo de 12 ganglios. En esta serie en los especímenes quirúrgicos que previamente recibieron radioterapia no es sustancialmente diferente que el número de ganglios obtenidos en especímenes no radiados.

En conclusión, la obtención de por lo menos 11 ganglios linfáticos en la pieza quirúrgica, es un poderoso instrumento para etapificar pacientes con adenocarcinoma rectal tratados con quimio-radioterapia y cirugía debido al hecho que una etapificación apropiada es el principal predictor de recurrencia local y sobrevida.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

1. Dukes CE. Cancer of the rectum. An analysis of 1,000 cases. J Pathol Bacteriol 1940;50:527-39.
2. MacFarlane JK, Ryall RDH, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. Lancet 1993;341:457-60.
3. Herrera L, Justiniano J, Castillo N, Petrelli NJ, Stulc JP, Mittelman A. Metastases in small lymph nodes from colon cancer. Arch Surg 1987;122:1253-6.
4. Andreola S, Leo E, Belli F, et al. Manual dissection of adenocarcinoma of the lower third of the rectum specimens for detection of lymph nodes smaller than 5 mm. Cancer 1996;77:607-12.
5. Sánchez W, Luna-Pérez P, Alvarado I, Alvarado I, Labastida S, Herrera L. Modified clearing technique to identify lymph node metastases in post-irradiated surgical specimens from rectal adenocarcinoma. Arch Med Res 1996;27:31-6.
6. Sobin LH, Wittekind Ch, editors. UICC TNM Classification of malignant tumors. 6th ed. New York, NY: Wiley-Liss & Sons, Inc., Publication. International Union Against Cancer. Colon and rectum 2002. p 72-76.
7. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, Murphy GP, O'Sullivan B Sobin LH, Yarbro JW. editors. AJCC cancer staging handbook. 5th ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott-Raven Publishers. American Joint Committee on Cancer. Colon and rectum 1998. p 81-88.
8. Cohen AM, Tremiteerra S, Candela F, Thaler HT, Sigurdson ER. Prognosis of node-positive colon cancer. Cancer 1991;67:1859-61.
9. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma. N Engl J Med 1991;324:709-15.

10. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluoruracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331:502-7.
11. Janjan NA, Abbruzzese J, Pazdur R, et al. Prognostic implications of response to preoperative infusional chemoradiation in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 1999;51:153-60.
12. Fielding LP, Aresnault PA, Chapuis PH, et al. Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International documentation system (IDS) and an International comprehensive anatomical terminology (ICAT). *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:325-44.
13. Goldstein NS, Sanford W, Coffey M, Layfield LJ. Lymph node recovery from colorectal resection specimens removed for adenocarcinoma. Trends over time and a recommendation for minimum number of lymph nodes to be recovered. *Am J Clin Pathol* 1996;106:209-16.
14. Kotanagi H, Fukuoka T, Shibata Y, et al. The size of regional lymph nodes does not correlate with the presence or absence of metastasis in lymph nodes in rectal cancer. *J Surg Oncol* 1993;54:252-4.
15. Scott KWM, Grace RH. Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after fat clearance. *Br J Surg* 1989;76:1165-7.
16. Herrera L, Villarreal JR. Incidence of metastases from rectal adenocarcinoma in small lymph nodes detected by a clearing technique. *Dis Colon Rectum* 1992;35:783-8.

17. Wong JH, Severino R, Honnebier MB, Tom P, Namiki TS. Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;17:2896-900.
18. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:157-163.
19. Wichmann MW, Müller C, Meyer G, et al. Effect of preoperative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer. *Arch Surg* 2002;137:206-210.
20. Cawthorn SJ, Gibbs NM, Marks CG. Clearance technique for the detection of lymph nodes in colorectal cancer. *Br J Surg* 1986;73:58-60.
21. Adell G, Boeryd B, Franlund B, Sjobahl R, Hakansson L. Occurrence and prognostic importance of micrometastases in regional lymph nodes in Dukes' B colorectal carcinoma: an immunohistochemical study. *Eur J Surg* 1996;162:637-42.
22. Liefers GJ, Clenton-Jensen AM, Van de Velde CJH, et al. Micrometastases and survival in stage II colorectal cancer. *New Engl J Med* 1998;339:223-8.
23. Tschmelitsch J, Klimstra DS, Cohen AM. Lymph node micrometastases do not relapse in stage II colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2000;7:601-8.
24. Bilchik AJ, Nora DT. Lymphatic mapping of nodal micrometastasis in colon cancer: putting the cart before the horse? *Ann Surg Oncol* 2002;9:529-31.
25. Fitzgerald TL, Khalifa MA, Law CHL, Smith AJ. Ex vivo sentinel lymph node biopsy in colorectal cancer: a feasibility study. *J Surg Oncol* 2002;80:27-32.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

26. Wong JH, Steinemann S, Paul T, Morita S, Tauchi-Nishi P. Volume of lymphatic metastases does not independently influence prognosis in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1506-11.
27. Luna-Pérez P, Trejo-Valdivia B, Labastida S, García-Alvarado S, Rodríguez DF, Delgado S. Prognostic factors in patients with locally advanced rectal adenocarcinoma treated preoperative radiotherapy and surgery. *World J Surg* 1999;23:1069-75.
28. Jass JR, Love SB, Northover JMA. A new prognostic classification of rectal cancer. *Lancet* 1987;i:1303-6.
29. Bognel C, Rekacewicz C, Mankarios H, Pignon JP, Elias D, Duvallard P, et al. Prognostic value of neural invasion in rectal carcinoma: a multivariate analysis of 339 patients with curative resection. *Eur J Cancer* 1995;31A:894-8.
30. Onaitis MW, Noone RB, Hartwig M, et al. Neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer: analysis of clinical outcomes from 13-year institutional experience. *Ann Surg* 2001;233:778-85.
31. Goldstein NS. Lymph node recoveries from 2427 pT3 colorectal resection specimens spanning 45 years: recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities. *Am J Surg Pathol* 2002;26:179-139.
32. Cserni G, Vinh-Hung V, Burzykowski T. Is there a minimum number of lymph nodes that should be histologically assessed for a reliable nodal staging of T3N0M0 colorectal carcinomas? *J Surg Oncol* 2002;81:63-9.

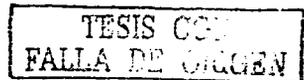


Tabla 1.
 Clasificación* del estadio patológico post-radiación.

Estadio	Número de pacientes (%)
0	
pT0,N0,M0	11 (5.2)
I	
pT1,N0,M0	12 (5.7)
pT2,N0,M0	34 (16.2)
II	
pT3,N0,M0	73 (34.8)
pT4,N0,M0	9 (4.3)
III	
pT0-2,N1,M0	10 (4.8)
pT3,N1-2,M0	56 (26.6)
pT4,N1-2,M0	5 (2.4)
Total	210 (100)

*Clasificación TNM AJCC.

TESIS CO
 FALLA DE ORIGEN

Tabla 2.

Recurrencia local de acuerdo al estadio* patológico post-radiación.

Estadio	Número de pacientes	Recurrencia local(%)
pT0-2,N0,M0	57	1 (1.8)
pT3-4,N0,M0	82	10 (12.2)
pT0-2,N+,M0	71	14 (19.7)
Total	210	25 (11.9)

*Clasificación TNM AJCC.

TESIS CC.
FALLA DE ORIGEN

Tabla 3.

Análisis de regresión logística de factores de riesgo para recurrencia local.

Variable	β	RR	p
Estadio II	2.4	11.0	0.002
Estadio III	3.2	25.4	0.0001
Bien diferenciado	-1.0	0.3	0.01
Localización del tumor (0-5 cm)*	1.2	3.4	0.01
≥ 11 ganglios linfáticos por espécimen	-0.8	0.4	0.04

RR = riesgo relativo, *del margen anal.

TESIS C.
FALLA DE CALIDAD

Tabla 4.

Análisis multivariado con regresión proporcional de Cox para riesgo de muerte relacionada al
cáncer.

Variable	β	RR	p
Estadio II	1.4	4.3	0.0007
Estadio III	2.2	9.5	0.00001
≥ 11 ganglios obtenidos por espécimen.	-0.6	0.5	0.008

RR = riesgo relativo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Número de ganglios positivos obtenidos en 72 piezas quirúrgicas

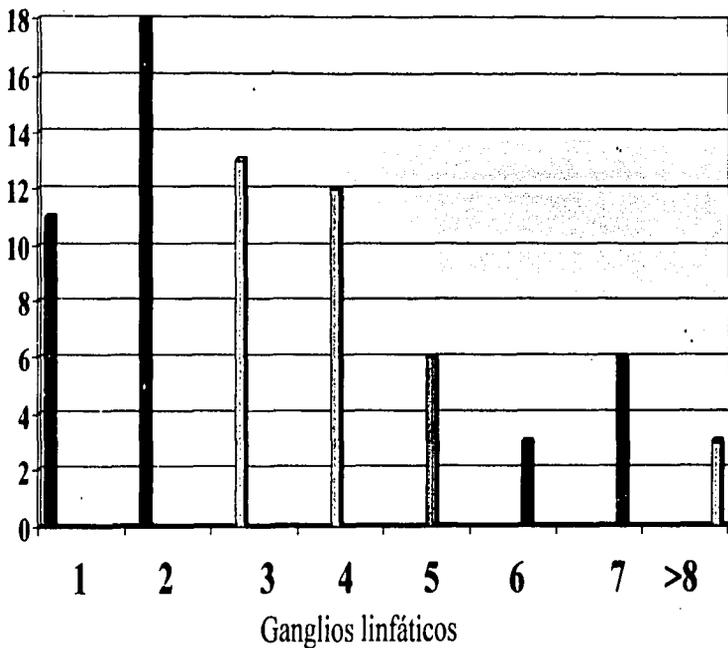


Figura 2.

TESIS CON
FALLA DE JACEN

Sobrevida a cinco años de acuerdo a ganglios linfáticos obtenidos

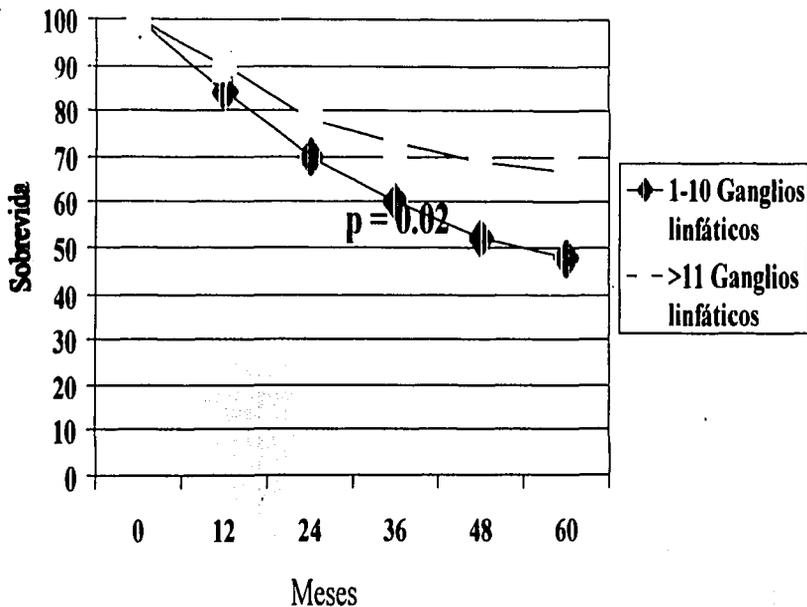


Figura 3.

TESIS CC
FALLA DE
ELEN

Sobrevida a 5 años con N+ (1-2) de acuerdo a ganglios linfáticos obtenidos

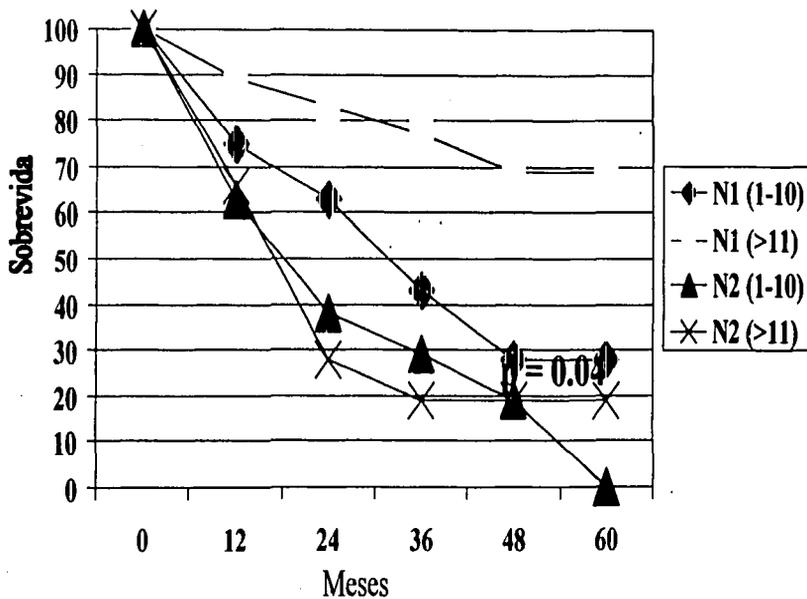


Figura 4.

TESIS CON
FALLA DE CUBIEN

Número de ganglios linfáticos obtenidos por pieza quirúrgica

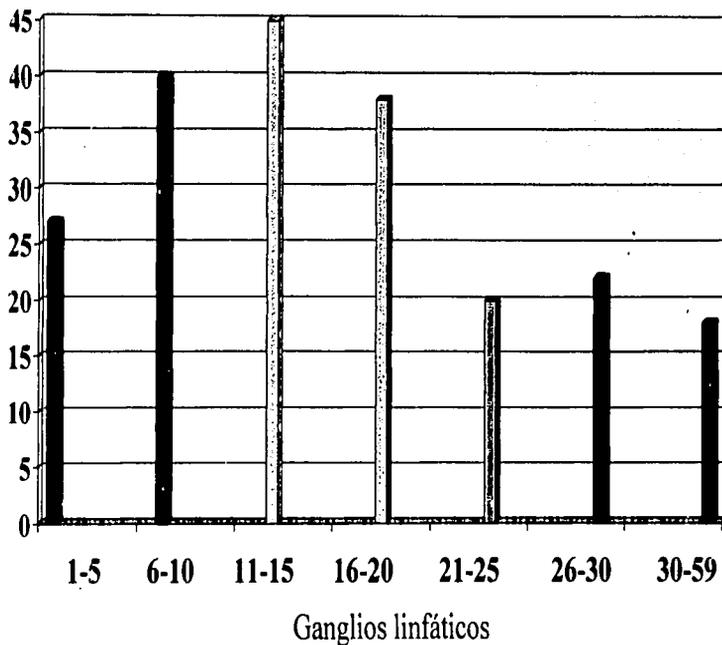


Figura 1.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN