

Resultados del tratamiento quirúrgico del cáncer de colon. Análisis de 439 pacientes*

Drs. GUILLERMO BANNURA C.¹, MIGUEL A. CUMSILLE G.², ALEJANDRO BARRERA E.¹, JAIME CONTRERAS P.¹, CARLOS MELO L.¹, DANIEL SOTO C.¹.

¹ Servicio y Departamento de Cirugía Hospital Clínico San Borja Arriarán.

² Escuela de Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Abstract

Surgical treatment of colon cancer. Retrospective analysis of 439 patients

Background: Mortality for colon cancer duplicated in the last 15 years in Chile. **Aim:** To analyze immediate and late results of surgical treatment of colon cancer. **Material and Methods:** Retrospective analysis of 439 patients aged 22 to 92 years, 55% women, subjected to elective surgery for colon cancer between 1991 and 2007. **Results:** At the moment of surgery 86% of tumors were resectable and 25% were in stage IV. Twenty one percent of patients had surgical complications, 4% had to be reoperated and 1% died. Ten years global survival for stages I to III was 82%. Survival significantly decreased for stages IIIb and forward. Preoperative carcinoembryonic antigen, vascular permeation, the number of involved lymph nodes and chemotherapy were relevant prognostic factors. If TNM classification is included in the model, only vascular permeation and lymph node involvement remain as prognostic factors. **Conclusions:** TNM classification and lymph node involvement are the main survival prognostic factors in this series of patients with colon cancer

Key words: Colon cancer, lymph node involvement, prognosis.

Resumen

Antecedentes: La mortalidad por cáncer de colon (CC) se ha duplicado en Chile en los últimos 15 años. El objetivo es analizar los resultados inmediatos y alejados del tratamiento quirúrgico del CC en un hospital público docente. **Pacientes y Método:** Se incluyen todos los pacientes intervenidos en forma electiva por un CC entre 1991 y 2007. Los pacientes fueron etapificados según el TNM 2002. Los pacientes estadios I a III con R0 son considerados como cirugía con intención curativa. Las curvas de sobrevida fueron estimadas según el método de Kaplan-Meier, las que se comparan con el test log-rank. Para determinar los factores pronósticos más relevantes en el análisis multivariado se utilizó el modelo de regresión de Cox. **Resultados:** Se trata de 439 pacientes, 55% mujeres, con una edad promedio de 67 años (extremos 22-92). La resecabilidad fue de 86%, el 25% de los casos estaba en estadio IV, la morbilidad fue 21%, la tasa de reoperaciones fue 4% y la mortalidad 1%. La sobrevida global de los estadios I a III fue 82% a 10 años, con una clara inflexión negativa de las curvas a partir del estadio IIIB. El CEA preoperatorio, la permeación vascular, el número de ganglios positivos y la quimioterapia aparecen como factores pronósticos relevantes. Al introducir el TNM en

*Recibido el 5 de Enero de 2010 y aceptado para publicación el 20 de Abril de 2010.

Correspondencia: Dr. Guillermo Bannura C.
Las Limas 1622, Santiago, Chile.
E-mail: gbannura@vtr.net

el modelo, la permeación vascular y el índice ganglionar conservan la significancia estadística. **Conclusión:** La cirugía resectiva del CC puede efectuarse con bajos índices de mortalidad. El índice ganglionar junto al TNM puede ser un factor pronóstico relevante en la toma de decisiones terapéuticas sobre adyuvancia en los pacientes en estadio III.

Palabras clave: Cáncer de colon, tratamiento quirúrgico, mortalidad, sobrevida.

Introducción

El cáncer de colon y de recto representa la tercera causa de muerte por un cáncer digestivo en Chile, después del gástrico y biliar¹. Excluyendo los tumores del recto, la tasa cruda de mortalidad del cáncer de colon ha aumentado de 3,7 por 100.000 habitantes en 1990 a 6,2 en 2003, tendencia que se observa tanto en hombres como en mujeres². Aproximadamente el 25 a 30% de los casos se diagnostica en estadio IV con un pronóstico muy reservado³. El tratamiento de elección es la cirugía radical, que incluye la resección del segmento afectado del colon y del mesenterio con los linfonodos potencialmente comprometidos hasta el origen de la arteria principal⁴. La quimioterapia adyuvante basada en 5-FU ha demostrado en los estadios III (linfonodos metastásicos) un beneficio adicional en la sobrevida a largo plazo, hecho que es controversial en los estadios II⁵.

La sobrevida global a 10 años estimada para un cáncer de colon operado con intención curativa (estadios I-III) fluctúa entre 70% y 80%^{3,5-7}, lo que supera con creces las expectativas de la mayoría de los otros cánceres digestivos. Por este motivo, el control de la morbilidad y de la mortalidad operatoria adquiere en estos tumores una connotación particularmente relevante. Por otra parte, existe una activa investigación de potenciales factores pronósticos adicionales al TNM, que pudieran tener relevancia en la sobrevida alejada. El objetivo de este estudio es 1) analizar los resultados inmediatos y alejados del tratamiento quirúrgico del cáncer de colon en un hospital público docente y 2) investigar los factores pronósticos de la sobrevida a largo plazo de este tumor.

Material y Método

Estudio retrospectivo basado en una base de datos prospectiva de los pacientes intervenidos en forma electiva por un adenocarcinoma de colon en el período 1991-2007 en forma consecutiva. Se considera colon derecho desde el ciego al ángulo esplénico inclusive, y colon izquierdo desde allí al promontorio, excluyendo los tumores rectosigmoideos. Para la etapificación clínico-patológica se empleó la 6ª edición de la clasificación de la AJCC/UICC, conocida como TNM 2002⁸. Se considera cirugía con in-

tención curativa los estadios I a III sometidos a una resección R0, es decir, sin enfermedad macroscópica residual. El grado de diferenciación tumoral se categorizó en bien o moderadamente diferenciado y poco diferenciados e indiferenciados. La morbilidad postoperatoria incluye las complicaciones médicas y quirúrgicas que prolongan la estadía hospitalaria en más de 10 días. En la mortalidad operatoria se incluye los fallecidos en el hospital independiente del tiempo ocurrido desde la intervención y los pacientes reingresados por una complicación médica o quirúrgica relacionada con la cirugía efectuada. La concentración sérica del CEA fue determinada por la técnica de inmuno-enzimología de micropartículas (MEIA, Abbott Laboratories, Chicago, IL), aceptando el valor de 5 ng/ml como valor normal máximo. El antígeno carcinoembrionario (CEA) preoperatorio se consideró como variable continua y categórica. Censura se define como vivo (incluye fallecidos por otra causa sin evidencias de recidiva) o muerto por cáncer. El seguimiento se efectuó en la forma habitual, cotejando esta información con la base de datos del Registro Civil con corte a diciembre de 2008. Para el análisis estadístico se usó la prueba del Chi cuadrado de Pearson para la determinación de asociaciones entre las variables. Las curvas de sobrevida fueron estimadas según el método de Kaplan-Meier. Para comparar las curvas de sobrevida se empleó el test log-rank. Para determinar los factores pronósticos más relevantes en el análisis multivariado se utilizó el modelo de regresión de Cox.

Resultados

En el período señalado se intervienen 439 pacientes con un promedio de edad de 67 años (extremos 22-92), el 59% mujeres. El tumor se localizó en colon derecho en 244 (55,5%) pacientes, en colon izquierdo en 186 (42,5%) y hubo 9 (2%) pacientes con múltiples tumores sincrónicos. La resecabilidad de la serie fue 86% (378 pacientes), destacando la colectomía derecha en 198 pacientes (45%), colectomía izquierda en 30 (6,8%), resección anterior en 116 (26,4%), colectomía total en 22 casos (5%) y resección segmentaria en 12 (2,7%). El resto fue sometido a una laparotomía exploradora (16), bypass íleo-colónico (26) o colo-colónico (2), ostomías (16) y exclusión sigmoidea (1).

El tiempo promedio de hospitalización fue 10,3 días (extremos 3-93; desviación estándar (DE) = 8,79). La morbilidad global fue 22,6%, destacando la infección del sitio operatorio (n = 21), el íleo prolongado (n = 19), la dehiscencia de sutura (15/400 = 3,75% de los casos con anastomosis), la infección urinaria (n = 13) y las infecciones respiratorias (n = 12). Hubo 4 casos de lesiones de la vía urinaria (2 de vejiga, 1 de uréter y 1 de uretra), 3 colecciones residuales, 3 casos de obstrucción intestinal y 2 de trombosis mesentérica. Por complicaciones quirúrgicas se reoperan 19 pacientes (4,3%), de los cuales fallecen 3. La causa más importante de reintervención fue la dehiscencia anastomótica en 11 casos, seguido de la obstrucción intestinal (2), trombosis mesentérica (2), evisceración (1), perforación de intestino delgado (1), lesión de uréter (1) y absceso pélvico (1).

La mortalidad operatoria global de la serie alcanza al 1,13%. Dos pacientes reintervenidos por una dehiscencia de la anastomosis (colectomía derecha 1, resección anterior 1) y 1 paciente reoperado por una trombosis mesentérica, fallecen a los 13, 9 y 11 días, respectivamente. Otros 2 pacientes fallecen por insuficiencia

respiratoria (1) y falla multi-sistémica (1), no asociadas a una complicación quirúrgica, a los 20 y 13 días, respectivamente.

Algunas características clínico-patológicas de los pacientes y de los tumores se detallan en la Tabla 1. El CEA preoperatorio fue > 5 ng/ml en 38% de los casos (38/363). El 85,7% de los casos tenía un tumor bien o moderadamente diferenciado, el 27% contenía mucina y el 29% presentaba permeación vascular. La frecuencia de tumores según la penetración parietal del tumor (factor T) fue 34 tumores T1/T2, 316 lesiones T3 y 84 T4. El 40% de los casos tenía 1 o más ganglios metastásicos (N1/N2). La distribución por estadio de acuerdo al TNM 2002 se aprecia en la Tabla 2. El 27% de los pacientes recibió quimioterapia adyuvante (5-FU + leucovorina), lo que varía según el estadio (p < 0,0001).

El seguimiento global promedio de la serie (n = 434) alcanza a 57,5 meses (extremos 1-216; DE = 55,35), lo que se eleva a 72 meses como promedio en los estadios operados con intención curativa (I-III, n = 332). Durante el seguimiento se constata una recidiva en 47 pacientes (14,1%) de los estadios I-III y fallecen por cáncer 40 (12%). De los 47 pacientes con una recidiva, 7 son sometidos a una operación de rescate por recidiva local (n = 3) o metástasis a distancia (n = 4), con sobrevida entre 45 y 184 meses. La sobrevida a 10 años según estadio se aprecia en la Figura 1.

En el análisis multivariado los factores pronósticos más relevantes de la supervivencia en cáncer de colon son el CEA preoperatorio, el compromiso linfonodal, el índice ganglionar, la permeación vascular y la quimioterapia adyuvante. El riesgo de morir por cáncer de colon es 7 veces si el índice ganglionar es > de 40%, 6 veces si hay linfonodos metastásicos, 2 veces si el CEA preoperatorio es mayor de 5 ng/ml y casi 2 veces si hay permeación vascular. La quimioterapia aparece como un factor protector. Al introducir en el modelo la clasificación TNM 2002, se mantiene como variable independiente la permeación vascular y el índice ganglionar (Tabla 3).

Tabla 1. Características clínico-patológicas

| Variable | Promedio | Extremos | DE |
|------------------------|----------|-----------|-------|
| Hematocrito preop (%) | 32,9 | 13 – 45 | 7,06 |
| Albúmina preop (gr/dl) | 3,8 | 1,9 – 5,5 | 0,55 |
| CEA preop (ng/ml) | 19,3 | 0,2 – 500 | 56,93 |
| Tamaño tumor (cm) | 6,44 | 0,5 – 16 | 2,77 |
| Ganglios examinados | 16,23 | 1 – 58 | 9,92 |
| Índice ganglionar* | 0,03 | 0 – 0,33 | 0,05 |

*n° ganglios metastásicos/n° total ganglios examinados. DE: desviación estándar.

Tabla 2. Distribución en los estadios TNM 2002, CEA preoperatorio y quimioterapia adyuvante

| Estadio | n () | % | CEA > 5 ng/ml n (%) | QT n (%) |
|---------|---------|-----|------------------------|-------------|
| I | 31 | 7 | 3 (12,5) | 0 |
| IIA | 159 | 36 | 35 (24,6) | 20 (13) |
| IIB | 28 (1) | 6 | 10 (40) | 14 (52) |
| IIIA | 3 | 1 | 0 | 0 |
| IIIB | 84 (2) | 19 | 34 (44) | 48 (59) |
| IIIC | 31 (1) | 7 | 11 (41) | 22 (73) |
| IV | 103 (1) | 24 | 45 (64) | 12 (12) |
| Total | 439 (5) | 100 | 138 (38)* | 116 (27)** |

() Mortalidad operatoria. QT: quimioterapia adyuvante. *Total pacientes con CEA = 363 (p < 0,0001). **p < 0,0001.

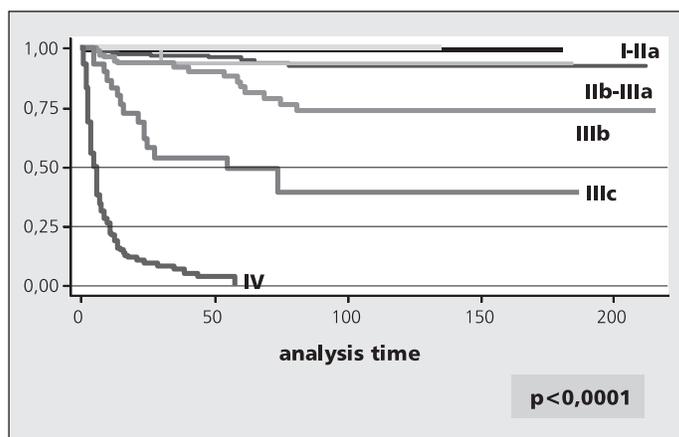


Figura 1. Sobrevida a 10 años según estadio.

Tabla 3. Análisis multivariado (modelo de regresión de cox)

| Variable | RD | 95% IC | p |
|----------------------|------|--------------|----------|
| Linfonodos positivos | 5,99 | 2,97 – 12,07 | < 0,0001 |
| Índice ganglionar | 6,81 | 3,89 – 11,90 | < 0,0001 |
| CEA preoperatorio | 2,06 | 1,18 – 3,58 | 0,011 |
| Permeación vascular | 1,89 | 1,07 – 3,34 | 0,026 |
| Quimioterapia | 0,52 | 0,29 – 1,93 | 0,030 |
| TNM | 5,51 | 2,12 – 14,36 | < 0,0001 |
| Permeación vascular | 2,68 | 1,21 – 5,93 | 0,015 |
| Índice ganglionar | 2,55 | 1,11 – 5,83 | 0,026 |

RD: razón de disparidad. IC: intervalo de confianza.

Discusión

Esta serie no difiere de otras nacionales y extranjeras en cuanto a las características demográficas de los pacientes y de los tumores. Aunque el tamaño promedio de los tumores es francamente superior a la mayoría de las publicaciones, la distribución por estadios, el porcentaje de pacientes con un CEA preoperatorio elevado y la incidencia de tumores perforados (T4) no muestra diferencias significativas⁹. La reseccabilidad de la serie (86%) es algo inferior a otras¹⁰, lo que junto al mayor tamaño promedio de los tumores, probablemente refleja la oportunidad del diagnóstico y del tratamiento. La radicabilidad de la resección quirúrgica estaría avalada por el promedio de linfonodos examinados (n = 16,23) y porque el 78% de los pacientes reseccados tenía 12 o más ganglios susceptibles de estudio, lo que podría tener un impacto en la supervivida a largo plazo¹¹.

La morbilidad de la serie está dentro de los rangos esperados para una población cuyo promedio etario es de 67 años, el 53%

de ellos con múltiples enfermedades asociadas. Similar a otras series, la dehiscencia de la anastomosis representa la complicación quirúrgica de mayor relevancia y es la primera causa de reoperación precoz y de mortalidad operatoria^{12,13}. La mortalidad operatoria de esta serie y otras nacionales (alrededor de 1%)^{3,10} es similar a la publicada en centros especializados de USA y Europa, lo que contrasta con los resultados de las series americanas basadas en estudios de grandes poblaciones que exhiben una mortalidad operatoria entre 3,2% y 6,7%¹⁴. En estas diferencias probablemente intervengan factores del paciente (edad, condiciones co-mórbidas), volumen del centro asistencial, experticia del equipo quirúrgico y adherencia a las guías de práctica clínica¹⁵. En este estudio de cohorte basado en registros poblacionales sobre 24.000 pacientes del SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) que utiliza la base de datos del Medicare (> 65 años), el volumen quirúrgico del hospital resultó el factor pronóstico más destacado en la mortalidad operatoria (< 30 días), superior al factor cirujano. Llama la atención que se consideren como instituciones de bajo volumen aquellas con 1 a 9 operaciones por cáncer de colon en el periodo de 6 años estudiado, mediano volumen entre 10 y 16 pacientes, alto volumen entre 17 y 27 y muy alto entre 28 a 85 pacientes. Desgraciadamente, en las instituciones de bajo y mediano volumen se trataron el 50% del total de pacientes, con resultados mediocres en cuanto a mortalidad operatoria y supervivida a mediano plazo.

El prolongado seguimiento logrado en esta serie confirma el buen pronóstico relativo de los tumores de colon intervenidos con intención curativa (estadios I-III), que globalmente alcanza a 82% a 10 años. En este estudio el promedio de ganglios reseccados fue > 16, cifra superior a otros estudios¹⁶ y el 78% de los casos supera los 12 linfonodos, lo que minimiza el riesgo de sub-etapificación del paciente y mejora la supervivida global¹⁷⁻¹⁹. La distribución por estadio según el TNM 2002 muestra una clara inflexión negativa en el

pronóstico a partir de los estadios IIIB, que concentra el mayor número de pacientes con linfonodos positivos (71%). En los estadios más tempranos no se logra demostrar una diferencia significativa en la sobrevida y hay entrecruzamiento de las curvas⁷. El efecto de la quimioterapia, que no está específicamente analizada en este estudio, ha mostrado un beneficio claro en la sobrevida de los pacientes con linfonodos metastásicos, aunque el porcentaje de pacientes que acceden a ella es limitado en nuestro medio así como en los países desarrollados^{5,20}.

El análisis multivariado confirma en este estudio que la clasificación TNM es un potente pronóstico de la supervivencia en los pacientes tratados por un cáncer de colon. El CEA preoperatorio y la quimioterapia pierden parte de su relevancia pronóstica al introducir en el modelo la clasificación TNM, mientras que la permeación vascular y el índice ganglionar mantienen su vigencia en forma relativa⁷. La razón entre el número de linfonodos metastásicos y el total de ganglios examinados (índice ganglionar) en esta experiencia aparece como muy potente como factor pronóstico y ha sido destacado en los últimos años como de mayor relevancia pronóstica que el número de ganglios positivos que determina la clasificación TNM 2002^{18,19}.

El conclusión, en esta serie el 75% de pacientes son susceptibles de cirugía con intención curativa, la resecabilidad es 86%, la morbilidad es 20%, el riesgo de reoperación precoz es 4% y la mortalidad 1%. La dehiscencia de la anastomosis representa la complicación quirúrgica más relevante y conlleva riesgo vital. La sobrevida estimada a 10 años para los pacientes intervenidos con intención curativa es 82%, con un punto de inflexión negativa en los pacientes estadio III con compromiso transmural avanzado (T3/T4) y especialmente con 4 o más ganglios positivos (IIIC). El índice ganglionar junto al TNM puede ser un factor pronóstico relevante en la toma de decisiones terapéuticas sobre adyuvancia en los pacientes con linfonodos metastásicos. Los resultados de este estudio y otros, confirman la necesidad de analizar los tumores de colon en forma separada de los tumores del recto, que tienen un comportamiento biológico⁹, morbilidad y resultados alejados muy diferentes al cáncer de colon^{7,10,21}.

Referencias

1. Medina E, Kaempffer A. Mortalidad por cáncer en Chile: consideraciones epidemiológicas. *Rev Med Chile* 2001; 129: 1195-1202.
2. Donoso A, Villarroel L, Pinedo G. Aumento de la mortalidad por cáncer de colon en Chile, 1990-2003. *Rev Med Chile* 2006; 134: 152-158.
3. Bannura G, Cumsille MA, Melo C, Barrera A, Contreras J. Tratamiento quirúrgico del cáncer del colon: Análisis de 120 pacientes consecutivos. *Gastroenterol Latinoam* 2000; 11: 253-261.
4. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 583-596.
5. Bannura G, Del Castillo C, Cumsille MA, Barrera A, Contreras J, Soto D, y cols. Resultados de la quimioterapia adyuvante en cáncer de colon. *Rev Chil Cir* 2008; 60: 403-409.
6. Okuno K. Surgical treatment for digestive cancer. *Current issues-Colon Cancer. Dig Dis* 2007; 24: 108-114.
7. Bannura G, Cumsille MA, Barrera A, Contreras J, Melo C, Soto D, y cols. Valor pronóstico de la clasificación TNM 2002 en cáncer de colon y recto. Análisis de 624 pacientes. *Rev Chil Cir* 2008; 60: 202-211.
8. Greene FL, Page DL, Fleming ID. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th Edition. New York, NY: Springer-Verlag; 2002.
9. Bannura G, Cumsille MA, Barrera A, Contreras J, Melo C, Soto D, y cols. CEA preoperatorio como factor pronóstico en cáncer de colon y recto: análisis de 532 pacientes. *Rev Chil Cir* 2008; 60: 320-325.
10. Boza C, Zúñiga A, Rahmer A, López-K F, Berboeing M, Mery G, y cols. Cáncer de colon: Resultados del tratamiento quirúrgico electivo. *Rev Chil Cir* 2000; 52: 629-634.
11. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Stewart AK, Talamonti MS, Winchester DP, Russell TR, et al. Lymph node evaluation as a colon cancer quality measure: a national hospital report card. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1310-1317.
12. Bannura G, Cumsille MA, Barrera A, Contreras J, Melo C, Soto D, y cols. Factores asociados a la dehiscencia clínica de una anastomosis intestinal grapada: análisis multivariado de 610 pacientes consecutivos. *Rev Chil Cir* 2006; 58: 341-346.
13. Bannura G, Cumsille MA, Barrera A, Contreras J, Melo C, Soto D, y cols. Reoperaciones precoces en cirugía colorrectal. Análisis uni y multivariado de factores de riesgo. *Rev Chil Cir* 2007; 59: 281-286.
14. Paulson EC, Mitra N, Sonnad S, Armstrong K, Wirtalla C, Keiz RR, et al. National Cancer Institute designation predicts improved outcomes in colorectal cancer surgery. *Ann Surg* 2008; 248: 675-686.
15. Schrag D, Panageas KS, Riedel E, Hsieh L, Bach PB, Guillem JG, et al. Surgeon volume compared to hospital volume as a predictor of outcome following primary colon cancer resection. *J Surg Oncol* 2003; 83: 68-78.
16. Prandi M, Lionetto R, Bini A, Francioni G, Accarpio G, Anfosi A, et al. Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *Ann Surg* 2002; 235: 458-463.
17. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ,

- Macdonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT.0089. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2912-2919.
18. Wang J, Hassett JM, Dayton MT, Mahmoud NK. Lymph node ratio: role in the staging of node-positive colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1600-1608.
 19. Chang GJ, Rodríguez-Bigas M, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 433-441.
 20. Renouf D, Kennecke H, Gill S. Trends in chemotherapy utilization for colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2008; 7: 386-389.
 21. Bannura G, Cumsille MA, Contreras J, Melo C, Barrera A, Reinero M, y cols. Factores pronósticos del cáncer colorrectal: análisis multivariado de 224 pacientes. *Rev Med Chile* 2001; 129: 237-246.