

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Valor del cociente ganglionar como factor pronóstico en el
cáncer de recto. Comparación con otros parámetros
habituales de supervivencia**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Norman Jael Cervantes Juárez

DIRECTORES

Antonio J. Torres García
Javier Cerdán Miguel
Carlos Cerdán Santacruz

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas



TESIS DOCTORAL

Valor del cociente ganglionar como factor pronóstico en el cáncer de recto. Comparación con otros parámetros habituales de supervivencia.

Presentada por:

Norman Jael Cervantes Juárez

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas



TESIS DOCTORAL

Valor del cociente ganglionar como factor pronóstico en el cáncer de recto. Comparación con otros parámetros habituales de supervivencia.

Presentada por:

Norman Jael Cervantes Juárez

Directores:

Prof. D. Antonio J. Torres García.

Dr. Javier Cerdán Miguel.

Dr. Carlos Cerdán Santacruz.

Madrid, 2017



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Norman Jael Cervantes Juárez
Título de la Tesis	VALOR DEL COCIENTE GANGLIONAR COMO FACTOR PRONÓSTICO EN EL CÁNCER DE RECTO. COMPARACIÓN CON OTROS PARÁMETROS HABITUALES DE SUPERVIVENCIA.
Facultad o Centro	FACULTAD DE MEDICINA. UCM

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	Antonio José Torres García
Centro al que pertenece y dirección	HOSPITAL CLINICO SAN CARLOS c/. Prof. Martín Lagos s/n 28040-Madrid
D.N.I./Pasaporte	24836041C
e-mail	ajtorres@ucm.es / antoniojose.torres@salud.madrid.org

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

El presente trabajo reúne los requisitos metodológicos y científicos por ser defendido como tesis doctoral. Tanto los conclusiones como los resultados le gustan a los objetivos planteados y el material y métodos utilizados.
Además, este estudio supone una importante aportación al tratamiento de los pacientes afectos de cáncer de recto.

Madrid, a 20 de Abril de 2017

Fdo.:

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Norman Jael Cervantes Juárez
Título de la Tesis	Valor del cociente ganglionar como factor pronóstico en el cáncer de recto. Comparación con otros parámetros habituales de supervivencia.
Facultad o Centro	Facultad de Medicina. Universidad Complutense.

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	Javier Cerdán Miguel
Centro al que pertenece y dirección	Jubilado Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Actualmente: Unidad de Coloproctología. Clínica "Santa Elena". Madrid
D.N.I./Pasaporte	4525186M
e-mail	jjcerdan@hotmail.com

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

El Tema analizado en el estudio es de trascendental importancia, dada la prevalencia del Cáncer de Recto. Identificar factores de riesgo que puedan condicionar tratamientos Adyuvantes es fundamental para incrementar la supervivencia de estos pacientes. El doctorando lo hace con toda profundidad y rigor, efectuando un estudio estadístico profundo y aportando unas Conclusiones válidas.

La Bibliografía aportada es amplia y actual, lo que le proporciona una valoración intensa del problema.

Por otra parte, merece la pena resaltar la actitud del Doctorando: Entrega, ilusión, sacrificio, capacidad de aceptación de las recomendaciones que se le han efectuado y espíritu crítico en todo momento con todos los aspectos de su trabajo.

Por todo ello, considero que el trabajo que se presenta reúne todos los condicionamientos para optar al Grado de Doctor por parte de Norman Jael Cervantes Juárez

Madrid, a 10 de Abril de 2017

Fdo.: Dr. Javier Cerdán Miguel

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.



Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Norman Jael Cervantes Juárez
Título de la Tesis	Valor del cociente ganglionar como factor pronóstico en el cáncer de recto. Comparación con otros parámetros habituales de supervivencia.
Facultad o Centro	Facultad de Medicina. Universidad Complutense.

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	Carlos Cerdán Santacruz
Centro al que pertenece y dirección	Facultad de Medicina de Lleida. Av. Alcalde Rovira Roure 44. 25006. Lleida.
D.N.I/Pasaporte	51450104R
e-mail	carloscerdansantacruz@hotmail.com

	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	X			
Definición Objetivos	X			
Metodología	X			
Relevancia Resultados	X			
Discusión / Conclusiones	X			

INFORME (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

La incorporación del Cociente Ganglionar como posible factor pronóstico en diversos tipos de tumores constituye una aportación importante en el campo de la Oncología. El doctorando lo analiza dentro de una casuística numerosa, comparándolo con otros factores más habituales, en el Cáncer de Recto. Lo hace con toda profundidad y rigor, efectuando un estudio estadístico estricto y aportando unas Conclusiones válidas. La Bibliografía consultada es amplia y actual, lo que le proporciona una valoración intensa del problema.

Por todo ello, considero que el trabajo que se presenta reúne todos los condicionamientos para optar al Grado de Doctor por parte de Norman Jael Cervantes Juárez

Madrid, a 10 de Abril de 2017

Fdo.: Dr. Carlos Cerdán Santacruz

Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.

AGRADECIMIENTOS.

A los cirujanos de la antigua Unidad de Coloproctología del Servicio de Cirugía 2 del Hospital Clínico San Carlos, porque fueron pieza clave en mi formación en la cirugía colorrectal.

A mis directores de tesis, por su ayuda y colaboración en la realización de este proyecto.

A Javier Cerdán, digno ejemplo de empeño, esfuerzo, fortaleza y riqueza intelectual. Por todo el tiempo, ganas, esfuerzo y apoyo incondicional para cumplir el objetivo.

A Cristina Fernández, por su ayuda con la realización e interpretación del análisis estadístico.

A Silvia, por su comprensión, por el ánimo y todo el apoyo en el día a día.

A mis padres, aunque desde lejos, por su apoyo y cariño constante, por su ejemplo de perseverancia para alcanzar los objetivos y luchar por los sueños. Eternamente agradecido.

ÍNDICE

INDICE

	Pág.
Acrónimos.....	1
Resumen.....	5
Summary.....	11
1. Introducción.....	17
1.1. Recuerdo anatómico del recto.....	18
1.2. Epidemiología del cáncer de recto.....	18
1.3. Factores de riesgo.....	29
1.4. Tipos histológicos.....	31
1.5. Vías de diseminación	32
1.6. Diagnóstico y estudio de extensión ...	33
1.6.1. Colonoscopia	33
1.6.2. Radiografía de tórax anteroposterior y lateral	34
1.6.3. Ecografía abdominal	34
1.6.4. Tomografía axial computarizada	34
1.6.5. Ecografía endorrectal	34
1.6.6. Resonancia magnética nuclear	35
1.6.7. Tomografía de emisión de positrones	36
1.7. Estadificación.....	37
1.8. Cáncer de recto localmente avanzado	39
1.9. Tratamiento	39
1.9.1. Escisión total del mesorrecto	40
1.9.2. Tratamiento neoadyuvante	41
1.9.3. Quimiorradioterapia neoadyuvante	43
1.9.3.1. Tratamiento con radioterapia neoadyuvante	43
1.9.3.2. Tratamiento neoadyuvante con radioquimioterapia	43
1.9.3.3. Tratamiento quirúrgico	45
1.10. Complicaciones postoperatorias	46
1.10.1. Infección de la herida quirúrgica	47

1.10.2. Absceso abdominal	48
1.10.3. Dehiscencia anastomótica	49
1.10.4. Hemorragia	51
1.10.5. Íleo postoperatorio	52
1.10.6. Obstrucción intestinal	53
1.10.7. Evisceración	53
1.10.8. Lesiones de las vías urinarias	54
1.10.9. Alteraciones de la función urinaria y sexual	56
1.11. Recidiva locorregional	60
1.12. Análisis de los ganglios linfáticos en la pieza quirúrgica	61
Hipótesis y Objetivos	69
Hipótesis	70
Objetivos	71
Pacientes y métodos	73
• Método clínico	74
• Criterios de inclusión	75
• Criterios de exclusión	75
• Evaluación	75
• Proceso	76
• Método estadístico	82
• Comité de ética	85
Resultados	87
• Variables demográficas	88
• Variables preoperatorias	90
• Variables operatorias	100
• Variables anatomo-patológicas	104
• Cociente de ganglios linfáticos	108
• Distribución de los factores de riesgo de recidiva locorregional y a distancia	113

• Mortalidad.....	117
• Análisis de los factores de riesgo para la recidiva locorregional y a distancia.....	118
• Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad (curvas)	130
• Análisis univariable y multivariable de los factores de riesgo para supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.....	145
• Análisis multivariable y multivariable de los factores de riesgo para supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.....	148
• Análisis de subgrupos de cociente de ganglios linfáticos y estadio “N” para supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad según el número de ganglios linfáticos recogidos	151
Discusión.....	157
• Necesidad de un método de estadificación ganglionar adecuado	158
• Determinación del cociente de ganglios linfáticos y el punto de corte óptimo, como factor pronóstico supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.....	159
• Otros factores determinantes de la recidiva locorregional, recidiva a distancia, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.....	164
▪ Antígeno carcinoembrionario	165
▪ Técnica quirúrgica	167
▪ Complicaciones postoperatorias. Fuga anastomótica	171
▪ Tamaño del tumor	172
▪ Calidad del mesorrecto	174
▪ Margen de resección circunferencial	175
▪ Estadio TNM	177
▪ Tratamiento neoadyuvante y el número de GL analizados	178
• Limitaciones del estudio	182
Conclusiones.....	185
Bibliografía.....	188

ACRÓNIMOS

ACRÓNIMOS:

5-FU: 5 fluorouracilo.

AAP: Amputación Abdominoperineal.

AJCC: American Joint Committee Cancer.

ASA: American Society of Anesthesiologists.

CEA: Antígeno Carcinoembrionario.

CCE: Cirugía conservadora de esfínteres.

CGL: Cociente de ganglios linfáticos.

CR: Cáncer de recto.

CCR: Cáncer colorrectal.

CMR: Calidad del mesorrecto.

EE: Desviación estándar.

ETM: Escisión Total del Mesorrecto.

EER: Ecografía Endorrectal.

FA: Fuga anastomótica.

GL: ganglios linfáticos.

HR: Hazard ratio

IC: Intervalo de confianza

IH: Intervención de Hartmann

MRC: Margen de Resección Circunferencial.

n: Número

N: Afectación ganglionar clasificación TNM.

NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

QT: Quimioterapia.

QRT: Quimiorradioterapia..

RA: Resección Anterior.

RAB: Resección Anterior Baja.

RAUB: Resección Anterior Ultrabaja.

RL: Recidiva locorregional.

RD: Recidiva a distancia.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

RT: Radioterapia.

SG: Supervivencia global.

SLE: Supervivencia libre de enfermedad.

T: Invasión tumoral clasificación TNM.

TAC: Tomografía axial computarizada.

RESUMEN

RESUMEN

El cáncer colorrectal es uno de los tumores más prevalentes en la población mundial. En España supone el tercero más frecuente en ambos sexos, después del cáncer de mama y de próstata. En 2015, fue el tipo de cáncer más frecuentemente diagnosticado, con 41 441 nuevos casos. Se estima que el cáncer de recto representa un tercio de este número.

Se han identificado factores de riesgo del cáncer colorrectal como la edad, dado que más del 90% de los casos se diagnostican después de los 50 años. Existen numerosos factores dietéticos, del estilo de vida y hereditarios implicados en el desarrollo del cáncer colorrectal. La obesidad es una de las principales causas evitables de desarrollo de tumores, especialmente cáncer colorrectal.

En los estudios anatomopatológicos se observa que más del 95% son adenocarcinomas. El pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal depende fundamentalmente de la profundidad de la afectación transmural y de la extensión de la afectación ganglionar. La extensión a través de la pared intestinal y a los órganos vecinos se clasifica de acuerdo al sistema de estadificación TNM (del inglés: tumor, node, metastasis) del American Joint Committee on Cancer (AJCC) y Union International Cancer Control (UICC). Las principales vías de diseminación son hematológica, linfática, por contigüidad y peritoneal. Para la estadificación locorregional, la resonancia magnética nuclear es esencial, tiene una sensibilidad de 66-92% para determinar el estadio T y de 70-85% para detectar las adenopatías. La ecografía endorrectal es la prueba con mayor fiabilidad (95%) para valorar el grado de invasión de la pared rectal y está especialmente indicada para tumores precoces, pero es incapaz de detectar la presencia de ganglios fuera del radio de acción del transductor, como los ilíacos, mesentéricos, inguinales o retroperitoneales.

A principios de la década de los 80, las tasas de recidivas locorregionales (RL) oscilaban entre cifras tan dispares como un 4 y un 50%. En 1982, Heald y col. introdujeron la escisión total del mesorrecto, cuya incorporación dentro de una técnica quirúrgica estandarizada significó un descenso de las cifras de RL en todas las Unidades de Coloproctología que la adoptaron, convirtiéndose en el gold standard de la cirugía del cáncer de recto. En 1986, Quirke demostró que la tasa de RL en el cáncer de recto aumentaba cuando el margen de resección circunferencial (MRC) estaba afecto, así como que disminuía la supervivencia global (SG) de estos pacientes. Tras la introducción de la escisión total del mesorrecto (ETM), valoración del MRC, y posteriormente, del tratamiento neoadyuvante, las recidivas disminuyeron drásticamente hasta situarse por debajo del 10% en la actualidad.

El sistema de estadificación ganglionar actual TNM para el cáncer colorrectal se basa únicamente en el número de ganglios linfáticos (GLs). Para determinar el estadiaje usando este sistema, se recomienda un número suficiente de GLs que, en el caso del cáncer de recto, es mayor de 12 GLs, que deben ser examinados para evitar la infraestadificación del estadio ganglionar. El número de GLs metastásicos identificados pueden ser influenciados por el número total de ganglios examinados y por consiguiente el resultado puede afectar a la estadificación. El número de GLs recuperados en una pieza quirúrgica depende tanto de la experiencia del cirujano como del proceso y estudio correcto de la pieza de anatomía patológica. Actualmente se reconoce que los GLs comprometidos por metástasis es uno de los más importantes factores de riesgo para la recurrencia y supervivencia del cáncer colorrectal. Debido a la creciente importancia de la radioterapia preoperatoria en el manejo del cáncer de recto existe un incremento en las dudas acerca de la base lógica de “al menos 12 ganglios linfáticos recogidos” en el estadiaje TMN.

El cociente de ganglios linfáticos (CGL) se define como la relación de GLs comprometidos con metástasis de cáncer de recto del número total de GLs valorados en la pieza de resección quirúrgica. No está claro el impacto del CGL en el pronóstico, si difiere entre los pacientes con cáncer de recto tratados con quimioradioterapia y los tratados con cirugía de entrada.

Por este motivo hemos querido analizar el impacto pronóstico del cociente de ganglios linfáticos en una Unidad de Coloproctología, con criterios diagnósticos y terapéuticos uniformes y técnica quirúrgica estandarizada, con el precepto oncológico de la extirpación del mesorrecto total o selectiva, en función de la localización del tumor.

El objetivo principal de este estudio fue valorar, mediante la realización de un análisis retrospectivo de una serie de pacientes intervenidos en un centro de referencia, la influencia del cociente de ganglios linfáticos de la pieza de resección quirúrgica como factor pronóstico en la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, y analizar otros parámetros habituales de supervivencia en el cáncer de recto.

Se obtuvo la autorización del Comité de Ética del Hospital.

Se realizó un estudio retrospectivo observacional en el que se analizaron los resultados de los pacientes operados con cáncer de recto entre los años 2000 y 2012 por cirujanos pertenecientes a la Unidad de Coloproctología del Hospital Clínico San Carlos.

Del total de 592 pacientes intervenidos, se incluyeron en el estudio 436, tras ser eliminados los pacientes con criterios de exclusión. El 62,8% fueron hombres, con una mediana de edad de 72 años. El 56% tuvieron un CEA preoperatorio dentro de valores normales. El 58,7% fueron estadio III. El 48% recibieron tratamiento neoadyuvante. 309 fueron sometidos a resección anterior, 99 a amputación abdomino-perineal y 28 a intervenciones de Hartmann. La calidad del mesorrecto fue satisfactoria en el 87,5% y el MRC estuvo comprometido en el 4,8%. En el 40,6% fueron analizados al menos 12 ganglios linfáticos. El 18,1% tuvieron un CGL mayor de 0,20. Los pacientes que

recibieron tratamiento neoadyuvante tuvieron menor cantidad de GLs, encontrando diferencias significativas.

Tras una media de seguimiento de 88,5 meses (rango, 3.1 – 198,3 meses), se observó que 103 pacientes (23,6%) presentaron recurrencia tumoral, en 26 casos (6%) como RL y en 94 casos (21,6%) como recurrencia a distancia (RD).

El MRC ($p=0,001$), el estadio p/ypN (0,014), el estadio TNM en grupos ($p=0,005$) y el CGL ($p=0,001$) fueron factores estadísticamente significativos para RL, y en CEA preoperatorio (0,001) para RD. La tasa de mortalidad global fue 32%, del cual el 14,7% fue atribuida a cáncer de recto.

Tras la realización del estudio multivariable, el CEA preoperatorio (HR=1,63; IC95%: 1,17-2,27; $p=0,004$), el CGL (HR=2,1; IC95%: 1,45-3,04; $p<0,001$), el estadio p/ypN (HR=1,53; IC95%: 1,10-2,14; $p=0,012$), la técnica quirúrgica (HR=1) (HR=1,72; IC95%: 1,19-2,49; $p=0,004$) (HR=3,48; IC95%: 2,03-5,96; $p<0,001$) y la calidad del mesorrecto (HR=2,34; IC 95%: 1,11-4,91; $p=0,025$) fueron factores pronósticos significativos para SG y el CEA preoperatorio (HR=2,25; IC95%: 1,20-4,15; $p=0,009$), el CGL (HR=2,76; IC95%: 1,50-5,09; $p=0,001$) y la intervención de Hartmann como técnica quirúrgica (HR=2,35; IC95%: 1,10-5,04; $p=0,028$) para supervivencia libre de enfermedad (SLE).

En nuestra serie, el número de GL analizados fue influido por el tratamiento neoadyuvante, y la mayoría de los pacientes tuvieron menos de 12 GL analizados. El CGL fue factor significativo para RL. Al comparar el valor pronóstico del CGL versus el estadio yp/pN según el número de GL recogidos, se observó que, cuando menos de 12 GL fueron recogidos en la pieza de resección quirúrgica, el CGL fue factor pronóstico estadísticamente significativo para SG ($p=0,002$) y SLE ($p<0,001$), siendo superior al estadio yp/pN (SG; $p=0,428$ y SLE $p=0,071$).

La existencia de grupos con cirujanos expertos en cirugía colorrectal que llevan a cabo una técnica quirúrgica estandarizada mejora los resultados a largo plazo, minimizando el número de factores de riesgo que influyen en la aparición de RL. El cociente de ganglios linfáticos es un indicador pronóstico significativo para la RL, SG y SLE, superior al número absoluto de GLs, especialmente cuando se no se alcanza la recomendación de la UICC/AJCC de menos de 12 GLs en la pieza de resección quirúrgica. El CGL es una herramienta útil complementaria del estadio N podría ser capaz de identificar de una forma más precisa a los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento adyuvante.

SUMMARY

SUMMARY

Colorectal cancer is one of the most prevalent tumors in the world population. In Spain, it is the third most common in both sexes, after the breast and prostate cancer. In 2015 was the most frequently diagnosed type of cancer with 41 441 new cases. It is estimated that rectal cancer accounts for one-third of this number.

Colorectal cancer risk factors have been identified, such as age, as more than 90% of cases are diagnosed after age 50. There are numerous dietary, lifestyle and hereditary factors involved in the development of colorectal cancer. Obesity is one of the leading preventable causes of tumor development, especially colorectal cancer.

In anatomopathological studies it is observed that more than 95% are adenocarcinomas. The prognosis of patients with colorectal cancer depends fundamentally on the depth of transmural involvement and the extent of lymph node (LNs) involvement. Extension through the intestinal wall and neighboring organs is classified according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC) and Union for International Cancer Control (UICC) staging system TNM (tumor, node, and metastasis). The main routes of dissemination are hematogenous, lymphatic, contiguous and peritoneal. For locoregional staging, nuclear magnetic resonance is essential; it has a sensitivity of 66-92% to determine T stage, but 70-85% to detect lymphadenopathy. Endorectal ultrasound is the most reliable (95%) test to assess the degree of rectal wall invasion and is especially indicated for early tumors, but is unable to detect the presence of nodes outside the transducer's range of action, such as iliac, mesenteric, inguinal or retroperitoneal.

In the early 1980s, local recurrence (LR) rates ranged from as many as 4 to 50%. In 1982, Heald et al. introduced total excision of the mesorectum, whose incorporation into a standardized surgical technique meant a decrease in locoregional recurrence numbers in all Coloproctology Units that adopted it, becoming the gold standard of

rectal cancer surgery. In 1986, Quirke demonstrated that the rate of LR in rectal cancer increased when the circumferential resection margin (CRM) was affected, as well as that the overall survival (OS) of these patients decreased. After the introduction of total mesorectal excision (TME), assessment of the CRM, and subsequently of neoadjuvant treatment, recurrences drastically decreased to below 10% at present.

The current TNM lymph node staging system for colorectal cancer is based solely on the number of LNs. To determine staging using this system, a sufficient number of lymph nodes are recommended, which in the case of rectal cancer is greater than 12 LNs, which should be examined to avoid infra-staging of the LNs. The number of metastatic LNs identified may be influenced by the total number of LNs examined and therefore the result may affect staging. The number of LNs recovered in a surgical piece depends on both the experience of the surgeon and the process and correct study of the piece of pathological anatomy. It is now recognized that LNs compromised by metastasis are one of the most important risk factors for recurrence and survival of colorectal cancer. Due to the increasing importance of preoperative radiotherapy in the management of rectal cancer, there is an increase in doubts about the rationale for "at least 12 LNs collected" in TMN staging.

Lymph node ratio (LNR) is defined as the ratio of LNs engaged with metastasis of rectal cancer to the total number of LNs assessed in the surgical resection piece. The impact of LNR on prognosis is unclear if it differs between patients with rectal cancer treated with chemoradiotherapy and those treated with entry surgery.

For this reason, we wanted to analyze the prognostic impact of the LNR in a Coloproctology Unit, with standard diagnostic and therapeutic criteria and standardized surgical technique, with the oncological precept of total or selective mesorectal excision, depending on the location of the lymph node tumor.

The main objective of this study was to assess the influence of the LNR of the surgical resection piece as a prognostic factor in OS and disease-free survival (DFS), and analyze other usual survival parameters in rectal cancer, by performing a retrospective analysis of a series of patients operated at a reference center.

Hospital Ethics Committee authorization was obtained.

An observational retrospective study was performed in which the results of patients operated with rectal cancer between 2000 and 2012 were analyzed by surgeons belonging to the Coloproctology Unit of San Carlos Clinic Hospital.

Of the total of 592 patients operated on, 436 were included in the study after exclusion of patients with exclusion criteria. 62.8% were men, with a median age of 72 years. 56% had a preoperative CEA within normal values. 58.7% were stage III. 48% received neoadjuvant treatment. 309 were submitted to anterior resection, 99 to abdominoperineal excision and 28 Hartmann's interventions. The quality of the mesorectum was satisfactory in 87.5% and the CRM was compromised in 4.8%. In only 40.6% at least 12 LNs were analyzed. 18.1% had a LNR greater than 0.20. Patients receiving neoadjuvant treatment had fewer LNs, finding significant differences.

After a mean follow-up of 88.5 months (range, 3.1 - 198.3 months), 103 patients (23.6%) presented tumor recurrence, in 26 cases (6%) as LR and in 94 cases (21.6%) as distant recurrence (DR). The CRM ($p=0.001$), the p/ypN stage (0.014), the grouped TNM stages ($p=0.005$) and the LNR ($p=0.001$) were statistically significant factors for LR. Preoperative CEA ($p=0.001$) was statistically significant factor for DR. The overall mortality rate was 32%, of which 14.7% was attributed to rectal cancer.

After the multivariate study, preoperative CEA (HR=1.63, CI 95%: 1.17-2.27, $p=0.004$), LNR (HR=2.1, IC 95%: 1.45-3,04; $p<0,001$), the p/ypN stage (HR=1.53, CI

95%: 1.10-2.14, $p=0.012$), the surgical technique (HR=1) (HR=1,72; CI 95%: 1,19-2,49; $p=0,004$) (HR=3,48; CI 95%: 2,03-5,96; $p<0,001$), and mesorectum quality (HR=2,34; CI 95%: 1,11-4,91; $p=0,025$) were significant prognostic factors for OS and preoperative CEA (HR=2,25; CI 95%: 1,20-4,15; $p=0,009$) and Hartmann's intervention as a surgical technique (HR=2,35; CI 95%: 1,10-5,04; $p=0,028$) for DFS.

In our serie, the number of analyzed LNs was influenced by neoadjuvant treatment, and the majority of patients had less than 12 analyzed LNs. LNR was a significant factor for LR. When the prognostic value of LNR versus the yp/pN stage according to the LN number collected were compared, we observed that when less than 12 LN were collected in the surgical resection piece, the LNR was a statistically significant prognostic factor for OS ($p = 0.002$) and DFS ($p < 0.001$), being superior to the yp/pN stage (OS, $p=0.428$ and DFS $p=0.071$).

The existence of groups with colorectal surgery surgeons who perform a standardized surgical technique improves long-term outcomes, minimizing the number of risk factors that influence the occurrence of LR. LNR is a significant prognostic indicator for LR, OS and DFS, higher than the absolute number of LNs, especially when the UICC / AJCC recommendation of less than 12 LNs is not achieved in the surgical resection piece. The LNR is a useful complementary tool for stage N could be able to more accurately identify patients who may benefit from the adjuvant treatment.

INTRODUCCIÓN

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- Recuerdo anatómico del recto

El recto comienza en la unión rectosigmoidea y termina en la línea pectínea, a 1-2 cm por debajo del anillo anorrectal.

Puede dividirse en tres partes en función de la rectoscopia rígida: tercio inferior desde la línea pectínea hasta los 5 cm del margen anal, tercio medio entre 6-10 cm, y tercio superior entre 10-15 cm.

El drenaje venoso desde el colon y el recto superior es vía circulación portal, mientras que el recto distal drena a la circulación portal y a la vena cava inferior; lo cual tiene una implicación clínica importante, ya que, neoplasias del recto distal pueden metastatizar al pulmón más fácilmente que las neoplasias proximales, cuyo primer punto de metástasis es el hígado.

1.2.- Epidemiología del cáncer de recto

La epidemiología poblacional tiene carácter descriptivo y proporciona una estimación directa de la probabilidad de adquirir una enfermedad, a lo que llamamos tasa de incidencia. Resulta difícil separar las consideraciones epidemiológicas del cáncer de recto de aquellas del cáncer de colon porque, los estudios epidemiológicos, a menudo consideran juntos el cáncer de colon y el de recto, es decir, el cáncer colorrectal (CCR).

El CCR es el tercer cáncer más incidente a nivel mundial en hombres (después del cáncer de pulmón y el de próstata) y el tercero en mujeres (después del cáncer de mama y el de pulmón).¹ (Figura 1).

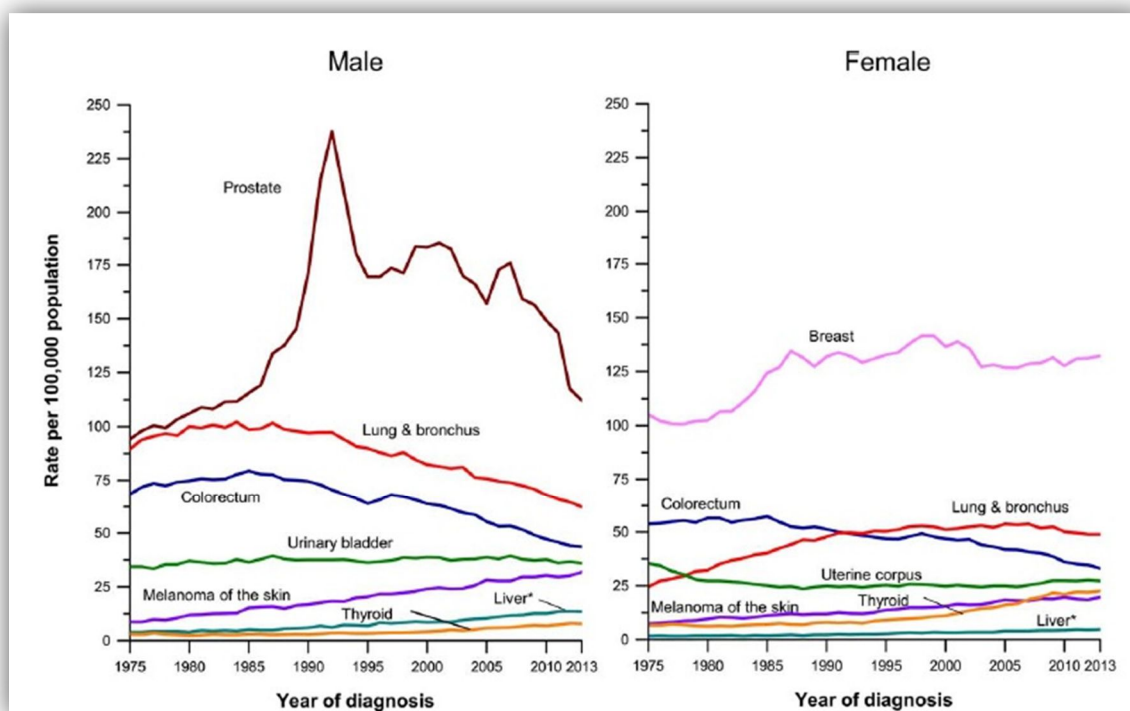


Figura 1. Tendencia de las tasas de incidencia de cáncer por sexo, Estados Unidos, 1975 a 2013.¹

El cáncer colorrectal es una de las neoplasias más comunes en Estados Unidos, con un valor estimado de 39 910 nuevos casos de cáncer de recto (23 720 en hombres y 16190 en mujeres) y 95 520 nuevos casos de cáncer de colon (47 700 en hombres y 47820 en mujeres) en 2017. El cáncer colorrectal ocupa el segundo lugar (tras el cáncer de pulmón) en varones y el tercero en mujeres (tras el cáncer de pulmón y el cáncer de mama) en causa de muerte por cáncer en Estados Unidos, con una mortalidad estimada de 50 260 defunciones (27 150 en hombres y 23110 en mujeres) por cáncer colorrectal en 2017.¹⁻² (Figura 2).

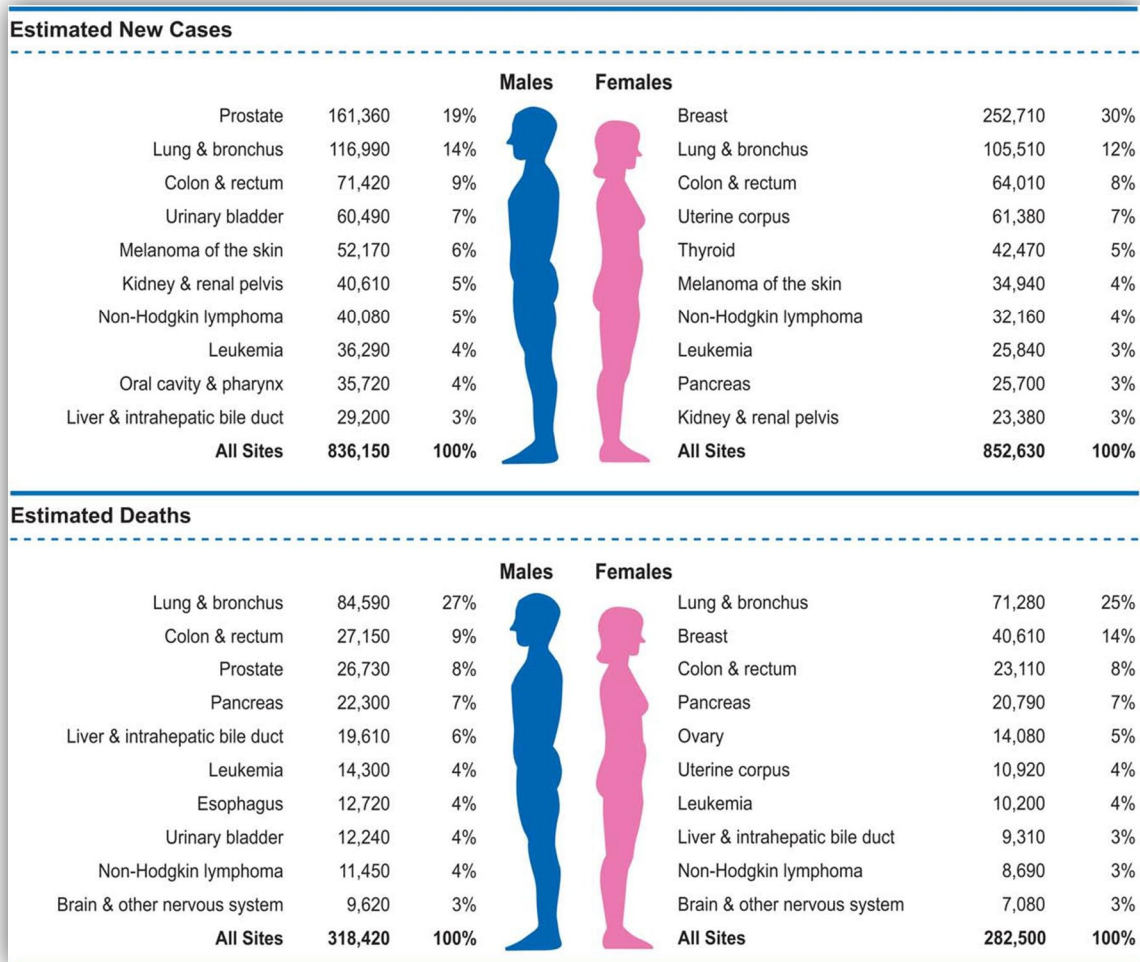


Figura 2. Principales tipos de cáncer. Casos nuevos estimados y mortalidad estimada, Estados Unidos, 2017. ¹

Aunque la mortalidad por cáncer colorrectal ha disminuido progresivamente desde 1990 a una tasa de 3% al año, sigue siendo una causa importante de mortalidad por cáncer en Estados Unidos.¹⁻² (Figura 3).

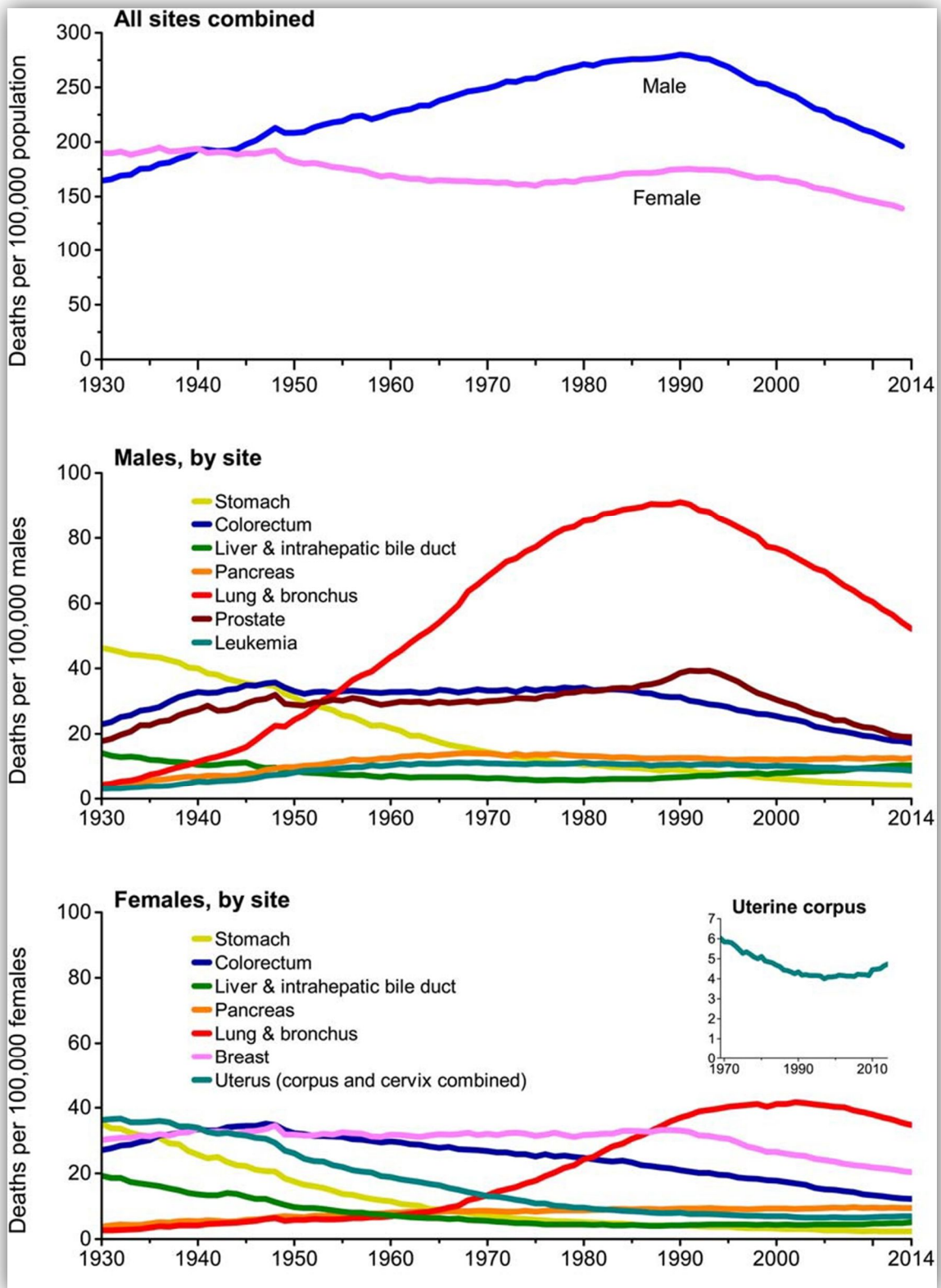


Figura 3. Tendencia de las tasas de mortalidad por tipos de cáncer y por sexo. Estados Unidos, 1930 a 2014.¹

La tasa de incidencia y mortalidad global específica de cada país es variable de acuerdo a los datos recogidos en la base de datos de la Organización Mundial de la Salud (Globocan Database)³ (Figura 4). Es más frecuente en países desarrollados, ya que casi el 55% de los casos ocurre en estas regiones.⁴ (Figura 5).

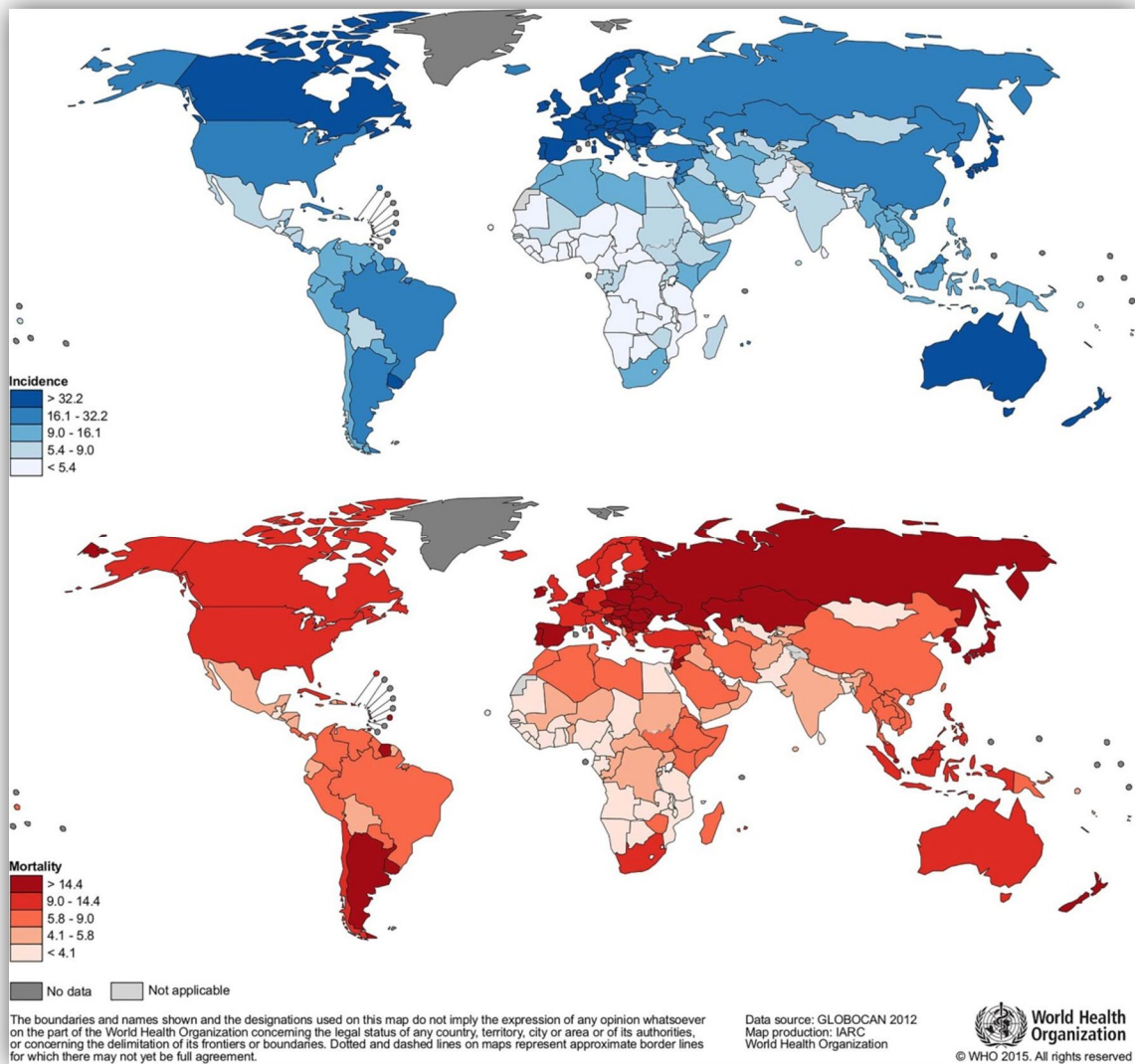


Figura 4. Incidencia global y tasas de mortalidad global por cáncer colorrectal (edad ajustada de acuerdo a la población mundial estándar, por 100 000 habitantes en varones en 2012.³

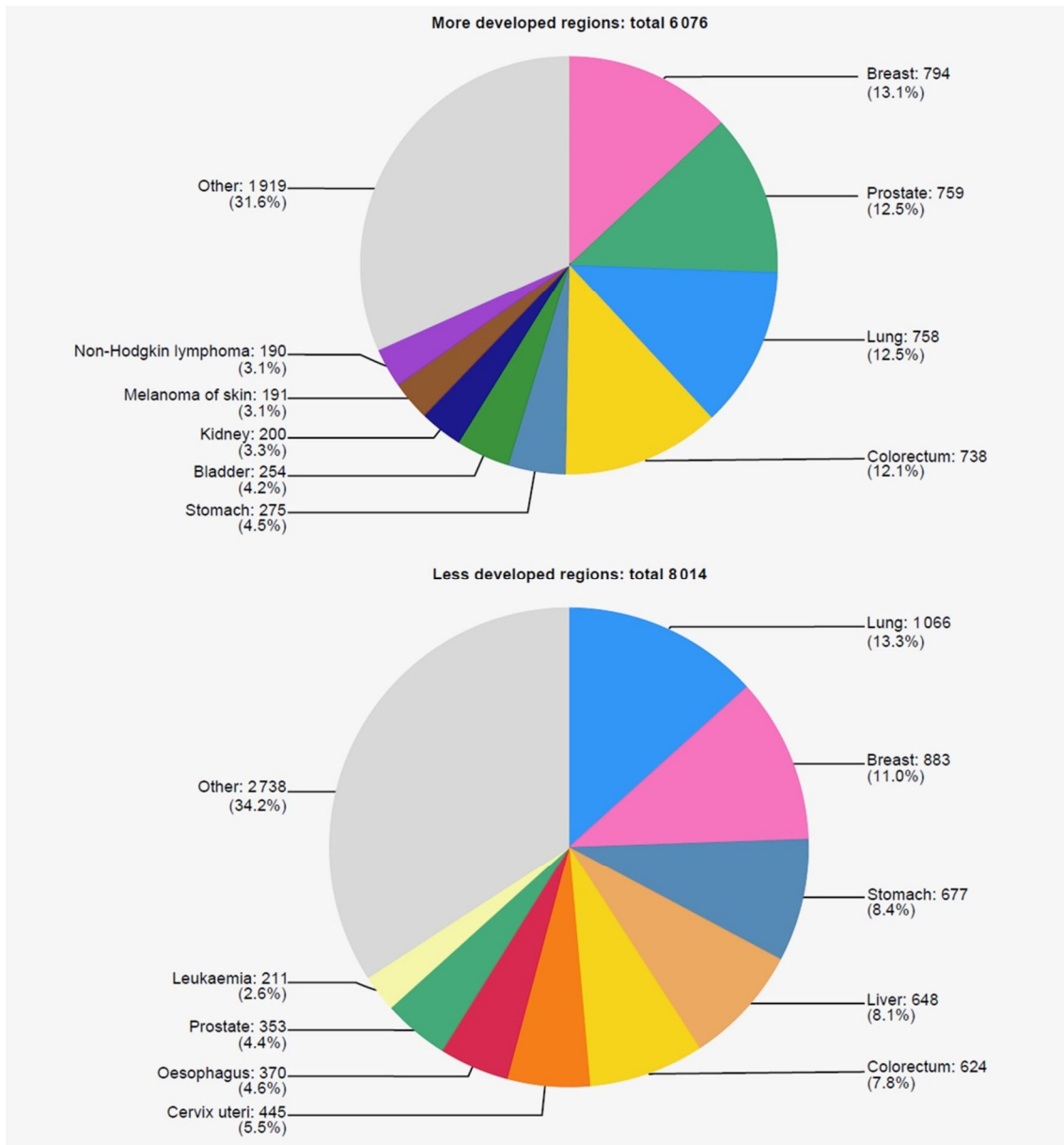


Figura 5. Número global estimado de nuevos casos (miles) con proporciones para (a) regiones más desarrolladas y (b) regiones menos desarrolladas, combinadas en ambos sexos, 2012. ⁴

En Reino Unido se diagnostican 41265 casos nuevos de cáncer colorrectal al año (2014), representando el 11% de todos los nuevos casos diagnosticados de cáncer, con el grupo etario más frecuente entre los 85 a 89 años de edad (2012-2014) y con una incidencia que ha disminuido un 4% desde el inicio de los años 90.⁵

En Corea del Sur, el cáncer colorrectal es la tercera neoplasia más común en la población y el cáncer de recto representa el 40% de los casos. En 2011, fueron diagnosticados de cáncer de recto 56,1 pacientes por cada 100 000 habitantes aproximadamente, y se espera que esta cifra aumente más adelante.⁶

La incidencia en China se ha incrementado en los últimos años, especialmente en Shangai. Los datos estadísticos epidemiológicos en 2012 mostraron que el número de nuevos casos se ha incrementado desde 1970. La morbilidad por cáncer colorrectal se ha incrementado de 12 a 56 por 100 000 habitantes y la tasa de crecimiento anual fue mayor del 4%. Más de la mitad de pacientes tuvieron cáncer colorrectal localmente avanzado en el momento del diagnóstico.⁷

El cáncer de recto en Asia se presenta con mayor frecuencia en pacientes más jóvenes, suele comprometer la región anorrectal y suele tener metástasis ganglionares al momento del diagnóstico. Todos estos factores se asocian a peores resultados.⁸⁻¹³

En España, disponemos de los datos recientemente publicados por REDECAN. En el año 2015, el tipo de cáncer más frecuentemente diagnosticado fue el cáncer colorrectal (41.441 casos), seguido del cáncer de próstata (33.370 casos) y el cáncer de pulmón (28.347 casos).¹⁴⁻¹⁵ (Figura 6).

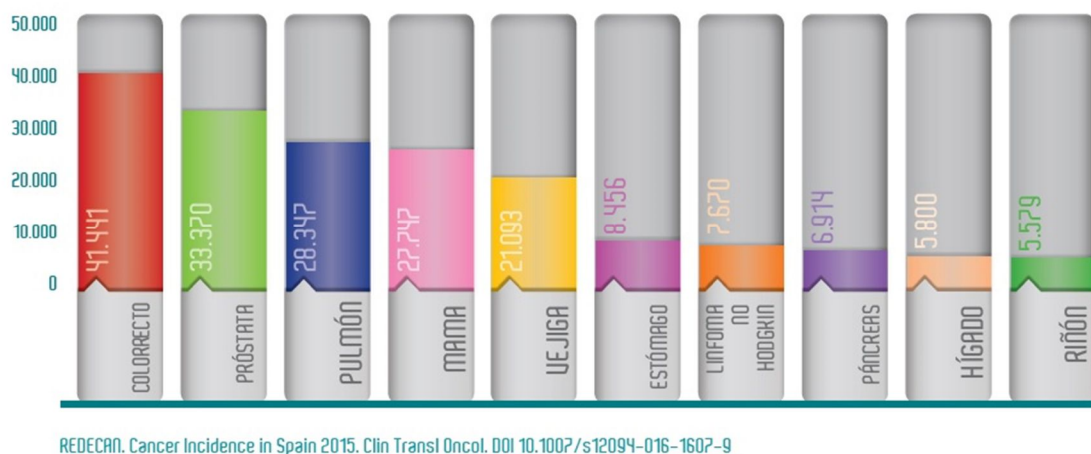


Figura 6. Incidencia estimada de los tumores más frecuentes en España en el año 2015 (ambos sexos).¹⁴

Desgraciadamente, la frecuencia del cáncer de recto dentro de esta cifra es desconocida. Las estimaciones de los países escandinavos sitúan la incidencia de cáncer de recto en un tercio de los casos de cáncer colorrectal.¹⁶

El cáncer colorrectal fue el segundo cáncer más frecuentemente diagnosticado en varones (24.764 casos) tras el cáncer de próstata (33.370 casos) y también fue el segundo en mujeres (16.677 casos) tras el cáncer de mama (27.747 casos).¹⁴ (Figuras 7, 8 y 9).



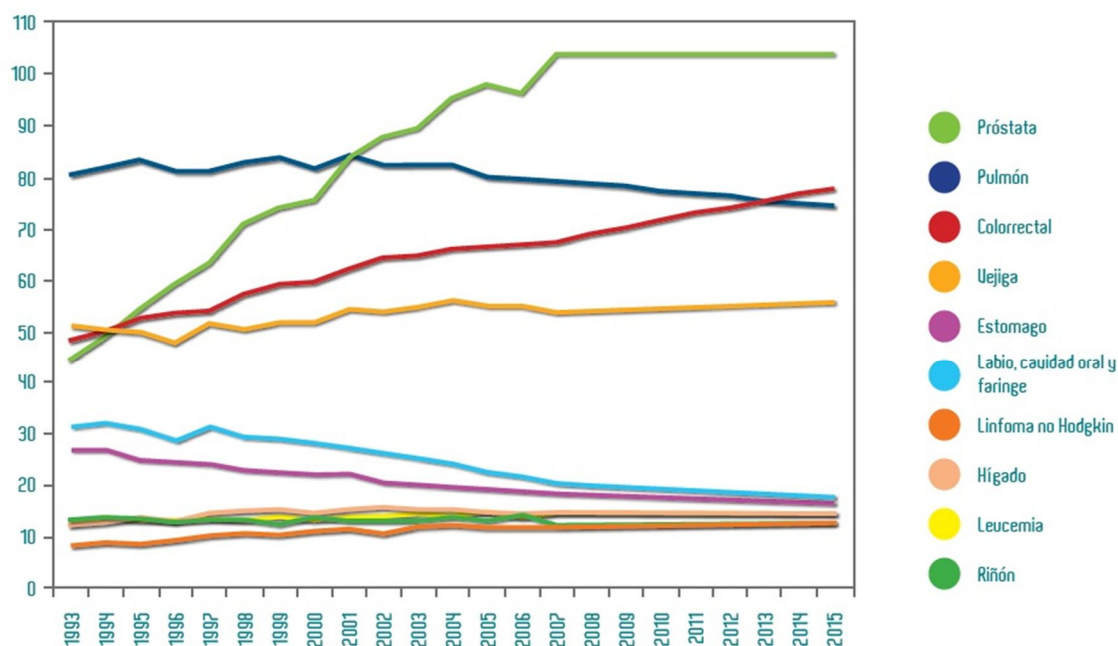
REDECAN. Cancer Incidence in Spain 2015. Clin Transl Oncol. DOI 10.1007/s12094-016-1607-9

Figura 7. Incidencia estimada de los tumores más frecuentes en España en varones en el año 2015. ¹⁴



REDECAN. Cancer Incidence in Spain 2015. Clin Transl Oncol. DOI 10.1007/s12094-016-1607-9

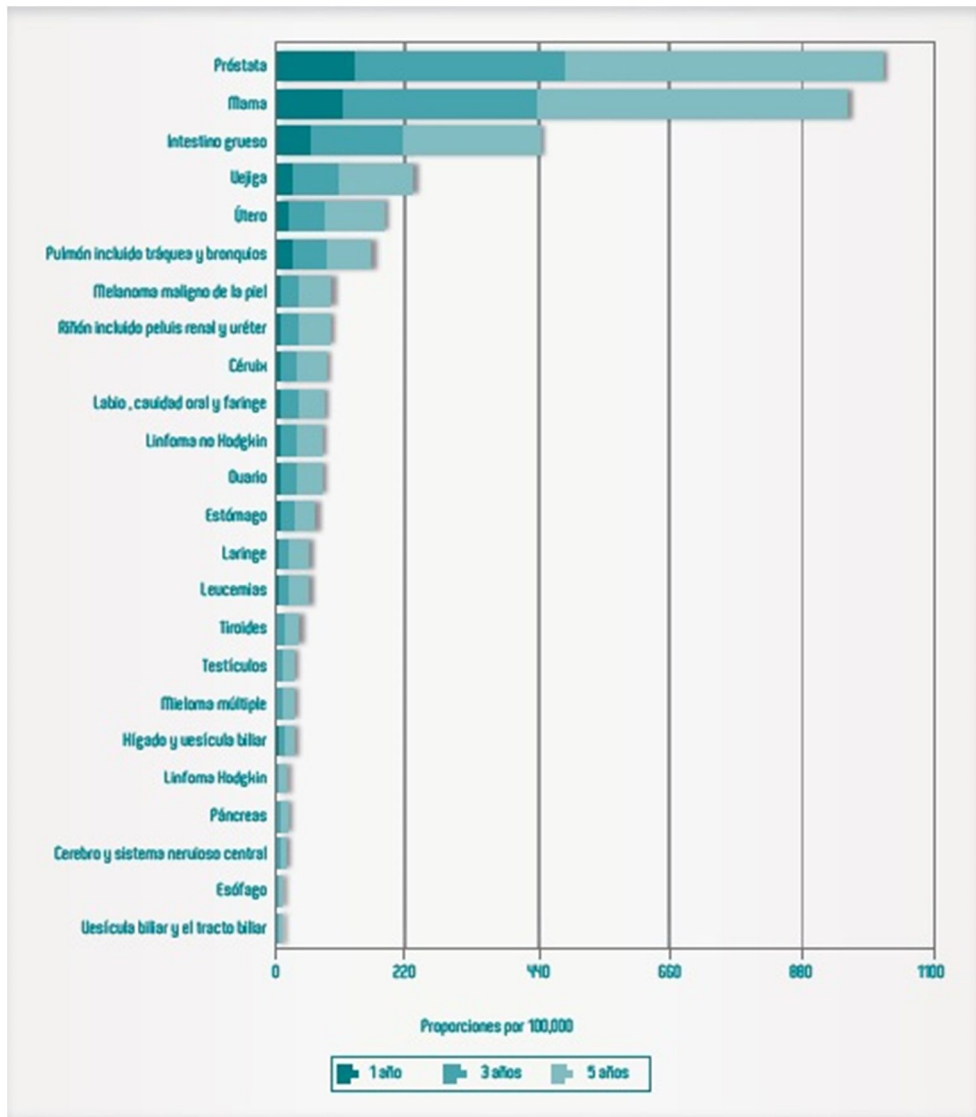
Figura 8. Incidencia estimada de los tumores más frecuentes en España en mujeres en el año 2015. ¹⁴



REDECAN. Cancer Incidence in Spain 2015. Clin Transl Oncol. DOI 10.1007/s12094-016-1607-9

Figura 9. Tendencia de la incidencia de los tumores en hombres del 1993 al 2007 con una estimación hasta el 2015. ¹⁴

En España, el cáncer colorrectal representa el tercer tumor más prevalente (tras en cáncer de próstata y el cáncer de mama) en la población en general para el año 2012. En la figura 10, se muestra la prevalencia al año, a los 3 años y a los 5 años del cáncer colorrectal (intestino grueso).¹⁵



Las estimaciones fueron proporcionadas por IARC a través del proyecto EUKAN.

Figura 10. Estimación de la prevalencia de tumores en España para el año 2012 (población general).¹⁵

El cáncer colorrectal es el segundo tumor (detrás del cáncer de pulmón) responsable del número de fallecimientos (15449 muertes) por cáncer en 2014 en España.¹⁵ (Figura 11).

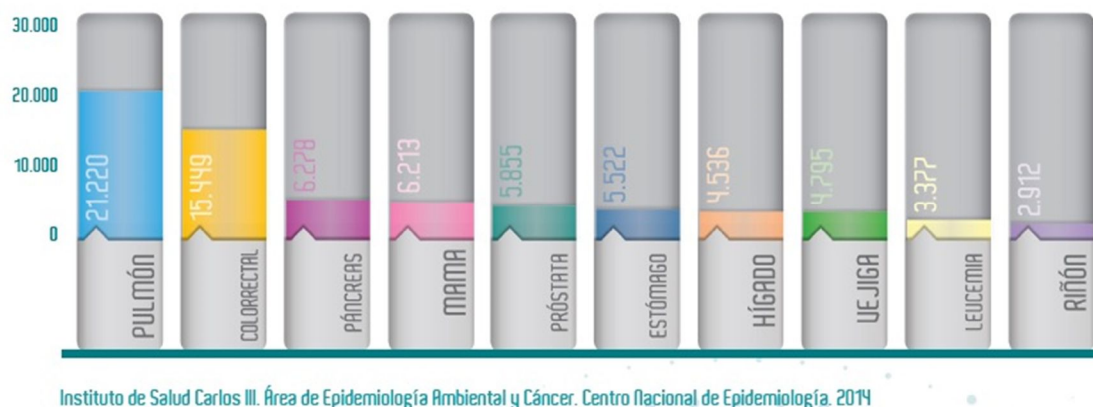


Figura 11. Mortalidad estimada por tipo de tumor (10 tumores más frecuentes) en España para el año 2014.¹⁴

Dentro de España existen diferencias de incidencia por áreas geográficas. Su incidencia es elevada en el País Vasco y Navarra, con 22 casos por cada 100 000 varones y 11 casos por cada 100 000 mujeres. Por el contrario su incidencia es baja en Cuenca y Granada, con 12 casos por cada 100 000 varones y 8 casos por cada 100 000 mujeres.¹⁷

1.3.- Factores de riesgo

La edad es un factor de riesgo universal para toda la población. Más del 90% de los casos se diagnostican después de los 50 años. Debido a la elevada prevalencia de CCR, al crecimiento lento demostrado de las lesiones primarias, a la mejor supervivencia del paciente con lesiones en estadio inicial y a la relativa sencillez y exactitud de los exámenes de detección, se debería establecer un protocolo de cribaje sistemático rutinario para todos los adultos mayores de 50 años, especialmente para los que tienen parientes directos diagnosticados de cáncer colorrectal.¹⁸

Existen numerosos factores dietéticos, del estilo de vida y hereditarios implicados en el desarrollo de CCR. En cuanto a la dieta, a pesar de la constatación de este hecho desde hace décadas, aún no ha sido posible determinar inequívocamente qué alimentos o nutrientes están involucrados, aunque existen estudios que muestran una asociación inversa entre el consumo de fibra, vegetales y fruta, y el riesgo de cáncer colorrectal, y una relación directa con el consumo de carne roja y grasas. En cuanto al estilo de vida se estima que el ejercicio físico regular reduce el riesgo de cáncer colorrectal en un 40%, mientras que el consumo de tabaco y alcohol lo incrementan.¹⁸

La obesidad es una de las principales causas evitables de tumores, espacialmente en el cáncer colorrectal.^{15, 18} (Figura 12).

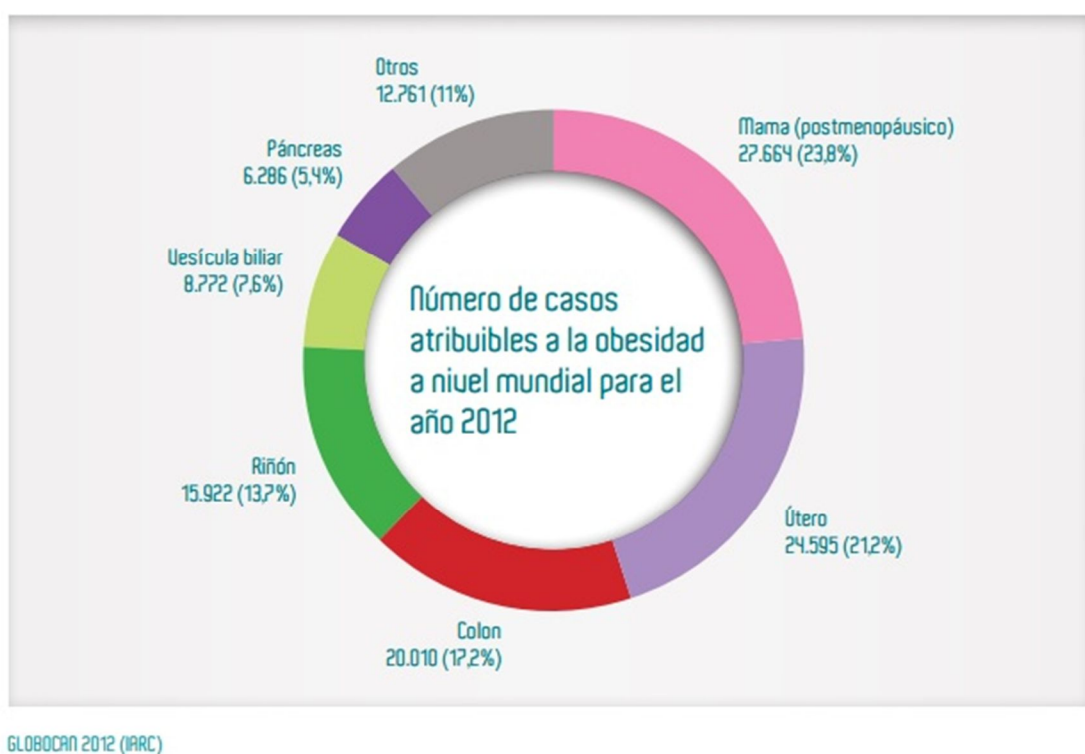


Figura 12. Número de casos atribuibles a la obesidad a nivel mundial para el año 2012, por localización tumoral.

Por otra parte, está bien establecido el efecto de los factores hereditarios en el desarrollo del cáncer colorrectal.¹⁹⁻²¹ Ciertamente, aunque en la mayoría de casos de CCR no se identifican factores de riesgo relacionados con la historia familiar (denominado cáncer colorrectal esporádico), en el 2-3% de los casos, este tumor aparece en el contexto de una enfermedad hereditaria que incluye el síndrome de Lynch o cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCHNP), el cáncer colorrectal asociado a mutaciones en el gen MUTYH y la poliposis adenomatosa familiar u otros síndromes polipósicos.²²

En un porcentaje menor de casos (< 1%), el cáncer colorrectal complica una enfermedad inflamatoria intestinal de larga evolución. Por último, en una proporción aun no bien definida (10-30%), existen diversos grados de agregación familiar, aunque sin llegar a cumplir los establecidos para las formas hereditarias citadas, denominado CCR familiar.²³

1.4.- Tipos histopatológicos

En los estudios anatómo-patológicos, se observa que más del 95% de los cánceres colorrectales son adenocarcinomas, con presencia de estructuras glandulares más o menos diferenciadas que producen diferentes cantidades de moco. Los tumores indiferenciados, que son alrededor del 20% de los adenocarcinomas de colon, presentan una menor diferenciación glandular y tienen peor pronóstico que los bien diferenciados. La presencia de células en “anillo de sello”, caracterizadas por la presencia de vacuolas de mucina que desplazan al núcleo, es típica del síndrome de Lynch, de las formas asociadas a la colitis ulcerosa y del cáncer colorrectal de individuos jóvenes.²⁴

El carcinoma de células escamosas es el tumor más frecuente de la unión anorrectal (80%), si bien también es posible hallar carcinomas originados a partir del epitelio de transición (carcinoma cloacogénico) y melanomas. El carcinoma de células escamosas se caracteriza por su extensión local y ganglionar, hallándose en un 30% afectación ganglionar abdominoperineal, y en un 20% afectación de ganglios inguinales. Las metástasis a distancia ocurren en un 10% de los pacientes.²⁴

1.5.-Vías de diseminación

El pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal depende fundamentalmente de la profundidad de la afectación transmural y de la extensión de la afectación ganglionar. La extensión a través de la pared intestinal y a los órganos vecinos se clasifica de acuerdo al sistema de estadificación TNM (del inglés: tumor, node, metastasis) del American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer (UICC). Las vías de diseminación más frecuentes del cáncer colorrectal son:

- *Linfática:* habitualmente sigue un orden anatómico ascendente a través de los ganglios que acompañan a los vasos cólicos. Alrededor del 40% de los casos presentan afección ganglionar en el momento del diagnóstico.
- *Hematógena:* ocurre a través de los vasos de la pared colorrectal y, mediante el drenaje venoso portal, al hígado, que es el órgano más frecuentemente afectado por metástasis en el cáncer de colon y cáncer del tercio medio y superior del recto. Los tumores del tercio inferior del recto drenan en la cava inferior, por lo cual pueden causar metástasis pulmonares, óseas, cerebrales, etc., en ausencia de metástasis hepáticas.
- *Por contigüidad:* puede determinar invasión y/o fistulización de órganos vecinos como asas intestinales, vejiga urinaria, vagina, etc.
- *Peritoneal:* poco frecuente pero de pronóstico infausto.

1.6.- Diagnóstico y estudio de extensión

1.6.1.- Colonoscopia

La colonoscopia constituye la exploración más precisa para el diagnóstico de cáncer colorrectal y de sus lesiones precursoras: permite la visualización de éstas, la toma de muestras para su estudio anatomopatológico, el tratamiento de ciertas lesiones, y también el marcaje de zonas de interés para facilitar su localización. Por tanto, la colonoscopia se considera la exploración de elección a realizar en todo paciente con sospecha clínica de cáncer colorrectal y sirve también para descartar tumores sincrónicos.²⁶

La sensibilidad de la colonoscopia para la detección de CCR y sus lesiones precursoras es muy alta (95%), superior a la del enema opaco y la colonografía-TAC. Sin embargo, pese a ser considerada como el patrón oro para el diagnóstico de cáncer colorrectal y sus lesiones precursoras la colonoscopia no es perfecta, ya que diferentes estudios han objetivado una tasa, aunque baja, de infra diagnósticos sobre todo cuando se trata de lesiones planas o de pequeño tamaño (< 1 cm). Los factores relacionados con estas pérdidas diagnósticas, dependientes de la calidad de la colonoscopia y de la experiencia del endoscopista, son: la realización incompleta de la colonoscopia (sin alcanzar el ciego), una inadecuada preparación del colon; la interpretación errónea de las lesiones visualizadas y/o la obtención inadecuada de las biopsias.²⁶

1.6.2.-Radiografía de tórax posteroanterior y lateral

Permite el estudio de pulmones, mediastino y estructuras óseas. Puede detectar la presencia de metástasis pulmonares, pero en ocasiones pueden pasar desapercibidas, siendo más sensible la tomografía computarizada (TC) de tórax.

1.6.3.-Ecografía abdominal

Es una técnica fácil, accesible, permite el estudio del hígado (órgano más frecuentemente afectado por las metástasis en el CCR), generalmente detecta lesiones superiores a 1 cm, pudiendo identificar el número, tamaño y localización con una sensibilidad del 90%.

1.6.4.-Tomografía axial computarizada (TAC)

La principal utilidad de la TAC abdominopélvica en la estadificación del CCR reside en la localización del tumor y de los ganglios regionales, además de valoración de posible infiltración de estructuras adyacentes y estudio de metástasis a distancia (hígado, pulmón, hueso, carcinomatosis, presencia de ascitis, ovario, etc.). Su valor para evaluar la enfermedad locorregional es mucho menor, con una fiabilidad para estadificar la T en torno al 70%, y para la N del 54-70%, lo que resulta claramente inferior a la ecografía y a la RM.²⁷

1.6.5.-Ecografía endorrectal

El uso del ecógrafo en conjunto con un rectosigmoidoscopio adaptado, permite la visualización y estadificación incluso de tumores de tercio superior de recto. Es sumamente importante en la estadificación del cáncer de recto. La ecografía endorrectal ofrece las ventajas de ser una prueba barata, fácilmente

transportable y accesible en la mayoría de centros hospitalarios. Es la prueba con mayor fiabilidad (95%) para valorar el grado de invasión de la pared rectal y está especialmente indicada para tumores precoces, presentando una fiabilidad similar a la Resonancia Magnética (RM) para el diagnóstico de adenopatías perirrectales infiltradas, pero es incapaz de detectar la presencia de ganglios fuera del radio de acción del transductor, como los ilíacos, mesentéricos, inguinales o retroperitoneales. Sin embargo, la ecografía endorrectal presenta una mayor limitación que la RM pélvica para la evaluación de la afectación del margen circunferencial lateral y la fascia mesorrectal.²⁸⁻²⁹

1.6.6.-Resonancia magnética nuclear (RMN)

Esta prueba es esencial tanto para el diagnóstico y estadificación pre-tratamiento, como post-quimiorradioterapia neoadyuvante. Las nuevas técnicas de resonancia magnética nuclear que se emplean para estudiar el recto han logrado mejorar notablemente su precisión diagnóstica en esta región anatómica. La resonancia magnética nuclear pélvica tiene una sensibilidad del 66-92% para determinar la T, pero su principal ventaja reside en la capacidad para detectar la invasión de la fascia mesorrectal, que se sitúa próxima al 100%. Su sensibilidad en la detección de adenopatías locorregionales oscila entre el 70-85%.³⁰ Además, al igual que ocurre con la ecografía endorrectal, su sensibilidad disminuye para re-estadificar tras el tratamiento neoadyuvante, debido a su incapacidad para distinguir entre tejido fibroso y tumoral. Fue publicado un metaanálisis que comparó el valor de la ecografía endorrectal, la resonancia magnética nuclear y la tomografía axial computarizada en la estadificación del cáncer de recto sugiere que la sensibilidad de la resonancia magnética nuclear para estadificar la T es similar a la de la ecografía endorrectal (94%), aunque ésta última es más específica (86 vs.69%). Sin embargo, en ambos casos la capacidad para detectar la afectación ganglionar es menor, con una sensibilidad del 67%, y una especificidad del 77%. Por su parte, la tomografía axial computarizada fue poco útil, tanto para evaluar la T como la N.²⁹

Resumen de ventajas de la RMN:

- Estudio de la relación global del recto con todas las estructuras y órganos pélvicos y, por tanto, sin limitaciones técnicas por reducciones tumorales de su luz como ocurre con la ecografía endorrectal en los tumores estenosantes.
- Análisis total del mesorrecto desde el promontorio hasta el canal anal.
- Situación y posición del recto en la pelvis.
- Determinación de la extensión longitudinal del tumor a lo largo de la pared rectal.
- Relación del nivel del tumor con la reflexión peritoneal.
- Visualización y análisis del grado de infiltración y penetración del tumor en la grasa del mesorrecto (tumores T3).
- Visualización, análisis y medición (en milímetros) de la relación del tumor con la fascia del mesorrecto y por tanto con el margen de resección circunferencial (MRC).
- Visualización y análisis del grado de infiltración del tumor con estructuras osteomusculares y vasculares pélvicas y órganos pélvicos de vecindad (tumores T4).
- Evaluación global de los implantes y adenopatías en el conjunto de la grasa del mesorrecto desde el promontorio hasta el canal anal, y análisis detallado de las características de las mismas para detección de malignidad (Nx).
- Evaluación y análisis de posibles adenopatías pélvicas extramesorrectales encadenas ilíacas e inguinales.

1.6.7.-Tomografía por emisión de positrones (PET)

Puede ser más sensible y específica en la detección de metástasis que la tomografía axial computarizada. Su valor fundamental reside en la estadificación y valoración del grado de respuesta tras la neoadyuvancia. Algunas series

pequeñas sugieren que los resultados de la PET pueden hacer cambiar el protocolo de tratamiento hasta en un 17% de los pacientes, y el estadio en un 40%.³¹

En el metaanálisis de Bipat y col.²⁷, en el cual se analizan 61 estudios sobre la sensibilidad de TAC, TAC helicoidal, RMN y PET se encuentran diferencias significativas para la detección de metástasis hepáticas a favor de PET, aunque para lesiones únicas menores de 1 cm, la RMN resultó ser la más sensible. En otro ensayo prospectivo reciente en el que se analiza la sensibilidad de las diferentes técnicas, se observa una mayor sensibilidad de la TAC y RMN para la detección de metástasis hepáticas; sin embargo, la PET resulta más específica y la TC-PET más sensible que la TAC sola para la detección de enfermedad extrahepática.³²

1.7.-Estadificación

Para entender la nomenclatura de las definiciones de cáncer de recto localmente avanzado, tenemos que remitirnos al sistema de estadificación TNM (del inglés: tumor, node, metastasis) del American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer (UICC)³³ y la estadificación por resonancia magnética y/o ecografía endorrectal pretratamiento por cáncer de recto primario. Interesa saber que este sistema de clasificación, en su séptima edición es la versión vigente actualmente en la mayoría de países, aunque muchos centros, por ejemplo en Reino Unido, aún utilizan la quinta edición de dicha clasificación.³⁴ (Tabla 1).

Tabla 1. CLASIFICACIÓN TNM (American Joint Committee on Cancer)³³

Categoría T para el cáncer colorrectal (extensión del tumor en la pared del colon y recto):
<p>Tx: No se puede determinar la extensión tumoral por falta de información.</p> <p>Tis: El cáncer se encuentra en la fase más precoz (in situ), afectando exclusivamente a la mucosa. El tumor no ha crecido más allá de la capa muscular de la mucosa (capa muscular interna).</p> <p>T1: El cáncer ha crecido a través de la capa muscular de la mucosa y se extiende hasta la submucosa.</p> <p>T2: El cáncer ha crecido a través de la submucosa y se extiende hasta la muscular propia (capa muscular externa).</p> <p>T3: El cáncer ha crecido a través de la muscular propia y afecta a las capas más externas del colon o recto, sin atravesarlas. No existe afectación de órganos vecinos.</p> <p>T4a: El cáncer ha crecido a través de la serosa (también conocido como el peritoneo visceral), la capa más externa del colon y recto.</p> <p>T4b: El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto y se existe invasión de órganos o tejidos vecinos.</p>
Categoría N para el cáncer colorrectal (afectación de ganglios linfáticos regionales):
<p>Nx: No se puede determinar la afectación ganglionar por falta de información.</p> <p>N0: Ausencia de afectación de ganglios linfáticos.</p> <p>N1: Presencia de células tumorales en 1-3 ganglios linfáticos regionales.</p> <ul style="list-style-type: none"> • N1a: Células tumorales en 1 ganglio linfático regional. • N1b: Células tumorales en 2-3 ganglios linfáticos regionales. • N1c: Depósitos de células tumorales en la grasa alrededor de los ganglios linfáticos regionales, pero no en los ganglios linfáticos. <p>N2: Presencia de células tumorales en 4 o más ganglios linfáticos regionales</p> <ul style="list-style-type: none"> • N2a: Células tumorales en 4-6 ganglios linfáticos regionales. • N2b: Células tumorales en 7 o más ganglios linfáticos regionales.
Categoría M para el cáncer colorrectal (afectación de órganos o ganglios linfáticos a distancia):
<p>M0: Ausencia de metástasis a distancia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • M1a: El cáncer se ha extendido un órgano o paquete de ganglios linfáticos a distancia. • M1b: El cáncer se ha extendido a más de un órgano o paquete de ganglios linfáticos a distancia, o se ha propagado a partes distantes del peritoneo.

1.8.- Cáncer de recto localmente avanzado

En general, el término cáncer de recto localmente avanzado se aplica a tumores con un riesgo aumentado de recurrencia local, correspondiente a lesiones T3 y T4 con ganglios linfáticos locorregionales positivos para metástasis, las cuales se benefician de tratamiento neoadyuvante (radioterapia con o sin quimioterapia).²⁹

1.9 Tratamiento.

Tras haber realizado el diagnóstico de cáncer de recto y haberse completado la estadificación locorregional y a distancia²⁷, debe decidirse cuál es la mejor actitud terapéutica para el paciente, es decir, debe determinarse si se realizará un abordaje quirúrgico de entrada o se administrará un tratamiento neoadyuvante con quimioterapia (QT) y/o radioterapia (RT).

Los principales objetivos para el tratamiento eficaz del cáncer de recto son:

- Garantizar el control local.
- Mejorar la supervivencia a largo plazo.
- Preservar la función esfinteriana, vesical y sexual.
- Mantener o mejorar de la calidad de vida.

Estos objetivos se pueden alcanzar con mayor facilidad si se toman las decisiones en base a equipos multidisciplinares que permita la individualización del tratamiento en base a localización, estadio y resecabilidad del tumor. Esta estrategia, asociada a la optimización de la cirugía, quimioterapia y radioterapia, ha permitido que en las últimas décadas la recurrencia local haya descendido

desde un 40% a menos de un 10% y la supervivencia global haya aumentado de un 50% a cerca de un 80% en los pacientes con cáncer de recto no metastásico.

1.9.1.- Escisión total del mesorrecto.

La cirugía sigue siendo la pieza clave del tratamiento del cáncer de recto, pero la eficacia de la misma está condicionada por dos factores fundamentales: la ausencia de serosa en la porción inferior del recto y la dificultad para obtener márgenes de resección amplios debido a la presencia de la estructura ósea pélvica, de manera que el problema fundamental cuando hablamos de cáncer de recto es una escisión óptima del mesorrecto.

El mesorrecto se define como el tejido que contiene la grasa perirrectal y el tejido linfático perirrectal. Desde que Heald et al.³⁵ en 1982, resaltaron la importancia de la extirpación total del mesorrecto, numerosos trabajos han insistido en su trascendencia. Estudios retrospectivos y prospectivos avalan un aumento del control y de la supervivencia global de hasta el 30% cuando se compara la cirugía con escisión mesorrectal o sin ella. En consecuencia, gran cantidad de cirujanos han tenido la oportunidad de comprobar que, en efecto, una técnica quirúrgica meticulosa, que respete los planos adecuados, proporciona cifras de recidivas reducidas, inferiores al 10%.^{36,37}

El pilar del tratamiento curativo para el cáncer de recto localmente avanzado es la resección quirúrgica. Hay dos principios generales: a) los pacientes con tumores localizados dentro de la fascia del mesorrecto, o en el recto bajo, limitado a invasión de los esfínteres (algunos tumores T2 y la mayor parte de T3); y b) los pacientes con tumores que invaden directamente o infiltran órganos o estructuras pélvicas, principalmente tumores T4, aquí referidos como cáncer de recto primario que sobrepasa el plano de la escisión total del mesorrecto.³⁸⁻⁴¹

Distintos trabajos han demostrado que el examen macroscópico de la pieza de resección se correlaciona con el margen de resección radial microscópico, recurrencia local, metástasis a distancia y supervivencia general, de manera que un mesorrecto intacto refleja la calidad de la cirugía y puede predecir el pronóstico del paciente. En un trabajo publicado por Nagtegaal et al.⁴² que incluyó piezas quirúrgicas de 17500 pacientes con cáncer de recto, este margen se presenta como uno de los principales factores predictivos de recurrencia local, metástasis a distancia y supervivencia, fundamentalmente en pacientes que reciben tratamiento neoadyuvante. El Proyecto Vikingo a nivel nacional en España también corrobora estos principios.⁴³

1.9.2.-Tratamiento neoadyuvante

El tratamiento neoadyuvante tiene muchas ventajas y algunos inconvenientes:

- *Ventajas:*

- Puede eliminar precozmente las micrometástasis que pudieran existir.
- El lecho vascular del tumor está intacto, lo que mejora la eficacia de la RT al estar bien oxigenado el tumor.
- El paciente está en buenas condiciones físicas, lo que permite administrar el tratamiento a dosis plenas y mejorar su cumplimiento.
- Disminuye la toxicidad de la RT.
- Disminuye la posibilidad de siembra tumoral durante el acto quirúrgico.
- La administración simultánea de QT-RT aumenta la eficacia, por lo que al obtenerse una reducción del tumor se favorece la reseccabilidad.
- Aumenta la proporción de pacientes en los que es posible realizar una cirugía conservadora de esfínteres.
- La anatomía intacta de la zona a tratar ofrece un modelo in vivo idóneo para la evaluación de la eficacia del tratamiento.

- *Inconvenientes:*

- Se retrasa el tratamiento quirúrgico, ya que los pacientes deben esperar 1-2 meses tras finalizar la RT.
- Aumenta la frecuencia de infecciones perineales postoperatorias y de retrasos en la cicatrización.
- Existe la posibilidad de tratar en exceso a pacientes que, por su bajo riesgo de recidiva, no lo necesitan.

Los resultados del análisis pronóstico realizado en el estudio INT 0114⁴⁴, que permitieron identificar subgrupos de pacientes dentro de los estadios II y III con riesgos diferentes de recaída local y muerte. Los pacientes con tumores T1-2 N+, o T3 N0 tenían un riesgo bajo, mientras que los pacientes con tumores T3N+ y T4 eran de riesgo alto. La supervivencia a 5 y 7 años era del 76 y 70%, respectivamente, para el grupo de bajo riesgo, y del 55 y 45% para el de alto riesgo ($p < 0,0001$). La tasa de recaída local era del 9% para los de riesgo bajo, y del 18% para los pacientes de riesgo alto ($p < 0,0001$). Los pacientes con T4 eran los que tenían la tasa más alta de recaída local: 24% a los 5 años. Por el contrario, los pacientes con tumores T3N0, considerados globalmente, poseen un pronóstico relativamente bueno, con una supervivencia a los 5 años del 85%, por lo que actualmente hay dudas sobre la necesidad de administrar tratamiento neoadyuvante con radioterapia y quimioterapia concomitante a este subgrupo. Sin embargo, entre ellos hay que distinguir a los T3 que contactan o infiltran la fascia del mesorrecto, ya que poseen un pronóstico peor y se beneficiarían de dicho tratamiento. En este sentido, cabe recordar que la RMN permite identificar aquellos tumores que infiltran el mesorrecto. Igualmente, un estudio publicado por Nissan y col.⁴⁵ han comunicado que los pacientes con tumores T2N0 y T3N0 con invasión linfovascular, CEA preoperatorio superior a 5 ng/ml y edad superior a 70 años, tratados exclusivamente con cirugía que incluye la excisión total mesorrectal, tenían un pronóstico menos favorable, con una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 5 años del 73%.

1.9.3.-Quimiorradioterapia neoadyuvante

1.9.3.1.-Tratamiento con radioterapia neoadyuvante

Los primeros estudios en neoadyuvancia se centraron en investigar si la RT preoperatoria mejoraba los resultados de la cirugía en el CCR. Las dosis y los esquemas empleados varían ampliamente entre los diferentes autores, lo que dificulta la interpretación de los resultados. Sin embargo, existe un cierto acuerdo en que la RT preoperatoria a dosis bajas no mejora el control local ni la supervivencia frente a la cirugía sola. Sin embargo, la RT a dosis moderadas (34,5 Gy administrados en 15 días) puede reducir las recidivas locales, pero no aumenta la supervivencia.⁴⁶

Finalmente, los datos obtenidos a partir de un amplio estudio⁴⁷ que aleatorizó a 1.168 pacientes a recibir RT a dosis altas en tiempo reducido (25 Gy en 1 semana) frente a cirugía sola, sugieren que la RT aumenta el control local (89 vs 73%) y la supervivencia global (58 vs 48%).

Sin embargo, dos estudios más recientes cuestionan estos resultados. El primero, el Dutch Trial⁴⁸, que incluyó a 1.861 pacientes que fueron aleatorizados a recibir RT a dosis altas, seguido de cirugía con escisión total del mesorrecto (ETM) o sólo cirugía con ETM. Se observó que la RT preoperatoria lograba reducir la tasa de recidivas locales a los 2 años (2,4 vs 8,2%), aunque sin aumentar la supervivencia (82% en ambos brazos). En el grupo tratado con RT preoperatoria se observaron más problemas de cicatrización tras la AAP (29 vs 18%), incontinencia fecal (62 vs 38%), disfunción sexual e insatisfacción con la función intestinal. El segundo estudio (MRC/NCIC trial)⁴⁹ que distribuyó a 1.350 pacientes a recibir RT preoperatoria a dosis altas seguidas de cirugía o sólo cirugía. En este último grupo se admitió que, si tras la intervención se detectaba que los márgenes circunferenciales eran positivos, se administrase RT y 5-FU adyuvante. Igualmente, en ambos brazos, si se encontraba afectación ganglionar se ofreció tratamiento con QT adyuvante. Tras una mediana de seguimiento de 3

años se observó en el grupo tratado con RT neoadyuvante una disminución de las recidivas locales (5 vs 11%) y un aumento de la supervivencia libre de enfermedad (80 vs. 75%). Sin embargo, no se detectó un aumento de la supervivencia global (81 vs. 79%).

Así pues, actualmente se admite que la RT preoperatoria reduce las recidivas locales, pero no existe acuerdo sobre sus posibles beneficios en la supervivencia global. Aunque esta técnica se emplea con frecuencia en los países nórdicos y Reino Unido, en el resto de Europa y EE.UU. suele administrarse conjuntamente QRT, ya que de esta forma se tratan precozmente las micrometástasis, disminuyen las recidivas locales y aumentan las posibilidades de realizar una cirugía conservadora de esfínter. No obstante, la RT preoperatoria puede ser útil cuando no se puede administrar QT concomitante. Cabe señalar que esta modalidad terapéutica se asocia a una mayor toxicidad aguda y tardía.

1.9.3.2.-Tratamiento neoadyuvante con radioquimioterapia

Las guías NICE 2011⁵⁰ recomiendan que los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado deben ser tratados con quimiorradioterapia antes de la cirugía (neoadyuvancia) para intentar disminuir el tamaño tumoral y con el objetivo de reducir las tasas de recidiva locorregional de la enfermedad. Las pautas tradicionales usadas en Reino Unido son 45 Gy en 25 fracciones diarias asociado a quimioterapia basada en fluoropirimidinas.⁵¹

La razón fundamental de esto se basa en un revisión de la Cochrane que incluyó muchos estudios randomizados.⁵² Esta revisión incluyó el estudio de Ulrich y col.⁵³ para el análisis de quimiorradioterapia versus radioterapia sola, las tasas enumeradas en el grupo de quimiorradioterapia: recurrencia local en 9%, toxicidad aguda en 35% y a largo plazo en 35%, la mortalidad al día 30 desde el inicio del tratamiento en 3%, tasa de colostomías de 46%, y tasa de dehiscencia de anastomosis de 8%; sirvió de punto de partida para las discusiones de los

beneficios y riesgos de uso de quimiorradioterapia en el manejo de los cánceres de recto localmente avanzados.

A menudo hay la percepción de que la quimiorradioterapia neoadyuvante se asocia a tasas elevadas sepsis pélvica postquirúrgica y fistulas anastomóticas comparado con cirugía sola. Paun y col.⁵⁴ analizaron 53 estudios de cohortes prospectivos y 45 estudios controlados y randomizados con 36315 pacientes (24845 pacientes con una anastomosis) y no encontraron evidencia que apoye dichas conclusiones. Estimaron una tasa de fistulas anastomóticas para cirugía sola, RT ciclo corto seguida de cirugía y QRT ciclo largo seguida de cirugía de 11, 12 y 10%, respectivamente. Sin embargo, el análisis de heterogeneidad fue alto, en parte refleja la falta de una definición estándar para fistulas anastomóticas.

1.9.3.3.- Tratamiento quirúrgico

En los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado debe realizarse una resección radical, bien mediante una resección anterior (RA), resección anterior baja (RAB), resección anterior ultrabaja (RAUB), amputación abdominoperineal (AAP), una resección interesfintérica (RIE) o una exanteración pélvica. El tipo de cirugía dependerá de la localización y extensión de la lesión. En todos los casos, además, es necesario realizar una escisión total del mesorrecto, que se ha explicado previamente. Aunque esta resección consigue márgenes circunferenciales negativos en el 96% de los especímenes resecados, debe prestarse atención a la amplitud de dichos márgenes, ya que si es igual o inferior a 1 mm., la tasa de recidiva local es del 20%, mientras que si es superior a 1 mm., disminuye al 5%.⁵⁵ Por otra parte, habitualmente se considera que el extremo distal de la resección debería situarse a un mínimo de 2 cm de distancia del tumor ⁵⁶ ya que en el 10% de los casos se han detectado implantes en la mucosa rectal situada más allá de 1 cm. del tumor. Estos casos suelen corresponderse con tumores pobremente diferenciados y con ganglios positivos. No obstante, algunos estudios retrospectivos sugieren que márgenes de 1 cm.

suelen ser suficientes cuando se administra tratamiento adyuvante mediante QRT. Para que la cirugía sea correcta se considera que es necesario extirpar un mínimo de 12 ganglios linfáticos. De hecho, en el estudio de Tepper y col.⁵⁷ se evidenció que la supervivencia era del 68% cuando se extirpaban 0 a 4 ganglios, mientras que ascendía al 82% cuando se obtenían 14 o más ganglios. La excepción a esta norma, son los pacientes que reciben QRT preoperatoriamente, ya que en esta situación se detecta un menor número de ganglios y será desarrollada más detalladamente en el apartado correspondiente.

Cuando se emplea la cirugía radical con ETM cabe esperar supervivencias a 5 años del 70-80%, con tasas de recidivas locales del 3-10%.⁵⁸

El tratamiento quirúrgico, además de lograr un óptimo control local, debe evitar la aparición de secuelas. Por una parte, las técnicas modernas intentan, en la medida de lo posible, restablecer la continuidad del intestino grueso, aunque sin comprometer los resultados de la cirugía oncológica. Por otra parte, debe evitarse la lesión de los nervios autonómicos, ya que ésta pueda causar disfunción eréctil, sequedad vaginal y dificultad para la micción. Con una cuidadosa preservación de los nervios autonómicos es posible reducir la disfunción sexual y urinaria desde el 25-75% hasta el 10-28%.⁵⁹

Finalmente, destacar la importancia de la experiencia del cirujano y el volumen del centro en los resultados oncológicos y de morbilidad en el postoperatorio, observándose una relación inversamente proporcional entre estas variables.⁶⁰

1.10.-Complicaciones postoperatorias

El éxito de una operación quirúrgica depende en gran medida de que se reduzcan al mínimo las complicaciones postoperatorias. Estas complicaciones pueden estar relacionadas con la enfermedad primaria, con la operación en sí o con sistemas orgánicos diferentes del afectado por la enfermedad quirúrgica primaria.

En muchas complicaciones postoperatorias es posible tomar medidas para prevenirlas. Es frecuente que puedan controlarse prestando una atención cuidadosa a la técnica operatoria. La importancia de las complicaciones que se producen puede reducirse al mínimo con un diagnóstico precoz y un tratamiento apropiado. Para prestar a los pacientes la mejor asistencia posible, al mismo tiempo que se mantiene una práctica clínica satisfactoria, es esencial que todos los cirujanos que realizan intervenciones colorrectales estén preparados para resolver los problemas que se asocian a estas operaciones.⁶¹

Las complicaciones postoperatorias de la cirugía del cáncer de recto son:

1.10.1.-Infección de la herida quirúrgica:

Siguiendo las directrices de los *Centers for Disease Control and Prevention*, la infección de herida se define por:⁶²

- Descarga de pus por la incisión quirúrgica.
- Aislamiento de organismos en un cultivo de fluido o tejido tomado de forma aséptica de la incisión quirúrgica.
- Al menos uno de los siguientes signos o síntomas de infección: fiebre (> 38°C), dolor localizado espontáneo o dolor a la presión, edema, eritema o calor local, y apertura deliberada de la incisión por el cirujano excepto si el cultivo de la incisión es negativo.

La incidencia es variable de acuerdo a su localización:⁶⁴

- *Herida abdominal:* en promedio la literatura médica indica una tasa del 7% (rangos 2-18%). El tipo de procedimiento quirúrgico, según su riesgo de infección, y las comorbilidades del paciente son los factores que más influyen en su aparición.

- *Herida perineal de la amputación abdominoperineal*: la tasa media de infección se sitúa en el 15%; el uso de radioterapia neoadyuvante y la comorbilidad del paciente son factores predictivos de una mayor tasa de infección. El uso de colgajos para el cierre de la herida perineal parece que puede disminuir esta tasa.

El tratamiento consiste en la apertura de la incisión, el drenaje y las curas locales, lo cual habitualmente suele ser suficiente. En los casos severos o en pacientes en mal estado general o inmunodeprimidos, se deberá asociar tratamiento antibiótico.⁶⁵

1.10.2.-Absceso intraabdominal:

Colección purulenta organizada a nivel intraabdominal. La incidencia en ausencia de dehiscencia anastomótica se estima en torno al 2%. Las manifestaciones clínicas abarcan desde una fiebre aislada y bien tolerada, hasta un cuadro séptico. Con frecuencia los síntomas inicialmente son vagos e inespecíficos: fiebre, íleo mantenido, etc. Si se demora su diagnóstico es habitual el paulatino deterioro del estado general del paciente. El diagnóstico se basa en pruebas de imagen, ecografía y principalmente TC abdominal. El tratamiento varían en función del tamaño: los abscesos de pequeño tamaño (< 3 cm.) habitualmente sólo requieren tratamiento antibiótico que debe cubrir gérmenes gram negativos y anaerobios; sin embargo, los abscesos mayores además del tratamiento antibiótico precisarán de drenaje. En muchas ocasiones este se puede realizar de forma percutánea, guiado por ecografía o TC. En abscesos múltiples o compartimentados, cuando la punción no es posible o si tras esta la evolución del paciente no es favorable, será necesaria la cirugía. El cultivo microbiológico y el antibiograma son necesarios para decidir si el tratamiento antibiótico debe modificarse.

1.10.3.-Dehiscencia anastomótica

En la literatura no existe una definición uniformemente aceptada de dehiscencia anastomótica. La definición más universal es “la salida del contenido intraluminal desde la unión quirúrgica de dos vísceras huecas” propuesta por el *United Kingdom Surgical Infection Study Group*. El contenido puede salir a través de heridas, drenajes, o coleccionarse en la vecindad de la anastomosis dando lugar a fiebre, septicemia, formación de abscesos, alteraciones metabólicas o fallo multiorgánico. En cirugía de colon la incidencia se sitúa entre el 0,8 y el 4%. En cirugía del recto las cifras oscilan entre el 2 y el 29%. Hay evidencia de que cuanto menor es la altura de la anastomosis, mayor es la incidencia de dehiscencia. Hay factores dependientes del paciente y de la técnica quirúrgica:⁶⁶

- *Dependientes del paciente:* El estado del paciente (medido por el grado ASA), el hábito tabáquico, la desnutrición y el sexo masculino, en la cirugía del recto, son factores de riesgo de dehiscencia ampliamente contrastados. También la obesidad, el alcoholismo, el uso de corticoides y la necesidad de transfusión son factores que también han sido involucrados.
- *Dependientes de la técnica quirúrgica:* la mala vascularización de los cabos intestinales y la tensión en la sutura son los factores más importantes. No se han demostrado diferencias en la tasa de dehiscencias entre anastomosis manuales y mecánicas.

Las manifestaciones clínicas suelen ser dolor abdominal, peritonismo, fiebre, taquicardia e hipotensión, que son los datos que deben alertar sobre su presencia. La salida de contenido intestinal a través del drenaje o de la laparotomía es un signo concluyente. El diagnóstico incluye: la analítica, donde con frecuencia habrá leucocitosis con neutrofilia, trombocitosis, alteraciones de la coagulación y elevación de marcadores de respuesta inflamatoria sistémica como la PCR, la procalcitonina y otros; la radiología, donde la TC con doble o triple contraste es la exploración de elección ante la sospecha de dehiscencia. Se debe valorar la presencia de colecciones, neumoperitoneo o la evidente extravasación

del contraste oral o rectal; y los hallazgos intraoperatorios, que en ocasiones la dehiscencia sólo se confirma en la reintervención quirúrgica.

El tratamiento conservador está indicado en pacientes con buen estado general, nula o leve repercusión analítica, con ausencia de colecciones o líquido libre en la TC y en los que la dehiscencia está bien drenada a través del drenaje colocado en la cirugía; en pacientes en las condiciones generales anteriores y en los que la TC demuestra una colección en vecindad de la anastomosis, drenable por vía percutánea y sin datos radiológicos de peritonitis diseminada.⁶⁷

El tratamiento quirúrgico⁶⁸ se decide en función del estado general del paciente (sepsis, inestabilidad hemodinámica, shock séptico, fallo multiorgánico y estado nutricional) y de los hallazgos intraoperatorios: grado de peritonitis, tamaño de la dehiscencia y estado de los tejidos:

- Resección de la anastomosis previa y nueva anastomosis con o sin estoma de derivación: se puede emplear en pacientes que están en buenas condiciones y que presentan dehiscencias amplias o segmentos anastomosados mal perfundidos, pero con el resto de tejidos en buen estado y peritonitis localizada.
- Lavados-drenaje de la cavidad abdominal y estoma proximal: en pacientes con dehiscencias pequeñas, segmentos anastomosados bien vascularizados o en dehiscencias de difícil acceso o de difícil reconstrucción posterior (pélvicas)
- Desmontaje de la anastomosis, estoma proximal terminal y fístula mucosa o cierre del muñón distal. Como norma general, se utiliza siempre que el paciente esté en shock séptico y/o presente un fallo multiorgánico. Abocar los dos cabos de la anastomosis a la piel es una variante de esta técnica.
- Drenaje transanal: en pacientes con dehiscencia de anastomosis rectal baja, portadores de estoma de derivación, y con el único hallazgo en la TC de colección pélvica.

En todos los casos se precisará además de adecuadas medidas de soporte (hidroelectrolítico, nutricional), tratamiento antibiótico de amplio espectro que cubra *gramnegativos* y anaerobios.

1.10.4.-Hemorragia

La pérdida hemática es un evento frecuente en la cirugía mayor, aunque sólo en un pequeño porcentaje de pacientes (1-2%) tiene trascendencia. En algunos casos la pérdida hemática se objetiva, bien a través del tubo digestivo, de la herida, o de drenajes. La presencia de taquicardia, hipotensión y oliguria en el periodo postoperatorio precoz (24-48 horas), en ausencia de pérdidas objetivables, debe alertar sobre esta complicación. Una analítica urgente ayudará a determinar la pérdida hemática y a valorar posibles déficits de la coagulación. La localización más frecuente es la intraabdominal. En función de la pérdida sanguínea y, sobre todo, de la repercusión hemodinámica, podrá manejarse de forma conservadora o habrá que hacer una exploración abdominal urgente. En la reintervención se debe revisar especialmente el lecho quirúrgico, los mesos y pedículos vasculares, área pélvica en la cirugía del recto, y los orificios de los trocares en cirugías laparoscópicas, pero también el resto de la cavidad abdominal en busca de posibles lesiones incidentales. Localizado el punto sangrante se realizará hemostasia del mismo. En ocasiones pueden precisarse apósitos hemostáticos. En hemorragias pélvicas, de acceso y visión limitada, o en áreas de difícil hemostasia como el área presacra, realizar un empaquetado con compresas puede ser la mejor/única opción. La frecuencia de la hemorragia de la anastomosis varía entre 0,5-0,8%, siendo más frecuente en anastomosis mecánicas. En la mayoría de ocasiones son autolimitadas. Si el sangrado es importante o persistente, la exploración endoscópica es la primera medida a tomar, resolviendo el problema en la mayoría de los casos mediante coagulación, esclerosis o clips. Si la endoscopia no es resolutive se debe reintervenir al paciente. Las opciones quirúrgicas serán deshacer parcialmente la anastomosis para realizar hemostasia o reseca la anastomosis y confeccionar una nueva. Con menos frecuencia,

hemorragias de otro origen como úlceras de estrés, angiodisplasias, enfermedad diverticular, etc., pueden complicar el postoperatorio. La endoscópica digestiva y/o la angiografía serán resolutivas en la mayoría de estos casos.⁶⁹

1.10.5.-Íleo postoperatorio

Se define como el cese transitorio de la motilidad coordinada intestinal tras una intervención quirúrgica, que impide el tránsito efectivo del contenido intestinal o la tolerancia a la ingesta oral. El íleo se considera primario cuando el cese de la motilidad ocurre en ausencia de cualquier complicación que lo cause, y secundario cuando se produce en respuesta a alguna complicación, habitualmente infecciosa (dehiscencia anastomótica, absceso intraabdominal, etc.).⁷⁰ La motilidad gastrointestinal está controlada por múltiples mecanismos, incluyendo el sistema nervioso autónomo, hormonas gastrointestinales y mediadores inflamatorios. En el desarrollo del íleo postoperatorio influyen múltiples factores: farmacológicos (agentes anestésicos, opioides), inflamatorios (duración e intensidad del trauma quirúrgico, infecciones), hormonales (VIP, sustancia P, óxido nítrico, opioides endógenos), metabólicos (hipopotasemia, hiponatremia, acidosis, hipotermia), neurológicos (dolor), psicológicos (ansiedad) y otros. Se caracteriza por la imposibilidad para tolerar la ingesta oral, retraso en la expulsión de gases y heces, y en ocasiones náuseas, vómitos y dolor abdominal. En la exploración física se encuentra distensión abdominal, timpanismo a la percusión, y habitualmente ausencia de peristaltismo intestinal en la auscultación. Siempre habrá que valorar la existencia de otros signos o síntomas (fiebre, taquicardia, dolor abdominal, etc.) que puedan alertar sobre la posibilidad de que el íleo sea secundario a una complicación intraabdominal (dehiscencia, absceso, etc.). Si existen dudas al respecto, o si el íleo se prolonga más de 6 ó 7 días, se debe realizar una TC con contraste, que además permitirá valorar una posible obstrucción intestinal mecánica. No se dispone de fármacos con eficacia contrastada en la prevención del íleo postoperatorio. El tratamiento se basa en mantener un adecuado balance hidroelectrolítico, sondaje nasogástrico si existen

náuseas y vómitos, y aporte nutricional vía parenteral. Ningún agente procinético ha demostrado ser útil en el tratamiento del íleo postoperatorio.⁷¹

1.10.6.-Obstrucción intestinal

Ocurre en menos del 0,5% de los pacientes; la incidencia aumenta hasta casi un 3% en los pacientes sometidos a una amputación abdominoperineal. Además de las adherencias postoperatorias, que son la causa más frecuente, en la cirugía colorrectal han de considerarse cuatro situaciones específicas:

- Hernia interna a través de la brecha del mesocolon.
- En la amputación abdominoperineal la herniación a través de la pelvis y/o adherencias al hueco pélvico.
- Hernia en el orificio del estoma, en las operaciones que requieran de este.
- Estenosis de la anastomosis.

Habitualmente se diagnostica al realizar una TC cuando un íleo postoperatorio se alarga en el tiempo. La eficacia de láminas y sustancias antiadherentes colocadas al finalizar la cirugía, no ha sido convenientemente evaluada. El tratamiento del íleo mecánico habitualmente es quirúrgico. La estenosis anastomótica, si es precoz, suele deberse a edema y se resuelve espontáneamente. Si es tardía puede resolverse con dilataciones endoscópicas.¹⁶

1.10.7.-Evisceración

Se define como la dehiscencia precoz de la sutura aponeurótica en el cierre de una laparotomía, con o sin dehiscencia asociada de la sutura cutánea. En

cirugía colorrectal se sitúa en torno al 2%. Se da con más frecuencia en pacientes obesos, ancianos y malnutridos. Suele asociarse a otras complicaciones, principalmente el íleo y la infección de herida quirúrgica. Se manifiesta como la salida de cualquier contenido abdominal (epiplón e intestino delgado con mayor frecuencia) a través de la herida de laparotomía, o como el drenaje de líquido serohemático (“agua de lavar carne”) a través de la herida cuando no hay dehiscencia de la sutura cutánea. El tratamiento de elección es la reintervención quirúrgica para realizar un nuevo cierre de los planos musculares/aponeuróticos. El uso de puntos totales es recomendable para quitar tensión a la sutura. En ocasiones, por el mal estado de los bordes aponeuróticos, o por la separación de estos porque existe íleo asociado, puede ser necesario colocar una malla (de polipropileno, o mixta o reabsorbible si se va a colocar en contacto directo con vísceras abdominales). En pacientes de alto riesgo quirúrgico, o muy deteriorados, si la sutura cutánea se mantiene, puede optarse por un tratamiento conservador con protección de la herida y faja abdominal, con la intención de convertir la evisceración en una eventración.¹⁶

1.10.8.-Lesiones de las vías urinarias

Los uréteres, la vejiga y la uretra pueden ser lesionados en el transcurso de la cirugía colorrectal.

Las lesiones del uréter ocurren en menos del 1% de las operaciones. La incidencia aumenta en los casos en que se precisa asociar una histerectomía. El uréter izquierdo se ve afectado con más frecuencia. Existen tres puntos clásicos donde esta lesión se puede producir: al ligar y seccionar los vasos mesentéricos inferiores, si el uréter no ha sido identificado y protegido lateralmente de forma previa; en la cirugía del recto, en las maniobras de disección lateral del mesorrecto: la tracción medial excesiva angula el uréter en tienda de campaña y puede ser lesionado; y en la amputación abdominoperineal cuando se sutura el peritoneo para cerrar la pelvis: el uréter puede quedar englobado en la sutura. Actualmente este gesto no se aconseja. Identificar el uréter es la mejor forma de

prevenir su lesión. En tumores avanzados que pueden comprometerlo, se debe identificar lejos del área conflictiva para seguir su trayecto. La cateterización puede ser de gran ayuda, y aunque para algunos autores esta maniobra no disminuye la tasa de lesiones, sí facilita su diagnóstico intraoperatorio. Sólo un 20-30% de las lesiones ureterales se reconocen intraoperatoriamente. Si la lesión pasa inadvertida, en el postoperatorio se pueden presentar tres situaciones: si el uréter ha sido ligado el paciente desarrollará una hidronefrosis en el postoperatorio; si el uréter ha sido lesionado pero no ligado, la fístula urinaria se hará evidente a través de los drenajes, de la herida de laparotomía, o se coleccionará dentro del abdomen en forma de urinoma, con disminución del volumen urinario y clínica de íleo postoperatorio prolongado; y si la lesión es por devascularización de un segmento, se desarrollará una estenosis con hidronefrosis secundaria, de forma más tardía. En el tratamiento en caso de hidronefrosis en primer lugar se debe realizar una nefrostomía percutánea para corregir cuanto antes y revertir si es posible el daño renal. En caso de fístula urinaria de muy bajo débito, el tratamiento de entrada debe ser conservador, pues habitualmente cierran espontáneamente en unos días. Para el resto de casos, y como norma general, cuando una lesión ureteral ha sido diagnosticada, ha de plantearse su reparación inmediata. Contar con la colaboración de un Servicio de Urología experto es fundamental.¹⁶

La incidencia de las lesiones de la vejiga en la cirugía del recto alcanza el 2%. El área vesical con mayor riesgo de lesión es la parte inferior de la cara posterior y el trigono; ambas pueden ser lesionadas en la disección del recto en los tumores localizados en la cara anterior. Una hematuria mantenida, o un volumen inadecuado en un paciente bien hidratado, deben alertar sobre la presencia de esta complicación. Al igual que en lesiones ureterales, la orina puede exteriorizarse a través de los drenajes o las heridas, o coleccionarse en forma de urinoma. Las lesiones pequeñas suelen evolucionar favorablemente hacia el cierre si la orina está bien drenada con sonda o catéter vesical, y catéteres ureterales en algunos casos. Las lesiones mayores o que afectan al trigono precisarán reparación quirúrgica. Esta ha de realizarse con un equipo de urología experto.¹⁶

Las lesiones de la uretra son poco frecuentes y habitualmente son debidas al abuso de electrocoagulación en el área prostática. Suelen provocar estenosis tardías que precisarán de dilatación, uretrotomía interna o plastias.

1.10.9.-Alteraciones de la función urinaria y sexual

La alteración de la función urinaria y sobre todo sexual es multifactorial. En la cirugía del cáncer de recto la causa es la lesión, en distintos gestos de la operación, de los plexos hipogástricos superior e inferior, en alguno de los siguientes lugares anatómicos: ¹⁶

- Raíz de la arteria mesentérica inferior: la lesión se produce si se realiza una ligadura en el origen de la arteria, en la aorta. La arteria mesentérica inferior se debe ligar dejando un muñón de al menos 1 cm, para preservar el tejido conectivo preaórtico por el que discurre el plexo hipogástrico superior.
- Promontorio sacro: en la movilización posterior del recto, al entrar en el espacio presacro. Para evitar la lesión nerviosa, se deben identificar los dos nervios hipogástricos al iniciar la movilización del recto antes de ligar los vasos rectales superiores; los nervios discurren inmediatamente por detrás de estos y se pueden lesionar al ligar los vasos.
- Caras laterales del mesorrecto: antes de llegar a la cara posterior y lateral de las vesículas seminales en el hombre o del ligamento cardinal en la mujer, se encuentra una condensación de tejido conectivo que contiene parte del plexo hipogástrico inferior y la arteria rectal media cuando existe. La lesión se produce por realizar la disección del mesorrecto excesivamente lateral, o porque una tracción medial excesiva provoque la sección del mismo al seccionar las ramas que inervan el recto.
- Cara anterior del mesorrecto: si la disección de esta se realiza incluyendo en la pieza la fascia de Denonvilliers (por protocolo para algunos autores, sólo en tumores anteriores para otros), la posibilidad de lesión del plexo hipogástrico inferior a nivel de la cara posterior de las vesículas seminales y la próstata es muy alta.

- Tiempo perineal de la amputación abdominoperineal: la lesión del nervio dorsal del pene/clitoris se produce por una tracción excesiva o abuso de la electrocoagulación en la disección anterolateral del tiempo perineal. Cuanto más extensa es la amputación mayor es la posibilidad de lesión.

A pesar de la meticulosidad de la técnica quirúrgica en todos estos puntos, y teniendo en cuenta que la alteración de la función urinaria y sobre todo sexual es multifactorial, en la cirugía del recto se consideran aceptables tasas de alteraciones genitourinarias de entre el 10 y el 28%.⁷⁶

Las manifestaciones clínicas⁷³ son:

- Lesión del plexo hipogástrico superior o de los nervios hipogástricos:
 - Disminución de la capacidad vesical, al incrementarse el tono vesical por predominio de la inervación parasimpática.
 - Dificultad para la evacuación vesical (dificultad para la micción).
 - Alteraciones de la eyaculación en el hombre (eyaculación retrógrada) y pérdida de la lubricación vaginal y dispareunia en la mujer.
- Lesión del plexo hipogástrico inferior (o de los nervios erigentes):
 - Disfunción eréctil en el varón.
 - Dificultad para la evacuación vesical.
 - Alteración de la lubricación vaginal en la mujer.
- Lesión del nervio pudendo en la amputación abdominoperineal: Impotencia en el varón, con una frecuencia mayor que las intervenciones preservadoras de esfínteres.

En muchas ocasiones la disfunción urinaria postoperatoria se corrige tras unas semanas, y el único tratamiento que precisa el paciente es mantener el sondaje vesical durante este tiempo. Cuando las lesiones nerviosas son

importantes las secuelas genitourinarias pueden ser permanentes; en estos casos será un Servicio de Urología quien valorará la actitud terapéutica.

Las complicaciones postquirúrgicas se clasifican según la escala propuesta por Clavien-Dindo modificada. (Tabla 2).

Tabla 2. Sistema de clasificación de Clavien-Dindo modificada para clasificar las complicaciones quirúrgicas.^{74,75}

Grados	Definiciones
I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico o intervenciones quirúrgicas, endoscópicas y radiológicas. Los regímenes terapéuticos aceptables son los medicamentos como los antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos y electrolitos y la fisioterapia. Este grado también incluye las infecciones de la herida abierta en la cabecera del paciente.
II	Requiere tratamiento farmacológico con medicamentos distintos de los autorizados para las complicaciones de grado I. También se incluyen las transfusiones de sangre y la nutrición parenteral total.
III	Requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.
IIIa	Intervención que no se da bajo anestesia general.
IIIb	Intervención bajo anestesia general.
IV	Complicación potencialmente mortal (incluidas las complicaciones del sistema nervioso central: hemorragia cerebral, infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea, pero con exclusión de los ataques isquémicos transitorios) que requiere de la gestión de la Unidad de Cuidados Intermedios/Intensivos.
IVa	Disfunción de un solo órgano (incluyendo la diálisis).
IVb	Disfunción multiorgánica.
V	Muerte de un paciente.
Sufijo	Si el paciente padece una complicación en el momento del alta se añade el sufijo «d» (de discapacidad) al respectivo grado de complicación. Esta etiqueta indica la necesidad de seguimiento para evaluar la complicación al completo.

1.11.-Recidiva locorregional y recurrencia a distancia

Entendemos por recidiva locorregional del cáncer de recto la que acontece en el campo operatorio después de realizarse una intervención curativa. Se han establecido diversas subclasificaciones valorando el lugar exacto donde acontece la recidiva. En orden práctico, tal vez lo más útil es dividir las en dos: recidiva anastomótica que es la que acontece sobre la línea de sutura y es preciso diferenciarla de la invasión endoluminal, que tiene lugar tras recidiva pélvica; y, recidiva pélvica que es la que se produce en el campo quirúrgico peritumoral, territorio linfático mesentérico, trayecto de drenajes y herida quirúrgica. Puede afectar a todas las estructuras pélvicas: márgenes aponeuróticos y óseos, órganos genitourinarios, compresión y/o invasión neurovascular y periné, sobre todo tras amputación abdominoperineal.⁷⁶

Está comprobado que, realizando una excisión total del mesorrecto en los tumores del tercio medio y distal, y una excisión selectiva del mesorrecto resecaando al menos 5 cm de mesorrecto por debajo del tumor en los del tercio proximal, la probabilidad de recidiva locorregional se sitúa alrededor del 5% y de manera excepcional superan el 10%⁷⁶⁻⁷⁸ Así, la cifra que debe contemplarse en el momento actuales menor del 10%, esto se consigue con un tratamiento quirúrgico adecuado, ya que la utilización de radioquimioterapia preoperatoria reduce estas cifras de manera ostensible.⁷⁶ Las recidivas locorregionales superiores no son atribuibles al tumor, sino a una técnica quirúrgica incorrecta. Junto a la recidiva locorregional se producen metástasis a distancia en proporción nada desdeñable, dependiendo su número del procedimiento diagnóstico utilizado, pero que alcanza por término medio entre el 50 y el 75% de los casos.⁷⁶

Históricamente han sido numerosos los factores implicados en el hecho de la recidiva, pero es evidente que muchos de ellos lo son en el contexto de una intervención quirúrgica incorrecta. Los factores de riesgo implicados en la recidiva locorregional en el cáncer de recto son: factores tumorales, como el estadio anatomopatológico, tamaño del tumor, perforación del tumor, obstrucción, localización, invasión vascular, invasión linfática, invasión perineural, grado de diferenciación, tipo histológico, número de ganglios linfáticos afectados,

localización de ganglios linfáticos afectados; y, los principales factores de biología tumoral implicados en la recidiva locorregional en el cáncer de recto son la inestabilidad de microsatélites, el aumento de actividad de la enzima telomerasa, la expresión de metaloproteasas, ploidía ADN, delección del gen *dcc* en 18q, alteraciones del gen supresor *p53*, alteraciones del oncogén *k-ras* y alteraciones del oncogén *c-myc*. Actualmente existe consenso en que dos son los factores trascendentales: *a)* el cirujano, efectuando una correcta intervención quirúrgica.^{76, 79} y, *b)* el grado de invasión tumoral, es decir, el estadio anatomopatológico en que se encuentra. No obstante, la transformación que se produce tras la radioquimioterapia con relación a la estadificación preoperatoria hará que este factor sea cada vez más difícil de analizar. En cualquiera de los casos, si se consigue situar la recidiva locorregional en torno al 2-3% con la combinación de tratamiento neoadyuvante y cirugía correcta, tampoco este aspecto alcanzará especial trascendencia. Es dudoso si, en la situación actual, la localización en los tercios medio y distal es de peor pronóstico que en el tercio proximal, pero así ha sido admitido con anterioridad. Otros aspectos, como la amputación abdominoperineal frente a la cirugía conservadora de esfínteres, anastomosis manual o mecánica, linfadenectomías extensas, fistulas anastomóticas, transfusiones sanguíneas peri y postoperatorias, se considera que no influyen en el momento actual.⁷⁶

1.12.-Análisis de los ganglios linfáticos en la pieza de resección quirúrgica

El sistema de estadificación ganglionar actual TNM para el cáncer colorrectal se basa únicamente en el número de ganglios linfáticos.³³ Para determinar el estadiaje usando este sistema, se recomienda un número suficiente de ganglios linfáticos que, en el caso del cáncer de recto, es de al menos 12 ganglios linfáticos, que deben ser examinados para evitar la infra-estadificación del estadio ganglionar.⁸⁰

El número de ganglios linfáticos metastásicos identificados pueden ser influenciados por el número total de ganglios examinados y por consiguiente el

resultado puede afectar a la estadificación.⁸¹⁻⁸³ El número de ganglios linfáticos recuperados en una pieza quirúrgica depende tanto de la experiencia del cirujano como del proceso y estudio correcto de la pieza de anatomía patológica.⁸⁴

Las metástasis en ganglios linfáticos es el factor pronóstico más relevante en el cáncer colorrectal. Baxter y col.⁸⁵ analizaron la base de datos del programa del Instituto Nacional del Cáncer – Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) en Estados Unidos para determinar la proporción de pacientes con cáncer colorrectal que recibieron valoración adecuada de los ganglios linfáticos. De 116 695 pacientes incluidos en el estudio con cáncer colorrectal diagnosticados entre 1988 y 2001 que fueron sometidos a cirugía radical y que no recibieron radioterapia neoadyuvante, solo el 37% de pacientes obtuvieron una adecuada valoración de los ganglios linfáticos (al menos 12 ganglios linfáticos recogidos). La tasa de supervivencia a los 5 años de los pacientes con estadio II fue de 64% cuando se recogieron 1 a 2 ganglios linfáticos y se incrementó a 86% cuando fueron recogidos y valorados más de 25 ganglios linfáticos. En conclusión, en el 63% de pacientes con cáncer colorrectal no se realizó un estadiaje adecuado y preciso por la resección inadecuada de los ganglios linfáticos y por consiguiente no recibieron el tratamiento adecuado.

Algunos estudios han demostrado que el número de ganglios linfáticos recogidos está relacionado significativamente con la recidiva y la tasa de supervivencia en pacientes con cáncer de recto estadio II y III.^{57, 86, 87} Actualmente se reconoce que los ganglios linfáticos comprometidos por metástasis es uno de los más importantes factores de riesgo para la recurrencia y supervivencia del cáncer colorrectal.^{88, 89}

Actualmente el sistema de estadificación TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC)³³ se considera como el principal instrumento para predecir el pronóstico. La clasificación de ganglios linfáticos metastásicos se realiza en base al número de

ganglios comprometidos por cáncer. Las guías del Instituto Nacional del Cáncer recomiendan un número mínimo de 12 ganglios linfáticos en la pieza de resección quirúrgica para estadificar correctamente el estadio de ganglios linfáticos negativos en el cáncer colorrectal.

Sin embargo, el número de ganglios linfáticos recogidos varía de acuerdo a los individuos y depende de muchos factores como la edad, la localización del tumor y la neoadyuvancia (quimiorradioterapia preoperatoria). La media de ganglios linfáticos disminuye con el incremento de la edad, y con la progresión de proximal a distal del colon y recto.^{90,91}

Shen y col.⁹² demostraron que el promedio de ganglios linfáticos recogidos fue significativamente menor en pacientes de 60 años o menos comparado con los de más de 60 años ($p=0,002$) y en colon sigmoides y recto comparado con el ciego y colon ascendente $p=0,001$).

Además, se pueden recoger menos de 12 ganglios linfáticos en una pieza quirúrgica después de dosis altas de quimiorradioterapia neoadyuvante por cáncer de recto. Govindarajan y col.⁹³ publicaron un estudio con una marcada disminución de ganglios linfáticos en pacientes evaluados con radioterapia neoadyuvante. El 63% de pacientes del estudio tuvieron menos de 12 ganglios linfáticos. La media de ganglios linfáticos recogidos en el grupo quirúrgico fue 15,5 comparado con 10,8 en el grupo de neoadyuvancia ($p<0,001$).

Sin embargo, algunos autores han publicado que la ausencia de ganglios linfáticos se asocia con el carácter patológico y resultados oncológicos favorables y debería reflejar la mejor respuesta a la quimiorradioterapia en vez de radicalidad oncológica subóptima.⁹⁴

Habr-Gama y col.⁹⁵ publicaron un estudio con 281 pacientes que recibieron quimiorradioterapia previa a cirugía por cáncer de recto. Los pacientes fueron agrupados en “grupo sin hallazgo de ganglios linfáticos recogidos” (yp Nx, n=32, 11%), grupo con ganglios linfáticos negativos” (ypN0, n171,61%) y grupo con “ganglios linfáticos positivos” (yp N+, n=82, 28%). En este estudio, los pacientes sin hallazgo de ganglios linfáticos recogidos (ypNx) tuvieron mejor supervivencia libre de enfermedad a los 5 años en relación a los demás grupos (pacientes con YpN0 e ypN+) (74% vs 59% vs 30%, p<0.001).

La quimiorradioterapia neoadyuvante ha mostrado reducir el tamaño tumoral y la diseminación linfático, como también mejora el control local.⁹⁶⁻⁹⁸

A mayor número de ganglios linfáticos recogidos, mayor será la probabilidad de encontrar ganglios linfáticos con metástasis. Esto permite un estadiaje más preciso de la enfermedad, lo cual permitirá planificar el tratamiento adyuvante más adecuado y la mejor aproximación del pronóstico de los pacientes a largo plazo.⁷

Sin embargo, aún es incierta si la significancia pronóstica del número de ganglios linfáticos metastásicos difiere entre los pacientes que tienen solo un pequeño número de ganglios linfáticos recogidos comparado con los pacientes que tienen un número mayor. Para superar esta limitación del sistema de estadificación TNM, es necesario un método de estadificación complementaria de metástasis. En tal sentido, se han publicado trabajos que valoran y proponen una nueva herramienta que es el ratio de ganglios linfáticos, dado que el valor pronóstico del estándar actual (más de 12 ganglios linfáticos examinados) puede ser cuestionable.¹⁰⁰⁻¹⁰¹

Debido a la creciente importancia de la radioterapia preoperatoria en el manejo del cáncer de recto existe un incremento en las dudas acerca de la base lógica de “al menos 12 ganglios linfáticos recogidos” en el estadiaje TMN.¹⁰²

De acuerdo con la séptima edición de la clasificación TNM, los pacientes con estadio III de cáncer de recto, son clasificados en base al número de ganglios linfáticos positivos. Intuitivamente, parece seguro creer que la significancia pronóstica de 5 ganglios linfáticos positivos de un total de 5 recogidos será completamente diferente de 5 ganglios positivos de un total de 30 recogidos.^{100,103}

El impacto oncológico de menos de 12 ganglios linfáticos recogidos en pacientes con quimiorradioterapia preoperatorio es aún incierto. La quimiorradioterapia ha mostrado como resultado una disminución significativa en el tamaño y el número de ganglios linfáticos disponibles para la valoración después de la resección.¹⁰⁴⁻¹⁰⁸

Consecuentemente el número de ganglios linfáticos examinados podrá ser inferior al número de ganglios recomendado en pacientes con cáncer de recto. Por lo tanto, para pacientes con cáncer de recto tratados con quimiorradioterapia, un método de estadificación de metástasis ganglionares es necesario. No está claro el impacto del ratio de ganglios linfáticos en el pronóstico, si difiere entre los pacientes con cáncer de recto tratados con quimiorradioterapia y los tratados con cirugía de entrada.¹⁰⁹

El cociente de ganglios linfáticos se define como la relación de ganglios linfáticos comprometidos con metástasis de cáncer de recto del número total de ganglios linfáticos valorados en la pieza de resección quirúrgica.¹¹⁰ Este ratio ha mostrado ser útil previamente para valoración del pronóstico en otros subgrupos de pacientes con cáncer (gástrico, pancreático y esofágico).¹¹¹⁻¹¹³ El valor pronóstico del ratio de ganglios linfáticos también ha sido demostrado en cáncer de colon y recto.¹¹⁴⁻¹¹⁶

Se han publicado estudios que han mostrado que el ratio de ganglios linfáticos puede ser utilizado no solo como un indicador pronóstico, sino también como un sistema de estadificación más acertado que el sistema basado solo en el número absoluto de los ganglios linfáticos en el cáncer de colon y recto. El ratio

de ganglios linfáticos también ha mostrado ser un factor pronóstico independiente en pacientes con cáncer de recto.¹¹⁷⁻¹¹⁹

Berger y col.¹²⁰ fueron los primeros que analizaron el ratio de ganglios linfáticos en un gran estudio en pacientes con quimioterapia adyuvante y cirugía radical del colon (estadio II y III) agrupando a los pacientes por ratio de ganglios linfáticos en cuartiles. Los resultados incluyeron supervivencia global, supervivencia específica por cáncer y supervivencia libre de enfermedad. La supervivencia disminuyó de forma significativa proporcionalmente al incremento del cociente de ganglios linfáticos para los tres parámetros mencionados previamente. Cuando se llevó a cabo el análisis de subgrupos de ganglios linfáticos positivos, esta variable fue significativa solo para predecir la supervivencia en el grupo de pacientes que tuvieron menos de 10 ganglios linfáticos recogidos en la anatomía patológica; para el grupo de entre 10 y 15 ganglios linfáticos y el del más de 15, el ratio de ganglios linfáticos fue el factor predictivo de supervivencia más significativo.

Peng y col.¹¹⁹ fueron los primeros en demostrar la asociación entre el ratio de ganglios linfáticos y la supervivencia en pacientes con cáncer de recto. El ratio de ganglios linfáticos promedio en este estudio fue 0,34 y concluyen que este ratio es un factor de riesgo independiente para la recurrencia local, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global.

En otros trabajos publicados^{116-119, 121-125}, el valor de corte de ratio de ganglios linfáticos fluctúan en un rango de 0,01 – 0,61. Algunos estudios usan cuartiles de ratio de ganglios linfáticos, mientras que otros utilizaron un valor absoluto promedio como cociente. Esto puede estar relacionado con el estado oncológico, la raza, el tamaño de la muestra y otros factores.

Se sabe que la tasa de supervivencia para cáncer de recto localmente avanzado, específicamente estadio III, varía ampliamente.¹²⁶ Sin embargo, la aplicabilidad de los resultados patológicos postoperatorios en los pacientes tratados con quimiorradioterapia aún es tema de estudio. Además, la relación entre ganglios linfáticos con metástasis y pobres resultados oncológicos en pacientes tratados con quimiorradioterapia y resección radical implica que el valor del ratio de ganglios linfáticos tras quimiorradioterapia es controvertido.^{127,128} El papel fundamental del cociente de ganglios linfáticos es aun objeto de estudio, pero los datos muestran que un cociente de ganglios linfáticos alto se asocia a supervivencia pobre.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Dado que en algunos pacientes no se consigue recolectar y analizar al menos 12 ganglios linfáticos en la pieza de resección quirúrgica para una correcta estadificación del Cáncer de Recto por motivos de la administración de tratamiento neoadyuvante, cirugía subóptima o estudio anatomopatológico insuficiente; y dada la discrepancia existente en la literatura, analizamos el valor pronóstico del cociente de ganglios linfáticos en nuestra casuística de pacientes operados con y sin tratamiento neoadyuvante, con criterios uniformes en el diagnóstico y tratamiento.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO:

- Valorar el grado de influencia del cociente de ganglios linfáticos de la pieza de resección quirúrgica como factor pronóstico en la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Analizar el grado de correlación entre la administración de tratamiento neoadyuvante y el número de ganglios linfáticos recogidos y analizados en las piezas de resección quirúrgica.
- Determinar los factores pronósticos significativos que influyen en la recurrencia locorregional y recurrencia a distancia del cáncer de recto.

PACIENTES Y MÉTODOS

PACIENTES Y MÉTODOS:

MÉTODO CLÍNICO:

Se realiza un estudio de cohortes retrospectivo sobre una base de datos prospectiva que incluyó a pacientes intervenidos quirúrgicamente de cáncer de recto confirmado por estudio anatomopatológico de biopsia endoscópica estadios I, II y III según resonancia magnética y/o ecografía endorrectal, tratados con o sin neoadyuvancia (radioterapia y/o quimioterapia) seguido de cirugía radical programada con intención curativa en todos los casos, entre el 01 de enero del 2000 y el 31 de diciembre de 2012 en la Unidad de Cirugía Colorrectal del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Todos los casos han sido intervenidos por cirujanos de la Unidad de Cirugía Colorrectal. Los pacientes han sido incluidos de manera consecutiva en la base de datos de la Unidad.

La valoración del número de ganglios linfáticos en el estadiaje clínico se realizó con resonancia magnética nuclear y ecografía endorrectal de acuerdo a disponibilidad. Para el estudio de extensión se utilizó la radiografía de tórax y ecografía abdominal y/o tomografía axial computarizada. El estadiaje anatomopatológico postquirúrgico de la pieza de resección quirúrgica se realizó siguiendo la clasificación TNM.

La información de las variables se ha recogido en fichas estándar predeterminadas, en las que constan los aspectos más representativos del diagnóstico, tratamiento neoadyuvante, estadio clínico y anatomopatológico, recidiva y supervivencia. En la recogida de datos se han seguido las directrices establecidas en la “Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal”. Esta revisión ha sido aprobada por el Comité de Ética y Revisiones Científicas de nuestra institución.

Criterios de inclusión:

- Cáncer de recto confirmado histológicamente en la biopsia endoscópica.
- Tumor localizado entre 1 y 15 centímetros del margen anal.
- Ausencia de lesiones metastásicas a distancia en el momento del diagnóstico (estadios I, II y III).
- Cirugía realizada de forma programada.

Criterios de exclusión:

- Resección local del tumor.
- Tumor maligno concurrente de otro origen.
- Síndrome de cáncer colorrectal hereditario.
- Pacientes sin seguimiento postoperatorio.
- Pacientes con comorbilidad importante (ASA IV) y/o fallecidos durante el ingreso.

Evaluación:

Todos los pacientes fueron sometidos a una evaluación diagnóstica convencional. La estadificación clínica locorregional inicial incluyó la realización de exploración digital rectal, proctoscopia rígida, colonoscopia y ecografía endorrectal y/o resonancia magnética nuclear de acuerdo a disponibilidad. También una analítica sanguínea completa con marcadores tumorales antígeno carcinoembrionario (CEA). El estudio de extensión tumoral se realizó una radiografía de tórax o tomografía axial computarizada torácica y una ecografía abdominal o tomografía axial computarizada abdominopélvica.

Proceso:

La selección de la muestra fue por conveniencia, cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión. Para la obtención de datos se elaboró una base de datos que fue alimentada con la información obtenida tras la revisión exhaustiva de todas las historias clínicas de la Unidad de Archivo y Codificación y la historia clínica electrónica (Intranet) del Hospital Clínico San Carlos.

Las variables del estudio fueron estratificadas según su naturaleza en cualitativas y cuantitativas.

- *Sexo*: varón o mujer.
- *Edad*: en años. Estratificados en tres grupos: menores de 50 años, entre 50 y 69 años e igual y mayores o iguales a 70 años.
- *Antígeno Carcino-Embrionario (ACE, CEA)*: Muestra preoperatoria en el caso de los pacientes sin neoadyuvancia y muestra pre-neoadyuvancia en los demás. Los valores normales de referencia del laboratorio del hospital son 0-5 ng/mL.
- *Localización del tumor*: Definido como la distancia desde el margen anal al borde inferior del tumor medido (en centímetros) por endoscopia. Se puede confirmar el hallazgo endoscópico por rectoscopia rígida o resonancia magnética nuclear.
- *Rectoscopia rígida*: Estratificados en tres grupos: recto inferior (entre 1 y 5 centímetros), recto medio (entre 6 y 10 centímetros) y recto superior (entre 11 y 15 centímetros).
- *Los estadios T y N* fueron realizados según la clasificación de la *American Joint Committee on Cancer* con dos pruebas de imagen: ecografía endorrectal y/o resonancia magnética nuclear, las cuales fueron realizadas de acuerdo a disponibilidad de realización. Los estadios T y N fueron definidos como:
 - cT1: Tumor invade la submucosa.
 - cT2: Tumor invade la muscular propia.
 - cT3: Tumor atraviesa la muscular propia.
 - cT4: Tumor penetra la superficie visceral del peritoneo visceral o invade órganos vecinos.

- cN0: No metástasis regionales.
 - cN1: Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales.
 - cN2: Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales.
- *Invasión de órganos vecinos:* Fue valorada en la ecografía endorrectal, la resonancia magnética y /o en la tomografía axial computarizada, teniendo como posibles órganos diana la vejiga urinaria, la próstata, el útero, la vagina, entre otros.
 - *Estudio de extensión:* Fue realizado con radiografía de tórax más ecografía abdominal o tomografía axial computarizada de acuerdo a disponibilidad, criterio del cirujano y año de realización de la prueba, para descartar extensión tumoral a distancia.
 - *Estadio clínico* según la Clasificación de la *American Joint Committee on Cancer:*
 - Estadio I: T1-T2, N0, M0.
 - Estadio II: T3-T4, N0, M0.
 - Estadio III: T1-T4, N1-N2, M0.
 - Estadio IV: T1-T4, N0-N2, M1.
 - *Tratamiento neoadyuvante:*
 - *Radioterapia:* Para la radioterapia se realiza previamente una tomografía axial computarizada de simulación con contraste rectal y vesical introducido por sondaje. Los pacientes fueron tratados en posición prono y con la vejiga llena, y consistió en un total de 45 a 50,4 Gy. distribuidos en 25 a 28 fracciones de 1,8 Gy., administradas una cada día, cinco días a la semana durante cinco semanas para el ciclo largo y 25 Gy fraccionados en 5 dosis aplicadas en 5 días (5X5) para el ciclo corto. La radioterapia se administró en la pelvis incluyendo el tumor primario y los ganglios linfáticos de riesgo con el uso de la técnica de cuatro campos (anterior, posterior y dos laterales). El campo de radiación fue el siguiente: el margen superior fue 1.5 cm. por encima del promontorio sacro (nivel L5) y el margen lateral fue 1.5 cm. lateral al hueso pélvico con el fin de incluir los ganglios linfáticos pélvicos.
 - *Quimioterapia:* Se basó en la administración en función de los protocolos del Servicio de Oncología Médica del hospital (5-Fluoruracilo, 5-

Fluoruracilo + Leucovorín, Capecitabina, Capecitabina + Oxaliplatino, Cetuximab + Irinotecan + Capecitabina).

- *Cirugía*: Todas las intervenciones fueron realizadas por los cirujanos de la Unidad de Cirugía Colorrectal con similar criterio quirúrgico en todos los casos. En todos los pacientes se realizó cirugía radical con intención curativa y con una escisión total o selectiva del mesorrecto. Las opciones fueron:
 - Cirugía con preservación de esfínteres: resección anterior (RA), resección anterior baja (RAB), resección anterior ultrabaja (RAUB).
 - Amputación abdominoperineal (AAP).
 - Intervención de Hartmann (IH).
- *Resección (parcial o completa) de otro órgano* comprometido macroscópicamente durante el acto operatorio.
- *Complicaciones* en los 30 días postoperatorios: Fueron estratificadas según la clasificación de *Clavien-Dindo modificada*, siendo las principales neumonía, infección del tracto urinario, íleo postoperatorio, infección de herida quirúrgica, evisceración, fistula anastomótica, hemorragia intraabdominal, colección intraperitoneal y/o pélvica.
- *Estudio histológico*: El estudio histológico ha sido realizado por los patólogos con experiencia en patología rectal, estadificando las piezas de resección quirúrgica según la clasificación TNM de *Union for International Cancer Control (UICC)*, adaptando la edición al año de estudio (5º edición a partir del 2000, 6º edición a partir del 2002 y 7º edición a partir de 2009).
- Fueron valorados los siguientes parámetros:
 - *Tamaño tumoral (en milímetros)*: Distancia de ocupación tumoral desde el comienzo del tumor hasta su fin en el diámetro longitudinal del mismo.
 - *Calidad del mesorrecto*: No fue valorado durante todo el periodo de estudio, solo desde 2008.
 - Satisfactorio (la fascia circunferencial del mesorrecto está íntegra o en un punto menor de 5 mm. se ha roto la fascia propia del mesorrecto).
 - Parcialmente satisfactorio (en un punto mayor de 5 mm. se ha roto la fascia del mesorrecto).

- No satisfactorio (en más de un punto mayor de 5 mm. se ha roto la fascia del mesorrecto).
- Margen de resección circunferencial (MRC): No fue valorado durante todo el periodo de estudio, solo desde 2008. Es la distancia del borde microscópico del tumor o de los ganglios linfáticos invadidos a la fascia propia del mesorrecto.
 - Comprometido (invadido): ≤ 1 mm.
 - Libre (próximo): 1-5 mm.
 - Libre (alejado): > 5 mm.
- *Estadio patológico T y N*: según la clasificación de la *American Joint Committee on Cancer* (con el prefijo “y” si ha recibido radioterapia):
 - yp/pT1: Tumor invade la submucosa.
 - yp/ yp/pT2: Tumor invade la muscular propia.
 - yp/pT3: Tumor atraviesa la muscular propia.
 - yp/pT4: Tumor penetra la superficie visceral del peritoneo visceral o invade órganos vecinos.
 - yp/pN0: No metástasis regionales.
 - yp/pN1: Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales.
 - yp/pN2: Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales.
- *Número de ganglios analizados*: Número total de ganglios linfáticos recogidos en la pieza quirúrgica confirmados por histología.
- *Número de ganglios patológicos*: Número total de ganglios linfáticos con presencia de células metastásicas confirmados por histología.
- *Cociente de ganglios linfáticos (CGL)*: Cociente resultante de dividir el número de total de ganglios linfáticos patológicos entre el número total de ganglios linfáticos analizados. Mediante el estudio estadístico se analizó la curva ROC (del inglés *Receiver Operating Characteristic*) y se calculó el valor de corte de CGL con impacto pronóstico. Se obtuvo el valor de 0,20 con una sensibilidad de 27% y una especificidad de 86% para dicho punto de

corte, a partir del cual hay un cambio significativo en la supervivencia y pronóstico de los pacientes. No se utilizó la mediana de CGL como valor de corte dado que dicho valor fue 0,00. Finalmente se estratificaron en 3 grupos:

- Grupo 1: CGL igual a 0 ($CGL = 0$).
 - Grupo 2: CGL mayor de cero hasta 0,20 ($0 > CGL \leq 0.20$).
 - Grupo 3: CGL mayor de 0.20 hasta 1.00 ($0.20 > CGL \leq 1$).
-
- *Tipo histológico*: Caracterizado en adenocarcinoma, adenocarcinoma mucoso y carcinoma epidermoide.
 - *Estadio patológico TNM*: La estadificación patológica fue llevada a cabo de acuerdo a la clasificación TNM:
 - Estadio I: p/ypT1-T2, p/ypN0, M0.
 - Estadio II: p/ypT3-T4, p/ypN0, M0.
 - Estadio III: p/ypT1-pT4, p/ypN1-pN2, M0.
 - Estadio IV: p/ypT1-pT4, p/ypN0-pN2, M1.
 - *Recidiva locorregional*: Aparición de lesión tumoral a nivel anastomótico (diagnóstico endoscópico confirmado con biopsia), locorregional propiamente dicho (lecho tumoral previo, región de drenaje linfático, trayectos de los drenajes o herida quirúrgica y estructuras adyacentes; diagnóstico por EER, RMN, PET y/o TC sola o con punción-biopsia para confirmación) y carcinomatosis peritoneal (diagnóstico por TC, RMN y/o PET con biopsia guiada y/o citología).
 - *Recidiva a distancia*: Aparición de lesiones de lesiones tumorales en órganos a distancia (hígado, pulmón, cerebro, etc.) en el seguimiento, objetivado en las pruebas de imagen y/o confirmado por anatomía patológica por biopsia.
 - *Muerte*: Variable estratificada en dos grupos como muerte específica por el tumor y por causas no tumorales.
 - *Tiempo de seguimiento*: Es el tiempo (en meses) que transcurre desde la cirugía hasta el alta definitiva o última valoración en la consulta.
 - *Supervivencia global*: Es el tiempo (en meses) que transcurre desde la cirugía hasta la muerte o última valoración en consulta.

- *Tiempo de supervivencia libre de enfermedad*: Es el tiempo (en meses) que transcurre desde la cirugía hasta la aparición de recidiva locorregional o a distancia.

Se analizaron las variables preoperatorias como radioterapia neoadyuvante, tipo de cirugía, presencia de complicaciones como fístula anastomótica y parámetros del estudio histológico de la pieza de resección quirúrgica como el tamaño tumoral, la calidad del mesorrecto, margen de resección circunferencial, estadio T y N, número de ganglios analizados (mayor o menor de 12) y el ratio de ganglios linfáticos con la presencia de recidiva tumoral locorregional y a distancia. Se analizaron la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en relación al número de ganglios linfáticos analizados y al cociente de ganglios linfáticos.

- *Seguimiento*: Todos los pacientes fueron seguidos en las consultas de la Unidad de Cirugía Colorrectal. Se realizó de acuerdo al protocolo establecido en la Unidad (tabla :

Tabla 3. Protocolo de seguimiento del cáncer colorrectal

PROGRAMA DE SEGUIMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL						
	Meses después de la intervención					
	8-12	18	24	36	48	60
Clínica/exploración	*	*	*	*	*	*
Analítica (general/hepático+CEA)	*	*	*	*	*	*
Ecografía abdominal	*	*	*	*	*	*
Radiografía de tórax	*	*	*	*	*	*
Colonoscopia + *	*		*			
TC pélvico/RMN **	*		*			
** <i>Casos seleccionados de cáncer de recto</i>						
* <i>Adaptada a cada paciente</i>						

MÉTODO ESTADÍSTICO:

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartil (RIC) en caso de asimetría.

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de χ^2 o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. En el caso de variables ordinales se contrastó la hipótesis de tendencia ordinal de proporciones.

Se analizó el comportamiento de las variables cuantitativas por cada una de las variables independientes categorizadas mediante el test de la t de Student (en comparaciones de una variable con dos categorías) y/o el análisis de la varianza (ANOVA). En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos y se contrastó la hipótesis de homogeneidad de variancias.

Para estudiar el punto discriminativo del pronóstico de mortalidad se calculó una curva de rendimiento diagnóstico del cociente de ganglios linfáticos. Se estimó su sensibilidad y especificidad.

Se estimaron las funciones de supervivencia por el método de tabla de vida para las variables independientes para el estudio de los eventos: SG y SLE. Se presentan las gráficas de las curvas estimadas. La comparación de las funciones de supervivencia de los distintos subgrupos se realizó mediante el test exacto de Breslow. Consiste en comparar el número de eventos observados en cada uno de los subgrupos con el número

de eventos esperados en el caso de que la distribución de la variable dependiente fuera la misma en todas las categorías (hipótesis nula).

Se ajustó un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Este modelo permite identificar y evaluar la relación entre un conjunto de variables explicativas y el tiempo de ocurrencia de un evento y también predecir el tiempo de supervivencia de un determinado sujeto a partir de los valores que toma en las variables explicativas o pronósticas.

$$h(t; X) = h_0(t) * e^{\beta'X} = h_0(t) * e^{(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \dots + \beta_p x_p)}$$

$h(t; X)$

Tasa de riesgo de un sujeto, con valores $X=(x_1; x_2; \dots; x_p)$ en las variables explicativas, en el instante t . Es la variable respuesta que se modeliza. Representa el riesgo de fallecer (o recaer) en el instante t , de los sujetos que tienen un determinado patrón de valores x en las variables explicativas.

$e^{\beta'X}$

Función exponencial, cuyo exponente es la combinación lineal, sin término constante, de las p variables explicativas X_i .

$h_0(t)$

Función de riesgo de referencia (“baseline” o “underlying hazard function”), que sólo depende del tiempo, llamada así porque representa las tasas instantáneas de riesgo de un sujeto hipotético con valor 0 en todas las variables predictivas.

Se evaluó la existencia de interacciones, introduciendo las variables independientes multiplicativas con pruebas de significación estadística y se mantienen en el modelo los términos de interacción estadísticamente significativos. Se presentan los “riesgos relativos” ajustados junto a sus intervalos de confianza al 95%. La

interpretación de los parámetros del modelo con signos positivos indican un aumento de la tasa instantánea de riesgo, es decir, un peor pronóstico del sujeto para un valor alto de la variable x . Un parámetro β con signo negativo indica mejor pronóstico para un valor alto en la variable x . La contribución de una variable x se valora con el exponente e^β , que es el factor por el cual se multiplica la tasa de riesgo instantáneo de un sujeto cuando la variable x se incrementa en una unidad. Este exponente se interpreta como el riesgo relativo en el instante t de los sujetos. En variables dicotómicas es pasar de la ausencia (0) a la presencia (1) del factor x . En variables cuantitativas el incremento lineal de la tasa de riesgo cuando se incrementa la variable x en una unidad. Este aumento es proporcional en todos los valores que toma la variable. Por ejemplo la edad, el incremento o decremento es igual de pasar de 34 a 35 años que de 50 a 51 o de 67 a 68 años. En variables policotómicas (más de dos categorías) una categoría se toma como referencia y por lo tanto el RR es de 1. El resto de las categorías se comparan frente a la de referencia.

Los supuestos básicos que deben de cumplir los datos para poder aplicar dicho modelo son sobre todo de la parte paramétrica ya que la contribución de las diferentes variables explicativas en la predicción de la supervivencia, o más precisamente, de la tasa instantánea de riesgo, es la misma en cualquier momento de tiempo de seguimiento. La parte no paramétrica del modelo no impone ningún supuesto sobre la forma de distribución de los tiempos de supervivencia.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor a 0.05.

El paquete informático utilizado para el análisis fue SPSS para Windows versión 20.0.

COMITÉ DE ÉTICA.

Se solicitó aprobación al Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid para la realización del estudio. Dicho Comité autorizó la realización del estudio así como la publicación de los resultados.

RESULTADOS

RESULTADOS:

436 pacientes operados por cáncer de recto entre 2000 y 2012 en la Unidad de Cirugía Coloproctológica del Hospital Clínico San Carlos.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

El 62,8% fueron varones (figura 13), con un rango de edades entre 35 y 92 años, una mediana de 72 años y una desviación estándar de 11,5. Fueron estratificados en 3 grupos, observando el mayor porcentaje en el grupo de mayores de 70 años de edad (figura 14, tabla 4).

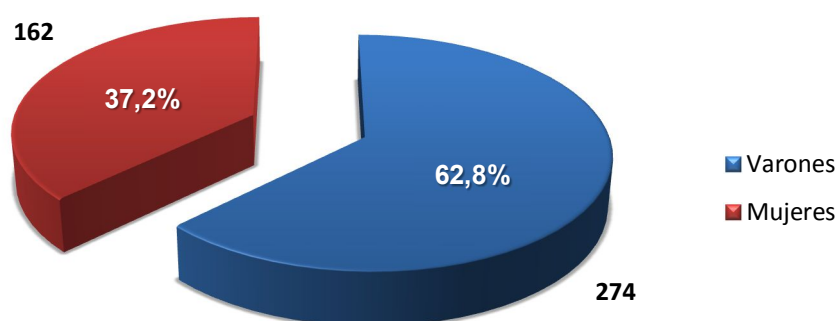


Figura 13. Distribución de pacientes por sexo.

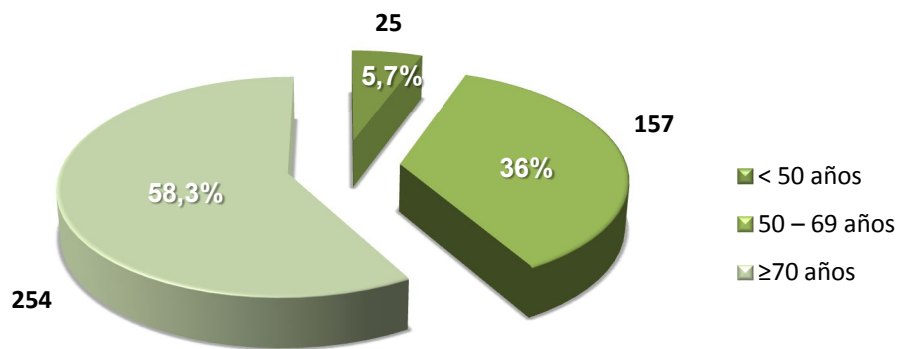


Figura 14. Distribución de pacientes por grupos etarios.

Tabla 4. Características demográficas de los pacientes de la serie (n=436)

		N de casos	%
Sexo	Varón	274	62,8
	Mujer	162	37,2
Edad (años)	< 50 años	25	5,7
	50 – 69 años	157	36
	>=70 años	254	58,3
Edad (mediana)		72,0	11,5*
Edad (rango)		35-92	

*Error estándar

VARIABLES PREOPERATORIAS:

En el análisis de las variables preoperatorias, la analítica sanguínea mostró que el 56,4% tenían valores de antígeno carcinoembrionario (CEA) dentro de valores normales. (Figura 15).

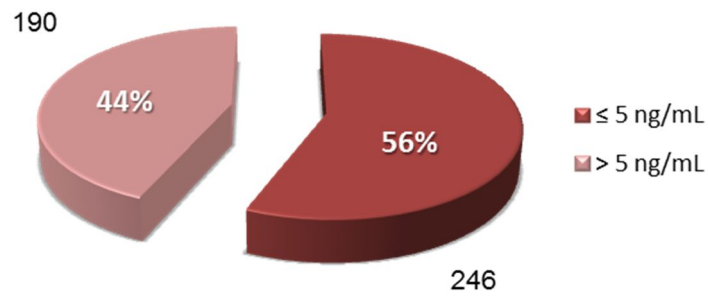


Figura 15. Distribución de pacientes por valores de antígeno carcinoembrionario (CEA)

Según la localización: 39,7% en el tercio medio, 30,7% en el tercio distal y 29,6% en el tercio proximal (figura 16).

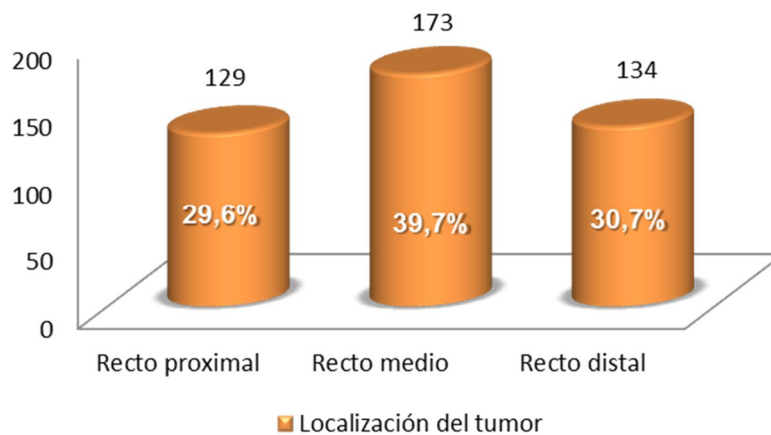


Figura. 16. Distribución de pacientes por localización del tumor.

356 pacientes tuvieron ecografía endorrectal y 181 pacientes resonancia magnética nuclear (figura 17).

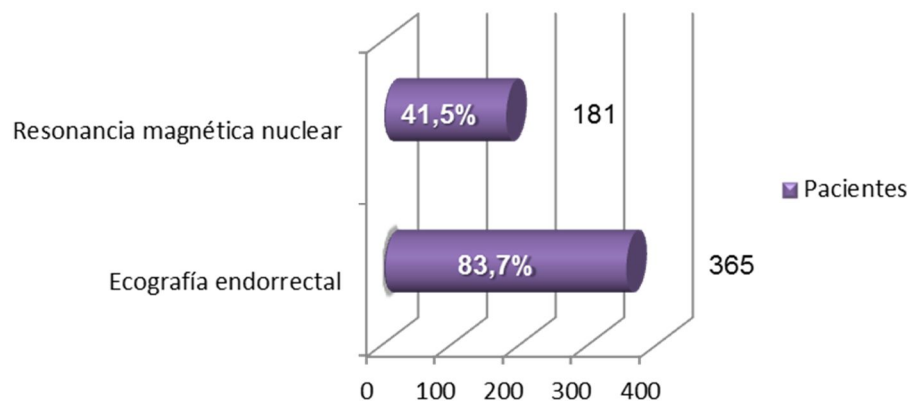


Figura. 17. Distribución de pacientes por prueba de imagen para estadificación locorregional.

En la valoración del estadio clínico T (cT) por ecografía endorrectal se observó el 80% en estadio cT3, 16,2% en estadio cT2, 3,3% en estadio cT4 y 0,5% en cT1 (figura 18). En el estadio clínico N (cN), el 48,2% no presentaron ganglios linfáticos de características patológicas (cN0), el 41,6% tuvieron de 1 a 3 ganglios patológicos (cN1) y en el 8,5% se hallaron 4 o más ganglios patológicos (cN2) (figura 19).

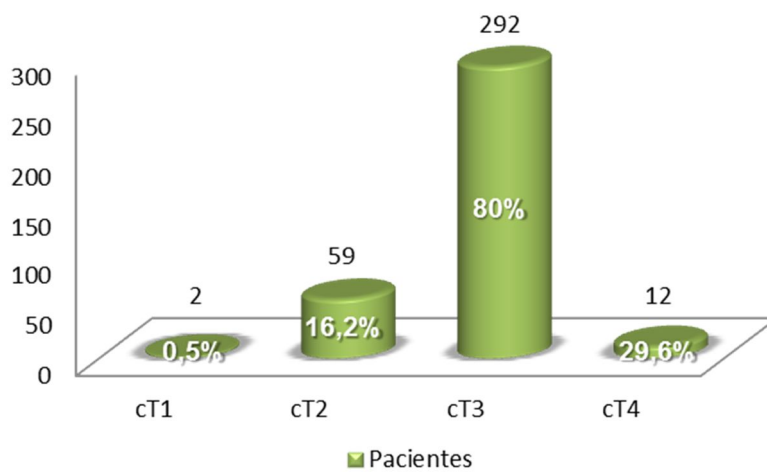


Figura 18. Distribución de pacientes por estadio clínico T (cT) por ecografía endorrectal.

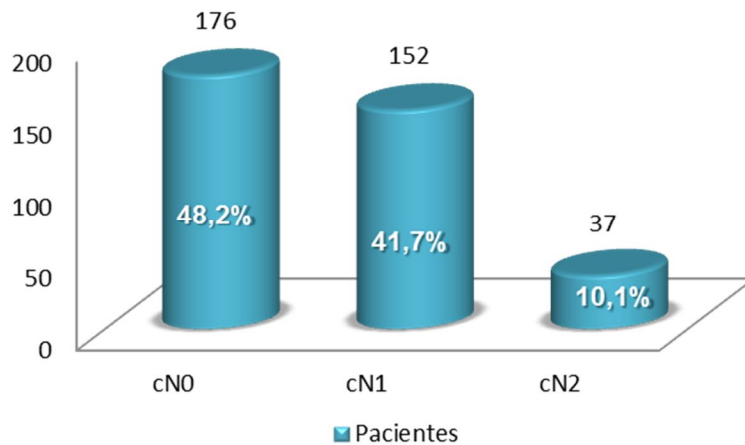


Figura 19. Distribución de pacientes por estadio clínico N (cN) por ecografía endorrectal.

En la valoración del estadio cT por resonancia magnética, los pacientes mostraron un estadio cT3 en el 79%, estadio cT2 en el 11,6% y un estadio cT4 en el 9,4% de pacientes (figura 20). En el estadio cN, 38,1% tuvieron un estadio cN2, el 37,6% un estadio cN1 y el 24,3% un estadio cN0 (figura 21).

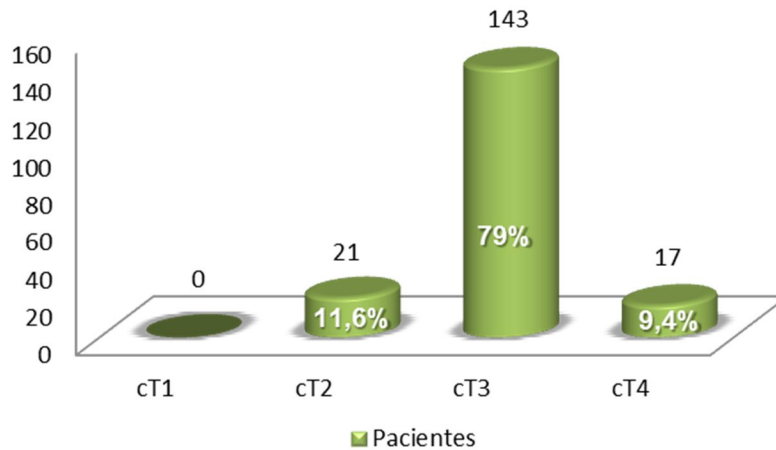


Figura 20. Distribución de pacientes por estadio clínico T (cT) por resonancia magnética nuclear.

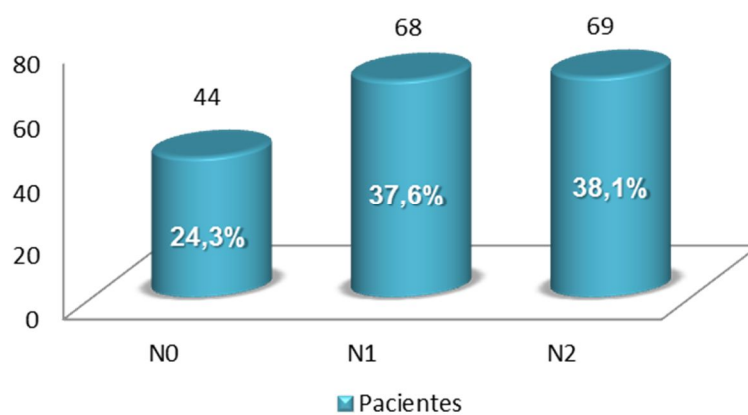


Figura 21. Distribución de pacientes por estadio clínico N (cN) por resonancia magnética nuclear.

En la tabla 5 se resumen los resultados de las variables del estadiaje clínico.

Tabla 5. Características preoperatorias y estadificación locorregional.

		Pacientes	%
CEA preoperatorio	≤5 ng/mL	246	56,4
	> 5 ng/mL	190	43,6
Localización del tumor	Recto proximal	129	29,6
	Recto medio	173	39,7
	Recto distal	134	30,7
Estadio cT en la EER	cT1	2	0,5
	cT2	59	16,2
	cT3	292	80,0
	cT4	12	3,3
Estadio cN en la EER	cN0	176	48,2
	cN1	152	41,7
	cN2	37	10,1
Estadio cT en la RMN	cT1	0	0
	cT2	21	11,6
	cT3	143	79,0
	cT4	17	9,4
Estadio cN en la RMN	cN0	44	24,3
	cN1	68	37,6
	cN2	69	38,1

El 4,6% de pacientes presentaron infiltración de órganos vecinos (figura 22): vagina en 40%, útero en 20% y próstata en 20% (figura 23).

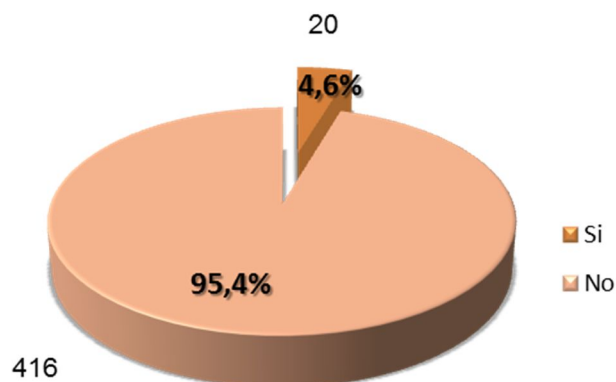


Figura 22. Distribución de pacientes según infiltración de otros órganos.

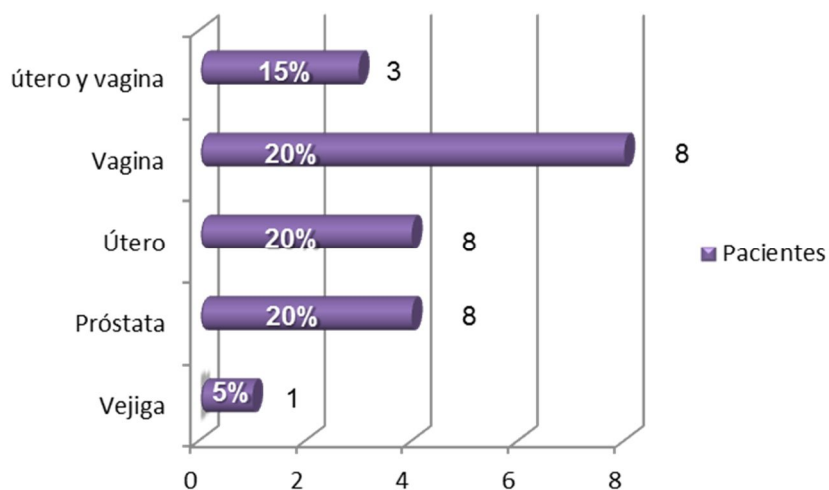


Figura 23. Distribución de pacientes por órganos infiltrados.

La estadificación clínica se realizó según la clasificación TNM, observando que el 58,7% se encontraron en el estadio III, en tanto que el 32,1% de ellos en estadio II y solo el 9,2% en el estadio I (figura 24).

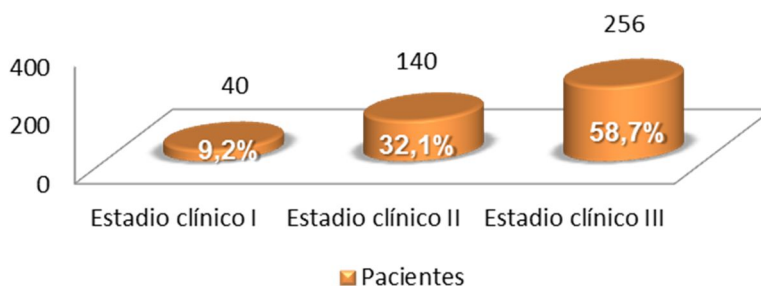


Figura 24. Distribución de pacientes según el estadio clínico TNM.

En la tabla 6 se resumen el comportamiento de la invasión de órganos vecinos y el estadiaje clínico.

Tabla 6. Compromiso de órganos vecinos. Estadiaje clínico TNM.

Invasión de órganos vecinos	Pacientes		%
	Si	No	
	20	416	4,6
			95,4
Órganos invadidos	Vejiga	1	5
	Próstata	4	20
	Útero	4	20
	Vagina	8	40
	Útero y vagina	3	15
Estadio clínico TNM	I	40	9,2
	II	140	32,1
	III	256	58,7

El 52,1% de pacientes recibieron tratamiento neoadyuvante (figura 25). Todos los pacientes candidatos a tratamiento neoadyuvante (209 casos) recibieron radioterapia neoadyuvante (figura 26), 195 pacientes en la modalidad de ciclo largo y 14 pacientes en ciclo corto (figura 27).

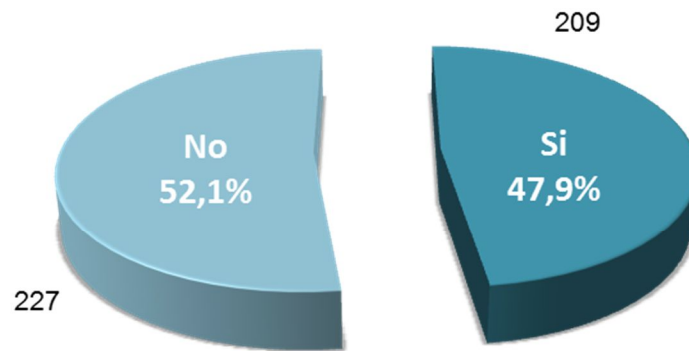


Figura 25. Distribución de los pacientes según la administración de tratamiento neoadyuvante.

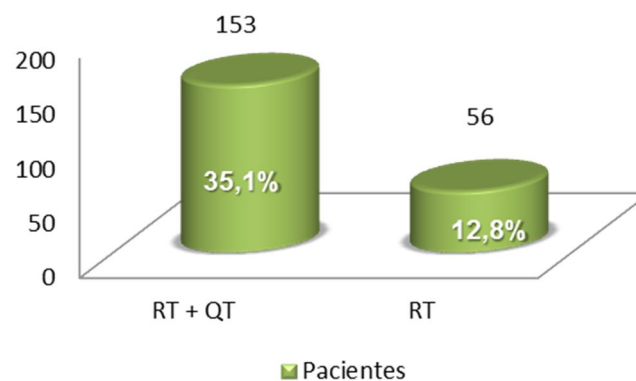


Figura 26. Distribución de pacientes según tipo de tratamiento neoadyuvante.

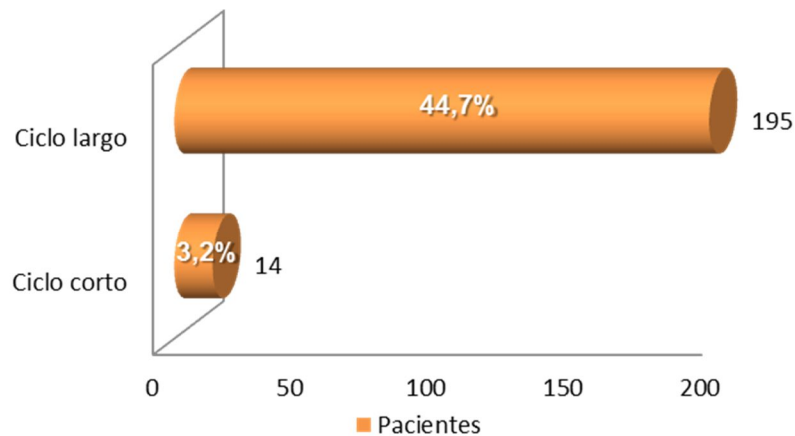


Figura 27. Distribución de pacientes según el tipo de radioterapia neoadyuvante.

153 pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante concomitantemente, siendo la Capecitabina el fármaco más frecuentemente utilizado en el 28,2% (figura 28).

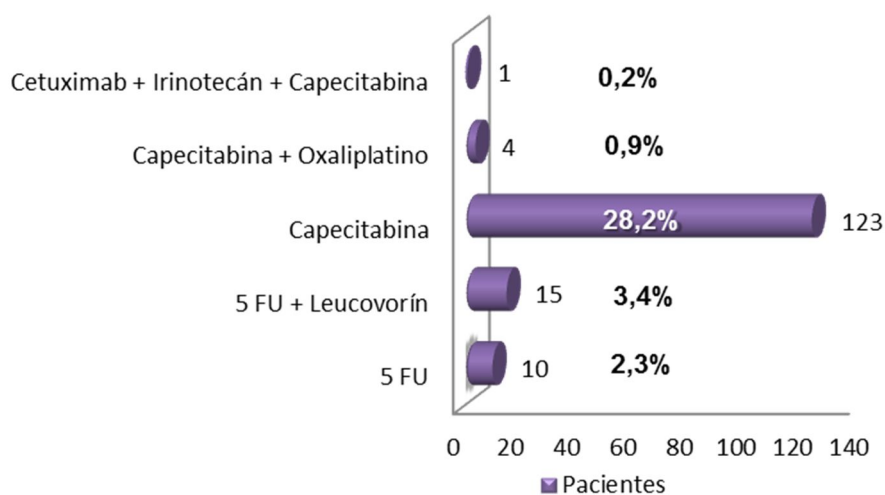


Figura 28. Distribución de pacientes según el tipo de quimioterapia.

Las características del tratamiento neoadyuvante se resumen en la tabla 7.

Tabla 7. Tratamiento neoadyuvante. Radioterapia y quimioterapia.

		Pacientes	%
Tratamiento neoadyuvante	Si	209	47,9
	No	227	52,1
Radioterapia neoadyuvante	Si	209	47,9
	No	227	52,1
Tipo de radioterapia	Ciclo corto	14	3,2
	Ciclo largo	195	44,7
Quimioterapia neoadyuvante	Si	153	35,1
	No	283	64,9
Tipo de quimioterapia	5 FU	10	2,3
	5 FU + Leucovorín	15	3,4
	Capecitabina	123	28,2
	Capecitabina + Oxaliplatino	4	0,9
	Cetuximab + Irinotecán + Capecitabina	1	0,2

VARIABLES OPERATORIAS

Se realizaron 309 resecciones anteriores, 99 amputaciones abdominoperineales y 28 intervenciones de Hartmann (figura 29).

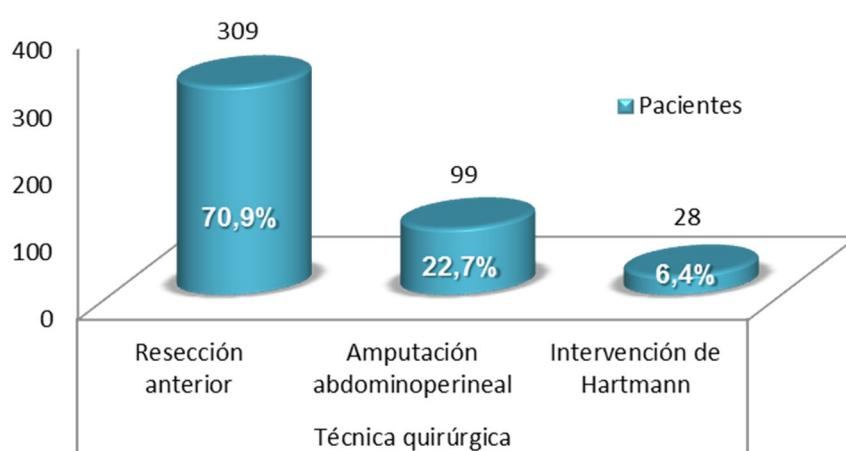


Figura 29. Distribución de pacientes según la técnica quirúrgica.

En la cirugía se observó compromiso de otro órgano por infiltración macroscópica en 29 pacientes (6,7%): la vagina en el 34,5%, el útero y vagina en el 27,6%, solo el útero en el 13,8% y el intestino delgado en el 13,8% (figura 30).

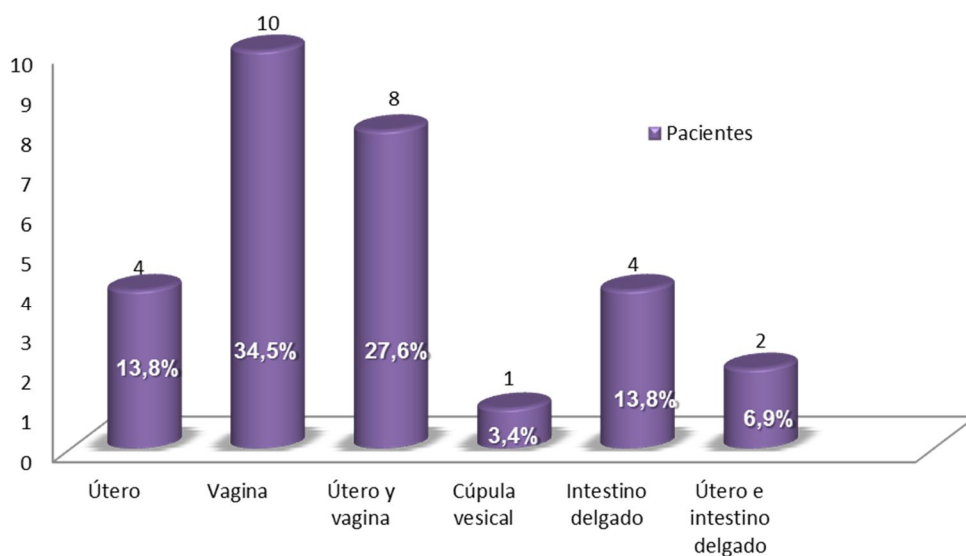


Figura 30. Distribución de pacientes según el compromiso de órganos vecinos en la cirugía.

En la tabla 8 se resumen los tipos de técnica quirúrgica y la resección de los órganos vecinos infiltrados.

Tabla 8. Tipos de cirugía de cáncer de recto. Resección de otro órgano.

	Pacientes	%	
Técnica quirúrgica	Resección anterior	309	70,9
	Amputación abdominoperineal	99	22,7
	Intervención de Hartmann	28	6,4
Resección de otro órgano	Útero	4	13,8
	Vagina	10	34,5
	Útero y vagina	8	27,6
	Cúpula vesical	1	3,4
	Intestino delgado	4	13,8
	Útero e intestino delgado	2	6,9

Las complicaciones postquirúrgicas (30 días del postoperatorio) fueron: infección urinaria en 13,5%, infección de la herida quirúrgica en 12,2%, íleo postoperatorio en el 11%, entre otras (figura 31).

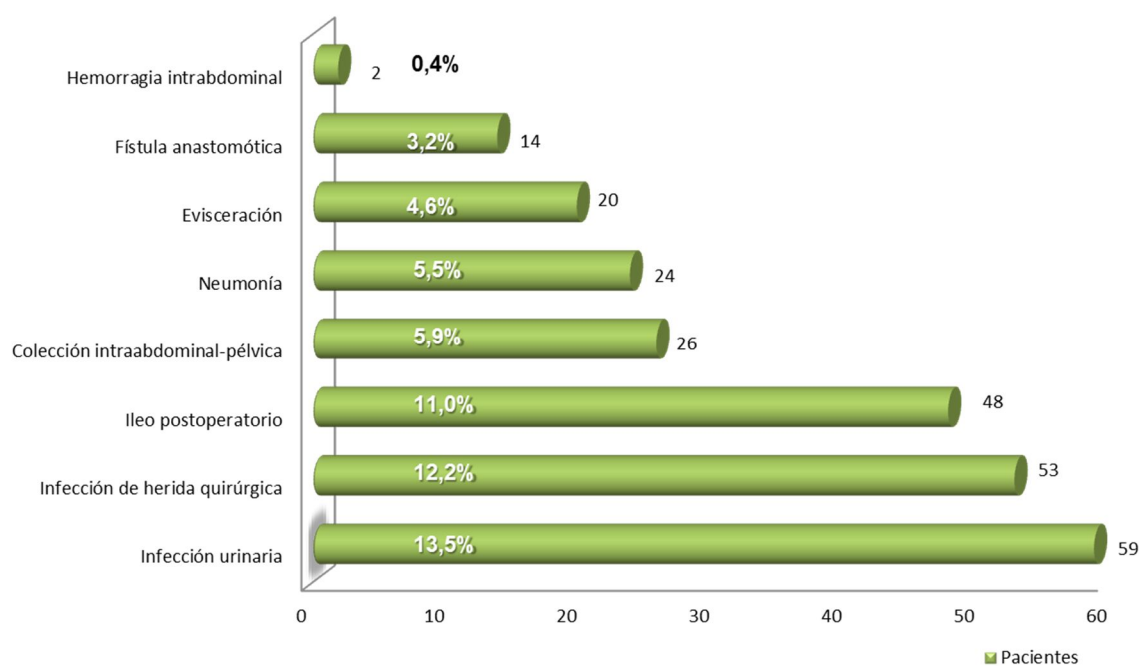


Figura 31. Distribución de pacientes según las complicaciones postoperatorias.

En la tabla 9 se detallan las complicaciones postquirúrgicas dentro de los 30 días postoperatorios según la Clasificación de Clavien-Dindo modificada.

Tabla 9. Complicaciones postquirúrgicas según la Clasificación de Clavien-Dindo modificada.

Complicaciones	Pacientes (n=436)	%	I		II		IIIa		IIIb		IVa		IVb		V		d	
			n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	N	%	n	%	n	%
Infección urinaria	59	13,5	0	0	57	13,0	0	0	0	0	2	0,5	0	0	0	0	0	0
Infección de herida quirúrgica	53	12,2	37	8,5	12	2,8	3	0,7	1	0,2	0	0	0	0	0	0	0	0
Ileo postoperatorio	48	11,0	0	0	42	9,7	0	0	5	1,1	1	0,2	0	0	0	0	0	0
Colección intraabdominal-pélvica	26	5,9	0	0	18	4,1	5	1,1	3	0,7	0	0	0	0	0	0	0	0
Neumonía	24	5,5	0	0	15	3,4	3	0,7	2	0,5	1	0,2	3	0,7	0*	0*	0	0
Evisceración	20	4,6	0	0	0	0	12	2,8	8	1,8	0	0	0	0	0	0	0	0
Fístula anastomótica	14	3,2	0	0	3	0,7	0	0	11	2,5	0	0	0	0	0*	0*	0	0
Hemorragia intrabdominal	2	0,4	0	0	1	0,2	1	0,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

*Pacientes fallecidos (2) excluidos del estudio por falta de seguimiento.

VARIABLES ANATOMO-PATOLÓGICAS

Se observó respuesta completa al tratamiento neoadyuvante en el 5,5% de los casos. Según el tamaño del tumor, el 49,1% fueron menores o iguales a 30 mm y 45,4% mayores de 30 mm. (figura 32).

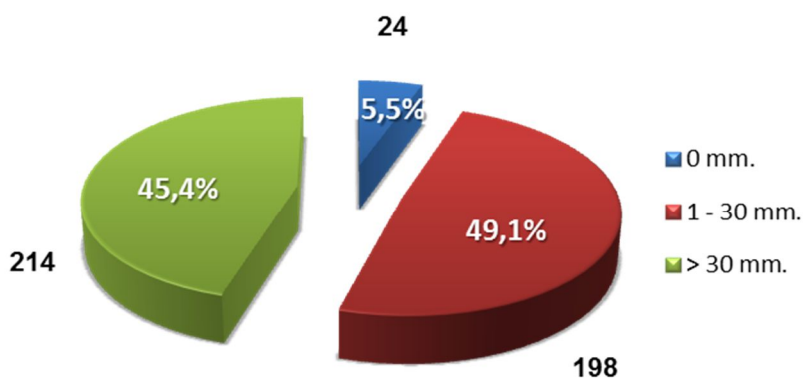


Figura 32. Distribución de pacientes en % según el tamaño del tumor en la anatomía patológica.

El 89,4% de los casos fueron adenocarcinomas (figura 33). El margen de resección circunferencial (MRC) fue menor de 1 mm. en el 3% de pacientes, entre 1 y 5 mm en el 12,6% y mayor de 5 mm en el 84% de pacientes (figura 34).

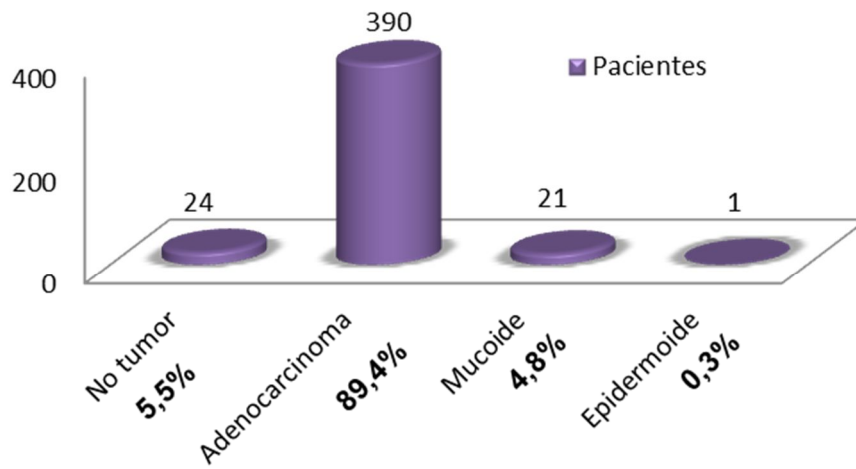


Figura 33. Distribución de pacientes según el tipo histológico de la pieza de resección.

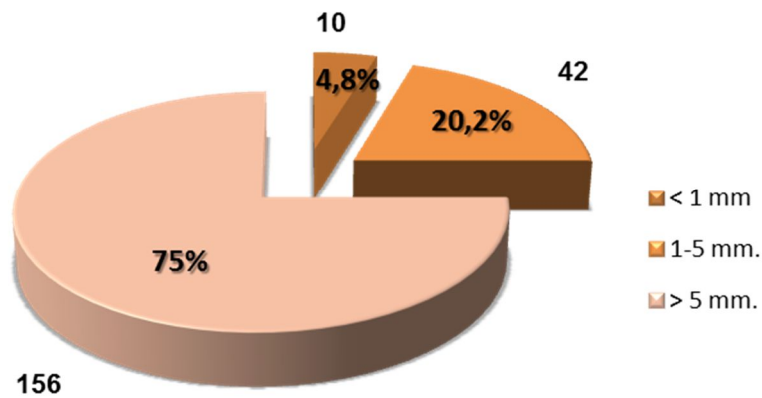


Figura 34. Distribución de pacientes según el margen de resección circunferencial.

La calidad del mesorrecto en las piezas de resección quirúrgica fue satisfactorio en el 87% de los casos y no satisfactorio en el 12,5% (figura 35).

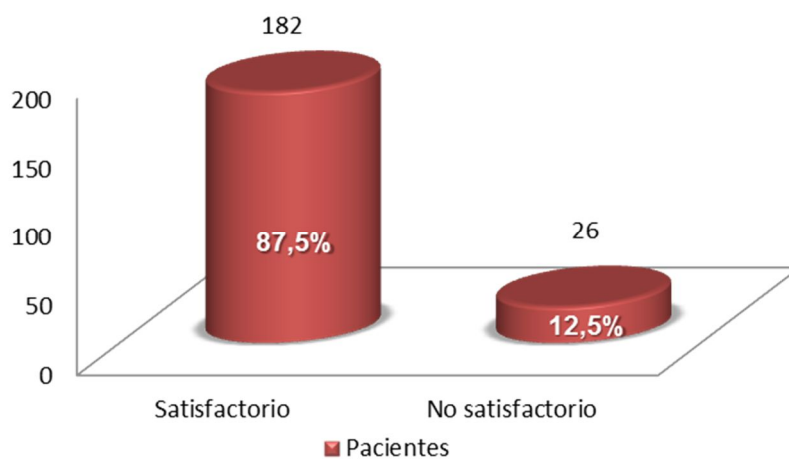


Figura 35. Distribución de pacientes según calidad del mesorrecto.

Según el estadio p/ypT, el 5,5% fueron estadio p/ypT0, el 4,6% estadio p/ypT1, el 22,5% estadio p/ypT2, el 61% estadio p/ypT3 y el 6,4% estadio p/ypT4 (figura 36).

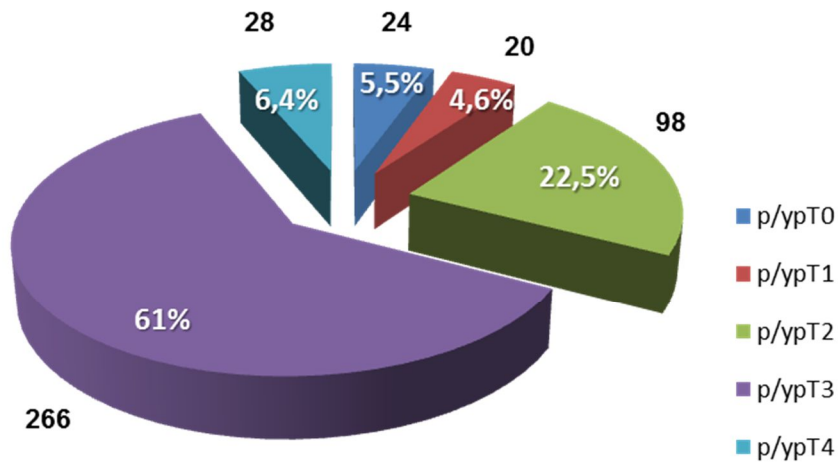


Figura 36. Distribución de pacientes por estadio p/ypT.

En el 59,4% de las piezas quirúrgicas fueron recogidos menos de 12 ganglios linfáticos y en el 40,6% de los casos fueron recolectados al menos 12 ganglios linfáticos (figura 37). Según el estadio p/ypN, el 64,7% de los pacientes fueron estadio p/ypN0, el 23,2% estadio p/yp N1 y el 12,2% estadio p/ypN2 (figura 38).

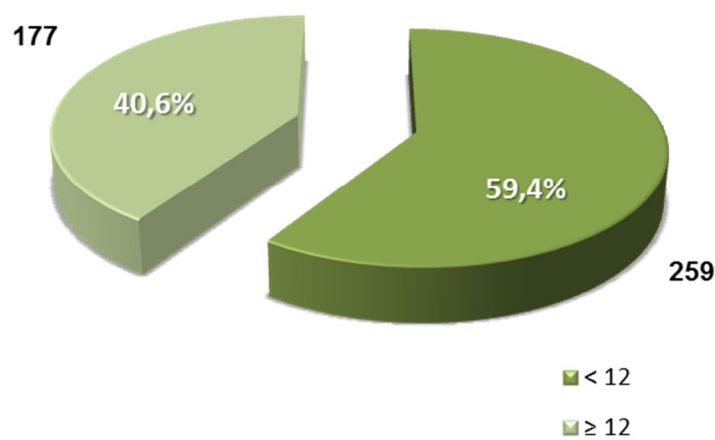


Figura 37. Distribución de pacientes según el número de ganglios linfáticos analizados en la pieza de resección quirúrgica.

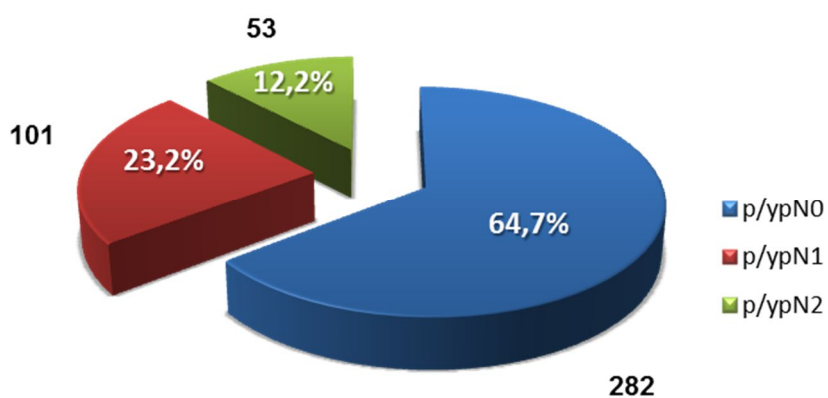


Figura 38. Distribución de pacientes según el estadio p/ypN.

Según el CGL, 283 pacientes tuvieron un CGL igual a 0; 74 pacientes un CGL mayor que 0 y hasta 0,20; y 79 pacientes un CGL mayor que 0,20 (figura 39).

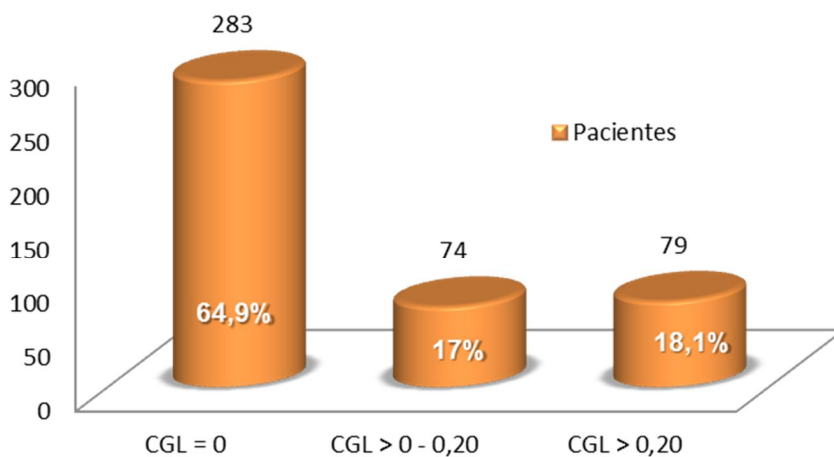


Figura 39. Distribución de pacientes según el cociente de ganglios linfáticos (CGL).

Según los estadios p/ypTNM, el 5,5% de pacientes fueron estadio 0, el 22,9% estadio I, el 36,2% estadio II y el 35,3% estadio III (figura 40).

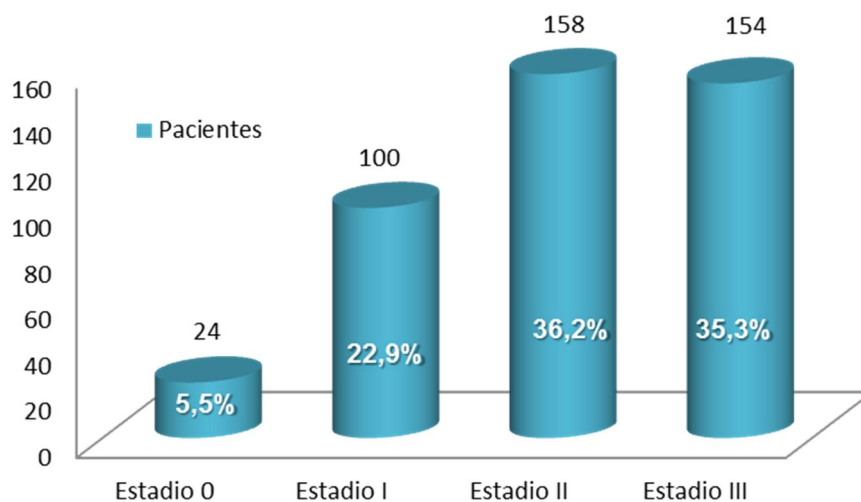


Figura 40. Distribución de pacientes según el estadio anatómico-patológico.

En la tabla 10 se resumen todas las características anatomopatológicas de las piezas de resección quirúrgica.

Tabla 10. Valoración de las características del tumor en las piezas de resección quirúrgica de Anatomía Patológica.

		Pacientes	%
Tamaño de tumor	0 mm.	24	5,5
	1 - 30 mm.	214	49,1
	> 30 mm.	198	45,4
Tipo histológico	No tumor	24	5,5
	Adenocarcinoma	390	89,4
	A. mucoide	21	4,8
	Epidermoide	1	0,3
Margen de resección circunferencial	< 1 mm	10	4,8
	1-5 mm.	42	20,2
	> 5 mm.	156	75
Calidad del mesorrecto	Satisfactorio	182	87,5
	No satisfactorio	26	12,5
Estadio p/ypT	p/ypT0	24	5,5
	p/ypT1	20	4,6
	p/ypT2	98	22,5
	p/ypT3	266	61
	p/ypT4	28	6,4
Estadio p/ypN	p/ypN0	282	64,7
	p/ypN1	101	23,2
	p/ypN2	53	12,2
Ganglios linfáticos	< 12	259	59,4
	≥ 12	177	40,6

Cociente de ganglios linfáticos	0	283	64,9
	> 0 hasta 0,20	74	17
	> 0,20	79	18,1
Estadio anatomopatológico	Estadio 0	24	5,5
	Estadio I	100	22,9
	Estadio II	158	36,2
	Estadio III	154	35,3

De los 209 pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante, 149 tuvieron menos de 12 GL y 60 pacientes al menos 12 GL analizados. De los 227 pacientes que no recibieron tratamiento neoadyuvante, 110 tuvieron menos de 12 GL analizados y 117 tuvieron al menos 12 GL analizados (figura 41); resultado estadísticamente significativo ($p < 0,001$). (Tabla 11).

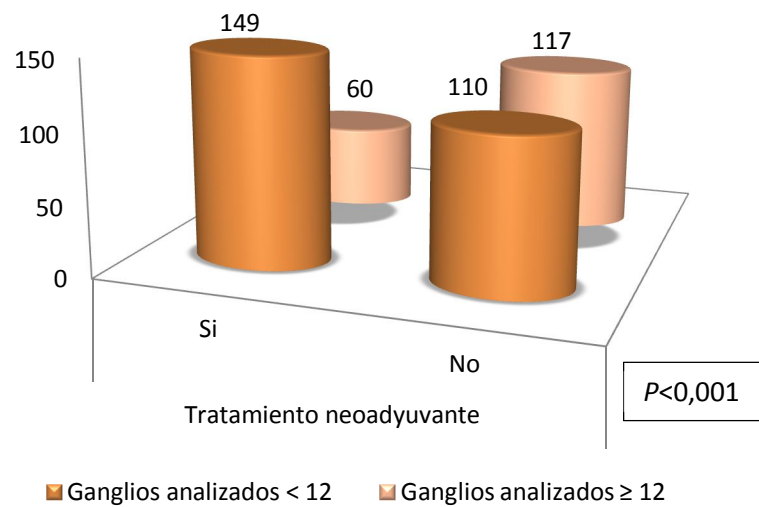


Figura 41. Distribución de pacientes según el número de ganglios linfáticos analizados en las piezas de resección con y sin radioterapia neoadyuvante.

Tabla 11. Relación entre el número de ganglios linfáticos analizados en las piezas de resección con y sin tratamiento neoadyuvante.

		Tratamiento		Total	<i>p</i>
		neoadyuvante			
		Si	No		
Ganglios analizados	< 12	149	110	259	0,0001
	≥ 12	60	117	177	
Total		209	227	436	

De los 209 pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante, 152 pacientes tuvieron estadio p/ypN0 y 57 pacientes estadio p/ypN1 o p/ypN2. De los 227 pacientes que no recibieron tratamiento neoadyuvante, 130 pacientes tuvieron estadio p/ypN0 y 97 pacientes estadio p/ypN1 o p/ypN2 (figura 42); resultado estadísticamente significativo ($p < 0,001$) (Tabla 12).

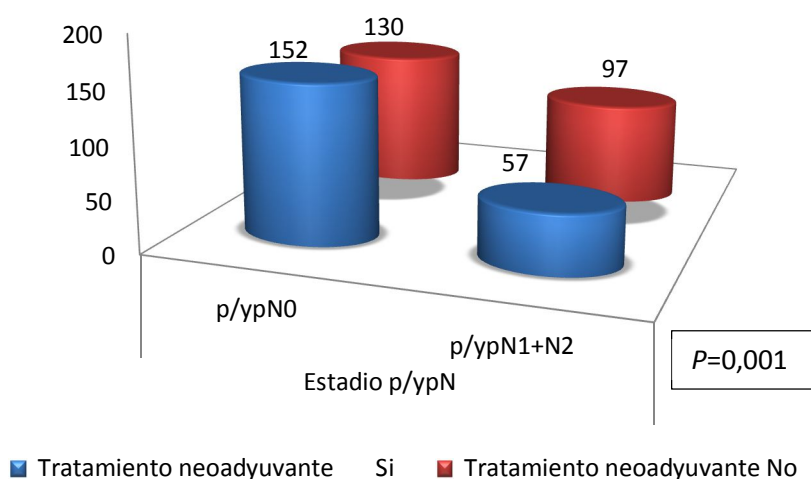


Figura 42. Distribución de pacientes según el estadio p/ypN en las piezas de resección con y sin radioterapia neoadyuvante.

Tabla 12. Relación entre el estadio p/ypN en las piezas de resección con y sin tratamiento neoadyuvante.

		Tratamiento neoadyuvante			<i>p</i>
		Si	No	Total	
Estadio	p/ypN0	152	130	282	0,001
	p/ypN1+N2	57	97	154	
Total		209	227	436	

DISTRIBUCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA LA RECIDIVA LOCORREGIONAL Y A DISTANCIA:

Tras una media de seguimiento de 88,5 meses (rango, 3.1 – 198,3 meses), se observó que 103 pacientes (23,6%) presentaron recurrencia tumoral durante el seguimiento (figura 43), en 26 casos (6%) en forma de recurrencia locorregional y en 94 casos (21,6%) en forma de recurrencia a distancia (figura 44).

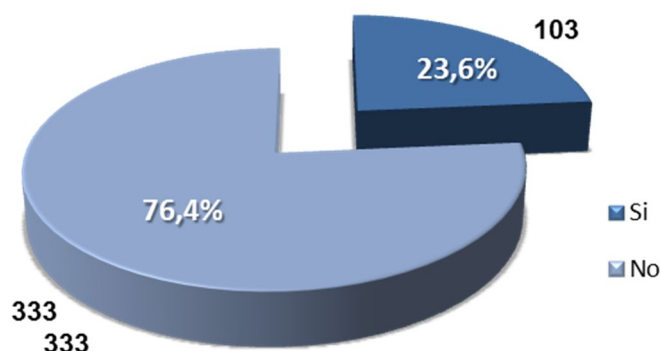


Figura 43. Tasa de recurrencia global de la serie.

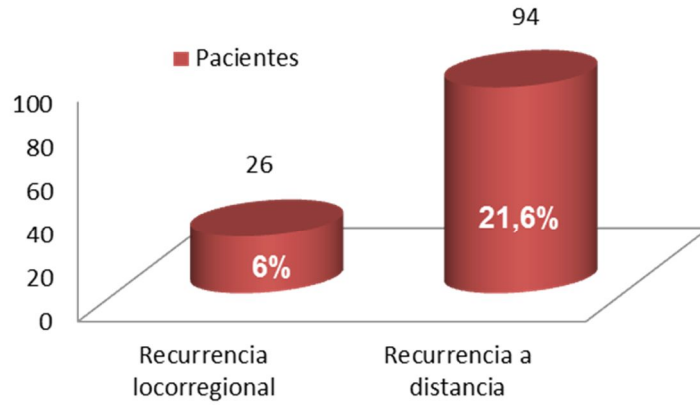


Figura 44. Distribución del número de pacientes según la recurrencia locorregional y recurrencia a distancia.

La tasa de recurrencia locorregional a nivel de pared pélvico y en región presacra fue 4,1%; a nivel anastomótico de 0,9%, y en piel perineal, pared vaginal, uréteres y ganglios pélvicos de 1%, en cada uno de los casos, respectivamente (figura 45).

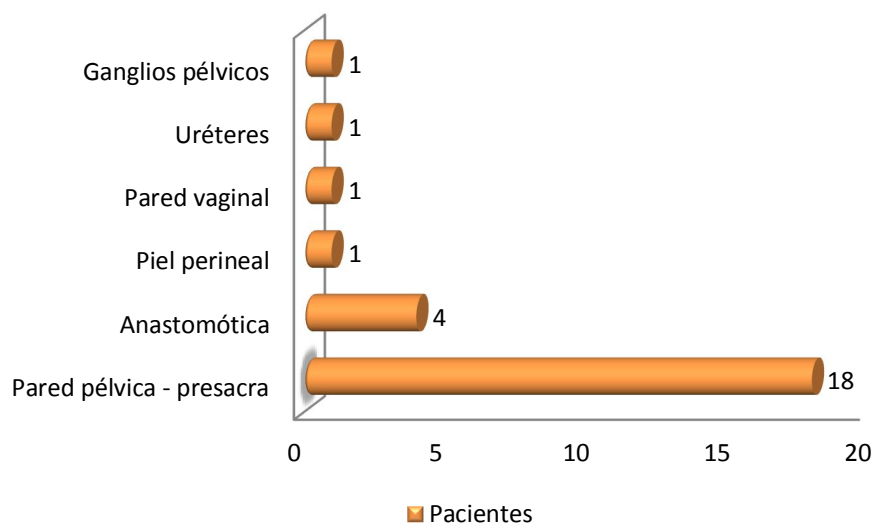


Figura 45. Distribución de pacientes según la localización de la recurrencia locorregional.

La tasa de recurrencia a distancia a nivel hepático y pulmonar fue de 6,7% en cada región, respectivamente. Las metástasis a distancia fueron localizadas en 2 regiones en 22 pacientes; y a nivel cerebral, carcinomatosis peritoneal, suprarrenal y ósea, en 4, 3, 1 y 1 casos, respectivamente (figura 46).

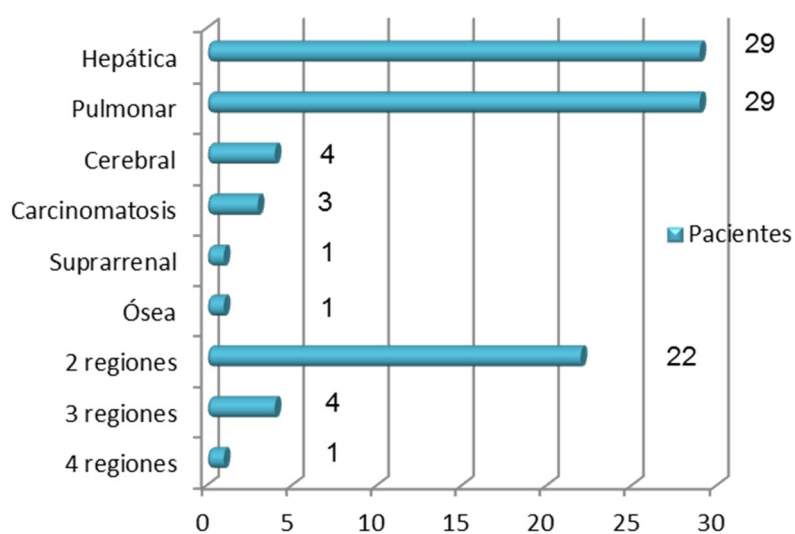


Figura 46. Distribución de pacientes según la localización de la recurrencia a distancia.

En la tabla 13 se presentan las características de la recurrencia locorregional y la recurrencia a distancia.

Tabla 13. Características de la recurrencia locorregional y a distancia.

		Pacientes	%
Recurrencia global	Si	103	23,6
	No	333	76,4
Recurrencia locorregional	Si	26	6
	No	410	94
Localización de recurrencia locorregional	Pared pélvica - presacra	18	4,1
	Anastomótica	4	0,9
	Piel perineal	1	0,2
	Pared vaginal	1	0,2
	Uréteres	1	0,2
	Ganglios pélvicos	1	0,2
Recurrencia a distancia	Si	94	21,6
	No	342	78,4
Localización de recurrencia a distancia	Hepática	29	6,7
	Pulmonar	29	6,7
	Cerebral	4	0,9
	Carcinomatosis	3	0,7
	Suprarrenal	1	0,2
	Ósea	1	0,2
	2 localizaciones	22	5
	3 localizaciones	4	0,9
4 localizaciones	1	0,2	

MORTALIDAD

La tasa de mortalidad global de la serie fue 32,6% (142 fallecidos, figura 47), ocurriendo por causa del cáncer de recto en el 14,7% (64 pacientes), por otro tumor primario (cáncer primario de pulmón o un carcinoma esofágico) en 2,3% (10 pacientes) y por causa no tumoral (edad, accidentes de tráfico, muerte súbita, sepsis de origen respiratorio) en 15,6% (68 pacientes) (figura 48 y tabla 14).

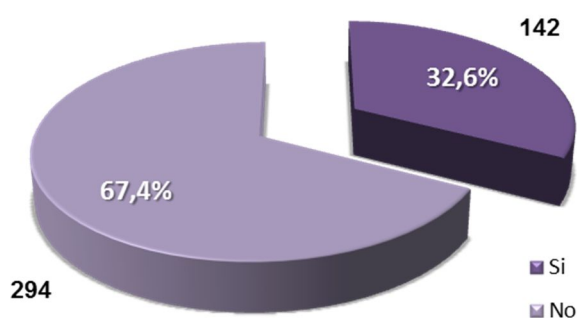


Figura 47. Tasa de mortalidad global de la serie.

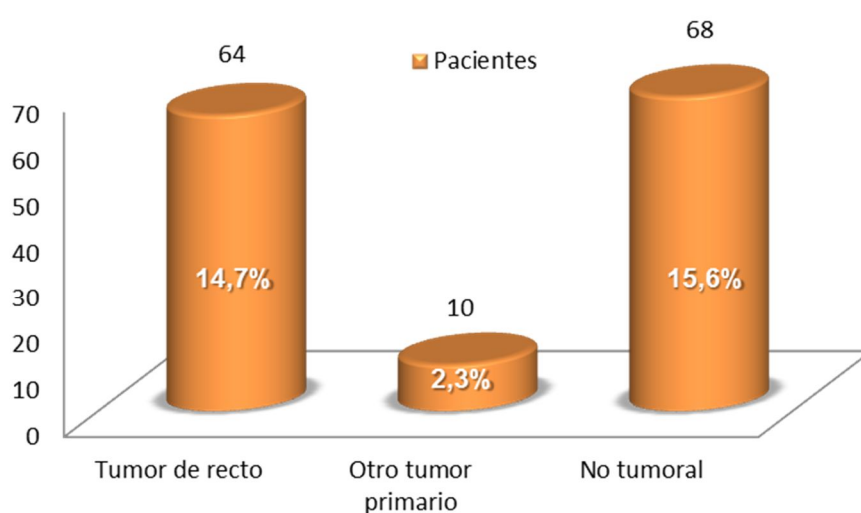


Figura 48. Mortalidad según la causa de muerte.

Tabla 14. Mortalidad global y mortalidad específica.

		Pacientes	%
Muerte	Si	142	32,6
	No	294	67,4
Causa de muerte	Tumor de recto	64	14,7
	Otro tumor primario	10	2,3
	No tumoral	68	15,6

ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA LA RECIDIVA LOCORREGIONAL Y A DISTANCIA

De los 26 pacientes que presentaron recidiva locorregional, 13 recibieron radioterapia neoadyuvante y 13 no la recibieron. De los 410 pacientes que no presentaron recidiva locorregional, 196 recibieron radioterapia neoadyuvante y 214 no la recibieron (figura 49). No se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas ($p= 0.828$) (tabla 14).

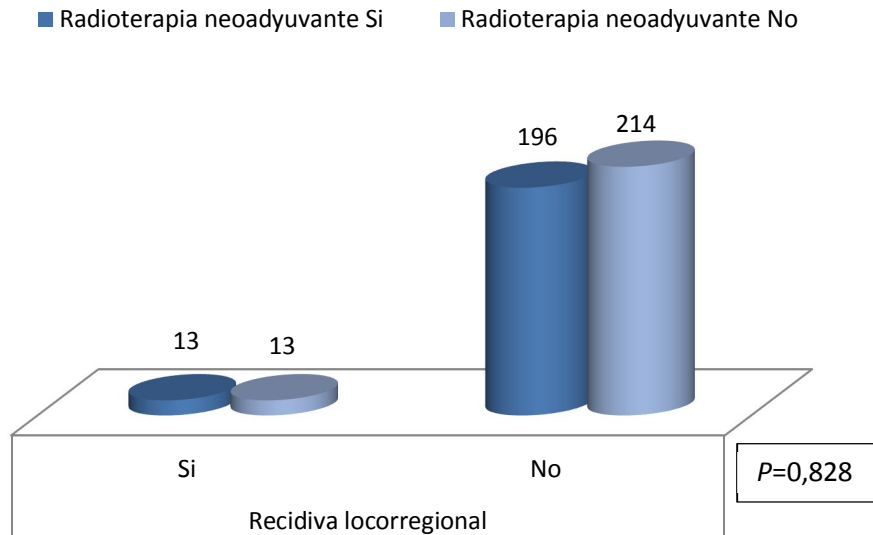


Figura 49. Incidencia de recidiva locorregional en pacientes con y sin radioterapia neoadyuvante.

De los 309, 93 y 29 pacientes a los que se realizó una RA, una AAP y una intervención de Hartmann; 12 (3,9%), 10 (10,8%) y 4 (13,8%) pacientes presentaron recidiva locorregional, respectivamente (figura 50). No se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,120$).

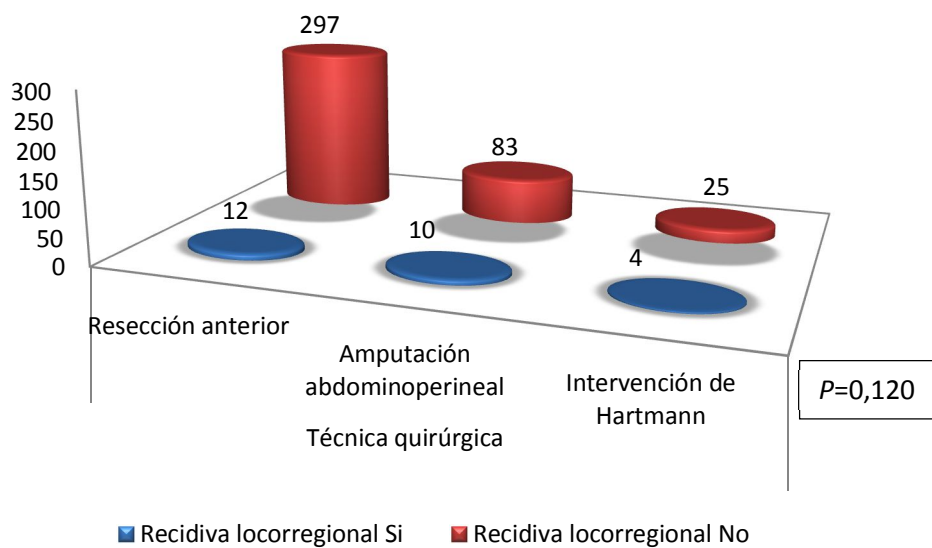


Figura 50. Incidencia de recidiva locorregional según la técnica quirúrgica.

De los 14 pacientes que presentaron fistula o fuga anastomótica, 2 (14,3%) tuvieron recidiva locorregional y de los 422 pacientes que no tuvieron fistula anastomótica, 24 (5,7%) tuvieron recidiva locorregional (figura 51). No se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,200$).

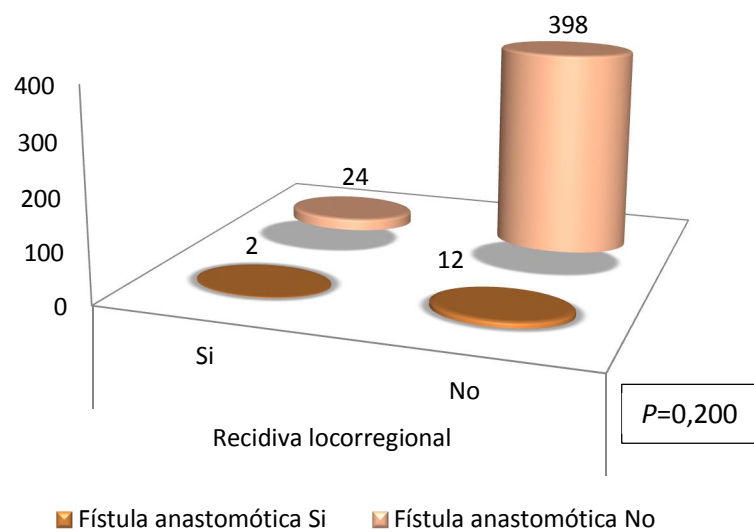


Figura 51. Incidencia de recidiva locorregional según la presencia de fistula anastomótica.

De los 24 pacientes sin hallazgo de tumor (0 mm.), los 214 pacientes con tumores entre 1 y 30 mm., y los 198 pacientes con tumores mayores de 30 mm., 0 (0%), 8 (3,7%) y 18 (9%) pacientes, respectivamente, presentaron recidiva locorregional (figura 52). No se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,320$).

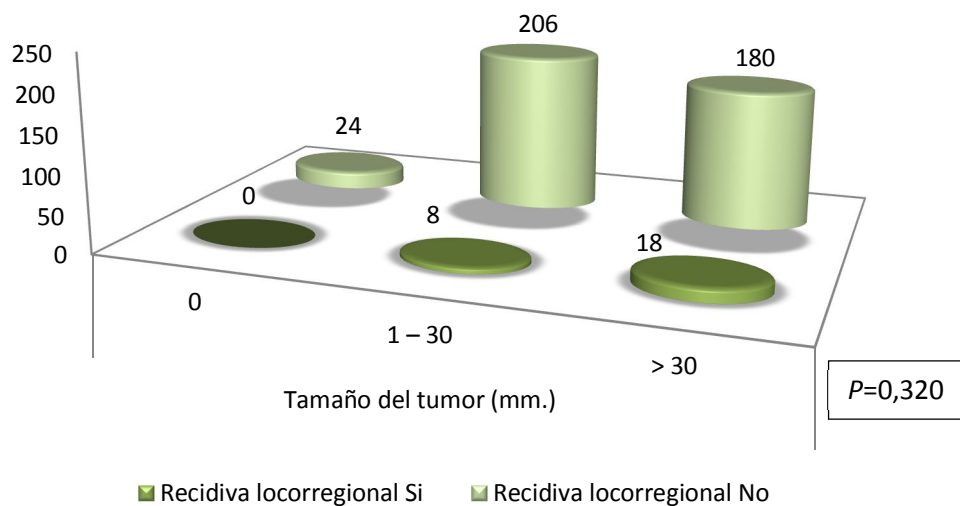


Figura 52. Incidencia de recidiva locorregional según el tamaño del tumor.

La valoración de la calidad del mesorrecto (CMR) y del margen de resección circunferencial (MRC) se realizó en 208 pacientes.

De los 26 pacientes con calidad del mesorrecto insatisfactorio, 3 (11,5%) presentaron recidiva locorregional, y de los 182 pacientes con calidad del mesorrecto satisfactoria, 9 (4,9%) recidiva locorregional (figura 53). No se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,177$).

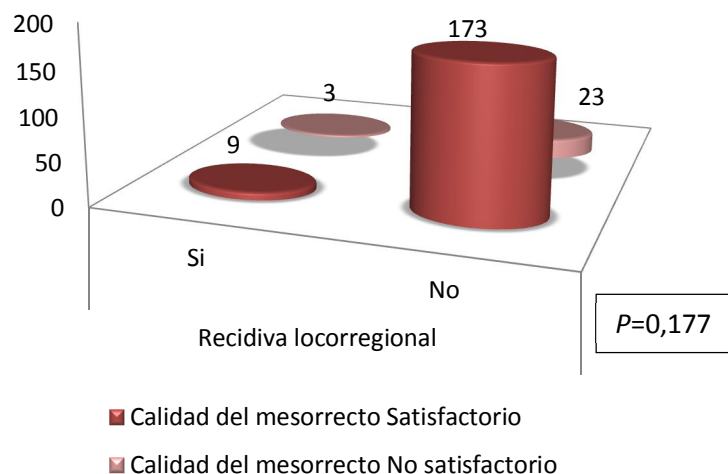


Figura 53. Incidencia de recidiva locorregional según la calidad del mesorrecto.

De los 10, 42 y 156 pacientes con MRC menor de 1 mm., MRC entre 1 y 5 mm., y MRC mayor de 5 mm.; 3 (30%), 0 (0%) y 9 (5,8%) pacientes presentaron recidiva locorregional, respectivamente (figura 54). Se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$).

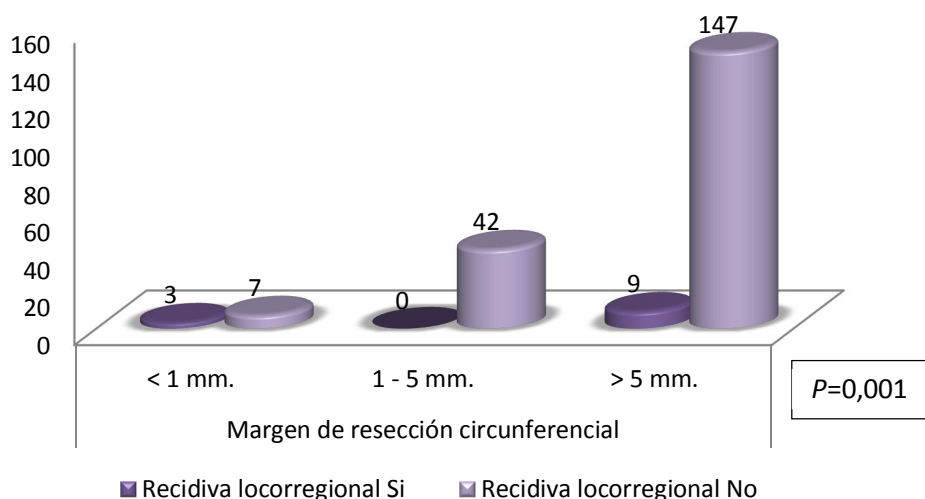


Figura 54. Incidencia de recidiva locorregional según el margen de resección circunferencial.

De los 142 pacientes con estadios p/ypT0, p/ypT1 y p/ypT2, 6 (4,2%) presentaron recidiva locorregional y de los 284 pacientes con estadios p/ypT3 y p/ypT4, 20 (7%) presentaron recidiva locorregional (figura 55). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,287$).

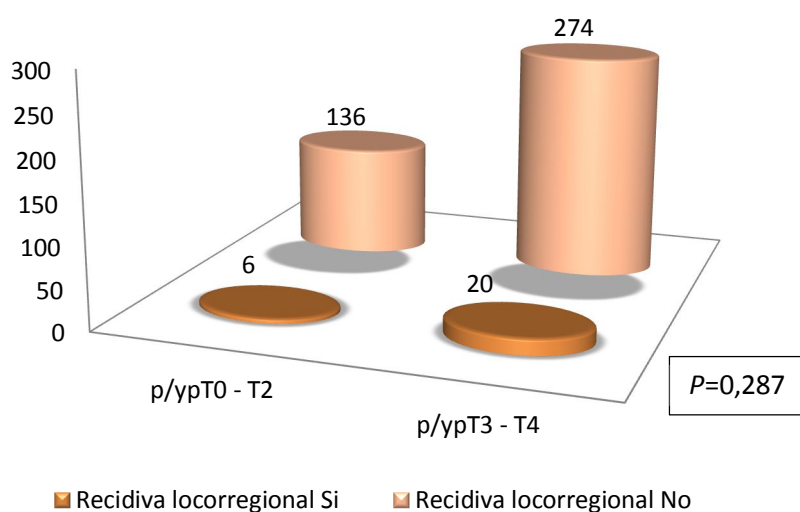


Figura 55. Incidencia de recidiva locorregional según el estadio p/ypT.

De los 282 pacientes con estadio p/ypN0, 11 (3,9%) presentaron recidiva locorregional; y de los 154 pacientes con estadios p/ypN1 y p/ypN2, 15 (9,7%) presentaron recidiva locorregional (figura 56). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,014$).

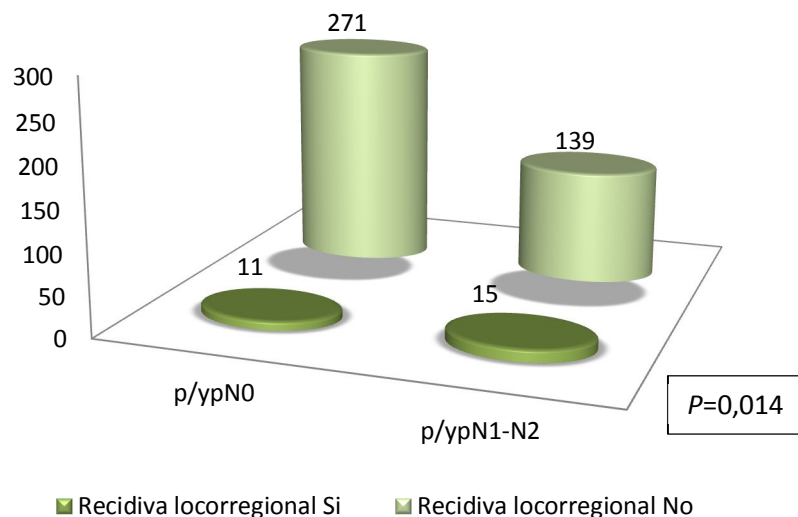


Figura 56. Incidencia de recidiva locorregional según el estadio p/ypN.

De los 124 pacientes con estadios TNM 0 y I, 18 (14,5%) presentaron recidiva locorregional; y de los 312 pacientes con estadios TMN II y III, 85 (27,2%) presentaron recidiva locorregional (figura 57). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,005$).

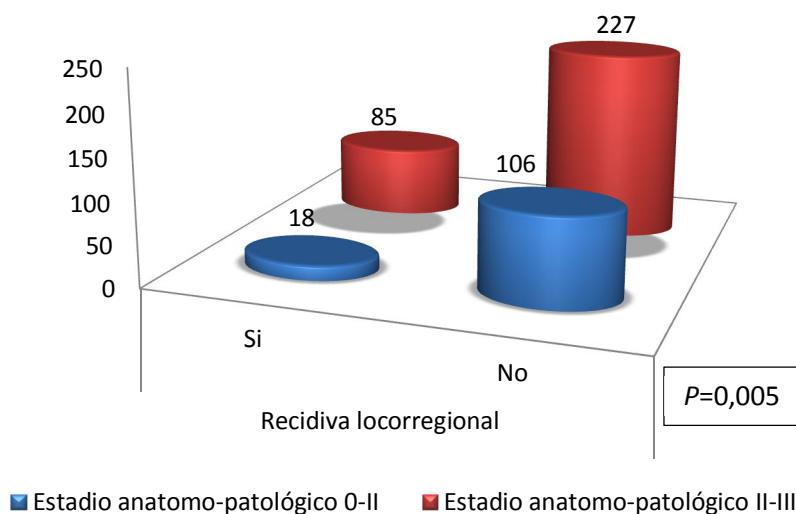


Figura 57. Incidencia de recidiva locorregional según los estadios TNM.

Los pacientes fueron estratificados en dos grupos en función del número de ganglios linfáticos analizados en la pieza de resección quirúrgica (< 12 vs. ≥ 12 GL). 14 pacientes del grupo con menos de 12 ganglios linfáticos analizados y 12 pacientes del grupo con ≥ 12 ganglios linfáticos, presentaron recidiva locorregional (figura 58). No se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas (p=0,552).

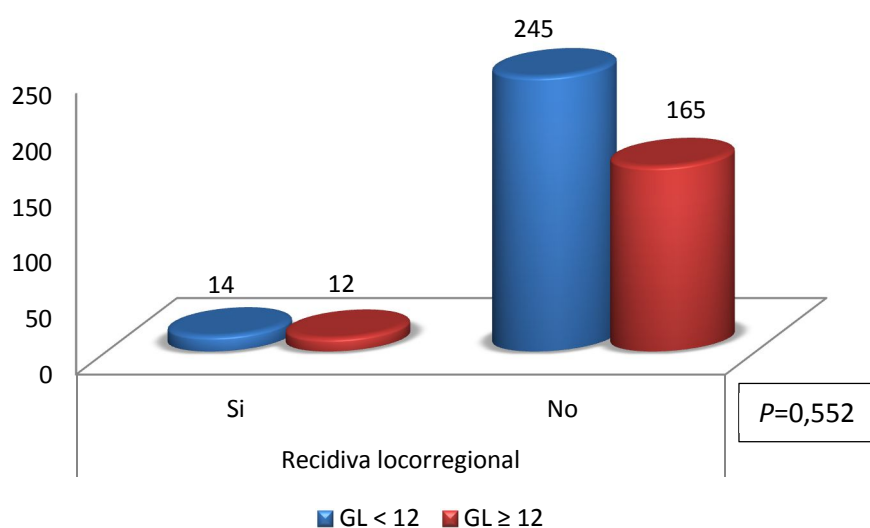


Figura 58. Incidencia de recidiva locorregional según el número de GL analizados.

Cuando se valoró el cociente de ganglios linfáticos en 2 rangos (CGL ≤ 0,20 y CGL > 0,20), 14 de los 343 pacientes con CGL ≤ 0,20 y 12 de 79 pacientes con CGL > 0,20 presentaron recidiva locorregional (figura 59). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p=0,001).

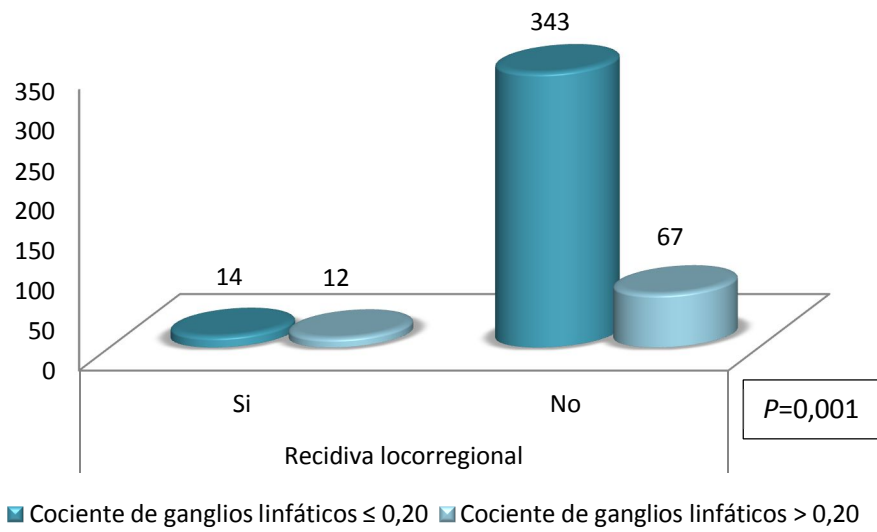


Figura 59. Incidencia de recidiva locorregional según el CGL.

En la tabla 15 se resume el análisis de los factores de riesgo para la recidiva locorregional.

Tabla 15. Análisis de los factores de riesgo para la recidiva locorregional.

Variables	Características	Recidiva locorregional		<i>p</i>
		Si	No	
Radioterapia neoadyuvante	Si	13	196	0,828
	No	13	214	
Técnica quirúrgica	Resección anterior	12	297	0,120
	Amputación abdominoperineal	10	83	
	Intervención de Hartmann	4	25	
Fístula anastomótica	Si	2	12	0,200
	No	24	398	
Tamaño del tumor (mm.)	0	0	24	0,320
	1 – 30	8	206	
	> 30	18	180	
Calidad del mesorrecto	Satisfactorio	9	173	0,177
	No satisfactorio	3	23	
Margen de resección circunferencial (mm.)	< 1	3	7	0,001
	1-5	0	42	
	> 5	9	147	
Estadio p/ypT	p/ypT0-T1-T2	6	136	0,287
	p/ypT3-T4	20	274	
Estadio p/ypN	p/ypN0	11	271	0,014
	p/ypN1-N2	15	139	
Estadio TNM	0-II	18	106	0,005
	II-III	85	227	
Número de ganglios recogidos	< 12	14	245	0,552
	≥ 12	12	165	
Cociente de ganglios linfáticos	≤ 0,20	14	343	0,001
	> 0,20	12	67	

Para valorar la probabilidad de presentar recidiva a distancia, fueron analizados los dos factores pronósticos más importantes: el antígeno carcinoembrionario (CEA) preoperatorio y el margen de resección circunferencial.

De los 94 pacientes que presentaron recidiva a distancia, 39 (41,5%) pacientes tuvieron un CEA dentro de valores normales (0 – 5 ng/mL) y 55 (58,5%) presentaron valores alterados, en tanto que, de los 342 pacientes que no presentaron recidiva a distancia, 207 (60,5%) tuvieron valores normales y 135 (39,5%) presentaron valores patológicos (figura 60). Se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$).

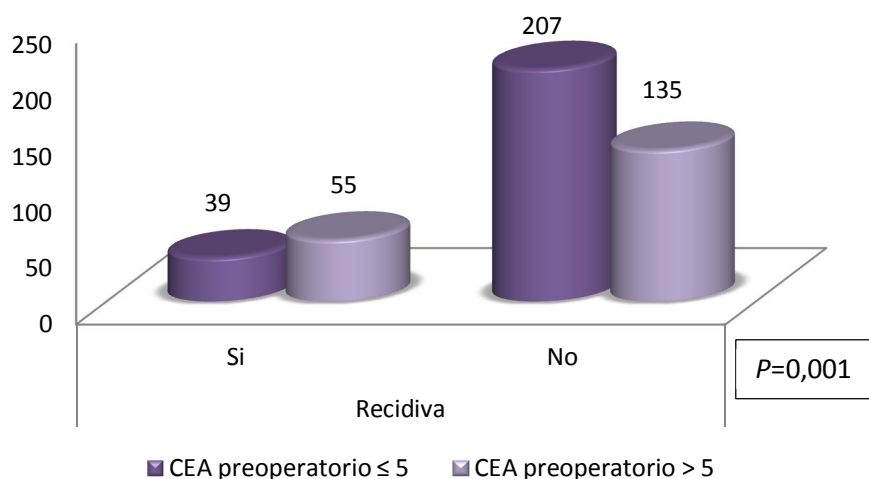


Figura 60. Incidencia de recidiva a distancia según las cifras del CEA preoperatorio.

De los 10 pacientes con MRC < 1 mm., los 42 pacientes con MRC entre 1 y 5 mm., y los 156 pacientes con MRC < 5 mm., 3 (30%), 10 (23,8%) y 34 (21,8%) pacientes presentaron recidiva a distancia, respectivamente (figura 61). No se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,816$).

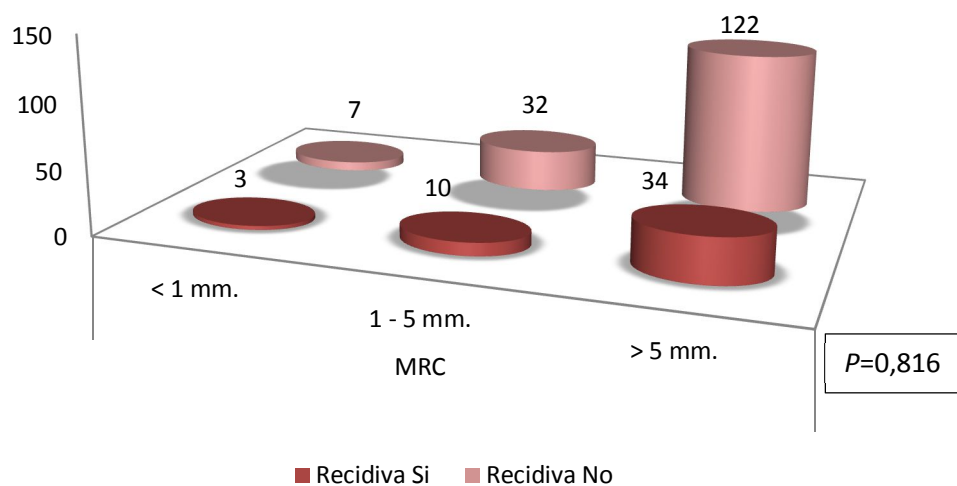


Figura 61. Incidencia de recidiva a distancia según el MRC.

En la tabla 16 se resume el análisis de los factores de riesgo para la recidiva a distancia.

Tabla 16. Análisis de los factores pronósticos para la recidiva a distancia

Variables	Características	Recidiva a distancia		<i>p</i>
		Si	No	
CEA preoperatorio	≤ 5	39	207	0,001
	> 5	55	135	
Margen de resección circunferencial (mm.)	< 1	3	7	0,816
	1 - 5	10	32	
	> 5	34	122	

SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD:

La mediana de supervivencia global (SG) de la serie a los 5 años fue de $81,1\% \pm 1,9$ (310 pacientes), y la mediana de supervivencia libre de enfermedad (SLE) de la serie a los 5 años fue de $76,8\% \pm 2,0$ (268 pacientes).

La mediana de tiempo de supervivencia global de la serie fue de 80,5 meses (rango; 3,1-198,3), y la mediana de tiempo de supervivencia libre de enfermedad de la serie fue de 74,3 meses (rango; 1,7-198,3).

En las figuras 62 y 63 se muestran las curvas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de la serie.

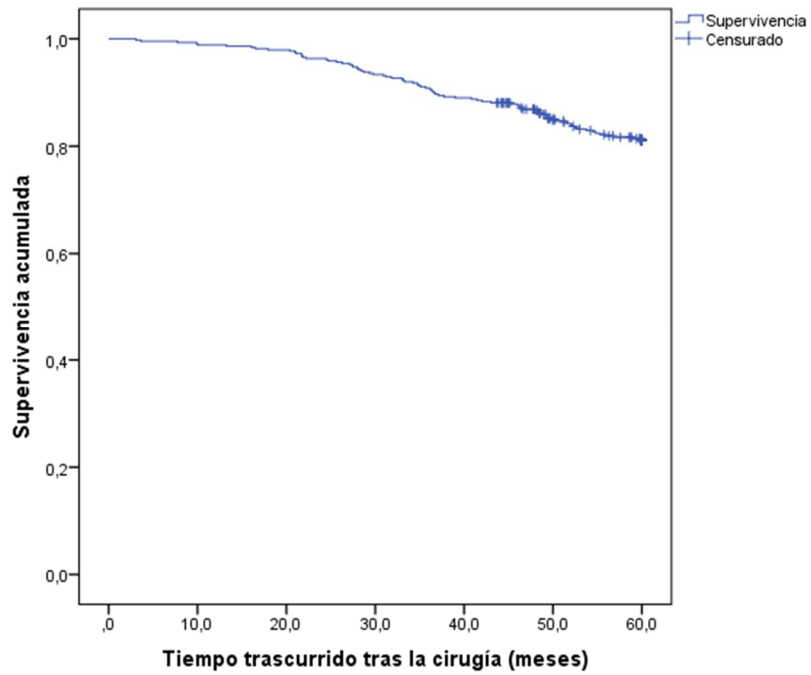


Figura 62. Curva de supervivencia global a los 5 años de la serie.

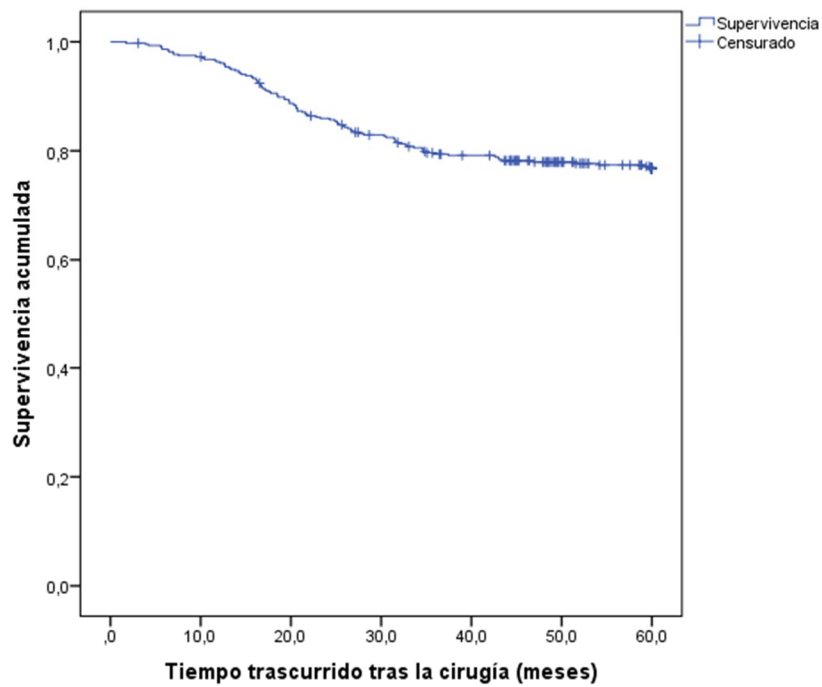


Fig.63. Curva de supervivencia libre de enfermedad a 5 años de la serie.

En la figuras 64 y 65 se muestran las curvas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad según el CEA preoperatorio.

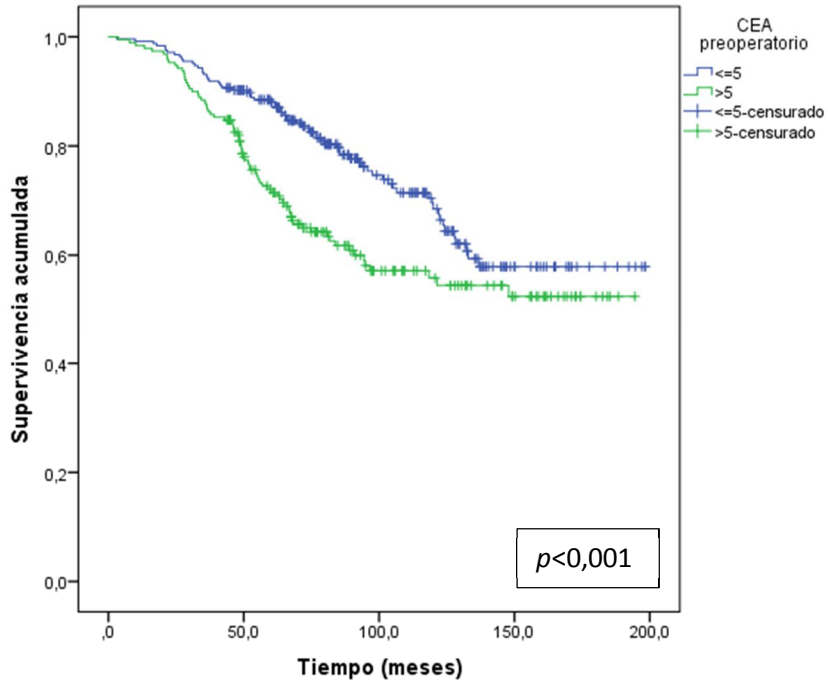


Figura 64. Curva de supervivencia global según el CEA preoperatorio.

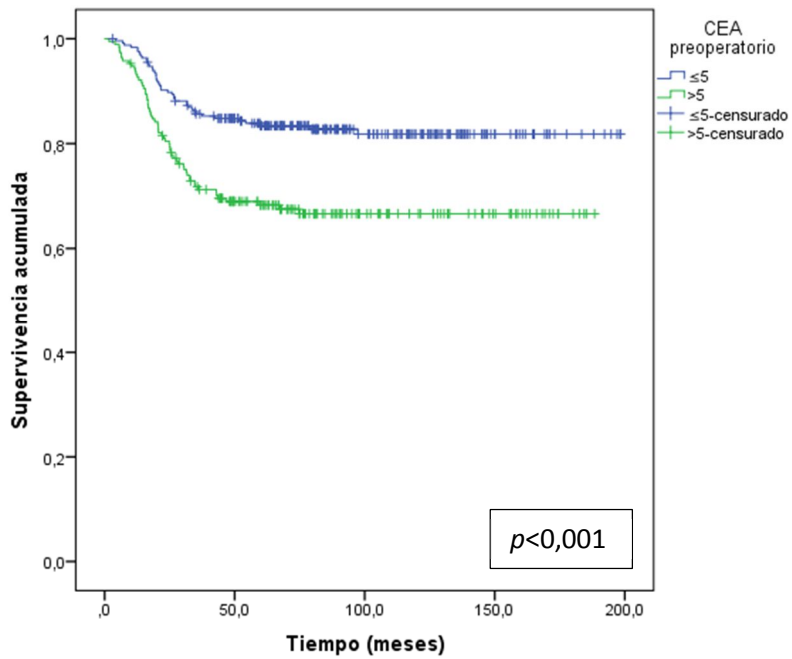


Figura 65. Curva de supervivencia libre de enfermedad según el CEA preoperatorio.

En las figuras 66 y 67 se observan las curvas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad según la técnica quirúrgica empleada.

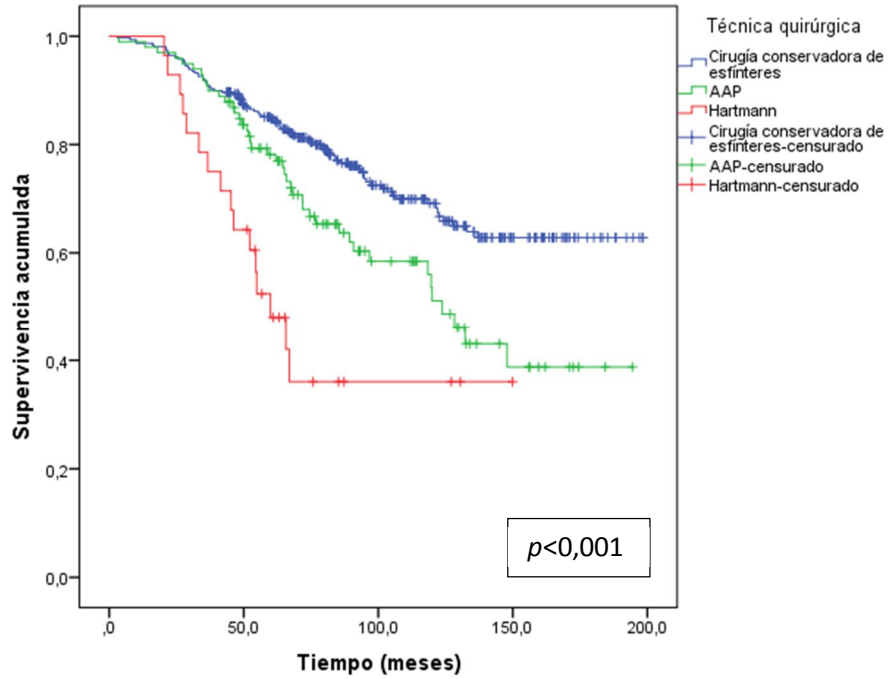


Figura 66. Curva de supervivencia global según técnica quirúrgica.

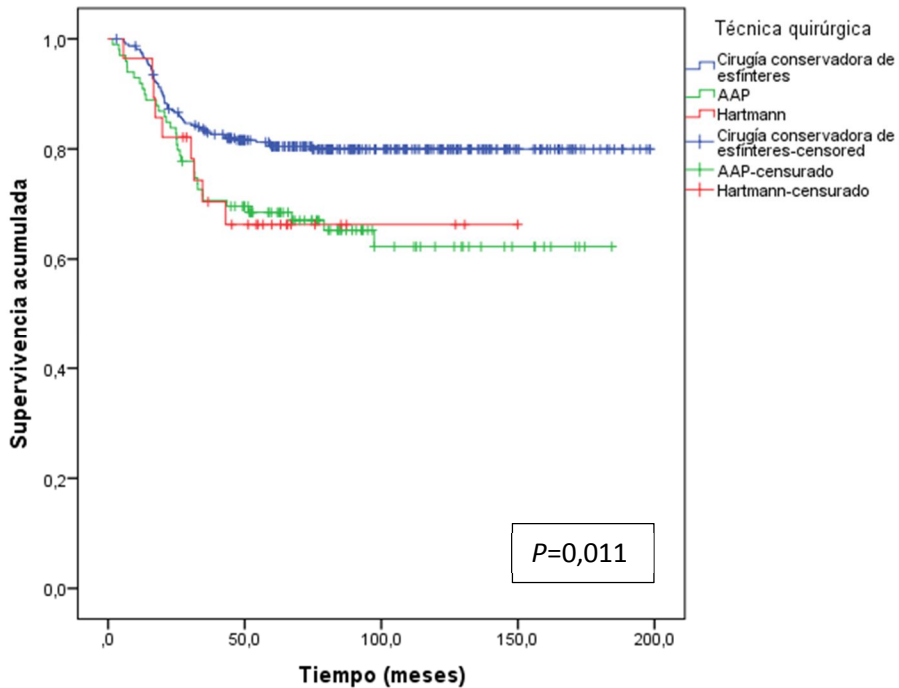


Figura 67. Curva de supervivencia libre de enfermedad según técnica quirúrgica.

En las figuras 68 y 69 se representan las curvas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad según de la presencia de fístula anastomótica.

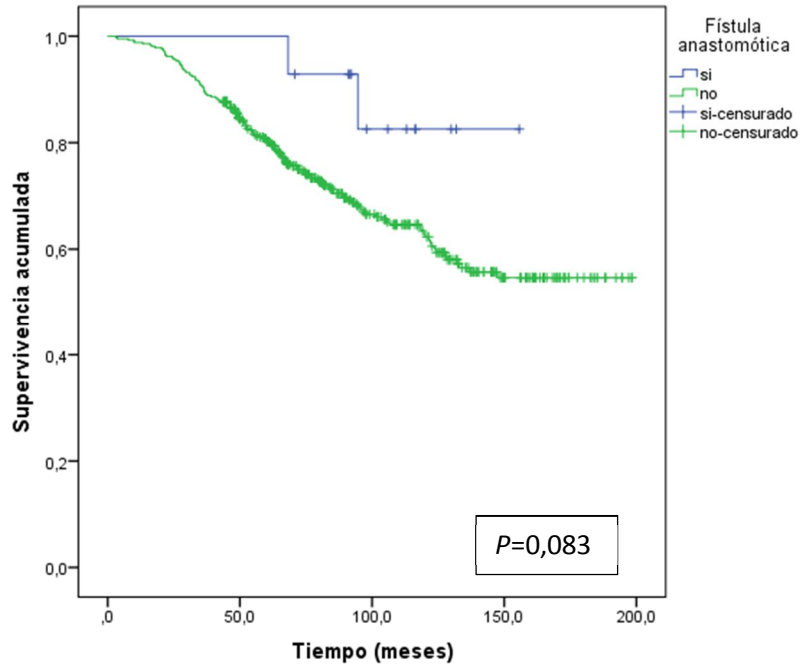


Figura 68. Curva de supervivencia global según la presencia de fístula anastomótica.

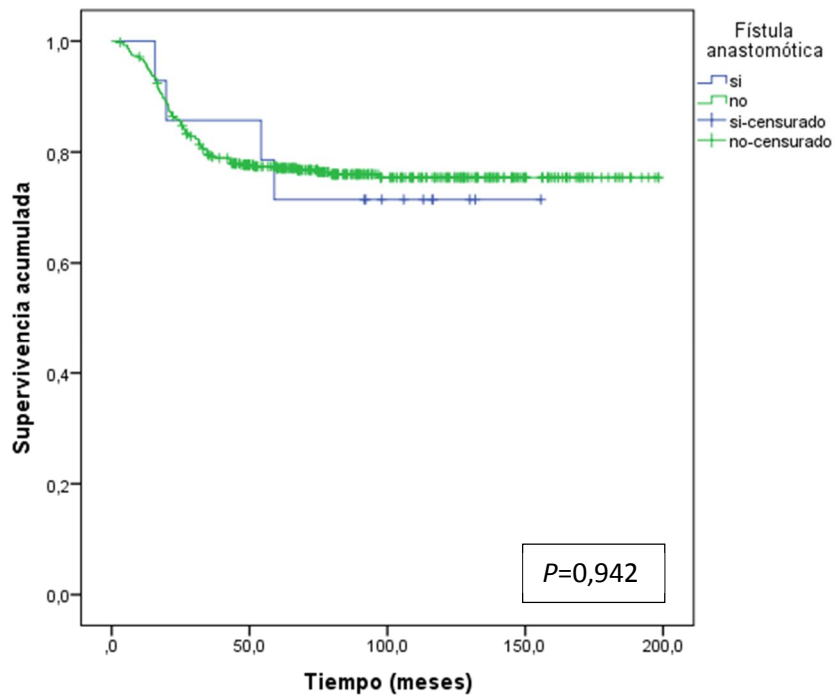


Figura 69. Curva de supervivencia libre de enfermedad según la presencia de fístula anastomótica.

En las figuras 70 y 71 se muestran las curvas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad según el tamaño del tumor.

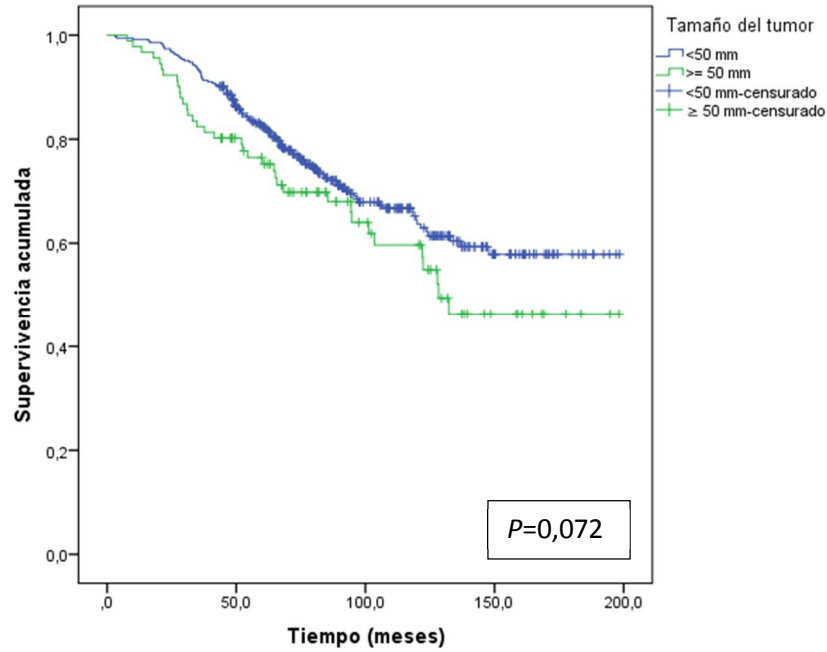


Figura 70. Curva de supervivencia global según el tamaño del tumor.

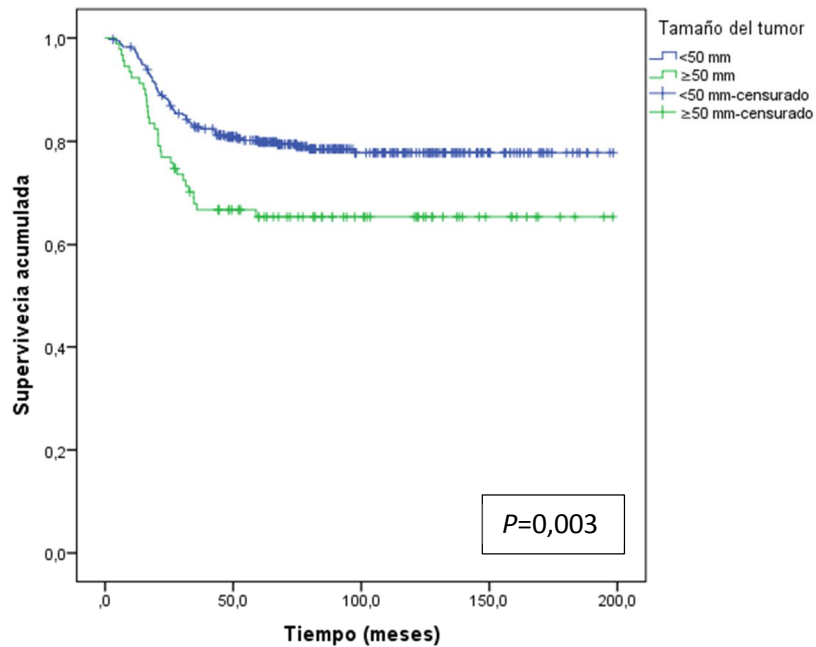


Figura 71. Curva de supervivencia libre de enfermedad según el tamaño del tumor.

En las figuras 72 y 73 se observan las curvas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad según la calidad del mesorrecto.

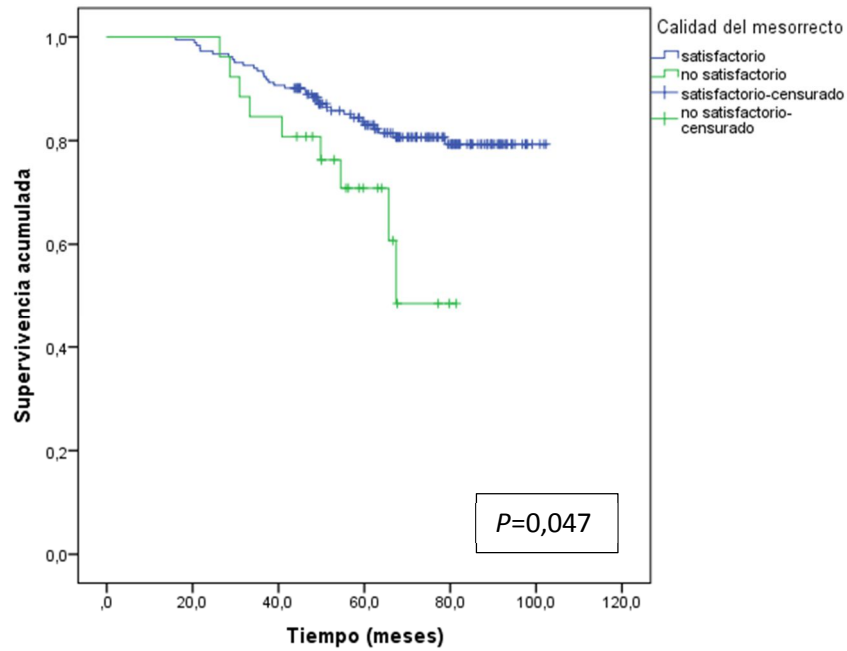


Figura 72. Curva de supervivencia global según la calidad del mesorrecto.

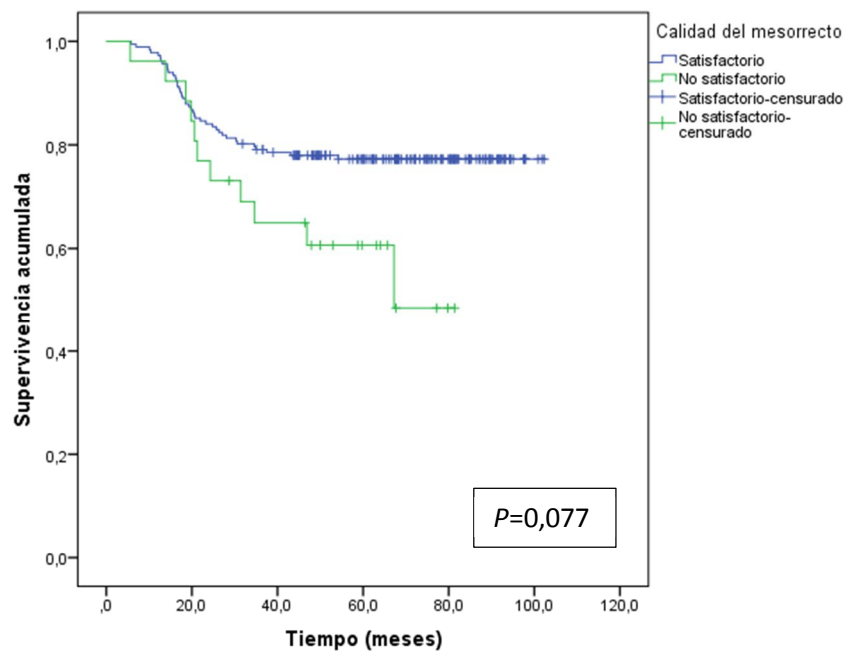


Figura 73. Curva de supervivencia libre de enfermedad según la calidad del mesorrecto.

En las figuras 74 y 75 se representan las curvas de supervivencia global y libre de enfermedad según la valoración del margen de resección circunferencial.

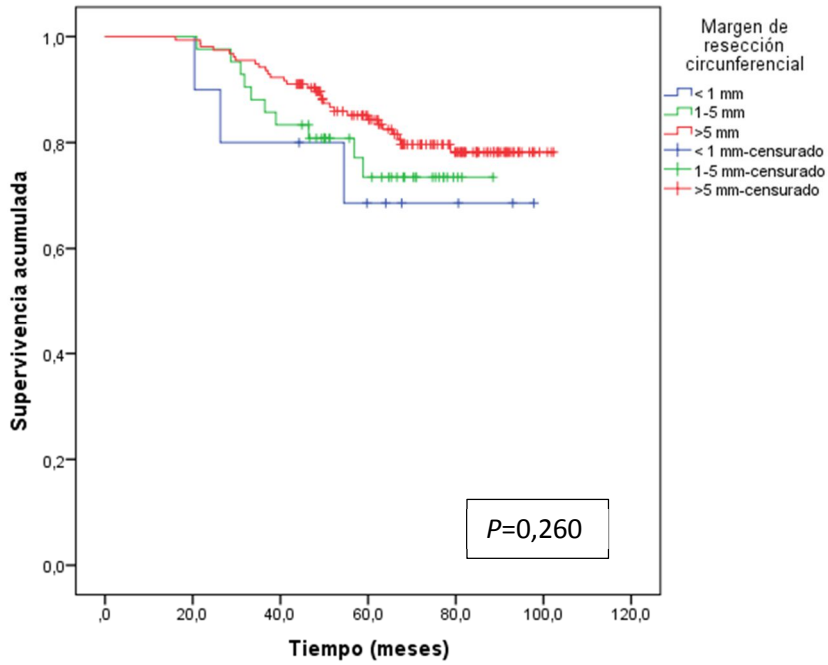


Fig. 74. Curva de supervivencia global según el margen de resección circunferencial.

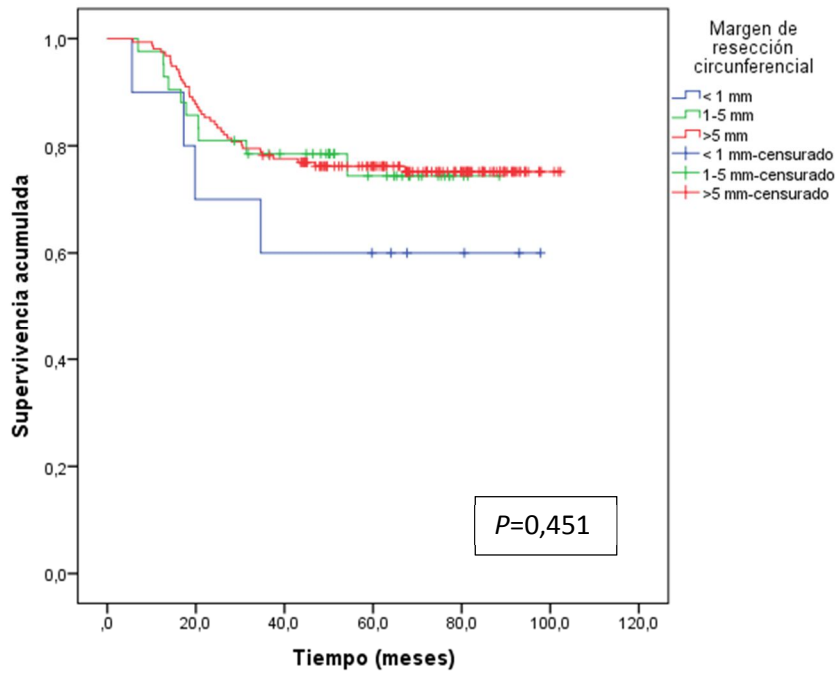


Fig. 75. Curva de supervivencia global según el margen de resección circunferencial.

En las figura 76 y 77, se representan las curvas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad según el estadio p/ypT.

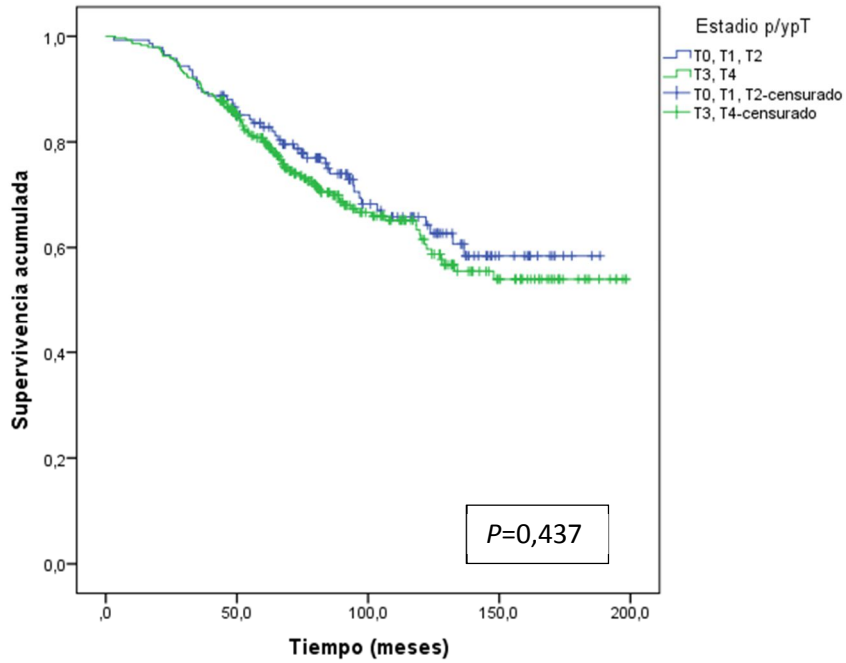


Figura 76. Curva de supervivencia global según el estadio p/ypT.

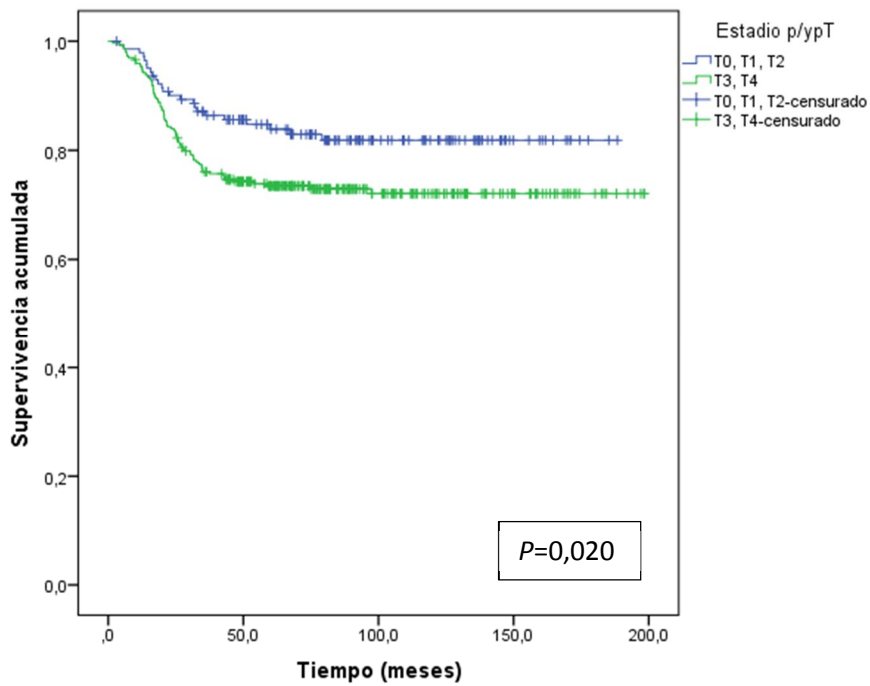


Figura 77. Curva de supervivencia libre de enfermedad según el estadio p/ypT.

En las figuras 78 y 99 se observan las curvas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad según el estadio p/ypN.

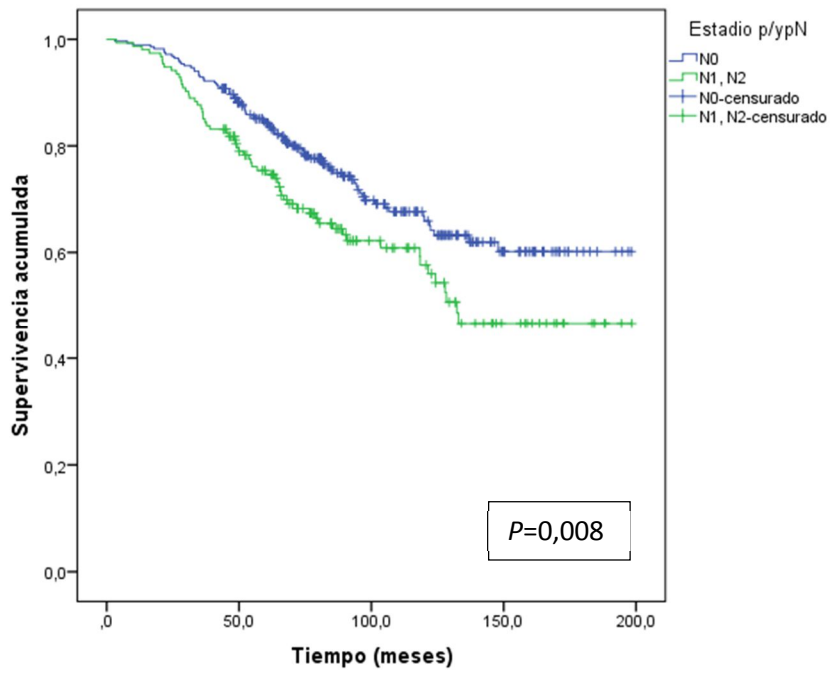


Figura 78. Curva de supervivencia global según el estadio p/ypN.

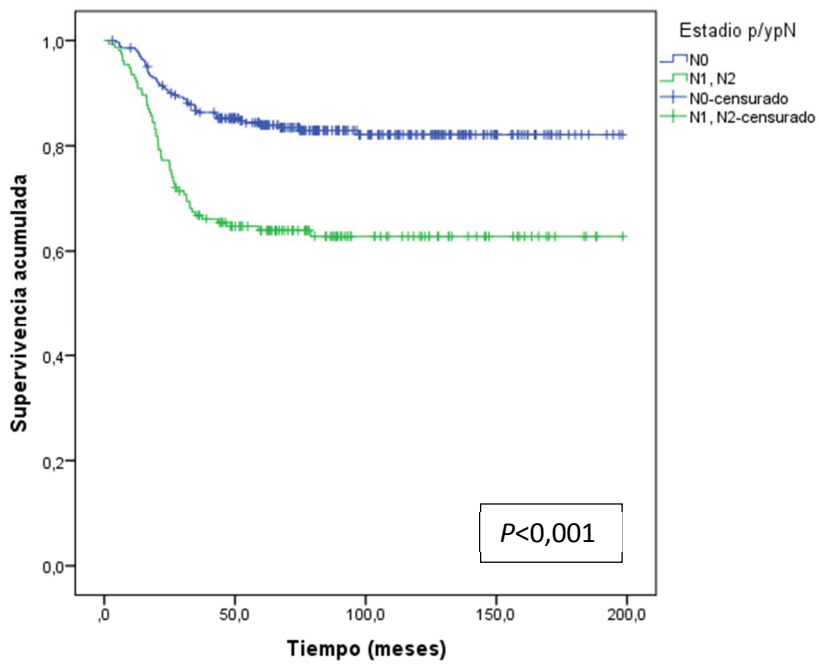


Figura 79. Curva de supervivencia libre de enfermedad según el estadio p/ypN.

En las figuras 80 y 81 se representan las curvas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad según el número de ganglios linfáticos analizados.

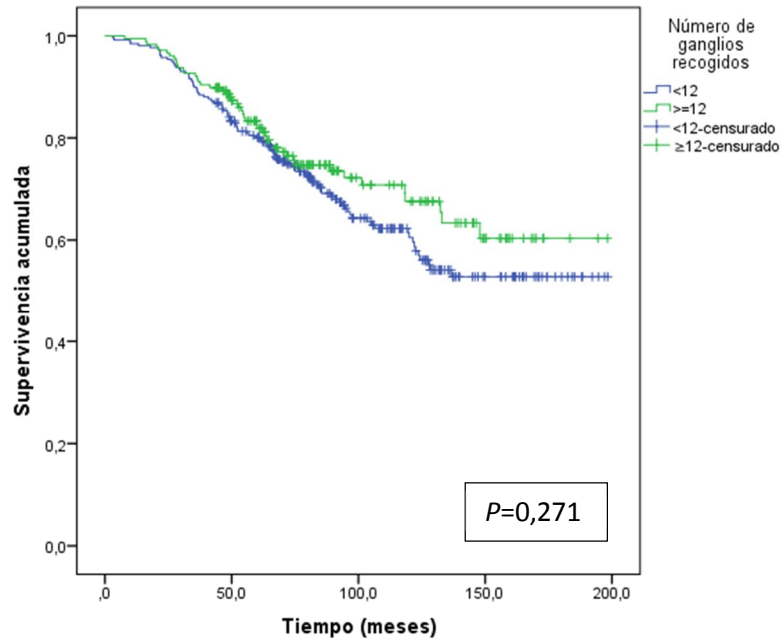


Figura 80. Curva de supervivencia global según el número de ganglios linfáticos analizados.

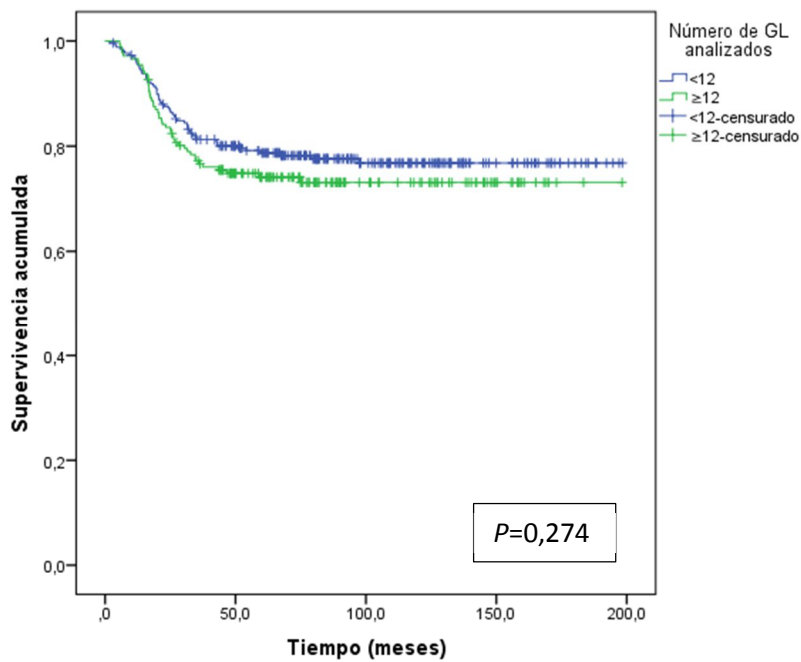


Fig.81. Curva de supervivencia libre de enfermedad según el número de ganglios linfáticos analizados.

En las figuras 82 y 83 se observan las curvas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad según el cociente de ganglios linfáticos.

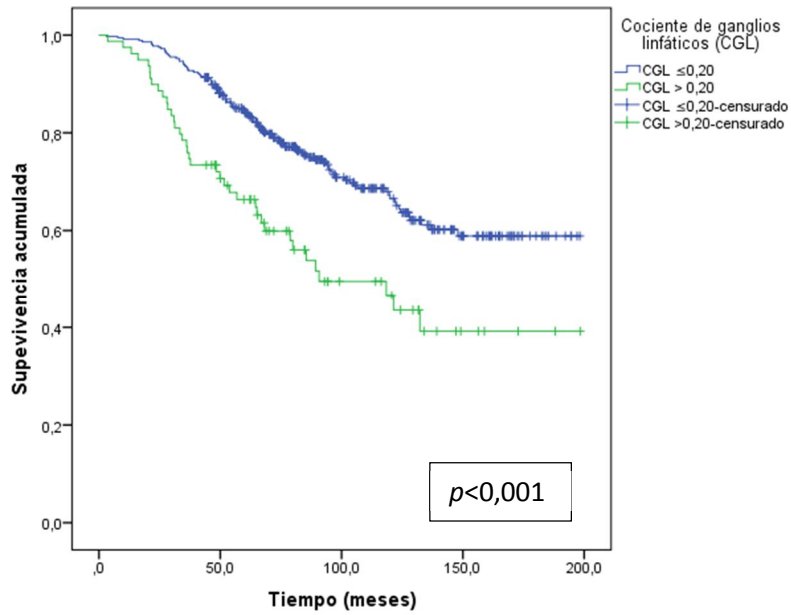


Figura 82. Curva de supervivencia global según el cociente de ganglios linfáticos.

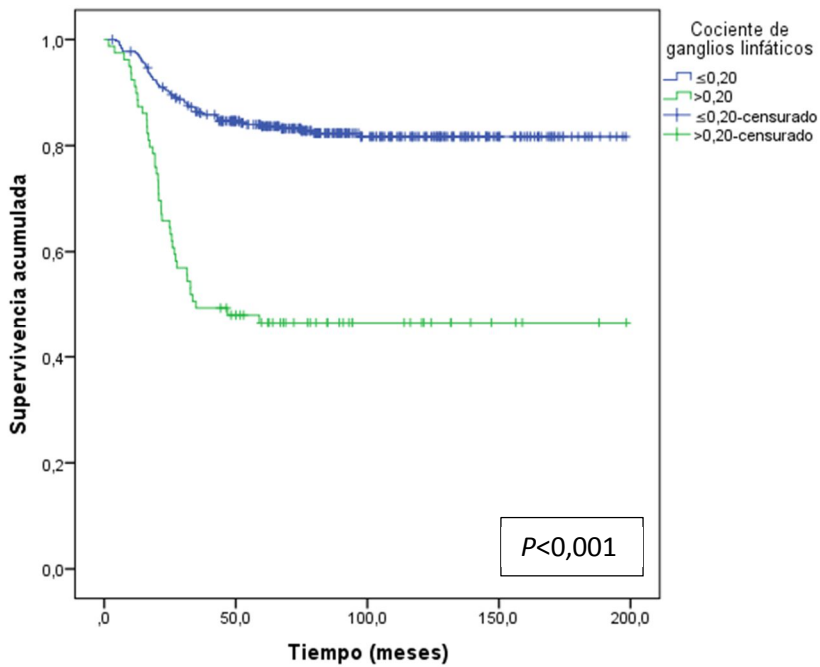


Figura 83. Curva de supervivencia libre de enfermedad según el cociente de ganglios linfáticos.

En las figuras 84 y 85 se representan las curvas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad según el cociente de ganglios linfáticos en 3 rangos.

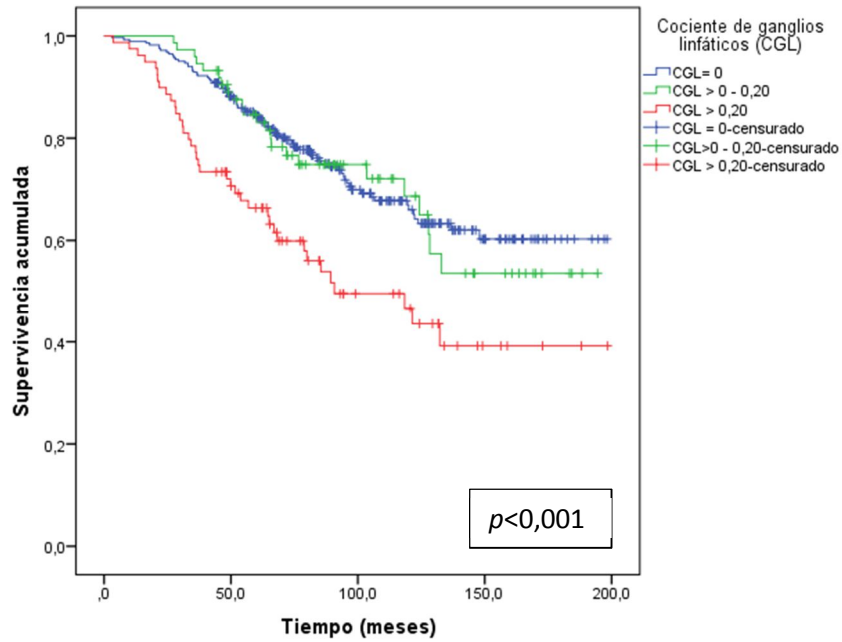


Figura 84. Curva de supervivencia global según en cociente de ganglios linfáticos en 3 rangos.

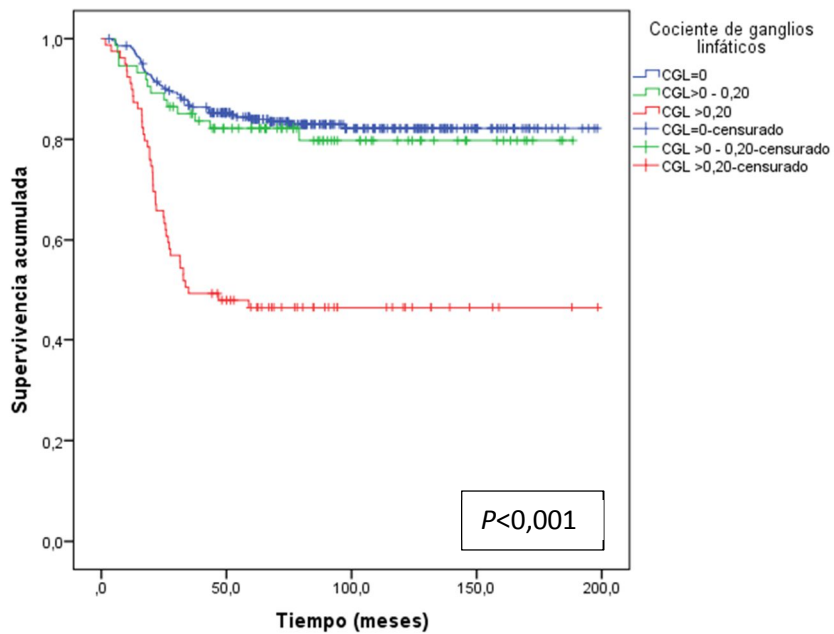


Figura 85. Curva de supervivencia global según en cociente de ganglios linfáticos en 3 rangos.

En las figuras 86 y 87 se muestran las curvas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad según los estadios anatómo-patológicos TNM.

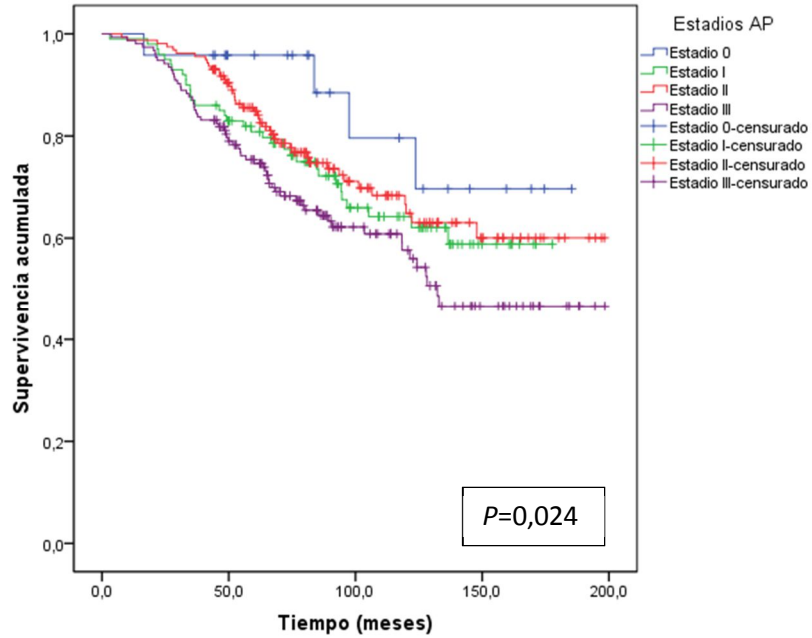


Figura 86. Curva de supervivencia global según estadios anatómo-patológicos TNM.

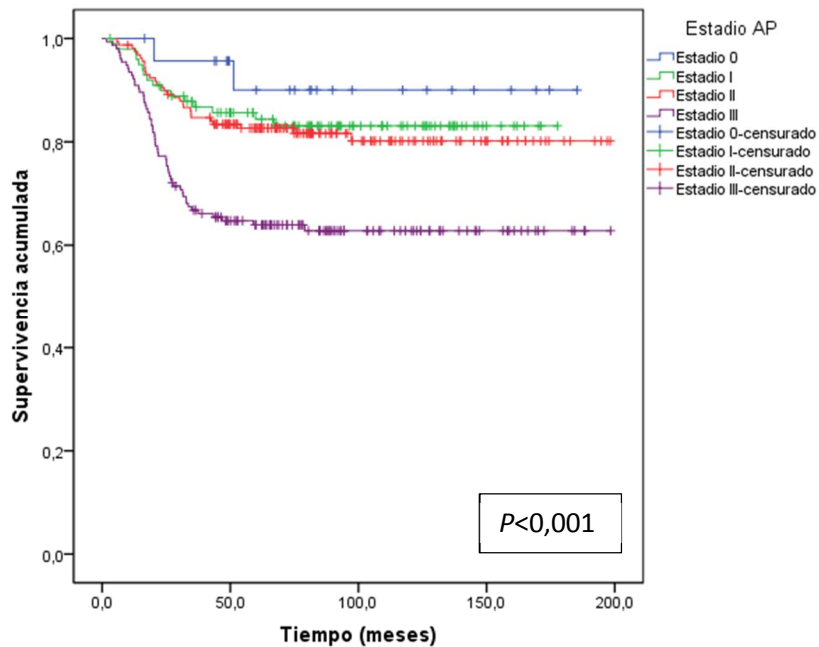


Figura 87. Curva de supervivencia global según estadios anatómo-patológicos TNM.

En las figuras 88 y 89 se representan las curvas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad según los estadios anatómo-patológicos estratificados en grupos.

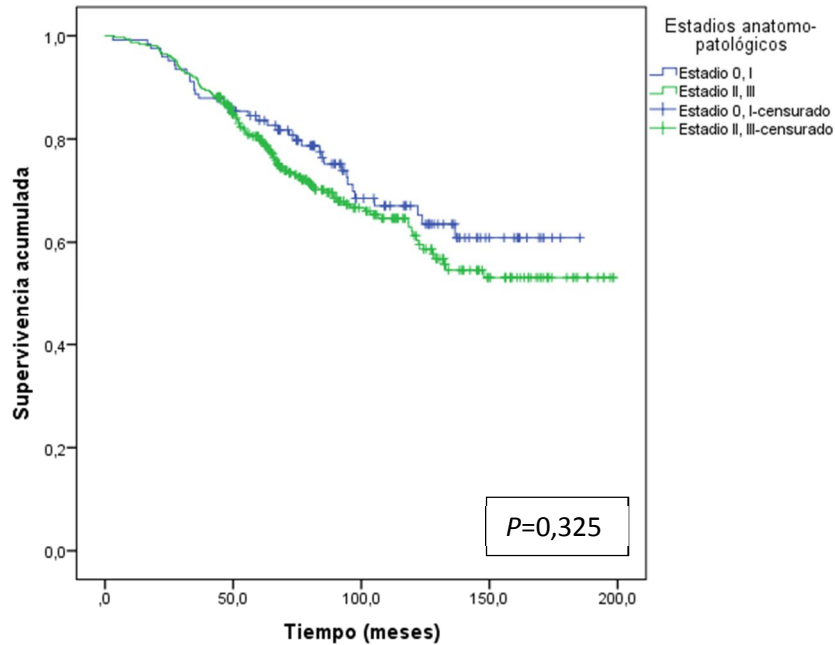


Figura 88. Curva de supervivencia global según los estadios anatómo-patológicos TNM estratificados en grupos.

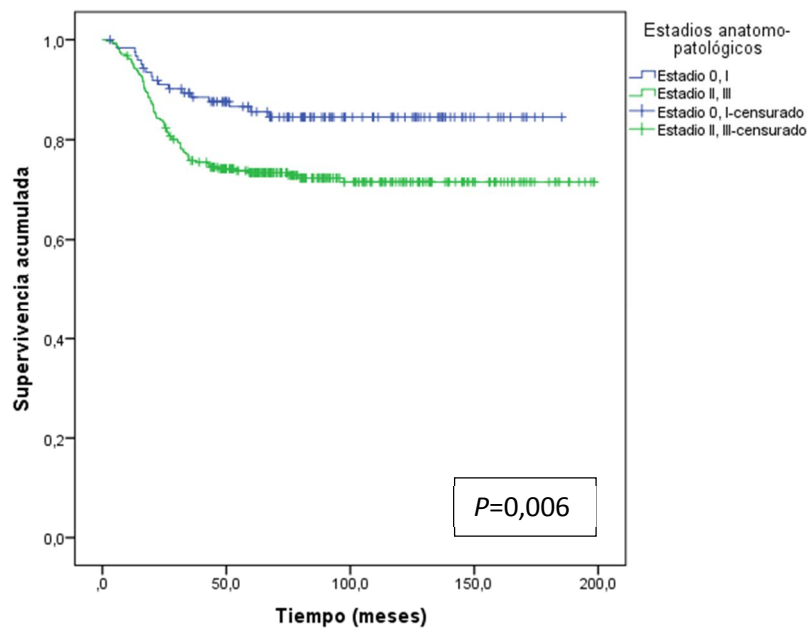


Figura 89. Curva de supervivencia libre de enfermedad según los estadios anatómo-patológicos TNM estratificados en grupos.

ANÁLISIS UNIVARIABLE DE LOS FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE RECTO PARA LA SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

Todos los factores de riesgo del cáncer de recto fueron sometidos a un análisis univariante para determinar su relación con el pronóstico de los pacientes en función de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

Los factores de riesgo analizados fueron: el CEA preoperatorio, la técnica quirúrgica, fistula anastomótica, tamaño del tumor, calidad del mesorrecto, margen de resección circunferencial, el estadio p/ypN, número de ganglios analizados, cociente de ganglios linfáticos en 2 y 3 rangos y los estadios anatomopatológicos agrupados.

En el análisis univariante, el CEA preoperatorio, la técnica quirúrgica, estadio p/ypN y la calidad del mesorrecto, se asociaron de forma estadísticamente significativa con la supervivencia global (tabla 17). El CEA preoperatorio, la técnica quirúrgica, el tamaño del tumor, la calidad del mesorrecto, el estadio p/ypT, el estadio p/ypN, cociente de ganglios linfáticos en 2 y 3 rangos, y los estadios anatomopatológicos agrupados se asociaron de forma estadísticamente significativa con la supervivencia libre de enfermedad (tabla 18).

Tabla 17. Análisis univariable de los factores pronósticos con la supervivencia global.

VARIABLE	CATEGORÍA	SUPERVIVENCIA GLOBAL					
		N	%	EE	HR	IC 95%	<i>p</i>
CGL	≤ 0,20	265	84,1	2	2,1	1,45-3,04	<0,001
	> 0,20	45	66,3	5			
CEA preoperatorio	≤ 5	191	88	2,1	1,63	1,17-2,27	0,004
	> 5	118	71,5	3,4			
Estadios TNM	0- I	91	83,6	3,4	1,24	0,85-1,80	0,271
	II-III	218	80,2	2,3			
Estadio yp/pT	yp/pT0-T2	105	82,8	3,2	1,15	0,81-1,64	0,440
	yp/pT3-T4	204	80	2,4			
Estadio yp/pN	yp/pN0	209	84,3	2,2	1,53	1,10-2,14	0,012
	yp/pN1-N2	100	74,6	3,6			
MRC	< 1 mm.	5	68,6	15,1	1		0,719
	1-5 mm.	19	73,5	7,4	0,79	0,22-2,87	
	> 5 mm.	101	84,3	3	0,54	0,16-1,76	
Número de GL analizados	< 12	195	80,1	2,5	0,79	0,56-1,12	0,187
	≥ 12	115	82,6	3			
Técnica quirúrgica	RA	232	84,7	2,1	1		0,004
	AAP	66	78,1	4,2	1,72	1,19-2,49	
	Hartmann	11	48,1	9,8	3,48	2,03-5,96	
Fístula anastomótica	Si	13	92,9	6,9	0,34	0,08-1,37	0,129
	No	296	80,5	2			
Tamaño del tumor	< 50 mm	250	82,5	2,1	1,38	0,95-2,02	0,094
	≥ 50 mm	59	75,2	4,6			
Calidad del mesorrecto	Satisfactorio	117	83	2,9	2,34	1,11-4,91	0,025
	No satisfactorio	9	70,8	9,5			

Tabla 18. Análisis univariable de los factores pronósticos con la supervivencia libre de enfermedad.

VARIABLE	CATEGORÍA	SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD					
		N	%	EE	HR	IC 95%	p
CGL	≤ 0,20	238	83,6	2	4,02	2,71-5,96	<0,001
	> 0,20	30	46,5	5,6			
CEA preoperatorio	≤ 5	170	83,4	2,4	2,12	1,43-3,14	<0,001
	> 5	107	69	3,4			
Estadios TNM	0-I	82	85,6	3,3	2	1,2-3,33	0,008
	II-III	185	73,4	2,5			
Estadio yp/pT	yp/pT0-T2	93	83,9	3,2	1,68	1,06-2,65	0,026
	yp/pT3-T4	174	73,5	2,6			
Estadio yp/pN	yp/pN0	189	83,9	2,2	2,5	1,69-3,68	<0,001
	yp/pN1-N2	78	63,9	3,9			
MRC	< 1 mm.	5	60	15,5	1		0,318
	1 - 5 mm.	17	74,4	7,2	0,55	0,17-1,77	
	> 5 mm.	87	76,2	3,4	0,54	0,19-1,51	
Número de GL analizados	< 12	171	78,7	2,6	1,23	0,83-1,81	0,300
	≥12	96	74,1	3,3			
Técnica quirúrgica	RA	204	80,4	2,3	1		0,003
	AAP	53	68,5	4,7	1,9	1,25-2,9	
	Hartmann	10	66,3	9,2	1,85	0,92-3,72	
Fístula anastomótica	Si	10	71,4	12,1	1,14	0,42-3,1	0,797
	No	258	77,1	2,1			
Tamaño del tumor	< 50 mm	221	79,8	2,2	1,81	1,19-2,75	0,006
	≥ 50 mm	46	65,4	5,1			
Calidad del mesorrecto	Satisfactorio	101	77,3	3,1	2,02	1,04-3,94	0,038
	No satisfactorio	8	60,6	9,8			

ANÁLISIS MULTIVARIABLE DE LOS FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE RECTO PARA LA SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

Todas las variables que alcanzaron significancia estadística en el análisis univariable, fueron sometidas al análisis multivariable:

Para la supervivencia global fueron significativas: el CGL, el CEA preoperatorio, el estadio yp/pN, y como técnica quirúrgica la RA y la IH (Tabla 19).

Para supervivencia libre de enfermedad, fueron significativas: el CGL, el CEA preoperatorio, como técnica quirúrgica la RA y la IH (Tabla 20).

Tabla 19. Análisis multivariable de los factores pronósticos para supervivencia global

VARIABLE	CATEGORÍA	SUPERVIVENCIA GLOBAL		
		HR	IC 95%	<i>p</i>
CGL	≤ 0,20	5,13	2,41-10,93	<0,001
	> 0,20			
CEA preoperatorio	≤ 5	2,7	1,33-5,47	0,006
	> 5			
Estadio yp/pN	N0	3,16	1,41-7,06	0,005
	N1-N2			
Técnica quirúrgica	RA	1		
	AAP	1,23	0,51-2,97	0,643
	Hartmann	6,73	3,00-15,08	<0,001
Calidad del mesorrecto	Satisfactorio	1,44	0,57-3,66	0,445
	No satisfactorio			

Tabla 20. Análisis multivariable de los factores pronósticos para supervivencia libre de enfermedad.

VARIABLES	CATEGORÍA	SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD		
		HR	IC 95%	<i>p</i>
CGL	≤ 0,20	2,76	1,50-5,09	0,001
	> 0,20			
CEA preoperatorio	≤ 5	2,25	1,2-4,15	0,009
	> 5			
Estadios TNM	0-I II-III	0,58	0,22-1,53	0,269
Estadio yp/pT	yp/pT0-T2 yp/pT3-T4	1,15	0,81-1,64	0,440
Estadio yp/pN	N0 N1 - N2	1,18	0,48-2,86	0,719
Técnica quirúrgica	RA	1		0,079
	AAP	1,03	0,50-2,14	0,932
	Hartmann	2,35	1,10-5,04	0,028
Tamaño del tumor	< 50 mm ≥ 50 mm	1,01	0,50-2,03	0,980
Calidad del mesorrecto	Satisfactorio No satisfactorio	1,65	0,75-3,66	0,215

ANÁLISIS DE SUBGRUPOS DE COCIENTE DE GANGLIOS LINFÁTICOS Y ESTADIO “N” PARA SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD SEGÚN EL NÚMERO DE GANGLIOS LINFÁTICOS RECOGIDOS:

La mediana de GL recogidos fue 10 (rango, 1 - 41), y la mediana de GL metastásicos fue 0 (rango 0 – 27). Menos de 12 GL fueron recogidos en 259 (59,4%) pacientes (figura 37). Fueron estratificados en 2 grupos según el número de GL recogidos: <12 GL y \geq 12 GL. La supervivencia global fue 80,1% (194 pacientes) y 82,6% (115 pacientes) ($p=0,271$) y la supervivencia libre de enfermedad fue 78,7% (171 pacientes) y 74,1% (95 pacientes) ($p=0,274$) en los pacientes con <12 GL y \geq 12 GL, respectivamente. No se encontraron diferencias significativas entre las tasas de SG y SLE a 5 años cuando los pacientes fueron estratificados en 2 grupos según el número de GL recogidos (<12 y \geq 12 GL) (figuras 80 y 81).

Dado que el CGL fue un factor pronóstico independiente para SG y SLE, analizamos su valor pronóstico en los distintos subgrupos según el número de GL recogidos, comparado con el estadio yp/pN según el número de GL recogidos en los mismos subgrupos.

En la figuras 90 y 91, se observan las curvas de SG y SLE según el CGL para el grupo de <12 GL recogidos. El CGL fue factor pronóstico significativo para peor SG y SLE en pacientes con menos de 12 GL recogidos ($p<0,001$ y $p<0,001$, respectivamente).

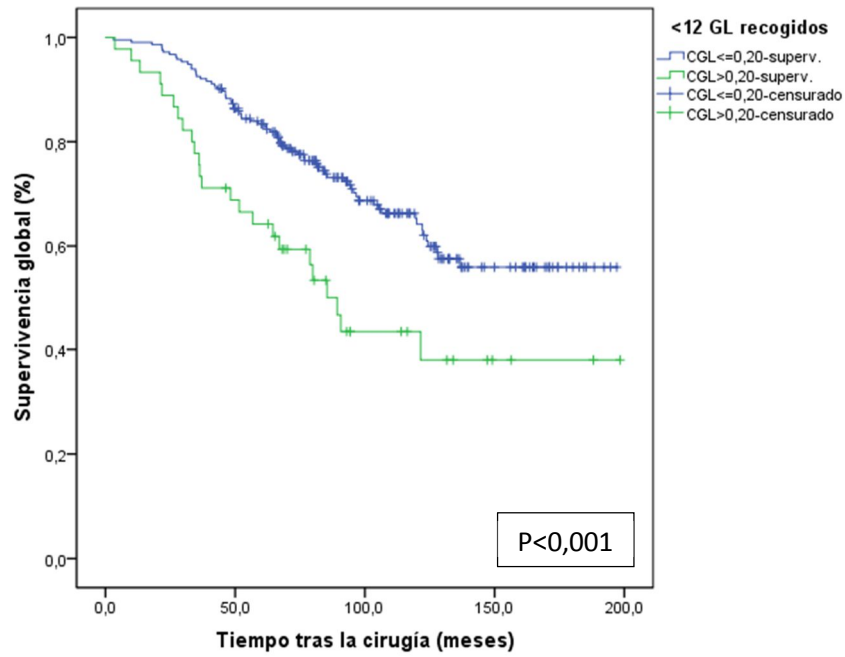


Figura 90. Curvas de supervivencia global según CGL en pacientes con <12 GL recogidos.

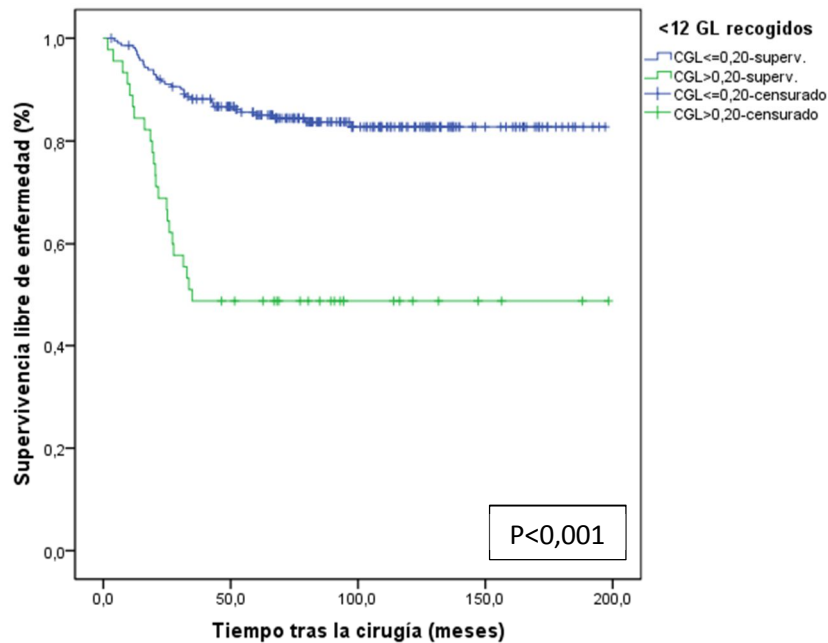


Figura 91. Curvas de supervivencia libre de enfermedad según CGL en pacientes con <12 GL recogidos.

El CGL también fue factor estadísticamente significativo para los pacientes con ≥ 12 GL recogidos ($p < 0,001$) (tabla 21).

Para valorar si el estadio yp/pN tiene el mismo impacto pronóstico en los distintos grupos según el número de GL, se realizó el análisis de subgrupo de estadio yp/pN en GL < 12 y ≥ 12 GL. En el subgrupo de ≥ 12 GL, el estadio yp/pN mayor se asoció a peor SG y SLE pero la diferencia no alcanzó diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,235$ y $p = 0,085$; respectivamente); lo mismo en el subgrupo de < 12 GL recogidos ($p = 0,428$ y $p = 0,071$; respectivamente) (tabla 21).

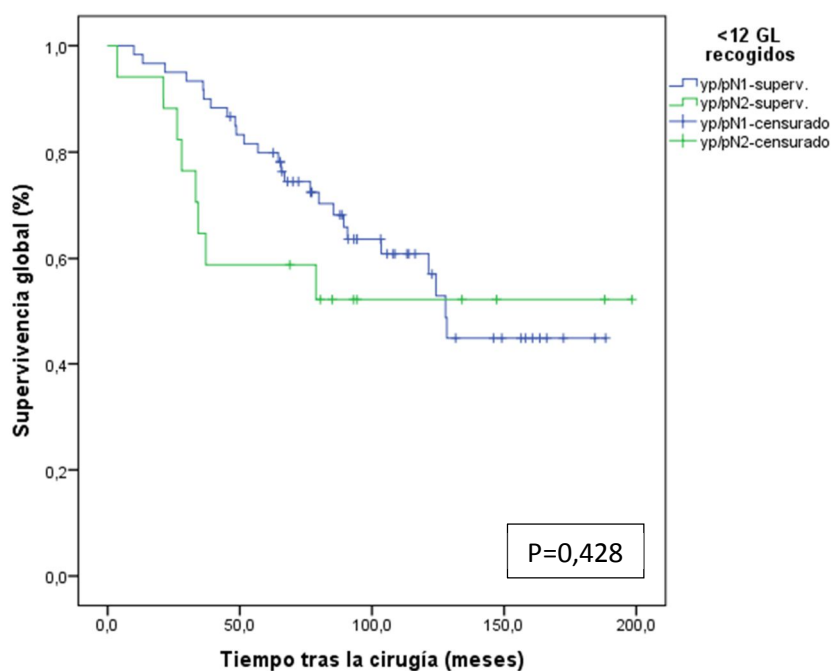


Figura 92. Curva de supervivencia global según estadio yp/pN en pacientes con < 12 GL recogidos.

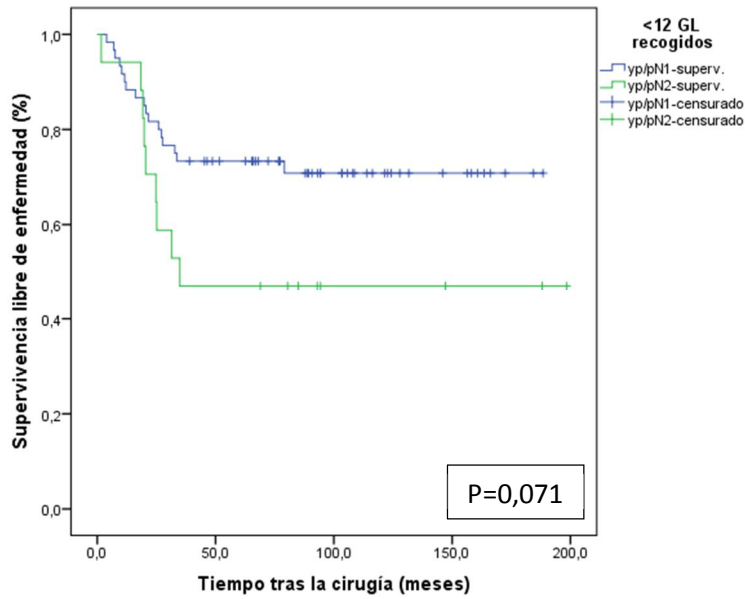


Figura 93. Curva de supervivencia libre de enfermedad según estadio yp/pN en pacientes con <12 GL recogidos.

Tabla 21. Análisis de subgrupos de pacientes con < 12 GL y \geq 12 GL según en CGL y estadio yp/pN para SG y SLE

VARIABLES		SUPERV. GLOBAL			SUPERV. LE		
		HR	IC 95%	<i>p</i>	HR	IC 95%	<i>p</i>
<12 GL	CGL \leq 0,20	2,11	1,33-3,35	0,002	4,2	2,47-7,14	<0,001
	CGL > 0,20						
\geq 12 GL	CGL \leq 0,20	2,23	1,19-4,18	0,012	3,74	2,08-6,75	<0,001
	CGL > 0,20						
<12 GL	yp/pN1	1,38	0,62-3,07	0,428	2,11	0,94-4,74	0,071
	yp/pN2						
\geq 12 GL	yp/pN1	1,57	0,745-3,31	0,235	1,9	0,92-3,96	0,085
	yp/pN2						

Cuando se recogen <12 y ≥ 12 GL, hay diferencias en la SG y SLE según el CGL. Por el contrario, el estadio yp/pN no fue capaz de valorar de forma significativa las diferencias en la SG y SLE cuando fueron recogidos < 12 GL.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN:

El cáncer colorrectal es el segundo tipo más prevalente en el mundo y es el tercer tipo más frecuente en los varones (después de próstata y pulmón) y en las mujeres (después de mama y pulmón). El esquema de tratamiento ha evolucionado notablemente en los últimos años, con tendencia a preservar la función esfinteriana y mejorar el control local. Los pacientes con tumores superficiales o de pequeño tamaño se pueden beneficiar de procedimientos quirúrgicos limitados a la zona lesionada; sin embargo, la mayoría de los pacientes se diagnostican en estadios localmente más avanzados y precisan una cirugía con escisión total del mesorrecto, para garantizar la correcta resección de la lesión, disminuyendo la probabilidad de recidiva.

NECESIDAD DE UN MÉTODO DE ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR ADECUADO:

El valor principal de un sistema de estadificación radica en su capacidad para proporcionar una predicción exacta del resultado y para guiar en las decisiones del tratamiento postoperatorio y el seguimiento. Actualmente, el sistema de clasificación TNM de la AJCC es el más utilizado para la estadificación.^{129,130} Este sistema estratifica a los pacientes en diferentes grupos pronósticos basándose en el grado de compromiso en profundidad de la pared del recto, el compromiso tumoral de los ganglios linfáticos y las metástasis a distancia^{129,130}. El aumento en el número de GL comprometidos con metástasis no representa un mayor estadio, sigue siendo III.

Por lo tanto, el número de ganglios linfáticos analizados en la pieza de resección quirúrgica desempeña un papel importante en la determinación del estadio ganglionar pN y la necesidad de tratamiento adyuvante¹³¹.

Las directrices actuales establecidas por AJCC recomiendan recoger y analizar un mínimo de 12 ganglios linfáticos en la pieza de resección quirúrgica para una estadificación correcta y precisa¹³². Sin embargo, no todas las piezas quirúrgicas reseçadas de cáncer de colon y recto cumplen con esta recomendación, ya que el número de ganglios linfáticos recogidos depende de muchos factores, como la edad del paciente, el sexo, otras enfermedades concomitantes, el tamaño y la localización del tumor, el grado de diferenciación, la reacción linfoide y la administración de quimiorradioterapia preoperatoria^{106,133}.

Con el fin de superar las limitaciones del sistema de estadificación ganglionar TNM actual y de proporcionar una predicción del pronóstico del paciente más precisa y una estadificación más adecuada, surge la idea de determinar el cociente de ganglios linfáticos (CGL) como un mejor indicador pronóstico y un método de estadificación alternativo en pacientes con cáncer colorrectal, especialmente cuando se recogen y analizan menos de 12 ganglios linfáticos^{116,118,130}.

DETERMINACIÓN DEL COCIENTE DE GANGLIOS LINFÁTICOS Y EL PUNTO DE CORTE ÓPTIMO, COMO FACTOR PRONÓSTICO PARA LA SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.

El cociente de ganglios linfáticos se define como el cociente (ratio) del número de ganglios comprometidos con metástasis entre el número total de ganglios linfáticos recogidos y analizados en la pieza de resección quirúrgica. En el actual sistema de estadio TNM ampliamente utilizado en todo el mundo, el número de ganglios linfáticos positivos es el factor pronóstico más importante^{129,130}.

El CGL ha sido mostrado como un importante factor pronóstico en los cánceres gástrico¹³⁴, de mama¹³⁵ y pancreático¹³⁶, pero el valor del CGL varía en función de los diferentes estudios.

Actualmente, el valor pronóstico del CGL en pacientes con cáncer de recto tratados con quimiorradioterapia (QRT) preoperatoria ha sido demostrado en varios estudios. Desde 2005 hasta la actualidad, se han publicado muchos estudios que han valorado el CGL y han confirmado de forma significativa su verdadero valor pronóstico, incluso algunos de ellos con menos de 12 ganglios analizados.

En el cáncer de colon, en 2005, Berger y col.¹²⁰ publican un estudio donde por primera vez se describe el cociente de ganglios linfáticos como un factor pronóstico. En el estudio incluyeron 3411 pacientes estadio II y III que recibieron quimioterapia adyuvante del ensayo Intergroup 0089. Los pacientes fueron divididos en 4 grupos de CGL basados en cuartiles (percentil 25, 50 y 75): CGL1: <0,05; CGL2: 0,05-0,19; CGL3: 0,20-0,39 y CGL4: 0,40-1,00. Tras una mediana de seguimiento de 79 meses, encontraron que el cociente de ganglios linfáticos se mostró como un factor pronóstico significativo para la SG ($p < 0,001$) y la SLE ($p < 0,001$).

En 2008, Peng y col.¹¹⁹ fueron los primeros que publicaron la importancia pronóstica del CGL en el cáncer de recto. En su estudio incluyeron 318 pacientes operados de resección anterior por cáncer de recto estadio III. Los pacientes fueron divididos en 3 grupos pronósticos de CGL (según los cuartiles, agrupando en CGL2, el segundo y tercer cuartil): CGL1: <0,14, CGL2: 0,14-0,49 y CGL3: 0,5-1,0. Tras una mediana de seguimiento de 41 meses, observaron que la tasa de SG a los 5 años fue 72.19%, 61.92% y 38.47% ($p = 0.002$), y la SLE a 5 años fue de 72.57%, 58.54% y 34.75%, respectivamente ($p = 0.001$). La tasa de RL a 5 años fue significativamente más alta en el grupo de pacientes con CGL entre 0.14 y 1,0 (RL 3,6% en CG <0,14 vs. RL 15,6% en CGL 0,14-1,0; $p = 0,019$). En el análisis multivariable, el CGL se mostró como un factor pronóstico significativo para SG (HR=3,41; IC 95: 1,63-7,13; $p = 0,001$),

SLE (HR=3,82; IC 95%: 1,96-7,47; $p<0,001$) y RL (HR=5,66 (IC 95%: 1,64-19,55; $p=0,006$).

Rosemberg y col.¹¹⁴ en un estudio que incluyó 3026 pacientes con cáncer colorrectal (1763 con cáncer de colon y 1263 con cáncer de recto), determinaron los valores de corte de CGL para la diferenciación pronóstica y supervivencia gracias a un método estadístico llamado técnica de árboles de regresión y clasificación, y los pacientes fueron divididos en 5 grupos: CGL: 0,00; CGL2: 0,01-0,17; CGL3: 0,18-0,41; CGL4: 0,41-0,69; y CGL5: $\geq 0,70$ ($p<0,001$). Tras una mediana de seguimiento de 79 meses, observaron que la tasa de supervivencia global a los 5 años disminuía en los grupos a medida que aumentaba el CGL: 87%; 60,6%; 34,4%; 17,6%; y 5,3%, respectivamente. El análisis multivariable mostró el CGL como factor pronóstico independiente ($p<0,001$).

Peschaud y col.¹¹⁶ en un estudio que incluyó 307 pacientes operados de cirugía resectiva de recto por adenocarcinoma, los pacientes fueron asignados a 4 grupos según el CGL: CGL1: 0; CGL2: 0,01-0,07; CGL3: $>0,07$ - $<0,20$ y CGL4: $>0,20$. En el análisis multivariable, el CGL se mostró como factor pronóstico significativo para SG ($p<0,001$) y SLE ($p=0,006$) mientras que la presencia o ausencia de metástasis ganglionares no consiguió la significancia estadística. Además fue identificado como un factor pronóstico significativo incluso en pacientes con menos de 12 ganglios linfáticos analizados ($p=0,0058$), observando la disminución de la SG ($p<0,001$) y la SLE ($p<0,001$) con el aumento del valor del CGL.

Kim y col.¹¹⁵ en un trabajo retrospectivo que incluyó 421 pacientes a los que se realizó cirugía con escisión total del mesorrecto y RQT adyuvante por cáncer de recto estadio III. Los pacientes fueron divididos en 4 grupos según los cuartiles de CGL: CGL1: $\leq 0,1$; CGL2: $\leq 0,2$; CGL3: $\leq 0,4$; y CGL4: $>0,4$. Tras una mediana de seguimiento de 53 meses, los pacientes tuvieron una tasa de SG y SLE a los 5 años de 69% y 56%, respectivamente. La tasa de supervivencia a 5 años fue disminuyendo en función del incremento del CGL: CGL $\leq 0,1$: 89%; CGL $\leq 0,2$: 67%; CGL $\leq 0,4$: 64%; y

CGL >0,4: 50%; $p < 0,001$). En el análisis multivariable, el CGL también se mostró como factor pronóstico independiente significativo: CGL $\leq 0,1$: HR=1; CGL $\leq 0,2$: HR=1,3; $p=0,623$; CGL $\leq 0,4$: HR=2,4; $p=0,047$; y CGL >0,4: HR=3,7; $p=0,005$). Así mismo, el CGL demostró un efecto pronóstico significativo en la SG en los subgrupos de pacientes con estadios pN1 ($p=0,032$) y pN2 ($p=0,034$).

En el estudio de Dekker y col.¹¹⁸, que incluyó 605 pacientes con cáncer de recto estadio III (278 con RT preoperatoria), mostró que 82 pacientes desarrollaron RL y 289 RD. Al separar a los pacientes en 4 grupos pronósticos según los cuartiles de CGL: CGL1: 0-0,17; CGL2: 0,18-0,33; CGL3: 0,34-0,60; y CGL4: 0,61-1,00), demostraron que el CGL fue un factor de riesgo independiente para la SG (HR=2,10; IC 95% 1,35-3,27) y RL (HR=2,25; IC 95% 1,02-4,56). El mejor punto de corte de CGL que identificó a los pacientes de grupo de alto riesgo fue 0,60; y al analizar los 2 grupos pronósticos se observó que la tasa de SG a 5 años en el grupo con menores CGL ($< 0,60$) fue de 61% versus 32% (HR=2,45; IC 95% 1,96-2,08; $p < 0,001$) y la tasa de RL a 5 años fue de 12,6 versus 16,3% (1,65; IC 95% 1,03-2,64; $p < 0,001$).

Es ampliamente aceptado que los pacientes con cáncer de recto estadio III tienen enfermedad localmente avanzada y algunos que no reciben tratamiento neoadyuvante (con cirugía de entrada) se beneficiarían de la quimioterapia adyuvante¹³⁷⁻¹⁴³. Dado que no es posible identificar a los pacientes que se beneficiarían de la quimioterapia, algunos recibirán quimioterapia sin obtener ninguna ventaja. Curiosamente no se encontraron diferencias en la supervivencia al comparar los pacientes con estadio I-II (CGL1: 0) con el grupo de pacientes con CGL 0,01-0,08 (CGL2), independientemente del tratamiento neoadyuvante, lo que indica que el CGL podría ser más útil que la presencia o ausencia de metástasis ganglionares como guía en la administración de quimioterapia después de la resección del cáncer de recto en pacientes que se sometieron a cirugía de entrada.¹³⁷⁻¹⁴³

En nuestro estudio que incluyó 436 pacientes con cáncer de recto estadio I-III con y sin RT-QRT preoperatoria y cirugía radical con ETM, los pacientes fueron

divididos en dos grupos pronósticos según el valor de corte de CGL. Elegimos el valor de 0,20 con la ayuda del análisis estadístico mediante la curva ROC y en concordancia con algunos trabajos comentados previamente que también utilizaron el mismo valor de corte, obteniendo una sensibilidad de 27% y una especificidad de 86% para dicho punto de corte: CGL1: $\leq 0,20$ y CGL2: $> 0,20$. Tras el análisis de los datos, encontramos que, de los 357 y 79 pacientes con $CGL \leq 0,20$ y $CGL > 0,20$; 14 (3,9%) y 12 (15,2%) pacientes presentaron recidiva locorregional, respectivamente ($p < 0,001$). Así mismo, en el análisis univariable, el CGL un fue factor pronóstico significativo para SG (HR=2,1; IC 95%: 1,45-3,04; $p < 0,001$) y para SLE (HR=4,04; IC 95%: 2,71-5,96; $p < 0,001$). En el análisis multivariable, el CGL también fue factor pronóstico predictivo con significancia estadística para SG (HR=5,13; IC 95%: 2,41-10,93; $p < 0,001$) y para SLE (HR=2,76; IC 95%: 1,50-5,09; $p = 0,001$). Al comparar el valor pronóstico del CGL versus el estadio yp/pN según el número de GL recogidos, se observó que, cuando menos de 12 GL fueron recogidos en la pieza de resección quirúrgica, el CGL fue factor pronóstico estadísticamente significativo para SG ($p = 0,002$) y SLE ($p < 0,001$), siendo superior al estadio yp/pN (SG; $p = 0,428$ y SLE $p = 0,071$).

El CGL sigue siendo válido para aquellos especímenes quirúrgicos en los que no se ha alcanzado el número recomendado por la AJCC de 12 GL analizados. Actualmente, el tratamiento adyuvante está indicado en los pacientes con cáncer de recto estadio III; sin embargo, no está claro si la QT adyuvante podría mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer de recto. Recientes ensayos no han demostrado un claro beneficio de la quimioterapia adyuvante después de la radioterapia o quimiorradioterapia preoperatoria y cirugía¹⁴².

Estos resultados podrían explicarse en parte por la clasificación inadecuada de los pacientes. Se sabe que algunos pacientes con cáncer de recto estadio II de la UICC tienen un peor pronóstico que un subgrupo de pacientes con cáncer de recto estadio III. El CGL podría discriminar con mayor precisión a los pacientes con alto o bajo riesgo de enfermedad recurrente. Como hemos visto previamente, muchos autores han propuesto diferentes valores de corte para CGL permitiendo su clasificación según el riesgo.^{116,118,122} Además, se ha demostrado que el valor pronóstico del CGL sigue

siendo válido, incluso cuando los pacientes con más o menos de 12 ganglios resecaos se analizan por separado.^{116,122,130}

El tratamiento neoadyuvante no elimina el valor pronóstico del CGL.^{115,116,122,137} En nuestro estudio, a pesar de que se administró tratamiento neoadyuvante a cerca del 50% de pacientes, el valor de corte de CGL de 0,20 no fue modificado; por el contrario, fue capaz de discriminar entre los pacientes de bajo y alto riesgo (CGL <0,20 y CGL >0,20), incluso en los pacientes con menos de 12 GL analizados, por lo que en pacientes que no cumplen la recomendación de la AJCC de analizar al menos 12 GL para una correcta estadificación, el CGL es una herramienta útil para ayudar en la determinación de los pacientes de riesgo que puedan beneficiarse del tratamiento adyuvante que, por la limitación del número de GL analizados, probablemente se encuentren infraestimada su estadificación y riesgo.

En la actualidad, no hay consenso sobre la posible estratificación hacia una indicación "a medida" para la quimioterapia, pero el CGL podría convertirse en un índice clave para guiar la decisión. Ha superado claramente a la clasificación pTNM puesta en escena en muchos estudios sobre el cáncer de colon y recto en su precisión predictiva, incluido el presente estudio. Sin embargo, hasta ahora, no hay estudios prospectivos con grupos de pacientes que valoren el CGL. Tal ensayo es necesario para determinar la utilidad real del CGL en la práctica clínica.

OTROS FACTORES DETERMINANTES DE LA RECIDIVA LOCORREGIONAL Y RECIDIVA A DISTANCIA, LA SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.

La quimiorradioterapia preoperatoria (CRT)^{147,148} y la escisión total mesorrectal (TME)¹⁴⁸ se aceptan ampliamente como el tratamiento de elección para el cáncer de

recto de tercio medio y distal. Este enfoque multidisciplinario ha mejorado drásticamente el control local de la enfermedad, partiendo de una tasa de recurrencia local inaceptable de 25 a 40%, a menos de 10% en la actualidad. Sin embargo, entre el 25% y el 40% de los pacientes todavía mueren de enfermedad metastásica.¹⁵⁰⁻¹⁵³ Aunque la supervivencia depende principalmente de las metástasis a distancia, el tratamiento del cáncer de recto se ha centrado en la administración de quimioterapia neoadyuvante para prevenir la metástasis sistémica. Por lo tanto, para mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer de recto avanzado es necesaria la reducción de metástasis a distancia.¹⁵³

Leonard y col.¹⁴² publicaron una tasa global de recidiva de 16,5% (55 pacientes), con una tasa de recidiva locorregional de 2,2% (8 pacientes) y una tasa de recidiva a distancia de 16% (57 pacientes). En nuestro estudio, tras una media de seguimiento de 88,5 meses, observamos una tasa de recidiva global de 23,6% (103 pacientes), una tasa de recidiva locorregional de 6% (26 casos) y una tasa de recidiva a distancia de 21,6% (94 casos). El lugar más frecuentemente afectado en la recidiva locorregional fue la pared pélvica-presacra en el 4,1%, seguida de la anastomótica en el 0,9%. En la recidiva a distancia, las metástasis comprometieron con mayor frecuencia el hígado (6,7%) y el pulmón (6,7%).

ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO (CEA) PREOPERATORIO:

Un predictor exacto de metástasis a distancia podría ser muy beneficioso para seleccionar pacientes de alto riesgo, especialmente antes del inicio del tratamiento. Actualmente, la clasificación TNM se considera como el mejor predictor de resultado oncológico.¹⁵² Además de la estadificación TNM, el Colegio Americano de Patólogos identifica 4 clases de marcadores pronósticos del cáncer colorrectal: la clase I incluye la invasión de vasos sanguíneos y linfáticos, tumor residual y antígeno carcinoembrionario sérico preoperatorio (pre-CEA).¹⁵² De estos marcadores, el papel pronóstico del pre-

CEA en el cáncer de recto tratado con QRT neoadyuvante es importante por varias razones. En primer lugar, el CEA sérico es el único marcador que proporciona información prequirúrgica. En segundo lugar, la evaluación precisa de la extensión anatómica del cáncer de recto en el momento del diagnóstico está actualmente limitada por las pruebas de imagen imprecisas,¹⁵²⁻¹⁵⁵ en particular, la evaluación del estadio ganglionar, el predictor más potente del resultado.¹⁵⁶

Las directrices de la National Comprehensive Cancer Network recomiendan la administración de quimioterapia adyuvante a todos los pacientes tratados con QRT neoadyuvante, independientemente de la fase patológica, incluso después de una aparente respuesta completa.^{152,157,158} Varios estudios han demostrado que el pre-CEA elevado es un factor pronóstico independiente.^{152,155,156-162} Además, un estudio reciente y amplio recomienda que el nivel de CEA debiera ser incluido en la estadificación TNM convencional.¹⁵² Sin embargo, existen importantes barreras clínicas para evaluar el CEA como factor pronóstico, incluyendo la definición de la variable CEA elevado, cohortes heterogéneas de estudio y factores asociados con un CEA elevado en otras afecciones neoplásicas y no neoplásicas.^{152,155}

Un CEA sérico inicial se asocia a peor pronóstico. En el estudio de Wanebo y col.¹⁶², se valoró la supervivencia según el nivel de CEA preoperatorio en pacientes con estadio III. Los pacientes con niveles preoperatorios de CEA menores de 5 ng/mL tuvieron una mediana mayor de tiempo de SLE en relación a los pacientes con niveles mayores de 5 ng/mL (28 meses vs. 13 meses). Wang y col.¹⁶³ también publicaron que los niveles de CEA preoperatorio mayores de 5 ng/mL, fueron un factor pronóstico independiente en el análisis multivariable y mostraron que el valor predictivo del CEA preoperatorio para metástasis a distancia fue más preciso para metástasis sistémicas precoces (en los 6 meses tras la cirugía). En su estudio Park y col.¹⁶⁴ mostraron que el CEA preoperatorio fue un factor predictivo significativo para la recurrencia sistémica pero no fue capaz de predecir la recurrencia locorregional en un grupo de pacientes con cáncer de recto estadio II-III.

En el estudio de Kim y col.¹⁵⁴ fueron incluidos 368 pacientes operados de cáncer de recto estadio III con QRT neoadyuvante. Tras una mediana de seguimiento de 42,2 meses, 39 (9,3%) pacientes tuvieron recidiva locorregional, de los cuales 29 tuvieron solo recidiva locorregional y 10 tuvieron concomitantemente metástasis a distancia. La recidiva a distancia (metástasis) ocurrió en 109 (26%) pacientes, afectando principalmente al pulmón (61,5%) y al hígado (34,8%). El CEA preoperatorio únicamente estuvo asociado de forma significativa como factor pronóstico a la supervivencia libre de enfermedad a distancia (SLED), en el análisis de univariable (CEA preoperatorio <5 vs \geq 5 ng/mL; 75,5% vs 42,7%; $p < 0,001$) y multivariable (HR= 1,74 (IC 95%: 1,13-2,69; $p = 0,01$)). En efecto, la incidencia acumulada para metástasis fue 21,9% y 49,2% para los grupos con CEA preoperatorio menor y mayor de 5ng/mL ($p < 0,01$), respectivamente.

Nuestros resultados concuerdan con los encontrados por los trabajos referidos previamente. En nuestro estudio, observamos que 55 pacientes (28,9%) de los 190 pacientes que presentaron el CEA preoperatorio elevado, y 39 pacientes (15,9%) de los 246 pacientes que tuvieron el CEA preoperatorio dentro de valores normales, presentaron recidiva a distancia ($p = 0,001$). En el análisis univariable, el CEA preoperatorio fue un factor pronóstico significativo para supervivencia global (HR=1,63; IC 95%: 1,17-2,27; $p = 0,004$) y supervivencia libre de enfermedad (HR=2,12; IC 95%: 1,43-3,14; $p < 0,001$). En el análisis multivariable también alcanzó la significación estadística como factor pronóstico para SG y SLE.

TÉCNICA QUIRÚRGICA:

Desde la aparición de la resección anterior, tras la descripción de la amputación abdominoperineal a principios del siglo XX, distintas han sido las modificaciones de estas intervenciones con el fin de mejorar los aspectos técnicos y funcionales de esta cirugía, así como de aumentar la supervivencia global y el tiempo libre de enfermedad.

Podemos agrupar las técnicas quirúrgicas en tres categorías: resección anterior (RA), amputación abdominoperineal (AAP) e intervención de Hartmann (IH). Múltiples estudios de distintos grupos de todo el mundo han comparado los resultados obtenidos tras la realización de la cirugía del cáncer de recto. El objetivo de los mismos ha sido identificar posibles factores de riesgo que afecten a la supervivencia y al tiempo libre de enfermedad. Otro factor a tener en cuenta antes de decidir el tipo de intervención, es la calidad de vida que se ofrece a los pacientes tras la cirugía.

Con el transcurso de los años y la mejora de los tratamientos, tanto médicos como quirúrgicos y de las técnicas diagnósticas, los resultados han mejorado, disminuyendo las recidivas y aumentando la supervivencia de los pacientes, así como descendiendo el número de amputaciones abdominoperineales en favor de la cirugías conservadoras de esfínteres.

En nuestro estudio, los 436 pacientes fueron operados de cirugía electiva con intención curativa, de los cuales 309 (70,9%) fueron RA (incluyendo resección anterior, resección anterior baja y resección anterior ultrabaja), 99 (22,7%) AAP y 28 (6,4%) intervenciones de Hartmann. Aunque la intervención de Hartmann fue indicada en base a las características clínicas del pacientes, que fueron diferentes para RA y AAP (edad avanzada, comorbilidad, disfunción del aparato esfinteriano), los pacientes a los que se realizó este tipo de operación fueron incluidos en el estudio para representar la cohorte completa de pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente por cáncer de recto, aunque se puede creer que el curso postoperatorio tras una intervención de Hartmann es más manejable y se prefiere también en caso de no haber necesidad de resección oncológica del aparato esfinteriano y no hace falta restauración de la continuidad intestinal debido a falta de función de continencia esfinteriana o enfermedad concomitante severa.

La técnica quirúrgica empleada ha sido motivo de discusión durante muchos años, siendo considerada y debatida la influencia de la misma en la aparición de recidivas locorregionales. Inicialmente y tras la descripción de la AAP y RA por

Miles¹⁶⁵ y Balfour¹⁶⁶ respectivamente y la introducción de la técnica mecánica de grapado para la realización de anastomosis, las recidivas entre los pacientes con RA eran mayores que las descritas en pacientes con AAP. Tras la introducción de la escisión total del mesorrecto convirtiéndose en el gold standard de la cirugía, del MRC, y posteriormente, del tratamiento neoadyuvante, las recidivas disminuyeron drásticamente. Los estudios que comparan ambas técnicas quirúrgicas han seguido publicándose con resultados dispares según las series, sin llegar a una conclusión de si existen más recidivas tras AAP¹⁶⁷⁻¹⁷¹, tras RA^{172,173} o no existen diferencias significativas entre ellas¹⁷⁴⁻¹⁷⁷.

En 2007 Holm et al¹⁷⁸. publicaron una modificación de la AAP al observar un aumento de recidivas tras la AAP. Es por esto que en los últimos años se ha vuelto a reabrir el debate acerca de la técnica quirúrgica a emplear en el tratamiento del cáncer de recto y si ésta se puede considerar un factor de riesgo en la aparición de recidivas locorregionales.

En 2006 se instauró en España el proyecto Vikingo, un proyecto docente y auditado, inspirado en el Norwegian Colon and Rectal Cancer Project¹⁷⁹. Es en 2013, cuando el grupo de trabajo del Proyecto del Cáncer de Recto de la Asociación Española de Cirujanos publica sus primeros resultados. El objetivo de este trabajo fue evaluar los resultados conseguidos por los grupos multidisciplinares de los hospitales formados en el periodo 2006-2011 para valorar si esta iniciativa había permitido conseguir alcanzar los estándares de calidad observados en el Norwegian Rectal Cancer Project¹⁷⁹. La entrada en funcionamiento de este proyecto ha unificado criterios de manejo del paciente, recogida de datos, y además permitirá conocer los resultados a nivel nacional de la cirugía del cáncer de recto. Previamente a estas fechas, no se habían publicado estudios sobre centros españoles que comparasen los resultados obtenidos tras la cirugía del cáncer de recto teniendo en cuenta las técnicas quirúrgicas empleadas como posible factor influyente en la aparición de RL.

Ortiz y col.¹⁸⁰ publicaron un estudio que incluyó 3355 pacientes del Proyecto Español de Cáncer de Recto con cirugía electiva con intención curativa de RA (2333 pacientes), AAP (774 pacientes) e intervención de Hartmann (248 pacientes). Tras una mediana de seguimiento de 37 meses, la tasa de recidiva locorregional a los 5 años tras RA fue 6,0% (IC 95%: 5,08-6,92), tras AAP fue 9,5% (IC 95%: 7,54-11,46) y tras intervención de Hartmann 14,2% (IC 95%: 10,48-17,92), con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). La tasa de incidencia de metástasis a distancia a 5 años fue 18,51% (IC 95%: 16,18-20,78) en los pacientes con RA, 27,22 (IC 95%: 22,23-31,88) en los pacientes con AAP y 36,74% (IC 95%: 23,73-47,54) los pacientes con intervención de Hartmann, con diferencias estadísticamente significativa ($p < 0,001$). La tasa de SG a 5 años fue 80,29% (IC 95%: 77,85-82,81) para la RA, 64,08% (IC 95%: 58,97-69,64) para AAP, y 52,55% (IC 95%: 43,56-63,39%) para intervención de Hartmann, con significancia estadística ($p < 0,001$). La tasa de SLE a 5 años fue 88,4% (IC 95%: 87,11-89,69) para RA, 78% (IC 95%: 75,16-81,04) para AAP, y 66,8% (IC 95%: 61,04-72,56) con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). El análisis multivariable mostró resultados significativos para el desarrollo de recurrencia local, metástasis y peor supervivencia global para la intervención de Hartmann.

La tasa de recidivas ha variado a lo largo de los años. En los años cincuenta en torno al 20-40% de los pacientes intervenidos por cáncer de recto presentaban recidiva locorregional. Esta proporción disminuyó tras la incorporación de la ETM y el inicio del tratamiento neoadyuvante hasta situarse entre un 5-8% de los pacientes operados¹⁸¹⁻¹⁸³. Algunos incluso describen RL cercanas al 1%¹⁸⁴.

En nuestro estudio, de los 309 pacientes con RA, 93 con AAP y 29 con intervención de Hartmann, 12, 10 y 4 pacientes presentaron recidiva locorregional, respectivamente ($p = 0,12$). En el análisis univariable, la RA, la AAP y la IH se asociaron significativamente como factores pronósticos con SG (HR=1; HR=1,72; IC 95%: 1,19-2,49; $p = 0,004$; y HR=3,48; IC 95%: 2,03-5,96; $p < 0,001$) y también para SLE, excepto la IH (HR=1; HR=1,90; IC 95%: 1,25-2,90; $p = 0,003$; y HR=1,85; IC 95%: 0,92-3,72; $p = 0,082$). El análisis multivariable, solamente la RA y la IH fueron factores pronósticos significativos para SG (RA: HR=1; AAP: HR=6,73; IC 95%: 3,00-15,08; $p < 0,001$). La

IH no alcanzó la significación estadística (HR=1,23; IC 95%:0,51-2,97; p=0,643). Para SLE, ninguna de las 3 intervenciones fueron asociadas de forma significativa (HR=1; HR=1,03; IC 95%: 0,50-2,14; p=0,932; HR=2,35; IC 95%: 1,10-5,04; p=0,280).

COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS: FUGA ANASTOMÓTICA

La fístula o fuga anastomótica (FA) ocurrida tras la cirugía se considera un factor de riesgo para la recurrencia.¹⁸⁵ Aunque poco común, la FA sigue siendo una de las complicaciones catastróficas precoces potenciales más temidas como consecuencia de la cirugía colorrectal con conservación del tránsito intestinal.¹⁸⁶ La incidencia publicada de FA se encuentra entre el 3,9 y 19,2%.¹⁸⁷ Los factores de riesgo conocidos son la edad y el género del paciente, insuficiente vascularización de la anastomosis, tensión excesiva, QRT preoperatoria, obesidad, cirugía urgente y comorbilidad asociada como la diabetes.¹⁸⁸ Aunque universalmente se considera como la principal causa de mortalidad y morbilidad postoperatoria precoz, el rol de la FA en los resultados oncológicos a largo plazo sigue siendo incierto.¹⁸⁸ Mientras algunos investigadores han publicado trabajos que apoyan el incremento del riesgo de recurrencia tumoral local¹⁸⁸, otros no han encontrado esta asociación¹⁸⁹. Algunos autores han investigado el impacto de la fístula anastomótica en la recurrencia sistémica y los resultados están divididos equitativamente.^{185,186,190}

Mirnezami y col¹⁸⁸, publicaron un metaanálisis que incluyó 21 trabajos publicados entre 1965 y 2009 (13 estudios prospectivos no aleatorizados, 1 estudio prospectivo aleatorizado, y 7 estudios retrospectivos), con un total de 21902 pacientes, en el que valoraron el impacto oncológico de la FA colorrectal a largo plazo. En anastomosis rectales, el odds ratio (OR) para recurrencia local fue 2,05 (IC 95%: 1,51–2,8; p=0.0001). Para los trabajos con anastomosis de colon y recto, la OR de recurrencia local en pacientes con FA fue 2.9 (IC 95%: 1.78–4.71; p<0.001). La OR para aparición de metástasis a distancia tras fístula anastomótica fue 1.38 (IC 95%: 0.96–1.99;

p=0.083). La mortalidad específica por cáncer a largo plazo fue significativamente mayor con un OR de 1,75 (IC95% = 1,47–2,1; p=0.0001).

Jörgren y col.¹⁸⁹ publicaron un estudio que incluyó 250 pacientes con cirugía radical por cáncer de recto estadio I-III (114 pacientes con FA y 136 pacientes en el grupo control), tras un periodo de seguimiento de 5 años, no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con FA y el grupo control con respecto a las tasas de recurrencia local [8% (9 of 114) vs. 9% (12 of 136); p= 0.97], metástasis a distancia [18% (20 of 114) vs. 23% (31 of 136); p= 0.37] y recurrencia global [19% (22 of 114) vs 28% (38 of 136); P = 0.15]. La supervivencia libre de enfermedad fue cerca de 80% en ambos grupos. En el análisis multivariable, la FA no fue un factor de riesgo asociado significativamente con la recurrencia local, metástasis a distancia ni recurrencia global, tampoco tuvo impacto en la SG y SLE a 5 años.

En nuestro estudio, la tasa de FA fue 3,2% (14 pacientes). De estos 14 pacientes con FA, 2 (14,3%) casos presentaron recidiva locorregional, y de los 422 pacientes que no presentaron fistula anastomótica, 24 (5,7%) casos presentaron recidiva locorregional (p=0,20). En el análisis univariable, la fistula anastomótica no se mostró como un factor pronóstico significativo para SG, tampoco para SLE.

TAMAÑO DEL TUMOR

La altura del tumor es también un factor crítico para la recurrencia locorregional, que es más frecuente en tumores del tercio inferior del recto (10-15%), que en los del tercio medio (5-10%) y los del tercio proximal (2-5%).¹⁵² El riesgo de recidiva locorregional también está relacionado con la posición del tumor dentro de la circunferencia del recto. En el trabajo de Chan y col.¹⁹¹, la tasa de recurrencia locorregional fue de 15% para tumores que afectaron el borde anterior del recto y de

5,8% para las demás localizaciones. Los tumores anteriores tienden a ser más avanzados, al menos en los pacientes varones, en los que la escisión total del mesorrecto es más difícil, especialmente en los pacientes con pelvis estrecha. Otros factores como infiltración vascular, linfática y perineural, presencia de obstrucción o perforación del tumor, grado de diferenciación y fijación del tumor, también influyen negativamente en la recidiva locorregional.¹⁵²

La clasificación TNM es el mejor parámetro pronóstico para los pacientes con CRC.^{131,192,193} La tasa media de supervivencia según el estadio del tumor es del 93% para Estadio I, 78% para el estadio II, 69% para el estadio III y 8% para el estadio IV, respectivamente¹⁹⁴. Los estudios sobre la relación entre el diámetro del tumor y el pronóstico en pacientes con CRC son limitados y los resultados son controvertidos^{35,192,196}. Kornprat y col.¹⁹⁵ publicaron un estudio que incluyó 381 pacientes con cáncer colorrectal (164 pacientes con cáncer de recto), utilizando el análisis de curva ROC identificaron la medida de 45 mm. como el valor de corte óptimo para el grupo de pacientes y 34 mm. como punto de corte específico para cáncer de recto. En análisis multivariable, en los pacientes con cáncer de recto no se observó asociación pronóstica significativa para supervivencia global ni para supervivencia libre de enfermedad.

Balta y col.¹⁹² en un estudio retrospectivo que incluyó 439 pacientes con cáncer colorrectal que fueron estratificados de acuerdo al tamaño del tumor, con un valor de corte de 45 mm. (209 pacientes, ≤ 45 mm. vs. 231 pacientes, > 45 mm.); observaron que el tamaño del tumor se relacionó significativamente con aumento del estadio pT ($p < 0,001$), también encontraron asociación con el aumento del número de ganglios linfáticos positivos ($p < 0,001$) y consecuentemente con estadios TNM mayores ($p < 0,001$). También se encontró asociación estadísticamente significativa con las metástasis a distancia ($p = 0,02$) y SG ($p = 0,014$). No se encontró asociación estadísticamente significativa con la RL ($p = 0,06$) ni con la SLE ($p = 0,06$).

En nuestro estudio, cuando los pacientes fueron divididos en estratos según el tamaño de tumor: < 50 mm. (345 pacientes) y ≥ 50 mm. (91 pacientes), se observó recidiva locorregional en 12 y 14 pacientes, respectivamente ($p < 0,001$). En el análisis univariable, el tamaño del tumor fue un factor pronóstico significativo para SLE, pero no para SG. Pero en el análisis multivariable, el tamaño del tumor no alcanzó significación pronóstica significativa para SLE.

A pesar de que no se hallaron resultados estadísticamente significativos, pudimos observar una cierta tendencia de los tumores de mayor tamaño a producir mayor cantidad de recidiva locorregional, si bien es cierto esto no influyó significativamente en la SG y SLE.

CALIDAD DEL MESORRECTO

La clave del éxito de la cirugía es la escisión completa del tumor, proximal, distal y todo el tejido circundante (mesorrecto, MR) con margen suficiente de tejido normal (resección R0). En la cirugía de la ETM, el recto y el tejido graso y linfático perirrectal (mesorrecto) son resecados completamente, como un bloque intacto que incluye una capa perimesorrectal, conservando intacta la fascia propia del mesorrecto (FPM) para evitar dejar células tumorales residuales en la pelvis y la subsecuente recidiva locorregional.^{197,198} Varios estudios han demostrado que una técnica quirúrgica adecuada con ETM puede reducir la recidiva locorregional del cáncer de recto hasta el 40%¹⁴⁶ o incluso mayor cuando esta se asocia a radioterapia¹⁴⁷ o quimiorradioterapia neoadyuvante.^{148,152}

En nuestro estudio se valoró la calidad del mesorrecto solo en 208 de los 436 pacientes debido a que, entre los años 2007 y 2008 se empezó a realizar en nuestro centro la valoración cuidadosa de la calidad del MR y del margen de resección

circunferencial (MRC). A pesar de que en nuestra Unidad se realiza la ETM desde la década de los 1980s, aunque no se hiciese todavía la valoración AP impuesta posteriormente, los resultados no tienen por qué variar. Encontramos que el 87,5% (182 pacientes) tuvieron un mesorrecto satisfactorio y el 12,5% (26 pacientes) un mesorrecto no satisfactorio. De los 182 y 26 pacientes que presentaron un mesorrecto satisfactorio y no satisfactorio, 9 y 3 pacientes tuvieron recidiva locorregional, respectivamente, sin alcanzar significación estadística ($p=0,177$). En el análisis univariable, la calidad del mesorrecto tuvo asociación significativa como factor pronóstico para SG (HR=2,34; IC 95%: 1,11-4,91; $p=0,025$) y para SLE (HR=2,02; IC 95%: 1,04-3,94; $p=0,038$), pero en el análisis multivariable no alcanzó significación estadística para SG (HR=1,44; IC 95%: 0,57-3,66; $p=0,45$) ni para SLE (HR=1,65; IC 95%: 0,74-3,66; $p=0,22$). Para conseguir resultados óptimos con bajas tasas de recidiva locorregional y a distancia, y mejorar la SG y SLE, son necesarios mejorar algunos factores en el tratamiento de recto. La práctica una técnica quirúrgica depurada, con una correcta ETM por parte de los cirujanos con experiencia en cirugía colorrectal y la correcta valoración por patólogos con experiencia en este tipo de patología oncológica harán posible la mejoría de las cifras actuales de recidiva y supervivencia. En nuestro centro, todas las cirugías fueron realizadas por cirujanos del equipo de cirugía colorrectal con amplia experiencia en la ETM, pero creemos que, probablemente la cantidad de pacientes incluidos en el análisis hacen que no se alcancen resultados con significación estadística.

MARGEN DE RESECCIÓN CIRCUNFERENCIAL:

Aunque el MRC aún no ha sido incluido en el sistema de estadificación TNM como un factor pronóstico, actualmente se debe tener en cuenta en el tratamiento del cáncer de recto. Varios estudios han mostrado que un MRC menor de 1 mm. se asocia a altas tasas de recurrencia y pobre supervivencia según el grado de compromiso del MRC.¹⁵² Lin y col.¹⁹⁹ en un estudio que incluyó 348 pacientes operados de cáncer de recto, observaron que el 3,7% de pacientes tuvieron el MRC comprometido. Tras una media de seguimiento de 58 meses, observaron una tasa de recurrencia local de 2,3% (8

pacientes) y una de metástasis a distancia de 15,2% (53 pacientes). La tasa de recurrencia local y de metástasis a distancia de los pacientes con MRC comprometido fue 15,4% y 61,5%, respectivamente, significativamente mayor que la de los pacientes con MRC libre, que fue 1,8% y 13,4%, respectivamente ($p < 0,001$). En el análisis multivariable, el MRC afectado fue asociado como factor de mal pronóstico independiente para recurrencia local y de metástasis a distancia, respectivamente.

La incidencia de recidiva locorregional en pacientes con factores de riesgo como estadio IV, estadio T4, estadio N2 o MRC comprometido en estadio T3, llega a 20% comparado con una tasa menor de 5% en pacientes que no tienen estas características.¹⁵¹ También la combinación de factores es importante, en pacientes con estadio T1-T2, la incidencia de recurrencia locorregional es 1% con MRC libre, pero llega a 12% en el caso de MRC comprometido, mientras que para los estadios T3-T4 es de 15% para MRC negativo, pero asciende a 25% cuando el MRC es positivo.¹⁵¹ En pacientes operados con y sin RT preoperatoria, la combinación de MRC y estadio p/ypN ha mostrado ser más efectivo en distinguir el pronóstico que el estadio TNM.¹⁵¹

Kelly y col.²⁰⁰ publicaron un estudio 1561 pacientes operados de cáncer de recto estadio III. El 14,9% tuvieron el MRC menor de 1 mm, el 23,7% entre 1 y 5 mm, el 18,4% entre 5 y 10 mm y el 43% mayor de 10 mm. Encontraron una supervivencia global a 5 años de 43.2%, 51.7%, 66.6% y 66%, respectivamente. Al comparar el riesgo de los pacientes con MRC mayor de 10 mm. con los de menos de 1 mm., se encontró que el riesgo ajustado de muerte fue incrementado significativamente (HR=1.61; $p < 0.001$) y éstos con los pacientes con MRC entre 1 y 5 mm (HR=1.35, $p = 0,005$). No se encontró riesgo añadido para los pacientes con MRC entre 5 y 10 mm. (HR=1,02; $p = 0,873$).

En nuestro estudio, el MRC fue valorado en 208 pacientes: 10 (4,8%) pacientes tuvieron el MRC comprometido (< 1 mm.), 42 (20,2%) en libre pero en riesgo (1-5 mm.) y 156 (75%) tuvieron el MRC libre (> 5 mm.). De los 10, 42 y 156 pacientes con MRC comprometido, en riesgo y libre, 3, 0 y 9 pacientes tuvieron signos de RL,

respectivamente ($p=0,001$); y 3, 10 y 34 pacientes presentaron RD, respectivamente ($p=0,816$); es decir, el MRC solamente alcanzó significancia estadística para RL. En el análisis univariable, el MRC se asoció como factor pronóstico significativo para SG (HR=1; HR=0,79; IC 95%: 0,22-2,87; $p=0,719$; HR= 0,54; IC 95%: 0,16-1,76; $p=0,302$), tampoco para SLE (HR=1; HR=0,55; IC 95%: 0,17-1,77; $p=0,138$; HR=0,54; IC 95%: 0,19-1,51; $p=0,24$). De la misma forma que para la valoración de la calidad del MR, la valoración del MRC empezó a realizarse de forma exhaustiva a partir del año 2008 y la información de la valoración del MRC no consta en los informes de los pacientes operados previo a dicha fecha, por este motivo solo fueron incluidos 208 pacientes, y probablemente por el reducido tamaño de la muestra no se encontraron resultados significativos.

ESTADIO TNM:

La recidiva locorregional pélvica es dependiente del estadio tumoral; es decir, mientras más alto sea el estadio hay mayor probabilidad de recurrencia. Muchos autores han confirmado esta asociación entre el estadio avanzado de la UICC y la probabilidad de recurrencia.¹⁵²

En nuestro estudio, los pacientes fueron agrupados dos estratos según el estadio p/ypT: pacientes con estadios p/ypT0-T2 y estadios p/ypT3-T4. De los 142 y 294 pacientes que presentaron estadio p/ypT0-T2 y p/ypT3-T4, el 4,2% (6 pacientes) y el 6,8% (20 pacientes) presentaron recidiva locorregional, respectivamente ($p=0,287$). En el análisis univariable, el estadio yp/pT no se asoció como factor pronóstico significativo para SG (HR=1,15; IC 95%: 0,81-1,64; $p=0,440$), tampoco para SLE (HR= 1,23; IC 95%: 0,83-1,81; $p=0,300$). De la misma forma, los pacientes fueron agrupados en dos estratos según el estadio p/ypN: pacientes con estadio p/ypN0 y estadio p/ypN1-N2. De los 282 y 154 pacientes que presentaron estadio p/ypN0 y estadio p/ypN1-N2, el 3,9% (11 pacientes) y el 9,7% (15 pacientes) presentaron recidiva locorregional,

respectivamente ($p=0,014$). En el análisis univariable, el estadio yp/pN se asoció de forma significativa como factor pronóstico para SG (HR=1,53; IC 95%: 1,10-2,14; $p=0,012$) y SLE (HR=2,5; IC 95%: 1,69-3,68; $p<0,001$). En el análisis multivariable, se confirmó la asociación pronóstica significativa solo para SG (HR=3,16; IC 95%: 1,41-7,06; $p=0,005$), pero no para SLE (HR=1,18; IC 95%: 0,48-2,86; $p=0,719$). Finalmente, cuando los pacientes fueron agrupados por estadios anatomopatológicos TNM (estadios 0-I vs. estadios II-III), se observó que, de los 124 y 227 pacientes con estadios 0-I y estadios II-III, el 14,5% (18 pacientes) y el 27,2% (85 pacientes) presentaron recidiva locorregional, respectivamente ($p=0,005$). En el análisis univariable, fue asociado como factor pronóstico significativo para SLE (HR=2,00; IC 95%: 1,20-3,33; $p=0,008$) pero no se identificó asociación significativa para SG (HR= 1,24; IC 95%: 0,85-1,80; $p=0,271$). En el análisis multivariable, no se pudo confirmar dicha asociación de forma significativa (HR=0,576; IC 95%: 2,17-1,53; $p=0,269$).

Tras analizar estos resultados, podemos decir que, el estadio yp/pN solo fue factor pronóstico independiente significativo para SG, a diferencia del CGL que fue significativo para SG y SLE. El estadio yp/pN puede haber sido influenciado por el número de GL analizados, situación que no afecta al CGL.

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE Y NÚMERO DE GANGLIOS LINFÁTICOS ANALIZADOS.

El número de ganglios linfáticos es absolutamente distinto en pacientes con cáncer de recto con o sin RQT preoperatoria.²⁰¹ La RQT preoperatoria seguida de cirugía radical con escisión total del mesorrecto y quimioterapia postoperatoria es el tratamiento estándar actual para los pacientes con tumores estadio III (T3 o T4 y/o con ganglios linfáticos positivos), de acuerdo con las directrices y recomendaciones de muchos grupos de trabajo.¹⁰⁹ Sin embargo, la QRT preoperatoria puede afectar el número de ganglios linfáticos recogidos y analizados en las piezas de resección

quirúrgica.^{109,201} Algunos estudios han demostrado que el número total de ganglios linfáticos recuperados, es a menudo inferior a 12 en pacientes sometidos a QRT preoperatoria, a pesar de realizar una evaluación anatómo-patológica exhaustiva y de practicar una cirugía que cumpla con todos los estándares requeridos, debido a la atrofia de los ganglios linfáticos, la fibrosis y el agotamiento de linfocitos por causa de la radioterapia y/o quimioterapia.^{7,141} Otros han argumentado que la biología del tumor y del huésped, como la respuesta inmune, pueden influir en el número de GL detectables, y se ha planteado la hipótesis de que un número de GL recogidos más pequeño refleja una respuesta inmune debilitada que conduce a GL más pequeños que son más difíciles de detectar.⁷

La recuperación de menos ganglios linfáticos después de la quimiorradioterapia tiene importancia clínica. Habr-Gama y col.⁹⁵ publicaron que la ausencia de GL recogidos y analizados no estaba asociada con malos resultados oncológicos. De hecho, demostraron que la SLE a 5 años en el grupo sin GL recogidos no sólo era superior comparado con el grupo ypN+, sino que tampoco fue estadísticamente diferente a la del grupo ypN0. De-Campos et al.²⁰² propusieron que la recolección de <12 GL después de la quimiorradioterapia podría ser un marcador de la respuesta tumoral y consecuentemente un pronóstico mejorado. La que la tasa de recidiva local fue significativamente diferente entre los grupos con <12 y 12 o más GL (0% frente a 11%, P=0,004). Para Govindarajan y col.⁹³, un mayor número de GL recuperados estuvo asociado con una mayor positividad de GL, pero en el análisis multivariable el número de GL recuperados no fue un factor de riesgo para la SLE (HR=0,94; IC 95%: 0,88-1,01; p=0,090).

Lee y col,⁹⁴ en una serie de pacientes que recibieron QRT preoperatoria, menos de 12 GL fueron recogidos y analizados en el 30,5% de los pacientes. Zuo y col.⁷ en un estudio que incluyó 264 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado tratados con quimiorradioterapia neoadyuvante, encontraron que en menos de la mitad de pacientes, 40,5% (107 pacientes), menos de 12 ganglios fueron analizados.

Al introducir el CGL como herramienta pronóstica en el cáncer rectal, el número de ganglios linfáticos recogidos, así como el número de GL metastásicos, se integran en la estadificación.

En el estudio danés de Lykke y col.¹⁴³ que incluyó 6793 pacientes con cáncer de recto estadio I- III R0, de los cuales 2123 pacientes (31,2%) recibieron radioterapia neoadyuvante, encontraron una mediana global de ganglios linfáticos recogidos de 13 (RIQ 8-19). Los pacientes que recibieron radioterapia preoperatoria tuvieron una mediana de ganglios linfáticos analizados de 10 (RIQ 6-15) y los pacientes sin radioterapia tuvieron una mediana de 15 (RIQ 10-22) ($p < 0,0001$). Además, de los pacientes con menos de 12 ganglios linfáticos analizados, el 57,7% pertenecían al grupo que recibió RT neoadyuvante y el 30,8% al grupo sin RT ($p < 0,0001$). Es decir, hubo un porcentaje significativamente mayor de pacientes con GL analizados por debajo de 12 en el grupo de pacientes que habían recibido tratamiento neoadyuvante en comparación con el grupo de pacientes sometidos a cirugía de entrada. Esto concuerda con estudios previos en los que se ha propuesto que la terapia neoadyuvante no sólo reduce el tamaño del tumor sino que también reduce el número de GL.^{104,202,203} Al mismo tiempo, el estudio demuestra una asociación entre una mejor supervivencia global y el incremento en el número de GL recogidos. Podría ser que un número de GL analizados alto refleje una técnica quirúrgica mejorada, incluyendo una radicalidad mejorada.

Leonard y col.¹⁴¹ publicaron una media de ganglios linfáticos recogidos de 12,8 ($\pm 8,8$) y una media de ganglios linfáticos positivos de 0,8 ($\pm 1,97$). Encontraron menor cantidad de ganglios linfáticos en los pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante (11,8 GL vs. 14,2 GL, $p = 0,014$), y solo el 47,3% de los pacientes que recibieron RQT neoadyuvante tuvieron 12 o más ganglios linfáticos en la pieza de resección quirúrgica comparado con el 54,6% de los pacientes que no recibieron RQT preoperatoria ($p = 0,199$). El análisis uni y multivariable demostró que la edad ($p = 0,004$), el grado de diferenciación histológica ($p = 0,015$) y la RQT preoperatoria ($p = 0,002$) fueron factores pronósticos independientes asociados con el número total de ganglios linfáticos analizados.

En nuestro estudio, 209 pacientes (47,9%) recibieron tratamiento neoadyuvante. De ellos, el 71% (149 pacientes) tuvieron menos de 12 GL analizados. También se observó que de todos los pacientes con menos de 12 ganglios linfáticos analizados (259 pacientes), el 59% recibieron tratamiento neoadyuvante ($p < 0,0001$). Este resultado confirma que, la administración de tratamiento neoadyuvante en nuestra serie influyó de forma significativa en la cantidad de ganglios linfáticos examinados en las piezas de resección quirúrgica. De la misma forma, observamos que, de los 209 pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante, 152 pacientes (72,7%) no tuvieron GL positivos para metástasis y de los 282 pacientes sin GL positivos en la valoración anatomopatológica, el 53,9% recibieron tratamiento neoadyuvante ($p < 0,001$).

En el estudio belga de Leonard y col.¹⁴¹ con una mediana de seguimiento de 139 meses, publicaron una mediana de SG de la serie de 80,1% y una mediana de SLE de 71,8%. En el análisis univariable, la disminución de la supervivencia global también fue asociada a factores de riesgo como la edad avanzada, el mayor tamaño tumoral, peor calidad del mesorrecto, peor estadio TNM e infiltración vascular, linfática y perineural. La SLE fue influenciada por los mismos factores, excepto por la calidad del mesorrecto y el diámetro del tumor, y adicionalmente el CEA preoperatorio elevado. El análisis multivariable confirmó también que, la calidad del mesorrecto y edad avanzada fueron factores pronósticos independientes para la SG, y la edad avanzada y la infiltración perineural fueron factores independientes para la SLE.

En nuestro trabajo, observamos que, de los 259 pacientes con menos de 12 ganglios linfáticos analizados y de los 177 pacientes con ≥ 12 ganglios linfáticos analizados, el 5,4% (14 pacientes) y 7,3% (12 pacientes) presentaron recidiva locorregional ($p = 0,552$). En el análisis univariable, el número de ganglios linfáticos (< 12 GL vs. ≥ 12 GL) no se mostró como factor pronóstico significativo para SG, tampoco para SLE.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Varias limitaciones en el estudio presente merecen ser mencionadas:

Primero, somos conscientes de que nuestro estudio está sometido a los sesgos y limitaciones que cualquier estudio retrospectivo conlleva. Además, al tratarse de un estudio retrospectivo observacional en el que se analizan los resultados obtenidos durante un periodo de tiempo prolongado (12 años), tanto los protocolos diagnósticos empleados como los puntos de análisis anatomopatológicos realizados difieren a lo largo del tiempo. En los primeros años del estudio no se realizaban tantas RMN ni EER en los pacientes con cáncer de recto. Así mismo, los informes de anatomía patológica no estaban estandarizados y no recogían todos los datos que hoy en día están acordados deben recoger según los protocolos actuales. La técnica quirúrgica en cambio, no ha sido modificada siguiendo los estándares internacionales de resección del cáncer de recto.

Al tratarse de un estudio observacional no es posible determinar si las asociaciones en los resultados obtenidos son reales o son debidas al azar.

Pero, el tamaño muestral es relativamente grande y los pacientes presentan características tumorales y demográficas equiparables.

Las ventajas de nuestro estudio es que la base de datos se ha creado en una única institución, habiendo sido operados los pacientes de la misma manera y con un mismo criterio, con similar tratamiento neoadyuvante y revisados todos los casos por el mismo equipo de patólogos experimentados en el tema.

Es importante destacar también que nuestros hallazgos y otros similares publicados en otros estudios servirán de escenario para otros estudios aleatorizados y prospectivos para resolver la pregunta del valor pronóstico real del Cociente de Ganglios Linfáticos en el Cáncer de Recto y otros parámetros habituales de recidiva y supervivencia.

Creemos que un estudio futuro para analizar el Cociente de Ganglios Linfáticos en todos los pacientes operados de cáncer de recto a mayor escala sería útil para definir su valor pronóstico en la estadificación.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES:

1. El cociente de ganglios linfáticos es un indicador pronóstico significativo para la recurrencia locorregional, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.
2. Su significado es superior al del número absoluto de ganglios linfáticos, especialmente cuando no se alcanza el mínimo de 12, tal como recomienda la UICC/AJCC.
3. Con arreglo a nuestros resultados, constituye una herramienta útil complementaria del estadio N, capaz de identificar de una forma más precisa a los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento adyuvante.
4. Dentro del conjunto de pruebas diagnósticas preoperatorias, el valor del Antígeno Carcinoembrionario ha demostrado ser un factor pronóstico en la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.
5. De acuerdo con nuestros resultados, consideramos necesario incluir de forma sistemática el CGL en los protocolos sobre Cáncer de Recto, en todas las Unidades de Cirugía preocupadas por este problema.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Rebecca L. Siegel M, Kimberly D. et al. Cancer statistics, 2017. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 67;1:7–30.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21387/full>
2. NIH. National Cancer institute. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2013. Updated September 12, 2016. <https://seer.cancer.gov/>
3. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. Gut 2017;66:683-691.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 Int J of Cancer 2015;136:e359–e386.
5. Cancer Research UK. Bowel cancer incidence statistics. Búsqueda en marzo 2017. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/bowel/incidence>
6. Korean Central Cancer Registry KKCR. 2011 National Cancer Registry statistics. 2013
7. Zuo Z, Zhang X, Wang H, et al. Prognostic Value of Lymph Node Ratio in Locally Advanced Rectal Cancer Patients After Preoperative Chemoradiotherapy Followed by Total Mesorectal Excision. Medicine. 2016;95:e2988.
8. Amini A, Samo K, Memon A, et al. Colorectal cancer in younger population: our experience, J. Pak Med. Assoc. 63;2013:1275-1277.
9. Haroon N, Khan S, Alvi R, et al. Rectal carcinoma under 40 years of age: seven-year post-treatment follow-up at a tertiary care hospital in Pakistan, J. Pak Med. Assoc 63;2013: 1460-1463.
10. Bhurgri Y, Khan T, Kayani N, et al. Incidence and current trends of colorectal malignancies in an unscreened, low risk Pakistan population, Asian Pac. J. Cancer Prev. 12;2011:703-708.
11. Laskar R, Talukdar F, Mondal R, et al. High frequency of young age rectal cancer in a tertiary care centre of southern Assam, North East India, Indian J. Med. Res. 139;2014:314-318.
12. Nath J, Wigley C, Keighley, et al. Rectal cancer in young adults: a series of 102 patients at a tertiary care centre in India, Colorectal Dis. 11;2009:475-479.

13. Pal M, et al. Proportionate increase in incidence of colorectal cancer at an age below 40 years: an observation, *J. Cancer Res. Ther.* 2006;2:97-99.
14. Las Cifras de Cáncer en España 2017. Sociedad Española de Oncología Médica. http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf
15. Las Cifras del Cáncer en España 2016. Sociedad Española de Oncología Médica. http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESP_2016.pdf
16. Ortiz H, et al. Cirugía Colorrectal. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Ediciones Arán. 2012. Pag.277-290.
17. Situación del cáncer en España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2014. <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfNoTransmisibles/docs/situacionCancer.pdf>
18. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Barcelona. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, y Centro Cochrane Iberoamericano, actualización 2009. [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_494_colorrectal_\(2009\).pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_494_colorrectal_(2009).pdf)
19. Jasperson K, Tuohy T, Neklason D, et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010;138:2044-2058.
20. Piñol V, Andreu M, Castells A, et al. Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer and other colorectal cancer familial forms in Spain: a multicentre, prospective, nationwide study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:39-45.
21. Levin B, Lieberman D, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008;134:1570-1595.
22. Balaguer F, Castellvi-Bel S, Castells A, et al. Identification of MYH mutation carriers in colorectal cancer: a multicenter, case-control, population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:379-87.

23. Balaguer F, Piñol V, Castells A, et al. Cáncer Colorrectal. Intest delgado y colon. 2014;617-626.
24. Scheppach W, Bresalier R, Tytgat G, et al. Gastrointestinal and liver tumors. Springer, 2004.
25. Castells A, Pique J, et al. Tumores intestinales. In: Farreras V, Rozman C, Tratado de Medicina Interna. Volume I. 16^a ed. Madrid: Harcourt, 2009:231-240.
26. Davila R, Rajan E, Adler D, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the diagnosis, staging, and management of colorectal cancer. *Gastrointest Endosc* 2005;61:1-7.
27. Bipat S, Glas A, Slors F, et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging-a meta-analysis. *Radiology* 2004;232:773-783.
28. Lincender-Cvijetić L, Banjin-Čardžić M, Vegar-Zubović S, et al. Radiological imaging of rectal cancer. *Acta Medica Academica* 2012;41:199-209.
29. De Jong E, Ten Berge J, Dwarkasing R, et al. The Accuracy of MRI, endorectal ultrasonography, and computed tomography in predicting the response of locally advanced rectal cancer after preoperative therapy: A metaanalysis. *Surgery* 2016;159:688-699.
30. Musio D, De Felice F, Magnante A, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance application in response prediction before, during, and after neoadjuvant radiochemotherapy in primary rectal cancer carcinoma. *Biomed Res Int.* 2013;2013:740195.
31. Guillem J, Puig-La Calle J, Akhurst T, et al. Prospective assessment of primary rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy using 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Dis Colon Rectum* 2000;43:18-24.
32. Rappeport E, Loft A, Berthelsen A, et al. Contrast-enhanced FDG-PET/CT vs. SPIO enhanced MRI vs. FDG-PET vs. CT in patients with liver metastases from colorectal cancer: a prospective study with intraoperative confirmation. *Acta Radiol* 2007;48:369-378.
33. Edge S, Byrd D, Compton C, et al. *AJCC cancer staging manual*, 7th edition. New York: Springer; 2009.

34. Taylor F, Swift R, Blomqvist L, et al. A systematic approach to the interpretation of preoperative staging MRI for rectal cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:e1827-e1835.
35. Heald R, Husband E, Ryall R, et al. The mesorectum in rectal cancer surgery the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613-616.
36. Wibe A, Moller B, Norstein J, et al. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer-implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit. *Dis Colon Rectum*. 2003;45:859-866
37. Madoff R, et al. Chemoradiotherapy for rectal cancer. When, why, and how? *N Engl J Med*. 2004;351:1790-1792.
38. Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012;30:e1926-e1933.
39. Patel U, Taylor F, Blomqvist L, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol* 2011;29e:3753-e3760.
40. Dewdney A, Cunningham D, Tabernero J, et al. Multicenter randomized phase II clinical trial comparing neoadjuvant oxaliplatin, capecitabine, and preoperative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision in patients with high-risk rectal cancer (EXPERT-C). *J Clin Oncol* 2012;30:e1620-e1627.
41. Siegel R, Burock S, Wernecke K, et al. Preoperative short-course radiotherapy versus combined radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: a multi-centre prospectively randomised study of the Berlin Cancer Society. *BMC Cancer* 2009;9:50.
42. Nagtegaal I, Quirke P, et al. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008;26:303-312.
43. Proyecto Vikingo. Asociación Española de Cirujanos.
<http://www.aecirujanos.es/es/secciones/coloproctologia/proyecto-vikingo-coloproctologia>
44. Tepper J, O'Connell M, Niedzwiecki D, et al. Neoadjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control final report of Intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002;20:1744-1750.

45. Nissan A, Stojadinovic A, Shia J, et al. Predictors of recurrence in patients with T2 and early T3, N0 adenocarcinoma of the rectum treated by surgery alone. *J Clin Oncol* 2006;24:4078-4084.
46. Colorectal Collaborative Group. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview. *Lancet* 2001;358:1291-1304.
47. Swedish Rectal Cancer Trial, Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B, et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in respectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980-987.
48. Kapiteijn E, Marijnen C, Nagtegaal I, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-646.
49. Quirke P, et al. Local recurrence after rectal cancer resection is strongly related to the plane of surgical dissection and is further reduced by pre-operative short-course radiotherapy. Preliminary results of the Medical Research Council (MRC) CR07 trial. *Proc ASCO* 2006;24:149-150.
50. National Institute for Health and Care Excellence. The diagnosis and management of colorectal cancer: full guideline (November 2011) 2012.
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg131>
51. Gollins S, Sebag-Montefiore, et al. Neoadjuvant treatment strategies for locally advanced rectal cancer. *Clin Oncol* 2016;28:e146-e151.
52. McCarthy K, Pearson K, Fulton R, et al. Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD008368.
53. Ulrich A, Weitz J, Slodczyk M, et al. Neoadjuvant treatment does not influence perioperative outcome in rectal cancer surgery. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2009;75:129-136.
54. Paun B, Cassie S, MacLean A, et al. Postoperative complications following surgery for rectal cancer. *Ann Surg* 2010;251:e807-e818.
55. Wibe A, Rendedal P, Svensson E, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002;89:327-234.
56. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:583-96.

57. Tepper J, O'Connell M, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:157-163.
58. Martling A, Holm T, Rutqvist L, et al. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet* 2000;365:93-96.
59. Balch G, De Meo A, Guillén J, et al. Modern management of rectal cancer: a 2006 update. *World J Gastroenterol* 2006;12:3186-1395.
60. Hodgson D, Zhang W, Zaslavsky A, et al. Relation of hospital volume to colostomy rates and survival for patients with rectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:708-716.
61. Rodríguez-Montes J, Rojo E, Álvarez, J, et al. Complicaciones de la cirugía colorrectal. *Cir Esp.* 2001;69:67-70.
62. Peel A, Taylor E, et al. Proposed definitions for the audit of postoperative infection: a discussion paper. Surgical Site Infection Study Group. *Ann R Coll Surg Engl.* 1991;73:385-388.
63. Horan T, Gaynes R, Martone W, et al. CDC definitions of nosocomial surgical site infections. *Infec Control Hosp Epidemiol.* 1992;13:606-608.
64. Sawyer R, Pruett T, et al. Wound infections. *Surg Clin North Am.* 1994;74:519-536.
65. Ell-Hazzaz G, Kiran R, Lavery I, et al. Wound complications in rectal cancer patients undergoing primary closure of the perineal wound after abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum.* 2009; 52:1962-1966.
66. Kingham T, Pachter H, et al. Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis, and treatment. *J Am Coll Surg.* 2009; 208:269-278.
67. Phitayakorn R, Delaney C, Reynolds H, et al. International Anastomotic Leak Study Group. Standardized algorithms for management of anastomotic leaks and related abdominal and pelvic abscesses after colorectal surgery. *World J Surg* 2008;32:1147-1156.
68. Taflampas P, Christodoulakis M, Tsiftsis D, et al. Anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer: facts, obscurity, and fiction. *Surg Today* 2009;39:183-188.

69. Martínez Serrano M, Parés D, Pera M, et al. Management of lower gastrointestinal bleeding after colorectal resection and stapled anastomosis. *Tech Coloproctol.* 2009;13:49-53.
70. Mattei P, Rombeau J, et al. Review of the pathophysiology and management of postoperative ileus. *World J Surg.* 2006;30:1382-1391.
71. Augestad K, Delaney C, et al. Postoperative ileus: impact of pharmacological treatment, laparoscopic surgery and enhanced recovery pathways. *World J Gastroenterol* 2010;16: 2067-2074.
72. Havenga K, Maas C, DeRuiter M, et al. Avoiding long-term disturbance to bladder and sexual function in pelvic surgery, particularly with rectal cancer. *Semin Surg Oncol* 2000;18:235-243.
73. Eveno C, Lamblin A, Mariette C, et al. Sexual and urinary dysfunction after proctectomy for rectal cancer. *J Visceral Surg.* 2010;147:21-30.
74. Dindo D, Demartines N, Clavien P, et al. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6,336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240:205-213.
75. Katayama H., Kurokawa Y., Nakamura H, et al. Extended Clavien-Dindo classification of surgical complications: Japan Clinical Oncology Group postoperative complications criteria. *Surg Today* 2016;46:668–685.
76. Cerdán J. Recidiva locorregional en el cáncer de recto. Javier Cerdán Miguel. *Cir Esp* 2003;73:63-67
77. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:583-596.
78. Saltz L, Minsky B, et al. Adjuvant therapy of cancers of the colon and rectum. *Surg Clin North Am.* 2002;82:1035-1058.
79. Fan W, Xiao J, An X, et al. Patterns of recurrence in patients achieving pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017 Apr 6. doi: 10.1007/s00432-017-2383-9. [Epub ahead of print].
80. Goldstein N, Sanford W, Coffey M, et al. Lymph node recovery from colorectal resection specimens removed for adenocarcinoma. Trends over time and a recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered. *Am J Clin Pathol* 1996;106:209-216.

81. Le Voyer T, Sigurdson E, Hanlon A, 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.
82. Swanson R, Compton C, Stewart A, et al. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003;10:65-71.
83. Joseph N, Sigurdson E, Hanlon A, et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection. *Ann Surg Oncol* 2003;10:213-218.
84. Bakar A, Bhatti H, Akbar A, et al. Impact of lymph node ratio and number on survival in patients with rectal adenocarcinoma after preoperative chemo radiation. *International Journal of Surgery* 2015;13:65-70.
85. Baxter N, Virnig D, Rhotenberger D, et al. Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: a population-based study. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:433-441
86. Kim Y, Kim N, Min B, et al. The influence of the number of retrieved lymph nodes on staging and survival in patients with stage II and III rectal cancer undergoing tumor-specific mesorectal excision. *Ann Surg* 2009;249:965–972.
87. Xingmao Z, Hongying W, Zhixiang Z, et al. Analysis on the correlation between number of lymph nodes examined and prognosis in patients with stage II colorectal cancer. *Med Oncol* 2013; 30:371.
88. Kim N, Kim Y, Min B, et al. Factors associated with local recurrence after neoadjuvant chemoradiation with total mesorectal excision for rectal cancer. *World J Surg.* 2009;33:1741–1749.
89. Kim T, Chang H, Kim D, et al. Pathologic nodal classification is the most discriminating prognostic factor for disease-free survival in rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy and curative resection. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2010;77:1158–1165.
90. Sarli L, Bader G, Iusco D, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:272–279.
91. Kim W, Han Y, Cho M, et al. Oncologic Impact of Fewer Than 12 Lymph Nodes in Patients Who Underwent Neoadjuvant Chemoradiation Followed by Total Mesorectal Excision for Locally Advanced Rectal Cancer. *Medicine* 2015 94:e1133.

92. Shen S, Haupt B, Ro J, et al. Number of lymph nodes examined and associated clinicopathologic factors in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133:781–786
93. Govindarajan A, Gonen M, Weiser M, et al. Challenging the feasibility and clinical significance of current guidelines on lymph node examination in rectal cancer in the era of neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 2011;29:4568–4573
94. Lee W, Lee S, Baek J, et al. What does absence of lymph node in resected specimen mean after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Radiation Oncol (London, England).* 2013;8:202
95. Habr-Gama A, Perez R, Proscurshim I, et al. Absence of lymph nodes in the resected specimen after radical surgery for distal rectal cancer and neoadjuvant chemoradiation therapy: what does it mean? *Dis Colon Rectum.* 2008;51:277–283.
96. Bosset J, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-1123.
97. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740.
98. Sebag-Montefiore D, Stephens R, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009;373:811-820.
99. Rullier A, Laurent C, Capdepon M, et al. Lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma: number, status, and impact on survival. *Am J Surg Pathol* 2008;32:45–50.
100. Wichmann M, Muller C, Meyer G, et al. Effect of preoperative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer. *Arch Surg* 2002; 137:206–210.
101. Taflampas P, Christodoulakis M, Gourtsoyianni S, et al. The effect of preoperative chemoradiotherapy on lymph node harvest after total mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009; 52:1470–1474.
102. Leibold T, Shia J, Ruo L, et al. Prognostic implications of the distribution of lymph node metastases in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:2106–2111.

103. Beresford M, Glynn-Jones R, Richman P, et al. The reliability of lymph-node staging in rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy. *Clin Oncol* 2005;17:448-455.
104. Baxter N, Morris A, Rothenberger D. et al. Impact of preoperative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:426-431.
105. Priolli D, Cardinalli A, Pereira J, et al. Metastatic lymph node as an independent prognostic variable in colorectal cancer: study of 113 patients. *Tech Coloproctol* 2009;13:113-121.
106. De la Fuente S, Manson R, Ludwig K, et al. Neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer reduces lymph node harvest in proctectomy specimens. *J Gastrointest Surg* 2009;13:269-274
107. Wang H, Safar B, Wexner S, et al. Lymph node harvest after proctectomy for invasive rectal adenocarcinoma following neoadjuvant therapy: does the same standard apply? *Dis Colon Rectum* 2009;52:549-557.
108. Morcos B, Baker B, Al Masri M, et al. Lymph node yield in rectal cancer surgery: effect of preoperative chemoradiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:345-349.
109. Park I, Yu C, Lim S, et al. Ratio of metastatic lymph nodes is more important for rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy. *World J Gastroenterol*. 2015;21:3274-3281.
110. Chang K, Kelly N, Duff G, et al. Neoadjuvant therapy does not affect lymph node ratio in rectal cancer. *The Surgeon* 2015;30:1-4.
111. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, et al. The ratio between metastatic and examined lymph nodes (N ratio) is an independent prognostic factor in gastric cancer regardless of the type of lymphadenectomy: results from an Italian multicentric study in 1853 patients. *Ann Surg* 2007;245:543-552.
112. Mariette C, Piessen G, Briez N, et al. The number of metastatic lymph nodes and the ratio between metastatic and examined lymph nodes are independent prognostic factors in esophageal cancer regardless of neoadjuvant chemoradiation or lymphadenectomy extent. *Ann Surg* 2008;247:365-371.
113. Koo T, Song C, Kim J, et al. Impact of lymph node ratio on oncologic outcomes in yp stage III rectal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiotherapy followed by total mesorectal excision, and postoperative adjuvant chemotherapy. *PLOS One*. 2015 Sep 18;10:e0138728.

114. Rosenberg R, Friederichs J, Schuster T, et al. Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio: a single-center analysis of 3,026 patients over a 25-year time period. *Ann Surg* 2008;248:968-978.
115. Kim Y, Kim J, Yoon S, et al. Lymph node ratio as a prognostic factor in patients with stage III rectal cancer treated with total mesorectal excision followed by chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:796-802.
116. Peschard F, Benoist S, Julié C, et al. The ratio of metastatic to examined lymph nodes is a powerful independent prognostic factor in rectal cancer. *Ann Surg* 2008;248:1067-1073.
117. Klos C, Bordeianou L, Sylla P, et al. The prognostic value of lymph node ratio after neoadjuvant chemoradiation and rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2011;54:171-175.
118. Dekker J, Peeters K, Putter H, et al. Metastatic lymph node ratio in stage III rectal cancer; prognostic significance in addition to the 7th edition of the TNM classification. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36:1180-1186.
119. Peng J, Xu Y, Guan Z, et al. Prognostic significance of the metastatic lymph node ratio in node-positive rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3118-3123.
120. Berger A, Sigurdson E, LeVoyer T, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol* 2005;23:8706-8712.
121. De Ridder M, Vinh-Hung V, Van Nieuwenhove Y, et al. Prognostic value of the lymph node ratio in node positive colon cancer. *Gut* 2006;55:1681.
122. Lee H, Choi H, Park K, et al. Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in node-positive colon carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:1712–1717.
123. Park I, Choi G, Jun S, et al. Nodal stage of stage III colon cancer: the impact of metastatic lymph node ratio. *J Surg Oncol*. 2009;100:240-243.
124. Schumacher P, Dineen S, Barnett C, et al. The metastatic lymph node ratio predicts survival in colon cancer. *Am J Surg*. 2007;194:827-831
125. Wang J, Hassett J, Dayton M, et al. Lymph node ratio: role in the staging of node-positive colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1600–1608.
126. Gunderson L, Jessup J, Sargent D, et al. Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28:256-263.

127. Rullier A, Laurent C, Capdepon M, et al. Lymph nodes after preoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma: number, status, and impact on survival. *Am J Surg Pathol* 2008;32:45-50.
128. Chang G, Rodriguez-Bigas M, Eng C, et al. Lymph node status after neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer is a biologic predictor of outcome. *Cancer* 2009;115:5432—5440.
129. Noura S, Ohue M, Kano S, et al. Impact of metastatic lymph node ratio in node-positive colorectal cancer. *World J Gastrointest Surg* 2010;2:70-77.
130. Madbouly K, Abbas K, Hussein A. Metastatic lymph node ratio in stage III rectal carcinoma is a valuable prognostic factor even with less than 12 lymph nodes retrieved: a prospective study. *Am J Surg*. 2014;207:824-831.
131. Greene F. Current TNM staging of colorectal cancer. *Lancet Oncol*. 2007;8:572–573.
132. McDonald J, Renehan A, O’Dwyer S, et al. Lymph node harvest in colon and rectal cancer: current considerations. *World J Gastrointest Surg*. 2012;4:9–19.
133. Mekenkamp L, van Krieken J, Marijnen C, et al. Lymph node retrieval in rectal cancer is dependent on many factors - the role of the tumor, the patient, the surgeon, the radiotherapist, and the pathologist. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:1547–1553.
134. Sun Z, Zhu GL, Lu C, et al. The impact of N-ratio in minimizing stage migration phenomenon in gastric cancer patients with insufficient number or level of lymph node retrieved: results from a Chinese mono-institutional study in 2159 patients. *Ann Oncol* 2009; 20:897–905.
135. Wu S, Li Q, Zhou J, et al. Using the Lymph Node Ratio to Evaluate the Prognosis of Stage II/III Breast Cancer Patients Who Received Neoadjuvant Chemotherapy and Mastectomy. *Cancer Res Treat* 2015 Oct; 47:757–764.
136. Bhatti I, Peacock O, Awan AK, et al. Lymph node ratio versus number of affected lymph nodes as predictors of survival for resected pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg*. 2010;34:768–775.
137. Kang J, Hur H, Min B, et al. Prognostic impact of the lymph node ratio in rectal cancer patients who underwent preoperative chemoradiation. *J Surg Onc* 2011;104:53-58.

138. Lee S, Kim T, Kim D, et al. Lymph node ratio is an independent prognostic factor in patients with rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy and curative resection. *Eur J Surg Oncol* 2012;38:478-483.
139. Nadoshan J, Omranipour R, Beiki O, et al. Prognostic value of lymph node ratios in node positive rectal cancer treated with preoperative chemoradiation. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:3769-3772.
140. Zeng W, Zhou Z, Wang Z, et al Lymph node ratio is an independent prognostic factor in node positive rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy followed by curative resection. *Asian Pac J cancer Prev* 2014;15:5365-5369.
141. Zhou D, Ye M, Bai Y, et al. Prognostic value of lymph node ratio in survival of patients with locally advance rectal cancer. *Can J Surg* 2015;58:237-244.
142. Leonard D, Remue C, Orabi N, et al. Lymph node ratio and surgical quality are strong prognostic factors of rectal cancer: results from a single referral centre. *Colorectal Dis* 2016;18:175-84.
143. Lykke J, Jess P, Roikjaer O, et al. Danish Colorectal Cancer Group. The prognostic value of lymph node ratio in a national cohort of rectal cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:504-12.
144. Quasar Collaborative G, Gray R, Barnwell J, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomized study. *Lancet* 2007; 370:2020-2029.
145. Milinis K, Thornton M, Montazeri A, et al. Rooney P. Adyuvant chemotherapy for rectal cancer: Is it needed? *World J Clin Oncol* 2015; 6:225-236.
146. Hansen M, Balteskard L, Dorum L, et al. Locally recurrent rectal cancer in Norway. *Br J Surg*;96:1176-1182.
147. Pahlman L, Bohe M, Cedermarck B, et al. The Swedish rectal cancer registry. *Br J Surg* 2007;94:1285-1292.
148. Guillem J, Chessin D, Cohen A, et al. Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg* 2005;241: 829-836.
149. Kusters M, Holman F, Martijn H, et al. Patterns of local recurrence in locally advance rectal cancer after intra-operative radiotherapy containing multimodality treatment. *Radiother Oncol* 2009; 92:221-5.

150. Kusters M, Van del Velde C, Beets-Tan R, et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer: A single center experience. *Ann Surg Oncol* 2009;16:289-296.
151. Kusters M, Marijnen C, Van de Velde, et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36:470-6.
152. Enríquez-Navascués J, Borda N, Lizerazu A, et al. Patterns of local recurrence in rectal cáncer after a multidisciplinary approach. *World J Gastroenterol* 2011;17:1674-1684.
153. Ma C, Hsieh J, Wang W, et al. Multivariate analysis of prognostic determinants for colorectal cancer patients with high preoperative serum CEA levels: prognostic value of postoperative serum levels. *Kaohsiung J Med Sci* 2006;22:604-608.
154. Kim C, Lee S, Kim H, et al. Prognostic effect of pretreatment serum carcinoembryonic antigen level. A useful tool for prediction of distant metastasis in locally advanced rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy and total mesorectal excision. *Medicine* 2015;94:e1291.
155. Sung S, Son S, Kay C, et al. Prognosis can be predicted more accurately using pre- and postchemoradiotherapy carcinoembryonic antigen levels compared to only prechemoradiotherapy carcinoembryonic antigen level in locally advanced rectal cancer patients who received neoadjuvant chemoradiotherapy. *Medicine* 2016;95:e2965.
156. Seung-Gu Y, et al. Association of pretreatment serum carcinoembryonic antigen levels with chemoradiation-induced downsizing. *Mol Clin Oncol.* 2016;4:631–635.
157. Ryu Y, Kim C, Kim H, et al. Clinical significance of serial serum carcinoembryonic antigen values for treating rectal cancer with preoperative chemoradiotherapy. *J Korean Soc Coloproctol* 2012;28:205-212.
158. Tarantino I, Warschkow R, Schmied B, et al. Predictive value of CEA for survival in stage I rectal cancer: a population-based propensity score-matched analysis. *J Gastrointest Surg* 2016;20:1213-1222.
159. Chung M, Nam T, Jeong J, et al. Can serum dynamics of carcinoembryonic antigen level during neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer predict tumor response and recurrence? A multi-institutional retrospective study. *Int J Colorectal Dis* 2016;31:1595-1601.

160. Probst C, Becerra A, Aquina C, et al. Watch and wait? – Elevated pretreatment CEA is associated with decreased pathological complete response in rectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2016;20:43-52.
161. Spindler B, Bergquist J, Thiels C, et al. Incorporation of CEA improves risk stratification in stage II colon cancer. *J Gastrointestinal Surg* 2017;21:pp1-8.
162. Wanebo H, Antoniuk P, Koness R, et al. Pelvic resection of recurrent rectal cancer: technical considerations and outcomes. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1438-1448
163. Wang L, Zhong X, Peng Y, et al. Prognostic value of pretreatment level of carcinoembryonic antigen on tumour downstaging and early occurring metastasis in locally advance rectal cancer following neoadjuvant radiotherapy (30Gy in 10 fractions). *Colorectal Dis* 2014;16:33-39.
164. Park Y, Lee K, Kim N, et al. Prognostic effect of perioperative change of serum carcinoembryonic antigen level: a useful tool for detection of systemic recurrence in rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2006;13:645-650.
165. Miles, W, et al. A method performing abdomino-perineal excision for Lancet. 1908; 172:1812-1813.
166. Balfour D, et al. A Method of Anastomosis between Sigmoid and Rectum. *Ann Surg.* 1910;51:239-241.
167. How P, Shihab O, Tekkis P, et al. A systematic review of cancer related patient outcomes after anterior resection and abdominoperineal excision for rectal cancer in the total mesorectal excision era. *Surg Oncol.* 2011;20:e149-55.
168. Wang X, Li D, Li L, et al. Meta-analysis of oncological outcome after abdominoperineal resection or low anterior resection for lower rectal cancer. *Pathol Oncol Res.* 2015;21:19-27.
169. Reshef A, Lavery I, Kiran RP, et al. Factors associated with oncologic outcomes after abdominoperineal resection compared with restorative resection for low rectal cancer: patient- and tumor-related or technical factors only? *Dis Colon Rectum.* 2012;55:51-58.
170. Chambers W, Khan A, Waters R, et al. Examination of outcome following abdominoperineal resection for adenocarcinoma in Oxford. *Colorectal Dis.* 2010;12:1192-1197.
171. Den-Dulk M, Putter H, Collette L, et al. The abdominoperineal resection itself is associated with an adverse outcome: The European experience based on a pooled

- analysis of five European randomised clinical trials on rectal cancer. *Eur J Cancer*. 2009;45:1175-1183.
172. Pheils M, Chapuis P, Newland R, et al. Local recurrence following curative resection for carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum*. 1983;26:98-102.
 173. Okaro AC, Worthington T, Stebbing JF, Broughton M, Caffarey S, Marks CG. Curative resection for low rectal adenocarcinoma: abdomino-perineal vs anterior resection. *Colorectal Dis*. 2006;8:645-9.
 174. Wibe A, Syse A, Andersen E, et al. Norwegian Rectal Cancer Group. Oncological outcomes after total mesorectal excision for cure for cancer of the lower rectum: anterior vs. abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:48-58.
 175. Ciga-Lozano M, Codina-Cazador A, Ortiz-Hurtado H, et al. Cancer Project Rectum of the Spanish Association of Surgeons. Oncological results according to type of resection for rectal cancer. *Cir Esp*. 2015;93:229-235.
 176. Pakkastie T, Luukkonen P, Järvinen H. Anterior resection controls cancer of the rectum as well as abdominoperineal excision. *Eur J Surg*. 1995;161:833-839.
 177. Silberfein E, Kattepogu K, Hu C, et al. Long-term survival and recurrence outcomes following surgery for distal rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:2863-2869.
 178. Holm T, Ljung A, Häggmark T, et al. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg*. 2007;94:232-238.
 179. Ortiz H, Codina A, y col. Resultados del proyecto docente y auditado del cáncer de recto de la Asociación Española de Cirujanos. Seis años desde su inicio. *Cir Esp*. 2013;91:496–503.
 180. Ortiz H, Wibe A, Ciga MA, et al. Spanish Rectal Cancer Project. Multicenter study of outcome in relation to the type of resection in rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2014;57:811-822.
 181. Westberg K, Palmer G, Johansson H, et al. Time to local recurrence as a prognostic factor in patients with rectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41:659-666.
 182. Stelzner S, Hellmich G, Schubert C, et al. Short-term outcome of extra-levator abdominoperineal excision for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:919-925.

183. Cai Y, Li Z, Gu X, et al. Prognostic factors associated with locally recurrent rectal cancer following primary surgery (Review). *Oncol Lett.* 2014;7:10-16.
184. Nikberg M, Kindler C, Chabok A, et al. Circumferential resection margin as a prognostic marker in the modern multidisciplinary management of rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2015;58:275-282.
185. Matthiessen P, Hallböök O, Andersson M, et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis.* 2004;6:462–469.
186. Kang C, Halabi W, Chaudhry O, et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *JAMA Surg.* 2013;148:65-71.
187. Noh G, An Y, Cheong C, et al. Impact of anastomotic leakage on long-term oncologic outcome and its related factors in rectal cancer. *Medicine* 2016;95:e4367.
188. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, et al. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak. *Ann Surg.* 2011;253:890-899.
189. Jörgren F, Johansson R, Damber L, et al. Anastomotic leakage after surgery for rectal cancer: a risk factor for local recurrence, distant metastasis and reduced cancer-specific survival. *Colorectal Dis* 2011;13:272-283.
190. Park J, Huh J, Park Y, et al. Risk factors of anastomotic leakage and long-term survival after colorectal surgery. *Medicine* 2016;95:e2890.
191. Chan C, Bokey E, Chapuis P, et al. Local recurrence after curative resection for rectal cancer is associated with anterior position of the tumor. *Br J Surg* 2006;93:105-112.
192. Balta A, Özdemir Y, Sücüllü I, et al. Can horizontal diameter of colorectal tumor help predict prognosis? *Ulusal Cer Derg* 2014;30:115-119.
193. Greene F, Sobin L, et al. A worldwide approach to the TNM staging system: collaborative efforts of the AJCC and UICC. *J Surg Oncol* 2009;99:269-272.
194. Poritz LS, Sehgal R, Hartnett K, et al. Tumour volume and percent positive lymph nodes as a predictor of 5-year survival in colorectal cancer. *Surgery* 2011; 150:649-655.
195. Zlobec I, Minoo P, Karamitopoulou E, et al. Role of tumor size in the pre-operative management of rectal cancer patients. *BMC Gastroenterol.* 2010;10:61.

196. Kornprat P, Pollheimer M, Lindtner R, et al. Value of tumor size as a prognostic variable in colorectal cancer. A critical reappraisal. *Am J Clin Oncol*. 2011;34:43-49.
197. Bosch S, Nagtegaal I, et al. The importance of the pathologist's role in assessment of the quality of the mesorectum. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2012;8:90-98.
198. Herzog T, Chromik A, Weyhe D, et al. TME quality in rectal cancer surgery. *Eur J Med Res* 2010;15:292-296.
199. Lin H, Lin J, Lin C, et al. Circumferential margin plays an independent impact on the outcome of rectal cancer patients receiving curative total mesorectal excision. *Am J Surg*. 2013 206:771-777.
200. Kelly S, Mills S, Bradburn D, et al. Effect of the circumferential resection margin on survival following rectal cancer surgery. *Br J Surg* 2011;98:573-581.
201. La Torre M, Mazzuca F, Ferri M, et al. The importance of lymph node retrieval and lymph node ratio preoperative chemoradiation of rectal cancer. *Colorectal Dis* 2013;15:e382-e388.
202. De Campos-Lobato LF, Stocchi L, de Sousa JB, et al. Less than 12 nodes in the surgical specimen after total mesorectal excision following neoadjuvant chemoradiation: it means more than you think! *Ann Surg Oncol* 2013;20:3398–3406.
203. Lykke J, Roikjaer O, Jess P, et al. Tumour stage and preoperative chemoradiotherapy influence the lymph node yield in stages I-III rectal Cancer results from a prospective nationwide cohort study. *Colorectal Dis* 2014;16:O144–149.
204. Miller E, Robb B, Cummings O, et al. The effects of preoperative chemoradiotherapy on lymph node sampling in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2012;55:1002-1007.

