

TRABAJOS CIENTÍFICOS

Análisis uni y multivariado de los factores pronósticos en cáncer de colon

Uni and multivariate analysis of pronostic factors in colon cancer

Drs. ÁLVARO ZÚÑIGA A, FRANCISCO LÓPEZ-K, CAMILO BOZA, ÁLVARO ZÚÑIGA D, ALEJANDRO RAHMER, INTS. CRISTÓBAL OYARZÚN, GABRIELA GUZMÁN Y EMILIO FLORES

Departamento de Cirugía Digestiva, División de Cirugía, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

RESUMEN

El objetivo de esta comunicación es evaluar la importancia de distintas variables clínicas e histopatológicas involucradas en el pronóstico de pacientes con CC. Este estudio retrospectivo incluye 308 pacientes operados con intención curativa en el período Enero 1975 a Diciembre 1996. La información fue obtenida de la base de datos computarizada y la sobrevida certificada a través de registros clínicos, entrevista telefónica y certificados de defunción. Se realizó un análisis uni y multivariado (regresión logística-Cox) para predictores de recidiva tumoral. La sobrevida fue estimada a través del método de Kaplan-Meier. La edad promedio fue de 63 (23-94) años, un 48% (149) fueron de sexo masculino. La distribución de las lesiones en el colon derecho, colon transverso, colon izquierdo y sigmoides, fue de 37% (114), 8% (23), 15% (46) y 40% (124) respectivamente. Según la clasificación TNM, un 10%, 58%, 27% y 5% correspondieron a etapas I, II, III y IV respectivamente. El tiempo de seguimiento medio fue de 108 meses. La sobrevida libre de enfermedad a 5 años fue de un 73%. En el análisis univariado no se encontró significancia estadística para la edad, localización tumoral y grado de diferenciación tumoral. La invasión de la pared más allá de la muscular propia y el compromiso ganglionar, fueron los únicos factores independientes para recidiva de la enfermedad en el análisis multivariado (OR=2.9, OR=2.4 respectivamente). En conclusión, el compromiso ganglionar y la invasión de la pared son variables que predicen la recidiva de la enfermedad, por lo que se deben considerar para el uso de la terapia adyuvante

PALABRAS CLAVES: *Cáncer de colon, sobrevida, análisis multivariado*

SUMMARY

The aim of this communication is to evaluate the clinical and pathological recurrence factors in 308 colon cancer patients treated by curative resection between January 1975 and December 1996. The Kaplan-Meier and Cox proportional hazards analysis were used to predict survival and recurrence. The study population comprised 149 men and 159 women, mean age 63 (range 23 to 94 years). The tumor was localized in the right, transverse, left and sigmoid colon in 37%, 8%, 15% and 40% respectively. Median follow up was 108 month. Five-year disease-free survival was 73%. Multivariate analysis (Cox proportional

hazards) revealed that invasion beyond muscularis propria and nodal disease, are independent predictor of recurrence (OR=2.9, OR=2.4 respectively). In conclusion, nodal disease and tumor invasion are risk factor of recurrence, therefore they should be included for adjuvant chemotherapy protocols.

KEY WORDS: **Colon cancer, survival, Multivariate analysis**

INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon (CC) es una de las principales causas de muerte por cáncer en la mayor parte de los países occidentales. En Chile no estamos ajenos a esta realidad y en los últimos años hemos observado un aumento significativo en el número de pacientes con esta enfermedad^{1,2}. El pronóstico no ha variado en forma significativa ya que la mayor parte de los pacientes se diagnostican en etapas avanzadas^{3,4}. Desde el punto de vista de las terapias adyuvantes, la quimioterapia cobró mucha importancia en los últimos 10 años del siglo pasado. Aún cuando el 5-Fluoracilo había sido investigado como terapia adyuvante en el cáncer de colon, no se había logrado un efecto evidente hasta que se decidió observar su efecto según la etapa tumoral. En el trabajo clásico de Moertel⁵, se logró una disminución del 33% de la mortalidad por cáncer en los pacientes con tumores en etapa III. Sin embargo, aún persiste la controversia respecto al papel de la quimioterapia en los pacientes con tumores en etapa II. De este modo se necesita complementar el sistema TNM clásico con otras variables pronósticas (clínico-histológicas) que permitan tomar decisiones más fundamentadas respecto al uso de quimioterapia. El objetivo de este estudio es evaluar la importancia de distintas variables clínicas e histopatológicas involucradas en el pronóstico de pacientes con CC.

MATERIAL Y METODO

La información fue obtenida de la base de datos de pacientes operados por CC que incluye a todos los pacientes intervenidos en nuestra institución desde Enero de 1975 en adelante. Con el objeto de lograr un seguimiento mínimo de cinco años, se decidió efectuar un corte en Diciembre de 1996. En este período fueron operados por cáncer de colon 442 pacientes en el Hospital Clínico de la Universidad de Católica. De éstos, 117 fueron excluidos por ser sometidos a una cirugía paliativa (persistencia de enfermedad tumoral macroscópica después de la intervención), 3 por presentar mortalidad operatoria (considerada como intrahospitalaria y/o hasta treinta días después de la cirugía) y catorce en quienes no se logró seguimiento des-

pués del alta. En los 308 pacientes que constituyen el grupo de estudio, los datos de edad, sexo, localización de la lesión, tipo histológico, profundidad, compromiso ganglionar, estadio según TNM y tratamiento adyuvante fueron obtenidos desde los registros clínicos.

Para el análisis estadístico la edad se consideró como una variable categórica en tres grupos: menores de 40 años, entre 40 y 70 años y mayores de 70 años. En cuanto a la localización del tumor, se analizó como de ubicación derecha o izquierda, dependiendo si el tumor se encontraba proximal o distal al ángulo esplénico. El grado de diferenciación histológica fue definido en tres grupos: bien, moderadamente y pobremente diferenciado. Según la clasificación TNM, los tumores se compararon de acuerdo al compromiso de la muscular propia (T1-T2 versus T3-T4), y según la presencia de compromiso ganglionar. El seguimiento se realizó a través de registros clínicos, entrevista telefónica y certificados de defunción, finalizándolo en el momento del diagnóstico de la recurrencia de la enfermedad o a la fecha de muerte por CC. En los casos que se presentaron como dudosos con respecto al motivo de muerte y/o recurrencia, se consideraron como muertos por cáncer con término de su seguimiento en la fecha de recurrencia o de último control.

Para la determinación de variables pronósticas se realizó un análisis uni y multivariado con el modelo de regresión logística de Cox siendo el punto de comparación la supervivencia libre de enfermedad. Para la estimación de las curvas de supervivencia se aplicó el método de Kaplan-Meier y éstas a su vez fueron comparadas a través del test de log-rank. Se consideró como estadísticamente significativo a un valor p menor o igual a 0.05.

RESULTADOS

La edad promedio fue de 63 años (intervalo 23-94), ubicándose el 6% en el grupo menor de cuarenta años, el 75% entre 40 y 70 años y un 16% en el grupo mayor de setenta años. El sexo femenino se observó en el 52% (159). La distribución de las lesiones en el colon derecho, colon transversal, colon izquierdo y sigmoides, fue de 37% (114), 8% (23), 15% (46) y 40% (124) respectivamente. Considerando el ángulo esplénico como punto de repa-

ro, el tumor se ubicó en el 45% (138) en el "colon derecho". La diferenciación histológica fue determinada en el 87% (267), observándose un tumor bien diferenciado en el 29% (78), moderadamente diferenciado en 64% (147) y pobremente diferenciado en el 7% (42). Se determinó la profundidad de la lesión (T) en el 99% (306), comprometiendo más allá de la muscular propia (T3-T4) en un 87% (267). En cuanto al compromiso ganglionar se evidenciaron metástasis linfáticas en un 28% (87) de los tumores. Según la clasificación TNM un 10% (30) de los pacientes presentaban un tumor en etapa I, 59% (181) en etapa II, 27% (83) en etapa III y 4% (14) en etapa IV. Se ingresaron a un protocolo de quimioterapia adyuvante 58 pacientes (19%) de la serie total. (Tabla 1).

La mortalidad por cáncer y recurrencia de la enfermedad se observó en el 37% (115). Se logro obtener el sitio de la recurrencia en 56 pacientes, observándose un 8% y 10% de recurrencia local y

Tabla 1
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS EN PACIENTES CON CÁNCER DE COLON

Variable	Categorías	Grupo de estudio n=308
Edad	Media Intervalo	63 23-94
Sexo	Femenino	159 (52%)
Localización lesión	Colon derecho Colon transverso Colon izquierdo Sigmoides	114 (37%) 23 (8%) 46 (15%) 124 (40%)
Diferenciación histológica	Bien dif Moderadamente dif pobremente dif No determinada	78 (25%) 147 (48%) 42 (14%) 41 (13%)
Invasión tumoral	T1 T2 T3 T4 No determinada	11 (3%) 29 (9%) 245 (80%) 21 (7%) 2 (< 1%)
Compromiso ganglionar	N(0) N (+)	221 (72%) 86 (28%)
Estadio	I II III IV*	30 (10%) 181 (59%) 83 (27%) 14 (4%)
Tratamiento coadyuvante	Sí No	58 (19%) 250 (81%)

*Pacientes sometidos a resección hepática por presentar metástasis sincrónicas.

a distancia respectivamente del total de pacientes. (Tabla 2 y 3) El seguimiento medio fue de 108 meses (intervalo 1-299). La sobrevida libre de enfermedad a los cinco años fue de un 73%, al estratificarla según estadios se observó para el estadio I, II y III una sobrevida a los cinco años de 84%, 78% y 59% respectivamente. Al comparar las curvas de sobrevida a través del test de log rank se encontraron diferencias significativas entre el estadio I versus III (p=0.008) y entre el estadio II versus III (p=0.001) (Figura 1). No se observaron diferencias para el estadio I versus II (Figura 1 p=0,3).

Tabla 2
RECURRENCIA

Variable	Categorías	Recidiva(+) n(%)
Sexo	Masculino Femenino	64/149 (43%) 51/159 (32%)
Grupos edad	< 40 40-70 > 70	4/17 (23%) 85/232 (36%) 23/50 (46%)
Localización lesión	Izquierdo Derecho	70/170 (41%) 45/138 (33%)
Diferenciación histológica	Bien dif Moderadamente dif Pobremente dif	24/78 (30%) 56/147 (38%) 18/42 (43%)
Invasión tumoral	T1 + T2 T3 + T4	8/39 (20%) 106/267 (40%)
Compromiso ganglionar	N(0) N (+)	69/219 (32%) 46/87 (53%)
Estadio	I II III IV	7/30 (23%) 56/181 (31%) 42/83 (51%) 10/14 (71%)
Tratamiento coadyuvante	Si No	27/58 (47%) 88/250 (35%)

Tabla 3
UBICACIONES DE LAS RECURRENCIAS

Ubicación	n	(%)
Distancia	31	(10)
Loco regional y distancia	25	(8)
No precisado	59	(19)

Distancia: Hepática, pulmonal, osea y cerebral.
Loco regional. Lecho tumoral sin evidencias de carcinomatosis peritoneal, vesical y pared abdominal.

*Pacientes que en su mayoría presentan etapas tumorales avanzadas.

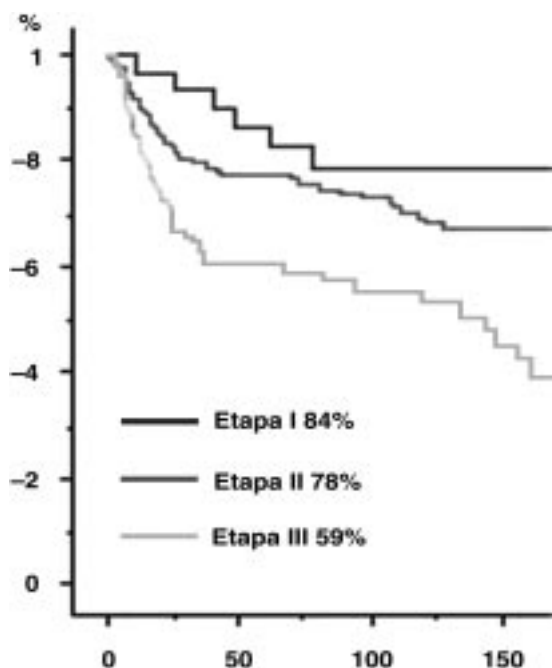


Figura 1. Sobrevida libre de enfermedad según etapa.

La invasión tumoral más allá de la muscular propia (T3 y T4) y el compromiso ganglionar fueron las únicas variables significativas en el estudio univariado (Tabla 4) ($p=0.02$, $p<0.001$ respectivamente). En el análisis multivariado se determinaron

Tabla 4
ANÁLISIS UNIVARIADO DE FACTORES PRONÓSTICOS PARA RECURRENCIA EN CÁNCER DE COLON

Variable	Categorías	Odds ratio	valor p
Sexo	Masculino v/s Femenino	1.37	0.092
Grupos edad	< 40 v/s 40-70	1.6	0.34
	< 40 v/s > 70	2.4	0.1
Localización lesión	Izquierdo v/s Derecho	1.3	0.17
Diferenciación histológica	Bien v/s Moderadamente dif	1.29	0.3
	Bien v/s Pobremente dif	1.70	0.09
Invasión tumoral	T1 + T2 v/s T3 + T4	2.13	0.02*
Compromiso ganglionar	N(0) v/s N (+)	2.01	<0.001*
Tratamiento adyuvante	Sí v/s No	1.4	0.29

como factores independientes para la recurrencia de la enfermedad a el compromiso ganglionar (OR=2.01) y el compromiso más allá de la muscular propia (OR=2.13 Tabla 5). No se encontró un valor pronóstico al sexo, grupo de edad, localización del tumor, diferenciación histológica y el tratamiento adyuvante.

Tabla 5
ANÁLISIS MULTIVARIADO DE FACTORES PRONÓSTICOS PARA RECURRENCIA EN CÁNCER DE COLON

Variable	Categorías	Odds ratio	valor p
Invasión tumoral	T1+T2 v/s T3+T4	2.13	0.04*
Compromiso ganglionar	N (0) v/s N (+)	2.01	<0.0001*

DISCUSIÓN

A pesar de los progresos en el pronóstico del cáncer de colon, en la mayoría de los países occidentales la mortalidad por cáncer continúa siendo un problema⁶. Para analizar las cifras de supervivencia en el CC, no es fácil obtener datos, ya que en la literatura este problema se analiza como cáncer colorrectal. El tratamiento quirúrgico del cáncer de recto se acompaña de una tasa de recurrencia local más alta que en cáncer de colon^{7, 8}. Por otra parte, desde el punto de vista anatómico, en el cáncer del tercio inferior del recto es más frecuente la diseminación hematológica hacia el pulmón y ganglionar a la región inguinal y por otra parte con respecto al uso de terapias complementarias, un porcentaje significativo de los pacientes con cáncer de recto son sometidos a radioterapia⁹. Tomando todos estos factores en consideración, queda claro que ambos tumores no debieran ser evaluados en conjunto. Esta realidad también se observa a nivel nacional en donde, hemos encontrado sólo una publicación que nos permite obtener datos aislados de supervivencia en CC⁴. En este trabajo las cifras de supervivencia global alcanzan un 83%. En estudios realizados en el extranjero la supervivencia por CC oscila entre un 59 y 84%^{6, 10-12}, con una ligera tendencia a un incremento durante la última década. Estas cifras son similares a las obtenidas por este estudio, donde la supervivencia libre de enfermedad fue de un 73%. Al analizar la supervivencia por etapas de series extranjeras según la clasificación de TNM y de Dukes se observa un 91-99% para la etapa I o A (sin compromiso más allá de la muscu-

lar propia), 77-87% para la etapa II o B (con compromiso más allá de la muscular propia) y 53-73% para la etapa III o C (presencia de metástasis ganglionares)^{13, 14}. Esta serie fue etapificada según la clasificación TNM, siendo comparables las etapas I, II y III con las etapas A, B, C respectivamente y observándose una similitud en las cifras con la experiencia de esta serie.

Dentro de los factores que se encuentran relacionados con la recurrencia de la enfermedad el análisis uni y multivariado demostró que el compromiso ganglionar y la invasión más allá de la muscular propia son factores independientes asociados a un mayor riesgo de recurrencia. El compromiso ganglionar como factor asociado a la recurrencia de la enfermedad se encuentra avalado por varias publicaciones¹⁵⁻¹⁸, siendo uno de los factores que se consideran para indicación del tratamiento adyuvante permitiendo mejorar las cifras de sobrevida en pacientes con metástasis ganglionares. Sin embargo, en esta serie retrospectiva el tratamiento adyuvante no demostró beneficio alguno. Esta situación se explica por la pequeña cantidad de pacientes (31) que recibieron un tratamiento adyuvante protocolizado, ya que éste último comenzó en 1990 y esta serie retrospectiva incluye pacientes desde 1975. Con respecto a la invasión más allá de la muscular propia sin compromiso ganglionar (T3-T4, N0), los estudios no han logrado demostrar un beneficio de la terapia adyuvante, sin embargo comunicaciones actuales han descrito subgrupos que tendrían una mayor frecuencia de recurrencia. Este subgrupo estaría compuesto por tumores T3-T4,N0 en hombres, con obstrucción intestinal, T4 y/o con menos de 14 linfonodos sanos¹⁹, en donde la quimioterapia podría tener algún impacto. En nuestro protocolo, los tumores localmente avanzados (T4), perforados, obstructivos, en menores de 40 años, mucinosos, pobremente diferenciados, con invasión linfática, perineural o vascular son considerados como una condición desfavorable por lo que ingresan al protocolo de quimioterapia adyuvante con 5-Fu y leucovorina.

El seguimiento de la serie logro determinar el sitio de la recurrencia de la enfermedad en solo 56 pacientes debido a la falta especificación de los certificados de defunción y pérdida de control con el centro donde se realizó la cirugía. De manera que las cifras de localización de la recurrencia para esta serie se encuentran sesgadas por las limitantes que implican un seguimiento en un estudio retrospectivo. Sin embargo estas consideraciones no afectan el análisis estadístico que determina factores pronósticos para recidiva de la enfermedad.

En resumen, este estudio confirma que el compromiso ganglionar es un factor pronóstico en la recurrencia del CC. Sin embargo, la invasión de la pared más allá de la muscular propia es un factor independiente para la recurrencia de la enfermedad, por lo que se requieren de la realización de protocolos que evalúen el impacto de la terapia adyuvante en este subgrupo.

REFERENCIAS

1. Statistics CC, Toronto: National Cancer Institute of Canada, 1999.
2. Landis SH, Murray T, Bolden S, y Wingo PA. Cancer statistics 1999. *CA Cancer J Clin.* 1999; 49: 8-31.
3. Boza C, Zuñiga D, A Rahmer A, López F. Cáncer de Colon: Resultados del tratamiento quirúrgico. *Rev Chil Cir* 2000; 52: 629-34.
4. Bannura G, Cumsille G, Contreras J, Melo C, Barrera A, Reinero M, y cols. Factores pronósticos en el cáncer colorrectal. Análisis multivariado de 224 pacientes. *Rev Med Chil* 2001; 129: 37-246.
5. Moertel C.G., Fleming T.R., Macdonald J.S., Haller D.G., Laurie J.A., Goodman P.J., et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990; 322: 352-58.
6. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, Murphy GP *et al.* American Joint Committee on Cancer. *Cancer Staging Manual.* 5th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
7. Jagoditsch M, Lisborg PH, Jatzko GR, Wette V, Kropfisch G, Denk H, *et al.* Long-term prognosis for colon cancer related to consistent radical surgery: multivariate analysis of clinical, surgical, and pathologic variables. *World J Surg* 2000; 24: 1264-70.
8. Galandiuk S, Wieand HS, Moertel CG, Cha SS, Fitzgibbons RJ Jr, Pemberton JH, *et al.* Patterns of recurrence after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 174: 27-32.
9. Obrand DI, Gordon PH. Incidence and patterns of recurrence following curative resection for colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 15-24.
10. Zaheer S, Pemberton JH, Farouk R, Dozois RR, Wolff BG, Ilstrup D. Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1998; 227: 800-11.
11. Umpleby HC, Bristol JB, Rainey JB, Williamson RC. Survival of 727 patients with single carcinomas of the large bowel. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 803-10.
12. Hermanek P Jr, Wiebelt H, Riedl S, Staimmer D, Hermanek P. Long-term results of surgical therapy of colon cancer. Results of the Colorectal Cancer Study Group. *Chirurg* 1994; 65: 287-97.
13. Enker W.E., Laffer U.T., Block G.E. Enhanced survival of patients with colon and rectal cancer is based upon wide anatomic resection. *Ann Surg* 1979; 190: 350-60.

14. Read TE, Mutch MG, Chang BW, McNevin MS, Fleshman JW, Birnbaum EH *et al.* Locoregional recurrence and survival after curative resection of adenocarcinoma of the colon. *J Am Coll Surg* 2002; 195: 33-40.
15. Moreaux J, Catala M. Carcinoma of the colon: long-term survival and prognosis after surgical treatment in a series of 798 patients. *World J Surg* 1987; 11: 804-09.
16. O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, Fitzgibbons RJ, Jr, Erlichman C, Shepherd L, *et al.* Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 295-300.
17. Laurie JA, Moertel CG, Flemin TR, Wieand HS, Leigh JE, Rubin J, *et al.* Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. The North Central Cancer Treatment Group and the Mayo Clinic. *J Clin Oncol* 1989; 710: 1447-56.
18. Lopez-KF, Zúñiga A, Rahmer A, Duarte I, Núñez M, Añazco G y cols. Valor pronóstico de tres clasificaciones utilizadas en cáncer colorrectal con compromiso ganglionar. *Rev. Chil Cir* 1996; 48: 262-68.
19. Gjuranovic M, Santa Cruz G, Lopez-K F, Rahmer A, Solovera M, Zúñiga A. Cáncer colorrectal obstructivo: resultados del tratamiento quirúrgico y sobrevida alejada. *Rev Chil Cir* 1997; 49: 396-401.
20. Burdy G, Panis Y, Alves A, Nemeth J, Lavergne-Slove A, Valleur P. Identifying patients with T3-T4 node-negative colon cancer at high risk of recurrence. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1682-88.