

DEPARTAMENT CIRURGIA

VALORACIÓN PROBABILÍSTICA DE UN ESTADIO  
GANGLIONAR NEGATIVO TRAS CIRUGÍA DE  
RESECCIÓN EN EL CÁNCER DE COLON.  
REPERCUSIONES ANTE UNA ALTA PROBABILIDAD DE  
ERROR

DAVID MARTÍNEZ RAMOS

UNIVERSITAT DE VALENCIA  
Servei de Publicacions  
2008

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 24 d'octubre de 2008 davant un tribunal format per:

- D. Adolfo Benages Martínez
- D. Javier Lacueva Gómez
- D. Javier Deus Fombellida
- D. Antonio Miguel Pico Alfonso
- D. José Pedro Esclapez Valero

Va ser dirigida per:

D. Javier Escrig Sos

D. Juan Ruiz Del Catillo

D. José Luis Salvador Sanchis

©Copyright: Servei de Publicacions  
David Martínez Ramos

---

Depòsit legal:

I.S.B.N.:978-84-370-7333-0

Edita: Universitat de València  
Servei de Publicacions  
C/ Artes Gráficas, 13 bajo  
46010 València  
Spain  
Telèfon: 963864115

**UNIVERSITAT DE VALÈNCIA**

**FACULTAT DE MEDICINA**

**Departament de Cirurgia**



**VALORACIÓN PROBABILÍSTICA DE UN ESTADIO  
GANGLIONAR NEGATIVO TRAS CIRUGÍA DE RESECCIÓN  
EN EL CÁNCER DE COLON. REPERCUSIONES ANTE UNA  
ALTA PROBABILIDAD DE ERROR**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

**David Martínez Ramos**

**Bajo la dirección de los Doctores:**

**Javier Escrig Sos  
Juan Ruiz del Castillo  
José Luis Salvador Sanchis**

**Valencia, 2008**

**UNIVERSITAT DE VALÈNCIA**

**FACULTAT DE MEDICINA**

**Departament de Cirurgia**



**VALORACIÓN PROBABILÍSTICA DE UN ESTADIO  
GANGLIONAR NEGATIVO TRAS CIRUGÍA DE RESECCIÓN  
EN EL CÁNCER DE COLON. REPERCUSIONES ANTE UNA  
ALTA PROBABILIDAD DE ERROR**

**TESIS DOCTORAL**

**DAVID MARTÍNEZ RAMOS**

Valencia, 2008

**UNIVERSITAT DE VALÈNCIA**

**FACULTAT DE MEDICINA**

**Departament de Cirurgia**



**VALORACIÓN PROBABILÍSTICA DE UN ESTADIO  
GANGLIONAR NEGATIVO TRAS CIRUGÍA DE RESECCIÓN  
EN EL CÁNCER DE COLON. REPERCUSIONES ANTE UNA  
ALTA PROBABILIDAD DE ERROR**

**DIRECTORES**

Dr. Javier Escrig Sos

Dr. Juan Ruiz del Castillo

Dr. José Luis Salvador Sanchis

Tesis Doctoral

David Martínez Ramos

Valencia, 2008

*A toda mi familia,  
por su apoyo durante tantos años.*

*Las matemáticas poseen no sólo la verdad, sino cierta belleza suprema.  
Una belleza fría y austera, como la de una escultura.*

Bertrand Russell

Lógico, filósofo y matemático (1872-1970)

## **-AGRADECIMIENTOS-**

Quiero dar las gracias al **Dr. Javier Escrig Sos**, miembro del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital General de Castellón, ideólogo e impulsor inicial de este trabajo, motor constante y corrector infatigable. Sin su ayuda, este proyecto no hubiera podido ver la luz.

Al **Dr. Juan Ruiz del Castillo**, Jefe del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia, por haber aceptado la dirección de esta tesis desde el primer momento y por haber contribuido, de manera decisiva, con sus consejos y correcciones.

Al **Dr. José Luis Salvador Sanchis**, Jefe del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital General de Castellón, por haber aceptado la dirección de esta tesis y por su apoyo constante al desarrollo científico de todos nosotros.

Al **Dr. Juan Gibert Gerez**, miembro del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital General de Castellón, por su exhaustiva corrección y por sus desinteresados consejos.

Al **Prof. Jesús Martínez Mira**, mi padre, por haber colaborado en la revisión lingüística, así como por su confianza e ilusión desde siempre.

A **Elena Agost Canós**, mi esposa, por haber sabido soportar interminables horas de trabajo, así como por sus consejos, su paciencia y por haberme apoyado, en todo momento, para realizar este trabajo.

A **Javier Martínez Agost** y a **Cristina Martínez Agost**, mis hijos, por haber iluminado, al nacer, los inevitables rincones del duro trabajo.

A **M<sup>a</sup> Carmen Ramos Barquero**, mi madre y a **Óscar Martínez Ramos**, mi hermano, por estar siempre a mi lado cuando más falta hacía.

A todos los miembros del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital General de Castellón, presente y pasado, por la labor que desempeñan, día tras día, por el bien de la comunidad. Me gustaría agradecer, asimismo, su ayuda, sus consejos, su paciencia y cada uno de los minutos que han dedicado, siempre de forma desinteresada, a la elaboración de este estudio.

A todos los miembros del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de Castellón, por su trabajo constante y por sus completos informes desde hace tanto tiempo.

A los pacientes intervenidos de cáncer de colon en el Hospital General de Castellón y cuyas historias clínicas sirvieron para la confección de este proyecto. Mi respeto y admiración por cada instante en el que habéis demostrado vuestra enorme fortaleza.

A todos ellos, solamente puedo tener palabras de agradecimiento. Agradecimiento eterno.

# ÍNDICES

# -ÍNDICE GENERAL-

	<u>Página</u>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>1. <u>RECUERDO ANATÓMICO DEL COLON</u></b>	<b>3</b>
1.1. Embriología	3
1.2. Estructura general y morfología	5
1.3. Segmentos del intestino grueso	5
1.4. Vascularización y drenaje linfático	6
1.4.1. Vasos del colon derecho	6
1.4.2. Vasos del colon izquierdo	7
1.4.3. Distribución de las arcadas cólicas. Arcada paracólica	8
1.5. Histología	9
1.5.1. La mucosa	10
1.5.2. La submucosa	10
1.5.3. La muscular o muscular propia	11
1.5.4. La serosa	11
<b>2. <u>EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE COLON</u></b>	<b>13</b>
2.1. El cáncer de colon en Europa	13
2.2. El cáncer de colon en España	15
2.3. El cáncer de colon en la Comunidad Valenciana	18

3. <u>ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE COLON</u>	21
3.1. Importancia de la estadificación. Recuerdo histórico en el cáncer de colon	21
3.2. La clasificación TNM	24
3.2.1. Consideraciones generales	24
3.2.2. Reglas de la clasificación TNM	25
3.2.2.1. Generalidades	25
3.2.2.2. La categoría T	25
3.2.2.3. La categoría N	27
3.2.2.4. La categoría M	29
3.2.3. Clasificación TNM por estadios y su equivalencia con otras clasificaciones	31
3.2.4. Otras variables en la clasificación TNM	31
3.2.4.1. Afectación linfática y venosa por el tumor: los sistemas L y V	31
3.2.4.2. Estadificación de carcinomas residuales	32
3.2.4.2.1. Tumor residual tras terapia neoadyuvante	32
3.2.4.2.1. Tumor residual tras resección terapéutica	33
3.2.4.3. Estadificación de carcinomas múltiples	33
 4. <u>IMPORTANCIA DEL ESTUDIO GANGLIONAR EN EL CÁNCER DE COLON</u>	 35
4.1. Repercusión de un estadio ganglionar en el cáncer de colon	35
4.2. Importancia del número de ganglios analizados tras la cirugía del cáncer de colon	36
4.3. Razones por las que el número total de ganglios analizados puede modificar el pronóstico en el cáncer de colon	40
4.3.1. Teoría de la migración de estadio	41
4.3.2. Teoría de la adecuación técnica e institucional	43
4.3.3. Teoría de la relación huésped-tumor	43
4.4. Factores que modifican el número de ganglios linfáticos	

obtenidos	44
4.4.1. La anatomía y las condiciones biológicas del paciente	45
4.4.2. La técnica quirúrgica	47
4.4.3. El estudio anatomopatológico	48
4.4.3.1. Aclaramiento químico de la grasa	49
4.4.3.2. Examen de la totalidad del tejido mesentérico residual	50
4.4.3.3. Mapeo linfático ex vivo	51
4.4.3.4. Sección múltiple del espécimen quirúrgico	51
4.5. Número mínimo de ganglios que es necesario analizar en los pacientes con cáncer de colon	52
4.5.1. Estudios unicéntricos	53
4.5.2. Estudios multicéntricos y poblacionales	59
4.5.3. Documentos de consenso	63
5. CONCEPTOS BÁSICOS DE PROBABILIDAD, <u>PROBABILIDAD CONDICIONAL Y EL TEOREMA DE BAYES</u>	67
5.1. Propiedades de la probabilidad	67
5.2. Leyes de la probabilidad	68
5.3. Probabilidad condicional	69
5.4. Teorema de Bayes	70
5.5. Probabilidad posterior	72
5.5.1. Cálculo de los valores predictivos mediante tablas de 2 x 2	73
5.5.2. Cálculo de los valores predictivos mediante el teorema de Bayes	73
5.5.3. Cálculo de los valores predictivos mediante la razón de verosimilitud	75
5.5.4. Cálculo de los valores predictivos mediante regresión logística	77
5.6. Probabilidad previa, sensibilidad, especificidad y probabilidad posterior	78

6. APLICACIÓN DEL TEOREMA DE BAYES PARA EL CÁLCULO DE PROBABILIDADES ANTE UN ESTADIO GANGLIONAR NEGATIVO	83
--	----

## **II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS** **91**

## **III. PACIENTES Y MÉTODO** **97**

1. FASE 1. RECOGIDA, DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE LA MUESTRA	99
1.1. Criterios de inclusión y de exclusión	99
1.1.1. Criterios de inclusión	99
1.1.2. Criterios de exclusión	100
1.2. Variables de trabajo	101
1.2.1. Datos de filiación	104
1.2.2. Antecedentes personales y enfermedades concomitantes	105
1.2.3. Estudio de extensión por métodos de imagen	105
1.2.4. Localización tumoral	106
1.2.5. Metástasis preoperatorias	106
1.2.6. Fecha de ingreso y de intervención quirúrgica	106
1.2.7. Equipo quirúrgico	106
1.2.8. Acto quirúrgico y postoperatorio	107
1.2.9. Estudio anatomopatológico	107
1.2.9.1. Tamaño tumoral (pT)	107
1.2.9.2. Afectación ganglionar (pN)	107
1.2.9.3. Presencia de metástasis a distancia (M)	108
1.2.9.4. Estadio tumoral	108
1.3. Seguimiento de los pacientes	108
1.3.1. Estudio de la recidiva	109
1.3.2. Estudio de la supervivencia	110
1.4. Estudio ganglionar	110
1.5. Análisis multivariante	110

## 2. FASE 2. PROPUESTA Y APLICACIÓN DEL MODELO

<u>MATEMÁTICO</u>	113
2.2 Ejemplo de cálculo de la PFE ante un estadio ganglionar negativo	115
<u>3. FASE 3. COMPROBACIÓN DEL MODELO MATEMÁTICO</u>	119
<b>IV. RESULTADOS</b>	<b>121</b>
<u>1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA Y ANALÍTICA</u>	123
1.1. Descripción de la muestra	123
1.1.1. Número de pacientes	123
1.1.2. Sexo y edad	124
1.1.3. Antecedentes personales y enfermedades concomitantes	124
1.1.4. Datos antropométricos	124
1.1.5. Estudios preoperatorios	124
1.1.6. Tratamiento quirúrgico y complicaciones	125
1.2. Descripción del tumor	125
1.2.1. Localización tumoral	125
1.2.2. Tamaño tumoral (pT)	126
1.2.3. Afectación ganglionar (pN)	126
1.2.4. Metástasis a distancia (M)	126
1.2.5. Estadio tumoral	126
1.3. Seguimiento de los pacientes (I): Recidiva tumoral	128
1.3.1. Recidiva en el seguimiento	129
1.3.2. Recidiva según el sexo	130
1.3.3. Recidiva según la edad	130
1.3.4. Recidiva según el índice de masa corporal	131
1.3.5. Recidiva según la localización tumoral y el tipo de resección quirúrgica	132
1.3.6. Recidiva según el tamaño tumoral	133
1.3.7. Recidiva según la afectación ganglionar	134
1.3.8. Recidiva según el estadio tumoral TNM	137
1.3.9. Recidiva según otros sistemas de estadificación	138
1.4. Seguimiento de los pacientes (II): Supervivencia	139

1.4.1. Supervivencia global en el seguimiento	139
1.4.2. Supervivencia según el sexo	140
1.4.3. Supervivencia según la edad	141
1.4.4. Supervivencia según el índice de masa corporal	141
1.4.5. Supervivencia según la localización tumoral y el tipo de resección quirúrgica	142
1.4.6. Supervivencia según el tamaño tumoral	144
1.4.7. Supervivencia según la afectación ganglionar	145
1.4.8. Supervivencia según el estadio tumoral TNM	150
1.4.9. Supervivencia según otros sistemas de estadificación	153
1.5. Estudio ganglionar	154
1.5.1. Estudio ganglionar en pacientes con ganglios positivos y con ganglios negativos (N+ y N-)	154
1.5.2. Estudio ganglionar según el sexo	156
1.5.3. Estudio ganglionar según la edad	156
1.5.4. Estudio ganglionar según el índice de masa corporal	156
1.5.5. Estudio ganglionar según la localización tumoral y el tipo de resección quirúrgica	157
1.5.6. Estudio ganglionar según el tamaño tumoral	157
1.5.7. Estudio ganglionar según el estadio tumoral TNM	157
1.5.8. Estudio ganglionar según otros sistemas de estadificación	159
1.6. Análisis multivariante clásico con regresión de Cox	162
1.6.1. Supervivencia general con todos los casos	162
1.6.2. Supervivencia para recidiva, excluidos los casos M positivos	164
1.6.3. Supervivencia general para los casos N negativos	165

## 2 CÁLCULO DE LA PFE SEGÚN EL MODELO

<u>MATEMÁTICO PROPUESTO</u>	167
2.1. Cálculo de la PFE en la serie completa	167
2.2. Cálculo de la PFE según el tamaño tumoral (pT)	168

2.3. Cálculo de la PFE según la localización tumoral	170
2.4. Cálculo de la PFE según el índice de masa corporal	171
2.5. Cálculo de la PFE según la edad	172
2.6. Cálculo de la PFE según la intención de la cirugía	172
2.7. Cálculo de la PFE según el tipo histológico	173
2.8. Combinaciones de subgrupos de estudio	174
2.9. Tablas de cálculo de la PFE según los diferentes subgrupos	175
2.10. Calidad de la estadificación en los pacientes clasificados como pN0 en la serie de 140 pacientes	175
2.11. Corolario sobre la PFE en función del número de ganglios linfáticos negativos analizados en pacientes sometidos a cirugía de cáncer de colon	176
<b>3. <u>COMPROBACIÓN DEL MODELO MATEMÁTICO</u></b>	<b>177</b>
3.1. Primera comprobación del funcionamiento del modelo matemático	177
3.2. Segunda comprobación del funcionamiento del modelo matemático	180
3.3. Tercera comprobación del funcionamiento del modelo matemático	181
3.4. Conclusión sobre la comprobación del funcionamiento del modelo matemático	183
<b>V. DISCUSIÓN</b>	<b>185</b>
<b>1. <u>SOBRE LA MUESTRA ANALIZADA</u></b>	<b>187</b>
<b>2. <u>REPERCUSIÓN DE UN ESTADIO GANGLIONAR POSITIVO EN EL CÁNCER DE COLON</u></b>	<b>191</b>
<b>3. <u>IMPORTANCIA DEL NÚMERO DE GANGLIOS LINFÁTICOS ANALIZADOS TRAS LA CIRUGÍA DEL CÁNCER DE COLON</u></b>	<b>193</b>
<b>4. FACTORES QUE MODIFICAN EL NÚMERO</b>	

<u>DE GANGLIOS LINFÁTICOS OBTENIDOS</u>	197
4.1. La anatomía y las condiciones biológicas del paciente	197
4.2. La técnica quirúrgica	199
4.3. El estudio anatomopatológico	200
<u>5. NÚMERO MÍNIMO DE GANGLIOS QUE ES NECESARIO ANALIZAR EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE COLON</u>	201
5.1. El problema de la uniformidad de los pacientes	202
5.2. El problema de los pacientes con un número de ganglios obtenidos inferior al recomendado	203
5.3. El problema de detener la búsqueda una vez alcanzado el número mínimo de ganglios recomendado	204
<u>6. LA PROBABILIDAD Y LA INCERTIDUMBRE EN EL ESTUDIO GANGLIONAR</u>	207
<u>7. EL MODELO MATEMÁTICO EN LA TOMA DE DECISIONES TERAPÉUTICAS</u>	209
<u>8. LA SIMPLICIDAD DEL CÁLCULO DE LA PFE</u>	211
<u>9. LA ADECUACIÓN DE LOS RESULTADOS AL GRUPO DE TRABAJO</u>	213
<u>10. LIMITACIONES DEL MODELO MATEMÁTICO PROPUESTO</u>	215
10.1. Generalización de los resultados	215
10.2. Un modelo basado en la probabilidad	216
10.3. La comprobación del modelo matemático	218
<u>11. APLICACIÓN PRÁCTICA Y PERSPECTIVAS DE FUTURO</u>	221
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	<b>225</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>229</b>

## -ÍNDICE DE TABLAS-

	<u>Página</u>
Tabla 1. Casos de cáncer (miles) y porcentaje del total de cánceres en Europa en el año 2006. Distribución por sexos	15
Tabla 2. Estimación de la incidencia anual de cáncer en España en el periodo 1997-2000	16
Tabla 3. Estimación de la incidencia de cáncer para la Comunidad Valenciana	18
Tabla 4. Clasificaciones de estadificación del carcinoma colorrectal que utilizan las letras A, B, C y D	23
Tabla 5. Clasificación TNM	30
Tabla 6. Estadificación TNM y correspondencia con otras clasificaciones	31
Tabla 7. Clasificación del tumor residual	33
Tabla 8. Tasas de supervivencia a los 5 años de los cánceres de colon T3N0 según el número de ganglios linfáticos regionales analizados. Swanson y cols.	37
Tabla 9. Tasas de supervivencia en función del LNR. Berger y cols.	39
Tabla 10. Número mínimo de ganglios recomendado en cirugía colorrectal según diferentes autores. Estudios unicéntricos	58

Tabla 11.	Número mínimo de ganglios recomendado en cirugía colorrectal según diferentes autores. Estudios multicéntricos	63
Tabla 12.	Número mínimo de ganglios recomendado en cirugía colorrectal según diferentes autores. Documentos de consenso	64
Tabla 13.	Tabla de 2x2	73
Tabla 14.	Ejemplo de la PFE según el número de ganglios linfáticos analizados	85
Tabla 15.	Criterios de inclusión y de exclusión	101
Tabla 16.	Lista de variables de trabajo	101
Tabla 17.	Clasificación de la obesidad según el IMC (SEEDO)	105
Tabla 18.	Protocolo de seguimiento del cáncer colorrectal en el Hospital General de Castellón	109
Tabla 19a.	Modelo para el cálculo de la PFE con el programa informático Microsoft Excel® 2002	116
Tabla 19b.	Modelo para el cálculo de la PFE con el programa informático Microsoft Excel® 2002	117
Tabla 20.	Distribución de pacientes por estadio TNM	127
Tabla 21.	Distribución de los pacientes por etapas sin considerar subgrupos	127
Tabla 22.	Distribución de pacientes según la clasificación de Astler-Coller	128
Tabla 23.	Distribución de pacientes según la clasificación de Dukes	128
Tabla 24.	Probabilidad de recidiva según el número de ganglios analizados	136
Tabla 25.	Probabilidad de recidiva según el estadio tumoral	137
Tabla 26.	Probabilidad de supervivencia según el tipo de resección	143
Tabla 27.	Supervivencia acumulada en función del número de ganglios analizados	149
Tabla 28.	Probabilidad de supervivencia global a los 5 años según el estadio tumoral	151
Tabla 29.	Probabilidad de supervivencia global a los 5 años según el estadio tumoral sin subgrupos	152

Tabla 30.	Probabilidad de supervivencia a los 5 años tras sustituir los pacientes pN0 y menos de 6 ganglios analizados por pN1	153
Tabla 31.	Número medio de ganglios según el estadio tumoral TNM	158
Tabla 32.	Número de ganglios según el estadio TNM sin considerar subgrupos	159
Tabla 33.	Número de ganglios según el estadio de Dukes	159
Tabla 34.	Número de ganglios analizados y de pacientes para la serie completa y para cada subgrupo de estudio	160
Tabla 35.	PFE para la serie completa	168
Tabla 36.	PFE según el tamaño tumoral	169
Tabla 37.	PFE según el lado del tumor	170
Tabla 38.	PFE según el IMC	171
Tabla 39.	PFE según la edad	172
Tabla 40.	PFE según la intención de la cirugía	173
Tabla 41.	PFE según la histología	173
Tabla 42.	PFE para la combinación tumor mucinoso y tumor pT3	174
Tabla 43.	Valores utilizados para el cálculo de la PFE	175
Tabla 44.	Principales ventajas e inconvenientes del modelo matemático propuesto	219

## -ÍNDICE DE FIGURAS-

	<u>Página</u>
Figura 1. Distribución clásica de la arteria mesentérica inferior	7
Figura 2. Vasos sanguíneos y drenaje linfático del colon	9
Figura 3. Histología de la pared del colon	10
Figura 4. Incidencia de los diferentes tipos de cáncer en Europa durante el año 2006	14
Figura 5. Tasa de mortalidad por Comunidades Autónomas en el año 2000	17
Figura 6. Distribución geográfica de la mortalidad por cáncer colorrectal en España (1996-2000)	17
Figura 7. Esquema de algunos sistemas de estadificación	22
Figura 8. Esquema del fenómeno de la migración de estadio	42
Figura 9. Hipotética distribución de 100 individuos	68
Figura 10. Métodos de razonamiento en probabilidad	70
Figura 11. Thomas Bayes (1702-1761)	71
Figura 12. Nomograma de Fagan	77
Figura 13. Probabilidad previa, posterior, sensibilidad y especificidad	79
Figura 14. Esquema del análisis ganglionar	87
Figura 15. Número de pacientes por año	123
Figura 16. Localización tumoral	126

Figura 17.	Estado del paciente en el último control	129
Figura 18.	Probabilidad de recidiva tumoral para la serie completa	130
Figura 19.	Probabilidad de recidiva según la edad	131
Figura 20.	Probabilidad de recidiva según el IMC	132
Figura 21.	Probabilidad de recidiva según la localización tumoral	133
Figura 22.	Probabilidad de recidiva según el tamaño tumoral	134
Figura 23.	Probabilidad de recidiva según la afectación ganglionar	135
Figura 24.	Probabilidad de recidiva comparando los pacientes N+ y N-	135
Figura 25.	Probabilidad de recidiva según el número de ganglios analizados	136
Figura 26.	Probabilidad de recidiva según el estadio tumoral	137
Figura 27.	Probabilidad de recidiva según el estadio TNM sin considerar subgrupos	138
Figura 28.	Probabilidad de recidiva según el estadio de Dukes	139
Figura 29.	Probabilidad de recidiva según el estadio de Astler-Coller	139
Figura 30.	Probabilidad de supervivencia global	140
Figura 31.	Probabilidad de supervivencia según el sexo	140
Figura 32.	Probabilidad de supervivencia según la edad	141
Figura 33.	Probabilidad de supervivencia según el IMC	142
Figura 34.	Probabilidad de supervivencia según la localización tumoral	143
Figura 35.	Probabilidad de supervivencia según el tipo de resección	143
Figura 36.	Probabilidad de supervivencia según el tipo de resección en grupos con 15 o más pacientes	144
Figura 37.	Probabilidad de supervivencia según el tamaño tumoral	145
Figura 38.	Probabilidad de supervivencia según la positividad o negatividad de los ganglios linfáticos	146
Figura 39.	Probabilidad de supervivencia según el pN	147
Figura 40.	Probabilidad de supervivencia para porcentaje de positividad <33,33%	147
Figura 41.	Probabilidad de supervivencia para porcentaje de positividad <50%	147

Figura 42.	Probabilidad de supervivencia según el porcentaje de positividad de ganglios analizados	148
Figura 43.	Supervivencia acumulada en función del número de ganglios analizados	149
Figura 44.	Probabilidad de supervivencia según el número de ganglios analizados	150
Figura 45.	Probabilidad de supervivencia global a los 5 años según el estadio tumoral	151
Figura 46.	Probabilidad de supervivencia global a los 5 años según el estadio tumoral sin subgrupos	152
Figura 47.	Probabilidad de supervivencia a los 5 años tras sustituir los pacientes pN0 y menos de 6 ganglios analizados por pN1	153
Figura 48.	Probabilidad de supervivencia según el estadio tumoral de Dukes	153
Figura 49.	Probabilidad de supervivencia según el estadio tumoral de Astler-Coller	153
Figura 50.	Probabilidad de supervivencia según el nuevo estadio tumoral de Dukes tras modificar la afectación ganglionar en pacientes con menos de 6 ganglios analizados	154
Figura 51.	Número de ganglios analizado	155
Figura 52.	Media del número medio de ganglios linfáticos analizados por año	156
Figura 53.	Número medio de ganglios según el estadio tumoral TNM	158
Figura 54.	Media del número de ganglios por paciente sin considerar los estadios 0 y IIIA	158
Figura 55.	Probabilidad de obtener ganglios positivos en pacientes con estadio pN0 en función del número de ganglios analizados y del tamaño tumoral	170
Figura 56.	Probabilidad de supervivencia a los 5 años en los pacientes con 6 o más ganglios analizados y en los pacientes con menos de 6 ganglios analizados	178
Figura 57.	Probabilidad de supervivencia a los 5 años en los	

	pacientes con 12 o más ganglios analizados y en los	
	pacientes con menos de 12 ganglios analizados	179
Figura 58.	Probabilidad de supervivencia a los 5 años en los	
	pacientes con ganglios positivos y con ganglios	
	negativos. Situación real	180
Figura 59.	Probabilidad de supervivencia a los 5 años en los	
	pacientes con ganglios positivos y con ganglios	
	negativos. Situación simulada	180
Figura 60.	Probabilidad de supervivencia a los 5 años según	
	la clasificación de Dukes. Situación real	182
Figura 61.	Probabilidad de supervivencia a los 5 años según	
	la clasificación de Dukes. Situación simulada	182

# **I. INTRODUCCIÓN**

1. RECUERDO ANATÓMICO DEL COLON <sup>35, 50, 52, 113, 153, 161, 164, 210</sup>

El colon, o intestino grueso, es la porción de tubo digestivo comprendida entre la válvula ileocecal y el recto. Con una longitud aproximada de 150cm, es mucho más que un receptáculo o que un simple conducto de los productos finales de la digestión. Este órgano, enormemente activo, absorbe agua, sodio y cloro, y, por el contrario, secreta potasio, bicarbonato y moco. Es, asimismo, el lugar de digestión de ciertos carbohidratos y proteínas y proporciona el ambiente adecuado para la producción bacteriana de vitamina K.

El proceso diagnóstico-terapéutico de la patología tumoral maligna del colon no puede entenderse si no es conociendo los principios básicos de su formación embrionaria, fundamento conceptual indispensable; de su anatomía, guía indiscutible del acto quirúrgico, y de su histología, pilar fundamental para la correcta estadificación anatomopatológica.

*1.1. Embriología*

La formación del intestino grueso en el embrión debe considerarse, de manera más amplia, en el contexto de génesis global del sistema digestivo. Es poco recomendable, por tanto, estudiar el desarrollo del colon de forma independiente del resto de órganos digestivos, especialmente del intestino delgado, al formar con ellos un conjunto continuo e inseparable.

De este modo, el tubo digestivo primitivo se emplaza rectilíneamente en el plano sagital del embrión, sujetándose dorsalmente por el mesenterio primitivo. Cuando el embrión alcanza el final de la 4ª semana ya presenta un esbozo gástrico, correspondiendo a una dilatación fusiforme del sector distal del *intestino anterior*.

Caudalmente, éste se continúa por el *intestino medio* del que derivará la mayor parte del intestino definitivo, aproximadamente desde la mitad del duodeno hasta la mitad del colon transverso. El intestino medio, a su vez, se compone de un sector duodeno-yeyunal y de un asa umbilical dispuesta en forma de V. El primero formará el duodeno distal, por debajo de la papila, mientras que corresponde al asa umbilical desarrollar el resto del intestino delgado y la mitad derecha del colon. La arteria mesentérica superior ocupa el eje del asa umbilical, por lo que la rama craneal de la V es conocida como sector prearterial (yeyuno e íleon proximal) y la caudal se denomina sector postarterial (íleon terminal y colon proximal). En el borde libre o antimesentérico de su vértice se implanta el conducto vitelino u onfalomesentérico. A su vez, el asa umbilical se continúa caudalmente con el *intestino posterior*, encargado de desarrollarse hasta formar el resto del intestino grueso desde la mitad del colon transverso hasta el recto.

A partir de la 5ª semana tiene lugar una importante elongación del intestino medio, especialmente del sector comprendido entre el duodeno y el conducto vitelino, notablemente superior al crecimiento del cuerpo del embrión. Esta discrepancia entre el desarrollo intestinal y el somático condiciona diversos desplazamientos del intestino medio que terminarán emplazando en su posición definitiva a los distintos sectores intestinales.

### 1.2. Estructura general y morfología

El colon se diferencia con relativa facilidad del intestino delgado por su mayor calibre, su apariencia abollonada y su coloración más pálida y gris azulada. Los abultamientos, llamados *haustros*, están separados por estrangulamientos, que hacen impronta en la luz en forma de pliegues semilunares. Estas haustras son muy patentes en el colon ascendente, en el transverso, en el descendente y también en la flexura sigmoidea. La superficie cólica está, además, recorrida por unas bandas blanquecinas de alrededor de 1cm de ancho, llamadas *tenias*, que son, como veremos más adelante, la condensación de la capa muscular externa longitudinal y que lo segmentan en sentido longitudinal. Existen tres tenias desde el ciego al sigmoide: una anterior (en el borde libre) y dos posterolaterales. A nivel del sigmoide, las tenias se reducen a dos, una anterior y otra posterior, para desaparecer un poco por debajo de la unión colorrectal.

Aunque su límite proximal es siempre evidente, el límite distal del colon es menos fácil de reconocer. La “charnela rectosigmoidea” o “curvatura rectosigmoidea” corresponde, según los anatomistas, al segmento intestinal situado ante la parte más baja

de la raíz vertical medial (raíz primitiva) del mesocolon sigmoide, frente a la tercera vértebra sacra, en la zona donde desaparecen las tenias cólicas, donde se divide la arteria rectal superior. Estas referencias no siempre son fáciles de localizar durante la cirugía, ya sea laparoscópica o abierta. En la práctica, para el cirujano, la unión por continuidad del colon y del recto está casi siempre marcada por un discreto estrechamiento de calibre que, cuando se presenta el intestino extendido, se sitúa ante el promontorio.

### *1.3. Segmentos del intestino grueso*

Desde el punto de vista anatómico, el colon puede dividirse en siete segmentos sucesivos: el ciego, el colon ascendente, el ángulo derecho (o ángulo hepático), el colon transverso, el ángulo izquierdo (o ángulo esplénico), el colon descendente y el colon sigmoide o pélvico. El conjunto de estos segmentos cólicos se dispone en forma de marco en la cavidad abdominal.

Para el cirujano, es útil distinguir, sobre todo, el colon derecho, cuya vascularización depende de la arteria mesentérica superior, y el colon izquierdo, que depende de la arteria mesentérica inferior. El colon derecho consta del ciego (segmento inicial del colon, situado distalmente a la válvula ileocecal) y el colon ascendente (relativamente superficial, que asciende por el flanco derecho para girar a nivel del ángulo hepático). La unión entre el colon derecho y el izquierdo se sitúa frente a la arteria cólica media, cuando existe. Este punto corresponde, en la práctica, a la unión de los tercios medio e izquierdo del transverso, es decir, en situación quirúrgica, al punto de cruce con el reborde costal izquierdo. El colon transverso cruza el abdomen, que queda así dividido en dos zonas por su meso. La porción derecha del colon transverso se sitúa, casi en horizontal, a lo largo de la curvatura mayor gástrica. El colon transverso izquierdo se hace más profundo al ascender en el hipocondrio izquierdo. El ángulo esplénico ocupa una posición profunda. El colon gira, entonces, en sentido inferior para descender por el flanco izquierdo (colon descendente). Frente al ala ilíaca, adopta un sentido oblicuo hacia la parte medial para unirse al borde medial del músculo psoas. De este modo, cruza la fosa ilíaca izquierda hasta la cara anterior de la tercera vértebra sacra, tras describir un bucle de concavidad inferior.

El colon derecho y el izquierdo son, por tanto, dos entidades anatómicas distintas, con una vascularización arterial y venosa propia, un drenaje linfático independiente y una inervación separada.

#### *1.4. Vascularización y drenaje linfático (Figuras 1 y 2)*

##### 1.1.4.1. Vasos del colon derecho

Las arterias que irrigan el colon derecho provienen de la arteria mesentérica superior y se distinguen las siguientes:

-Arteria cólica ascendente, rama de la arteria ileocólica, que vasculariza la porción inicial del colon ascendente, el apéndice y el ciego, a través de sus ramas apendiculares, cecales anteriores y posteriores.

-Arteria cólica derecha, o arteria del ángulo derecho, inconstante, que asciende hacia dicho ángulo.

-Una arteria intermedia, que puede ir de la mesentérica superior hacia la parte media del colon ascendente, aunque esta arteria es inconstante y sólo está presente en el 10% de los casos.

-Arteria cólica media, que nace en un punto alto como primera rama directa de la mesentérica superior, en el borde inferior del páncreas. Es corta y se dirige, por el mesocolon transversal, hacia la unión de los tercios medio e izquierdo del colon transversal. Esta arteria presenta una gran variabilidad de calibre, de trayecto y del modo de división. Se ha descrito, asimismo, un origen a partir de la arteria esplénica. Es inconstante pero, de forma paradójica, puede ser la predominante en situaciones excepcionales. La arteria cólica ascendente y la arteria cólica media pueden originarse de un corto tronco común en el 40% de los casos.

Las venas cólicas derechas siguen los ejes arteriales, cruzándolos por delante, para desembocar en el borde derecho de la vena mesentérica superior. La vena cólica derecha puede unirse a la vena gastroepiploica derecha y a la vena pancreaticoduodenal superior y anterior para formar el tronco venoso gastrocólico (tronco de Henle). Para el cirujano, este tronco venoso, relativamente corto, discurre en una condensación celuloadiposa en la parte alta de la fascia de fijación cólica, hacia el borde derecho del mesenterio, hasta la raíz del mesocolon transversal. Puede ser difícil de identificar y controlar durante la ligadura inicial de los vasos cólicos derechos en la colectomías regladas.

Para conocer el drenaje linfático del colon, es imprescindible conocer el recorrido, comentado más arriba, de las arterias y venas del órgano, ya que estos vasos linfáticos discurren paralelos a aquéllas. Por ello, los vasos linfáticos del colon se distribuyen en cinco grupos:

- Grupo epicólico, en contacto con la pared intestinal.
- Grupo paracólico, en contacto con el arco de Riolo.
- Grupo intermedio, a lo largo de los pedículos.
- Grupo principal, en el origen de las ramas cólicas, sobre la arteria mesentérica.
- Grupo central, periaortocava, en la cara posterior de la cabeza del páncreas (confluente retroportal).

El vaciamiento linfático, cuando es necesario, implica siempre el sacrificio de los pedículos vasculares correspondientes, pero el grupo central no es accesible a la exéresis.

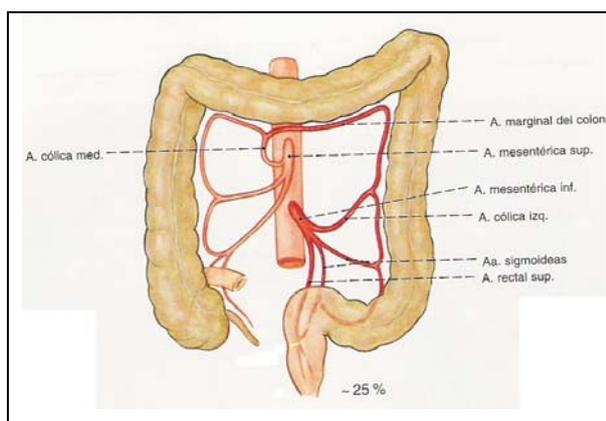
#### 1.4.2. Vasos del colon izquierdo

Las arterias cólicas izquierdas provienen de la mesentérica inferior. Según la descripción clásica, incluyen las siguientes:

- Arteria cólica izquierda (arteria del ángulo izquierdo), que se origina de la mesentérica inferior, a 2-3cm de su origen aórtico. Llega al ángulo izquierdo por un trayecto recurrente próximo a la raíz del mesocolon transversal izquierdo.
- Tres arterias sigmoideas, que pueden nacer de un tronco común, rama de la mesentérica, o por separado a partir de ésta. Se ha descrito un origen común de la arteria cólica izquierda con el tronco de las sigmoideas.

Sin embargo, esta disposición clásica no es la más frecuente, ya que sólo aparece en, aproximadamente, el 25% de los casos (Figura 1). La disposición más habitual sería, en el 66% de las ocasiones, un tronco común que origina una arteria cólica izquierda y una arteria sigmoidea asociada a una segunda arteria sigmoidea, y la vascularización del colon sigmoide podría provenir de una arteria única (10%), de dos arterias (58%), de tres (28%) o de cuatro (4%).

**Figura 1. Distribución clásica de la arteria mesentérica inferior**



Las venas cólicas izquierdas siguen, al igual que en la derecha, los ejes arteriales correspondientes. La confluencia de las venas sigmoideas constituye el origen de la

vena mesentérica inferior. Ésta, en la parte superior, se separa del tronco de la arteria mesentérica inferior para unirse a la arteria cólica izquierda (formando, así, el arco vascular del mesocolon izquierdo, o arco de Treitz). En ese punto se separa para, por detrás del páncreas, desembocar en la vena esplénica y formar el tronco esplenomesaraico.

Los vasos linfáticos tienen también la misma topografía que en la derecha. El grupo central mesentérico inferior se sitúa en el origen de la arteria, alrededor de la aorta inframesocólica. Su extirpación implica la ligadura “sobre la aorta” de la arteria mesentérica inferior.

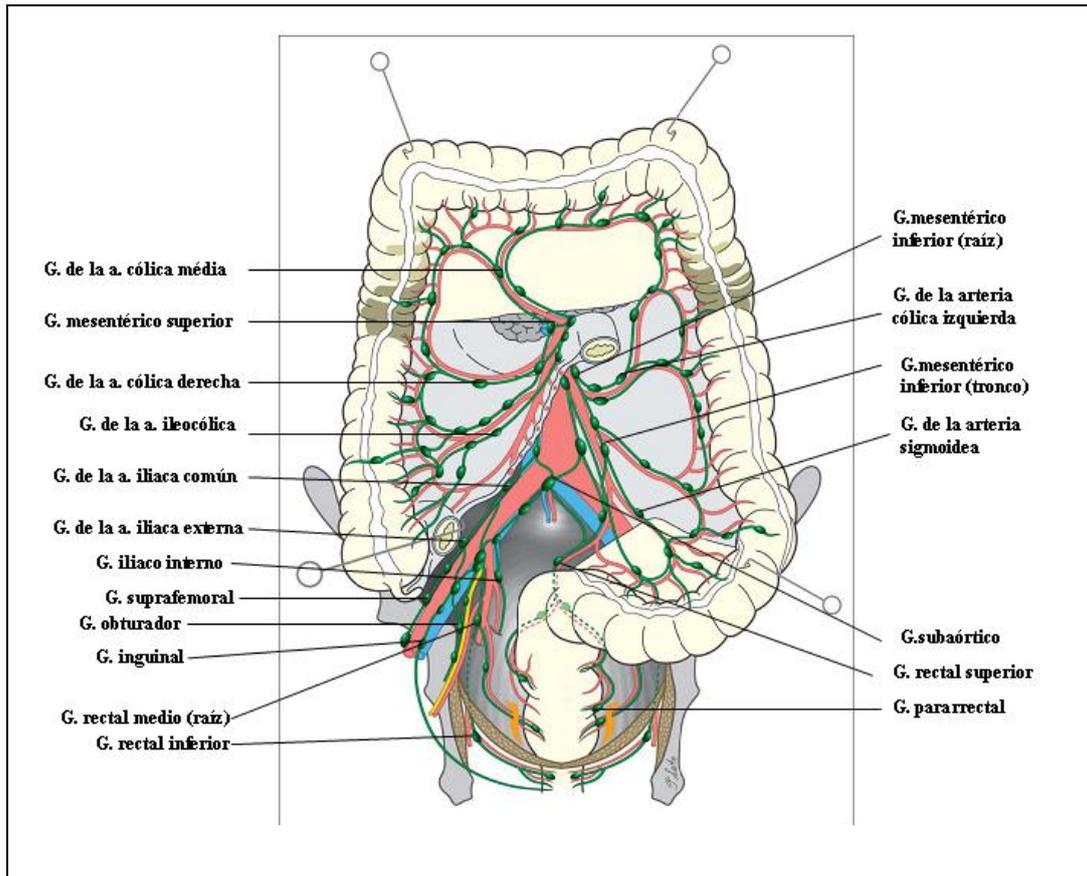
El drenaje linfático del colon transversal plantea un problema al cirujano, porque se efectúa hacia los colectores derechos, hacia los colectores izquierdos o, cuando existe, a lo largo del pedículo cólico medio, es decir, directamente hacia los colectores periaórticos retropancreáticos, que son inaccesibles a la exéresis.

#### 1.4.3. Distribución de las arterias cólicas. Arcada paracólica

Cada arteria cólica se divide en forma de T, a 2-3cm del borde interno del colon, y se anastomosa con las ramas correspondientes de las arterias supra y subyacente. De este modo, se forma, a lo largo del marco cólico, una arcada marginal, a veces desdoblada, sobre todo a nivel del ángulo derecho o del transversal. La arcada vascular paracólica, o arco de Riolano (arteria marginal de Drummond para los anatomistas anglosajones) relaciona los territorios mesentéricos superior e inferior y permite un aporte arterial suficiente en todo el marco cólico en caso de interrupción de uno de sus pilares. Esta arcada no suele ser visible en una arteriografía y solamente aparece en caso de anomalía circulatoria. De este modo, el «punto crítico» a nivel del ángulo izquierdo (punto de Griffith) tiene una significación discutida. El arco de Riolano estaría ausente en el 5% de los casos a nivel del colon derecho, y la anastomosis colon derecho/colon izquierdo sería constante.

A partir de la arcada nacen los vasos derechos, que llegan al borde medial del colon. La vascularización parietal cólica tiene ejes esencialmente transversos, por lo que las colotomías transversales son menos hemorrágicas que las incisiones longitudinales.

Figura 2. Vasos sanguíneos y drenaje linfático del colon.



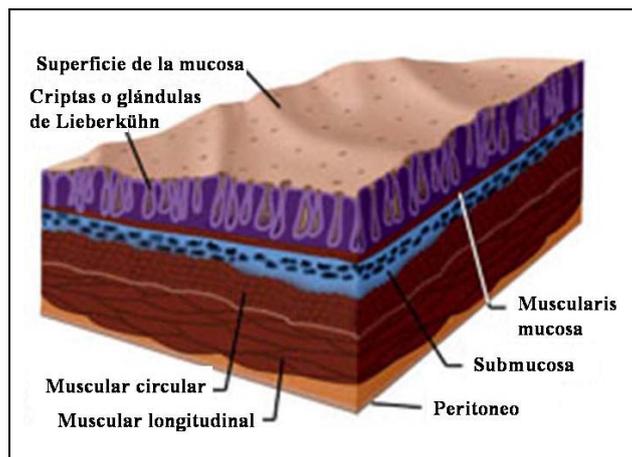
G: Ganglio/s; a: arteria.

### 1.5. Histología

Como veremos más adelante, durante el proceso de estadificación de un cáncer de colon, es fundamental conocer la profundidad con la que este tumor afecta la pared del intestino, es decir, hasta dónde se ha desarrollado, de forma transmural, el tumor. Así, en función de las capas que hayan sido invadidas por las células cancerosas, el estadio tumoral será considerado más o menos avanzado. Por este motivo, se impone la necesidad de realizar, de forma resumida, un estudio de la estructura histológica de la pared del intestino grueso.

Como sucede en otras partes del tubo gastrointestinal, la pared del intestino grueso está formada por cuatro capas concéntricas que, de interna a externa, son: mucosa (con su lámina propia y su *muscularis mucosa*), submucosa, muscular y serosa (figura 3).

Figura 3: Histología de la pared del colon



### 1.5.1 La mucosa

Durante el examen macroscópico, la superficie del interior del colon es lisa, pero puede ser algo irregular en los cortes debido a la influencia de la capa muscular. En el estudio microscópico se pueden ver también las aberturas de las incontables criptas o glándulas de Lieberkühn. Aunque las células caliciformes son su elemento más llamativo, la mayoría de las células de las porciones media y superior de las criptas son células cilíndricas absorbentes, las cuales representan también el tipo celular principal del epitelio de la mucosa. Este epitelio se está renovando constantemente, de modo que las células indiferenciadas de la profundidad de las criptas se dividen de forma continua y su descendencia se diferencia hacia células cilíndricas, caliciformes y enteroendocrinas, que lentamente se mueven hacia arriba por la cripta, hasta la superficie, donde se desprenden en la luz. La vida de la mayor parte de esta población celular es de unos seis días, pero parece que las células endocrinas son una excepción, pues su vida es de semanas.

La *lámina propia* de la mucosa del colon está formada por tejido areolar laxo. Siempre hay algunos nódulos linfoides dispersos que pueden penetrar profundamente en la submucosa. La *muscular de la mucosa* (*muscularis mucosa*), bien desarrollada, está formada por redes de fibras elásticas y por dos capas, una interna circular y otra externa longitudinal, de músculo liso, y puede enviar delgados fascículos de células musculares hacia la superficie de la mucosa.

### 1.5.2. La submucosa

Está formada por tejido conjuntivo moderadamente denso, rico en fibras

elásticas. Contiene también grupos ocasionales de células adiposas.

#### 1.5.3. La muscular o muscular propia

Está formada por dos capas de músculo liso, una longitudinal externa y otra circular interna. Las fibras longitudinales no forman una capa continua de grosor uniforme sino que están agrupadas en tres bandas longitudinales equidistantes que, como se ha comentado, reciben el nombre de tenias. El resto de fibras musculares longitudinales, situadas entre las tenias, forman una capa extraordinariamente fina y, con frecuencia, discontinua. En el individuo vivo, las tenias están en un estado de contracción parcial, lo cual es causa de que las porciones interpuestas de la pared hagan saliente hacia afuera y constituyan las haustras.

#### 1.5.4. La serosa

La capa más externa de la pared intestinal, llamada serosa, está constituida por una lámina continua de células epiteliales planas, el mesotelio, separadas de la muscular subyacente por una capa muy fina de tejido conjuntivo laxo, conocido como subserosa. La serosa tiene la particularidad de presentar unos acúmulos locales de células adiposas por debajo del mesotelio, formando unas protuberancias colgantes llamadas *apéndices epiploicos*. Como la mayor parte del tubo digestivo, el colon se encuentra fijado a la pared dorsal del abdomen por medio del mesenterio. A lo largo del borde de inserción del mesenterio, la serosa del intestino se continúa con las dos hojas unidas del mesenterio y éstas, a su vez, en su punto de inserción se continúan con el revestimiento seroso de la cavidad abdominal.

## 2. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE COLON

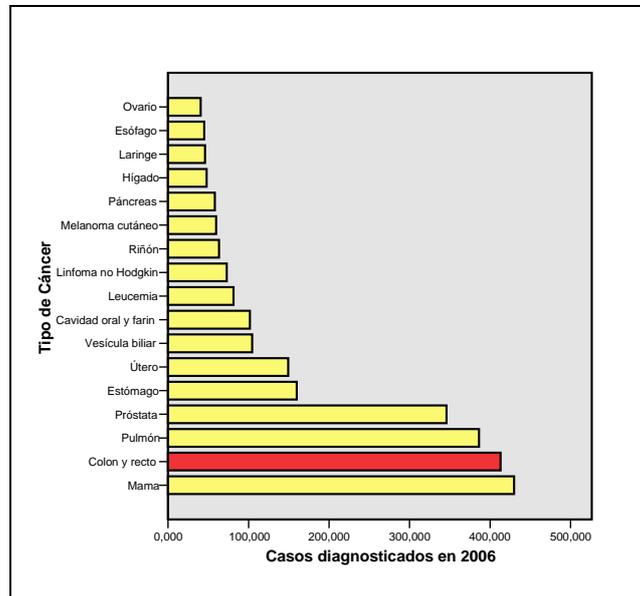
Para conocer el impacto y trascendencia del estudio que planteamos en este trabajo, es fundamental conocer la frecuencia con la que esta enfermedad se presenta en nuestra población, es decir, la incidencia estimada del cáncer de colon. Asimismo, es igualmente importante saber cuál es la consecuencia real de esta incidencia, esto es, la influencia que tiene sobre la mortalidad.<sup>2,6</sup>

Con estos objetivos, analizaremos la situación del cáncer de colon en nuestro medio, comenzando por una visión amplia del problema en el ámbito europeo, para acotarlo posteriormente al estado español y, por último, centrar nuestra atención en el cáncer de colon en la Comunidad Valenciana.

### 2.1. *El cáncer de colon en Europa*<sup>17,55</sup>

En 1989, enmarcado en el programa *Europe Against Cancer* de la Comisión Europea, se creó el *European Network of Cancer Registries* (ENCR), cuyo principal objetivo fue proporcionar una información regular sobre la carga de cáncer en toda la Unión Europea. El último informe de este organismo apareció publicado en febrero de 2007 y en él se resumen los datos relativos a la incidencia y a la mortalidad por cáncer durante el año 2006. Durante este año, en Europa hubo una incidencia estimada de 3.191.600 nuevos cánceres diagnosticados. De ellos, el más frecuente fue el de mama, con 429.000 nuevos casos (13,5% del total), seguido por el colorrectal (412.000 casos; 12,9%) y, en tercer lugar, el de pulmón (386.300 casos; 12,1%) (Figura 4).

**Figura 4. Incidencia de los diferentes tipos de cáncer en Europa durante el año 2006.**



Subdividiéndolo por sexos, en la mujer el cáncer de mama fue, con diferencia, el más frecuentemente diagnosticado, con 429.900 casos (28,9% del total), seguido del cáncer colorrectal (195.400; 13,1%) y del cáncer de útero (149.300; 10%). En los varones, el cáncer de próstata fue el más frecuente (345.000; 20,3%), seguido del cáncer de pulmón (292.200; 17,2%) y del cáncer colorrectal (217.400; 12,8%) (Tabla 1).

En general, se estima que, en el año 2006, se produjeron 1.7 millones de muertes por cáncer, siendo la causa más frecuente el cáncer de pulmón (334.800; 20% del total de muertes), el cáncer colorrectal (207.400; 12,2%), distribuidos casi equitativamente en ambos sexos, seguido del cáncer de mama (131.900; 7,8%), más frecuente que el cáncer gástrico (118.200; 6,9%).

**Tabla 1. Casos de cáncer (miles) y porcentaje del total de cánceres en Europa en el año 2006. Distribución por sexos**

	VARONES	MUJERES
Cavidad oral y faringe	78.5	23.1
	4.6%	1.6%
Esófago	34.3	10.7
	2.0%	0.7%
Estómago	96.1	63.8
	5.6%	4.3%
<b>Colon y recto</b>	<b>217.4</b>	<b>195.4</b>
	<b>12.8%</b>	<b>13.1%</b>
Hígado*	33.6	14.4
	2.7%	1.4%
Páncreas*	29.7	28.5
	2.4%	2.7%
Laringe	42.1	3.8
	2.5%	0.3%
Pulmón	292.2	94.1
	17.2%	6.3%
Melanoma cutáneo*	27.6	32.1
	2.2%	3.1%
Próstata	345.9	-
	20.3%	-
Mama	-	429.9
	-	28.9%
Ovario	-	40.6
	-	3.9%
Útero	-	149.3
	-	10.0%
Riñón*	39.4	24.0
	3.1%	2.3%
Vesícula biliar*	82.8	21.6
	6.6%	2.1%
Linfoma no Hodgkin*	39.6	33.2
	3.2%	3.2%
Leucemia	44.8	36.5
	2.6%	2.5%
Todos (excepto no melanoma cutáneo)	1701.8	1489.7
	100.0%	100.0%

Nota: Se incluyen Albania, Bielorrusia, Bosnia Herzegovina, Bulgaria, Croacia, Macedonia, Moldavia, Rumanía, Federación Rusa, Serbia y Montenegro y Ucrania.

\* Solamente de la Unión Europea de los 25.

En resumen, el cáncer colorrectal fue el segundo cáncer más frecuentemente diagnosticado en la Unión Europea durante el año 2006, ocupando el tercer lugar en los hombres y el segundo en las mujeres. Fue, asimismo, la segunda causa de muerte por cáncer durante ese año.

## 2.2. El cáncer de colon en España<sup>131, 196</sup>

Como es sabido, existen notables diferencias entre los países europeos en cuanto a incidencia y mortalidad de los distintos tipos de cánceres. En el estado español, en el periodo comprendido entre 1997 y 2000, el cáncer colorrectal fue el cáncer con una mayor incidencia estimada (más de 25.000 nuevos casos al año), es decir, el cáncer diagnosticado más frecuentemente. Estudiando por separado los varones y las mujeres,

el cáncer colorrectal representó el segundo cáncer en frecuencia en ambos sexos, detrás del de pulmón en los varones y del de mama en las mujeres (tabla 2).

**Tabla 2. Estimación de la Incidencia Anual de Cáncer en España en el periodo 1997-2000**

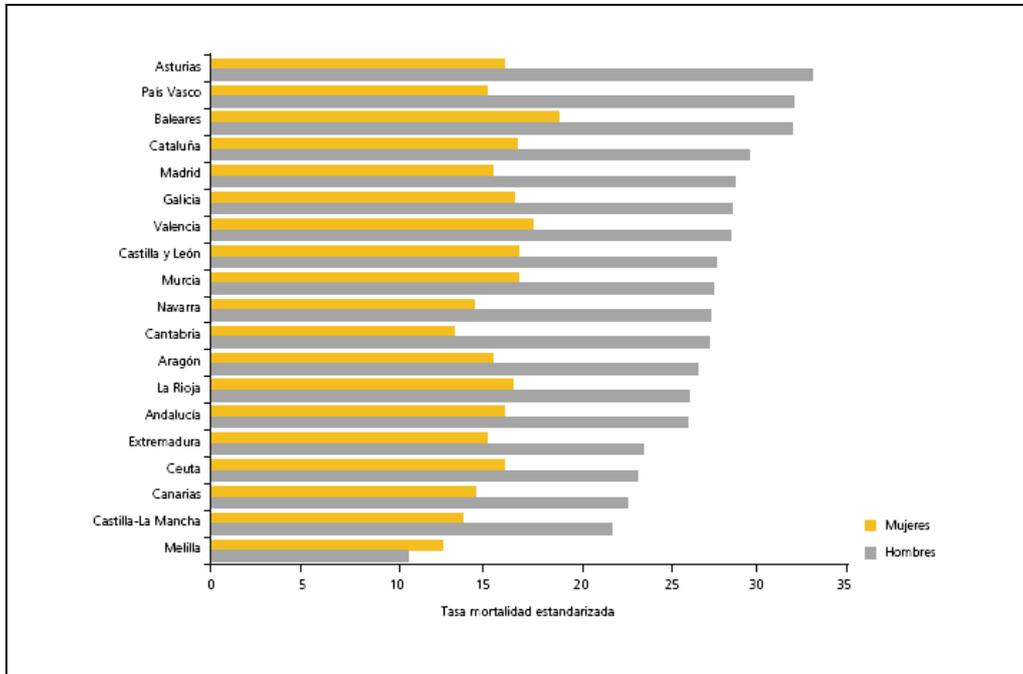
Localización Tumoral	HOMBRES			MUJERES			AMBOS
	Casos	IC al 95 %	TA	Casos	IC al 95 %	TA	
Todos excepto la piel	97050	69560-132927	448,08	64977	49526-83465	247,19	162027
<b>Colon y Recto</b>	<b>14204</b>	<b>9977-19753</b>	<b>63,58</b>	<b>11461</b>	<b>8152-15679</b>	<b>39,01</b>	<b>25665</b>
Pulmón	16690	12271-22084	77,40	2131	1455-3036	8,07	18821
Mama	---	---	---	15979	10508-23586	67,06	15979
Vejiga	12727	6441-23121	58,06	1750	1371-2201	5,56	14477
Próstata	13212	6245-24524	56,29	---	---	---	13212
Útero y Cérvix	---	---	---	7164	4120-11657	31,92	7164
Estómago	2896	1964-4118	12,76	3454	1752-6225	11,12	6350
LNH	3253	1868-5280	15,25	2209	1696-2846	8,19	5462
Laringe	3705	2034-6248	18,31	852	54-3897	3,66	4557
Encéfalo	1954	953-3650	9,56	287	194-410	0,97	2241
Hígado	3081	2233-4158	13,85	1309	807-2025	4,02	4390
Leucemias	2436	1873-3104	11,15	1852	1429-2361	6,75	4288
Páncreas	1919	1449-2516	8,87	1675	1247-2238	5,30	3594
Esófago	1512	1319-1730	7,466	257	160-406	0,89	1769
Riñón	1441	374-3923	6,71	1189	771-1772	4,59	2630
Melanoma	1283	597-2406	6,14	1785	1231-2543	7,26	3068
Hodgkin	890	386-1773	4,23	528	244-1009	2,29	1418
Mieloma	795	384-1471	3,54	769	532-1063	2,54	1564
Ovario	---	---	---	2997	1735-4870	12,31	2997
Tiroides	456	48-1776	2,22	1278	205-4246	5,69	1734
Vesícula	696	497-944	3,06	1542	761-2804	4,52	2238
Testículo	820	60-3706	3,85	---	---	---	820

No obstante, tanto la mortalidad como la incidencia en España son sustancialmente menores que las de los países del norte de Europa, estando nuestras tasas por debajo de las tasas promedio de Europa, pero con una mortalidad ya superior a la de Francia, Italia y Reino Unido, así como una tendencia temporal de incremento.

La mortalidad por este cáncer es muy elevada, constituyendo la segunda localización tumoral en importancia en hombres y en mujeres, con una tendencia temporal también ascendente, con un incremento medio del 2,6% anual en hombres y mucho menor (del 0,8% anual) en mujeres. En la actualidad la mortalidad es más alta en hombres, aunque en los años 60 lo era en mujeres. El cáncer colorrectal causó el 11% de las defunciones por cáncer en hombres y el 15% en mujeres según los datos de 2000. En España, se estima que el número de defunciones por año se sitúa en torno a los 11.900. Sin embargo, debido al incremento de la supervivencia en los últimos años, especialmente en las personas más jóvenes, los datos de mortalidad no reflejan la verdadera incidencia de la enfermedad.

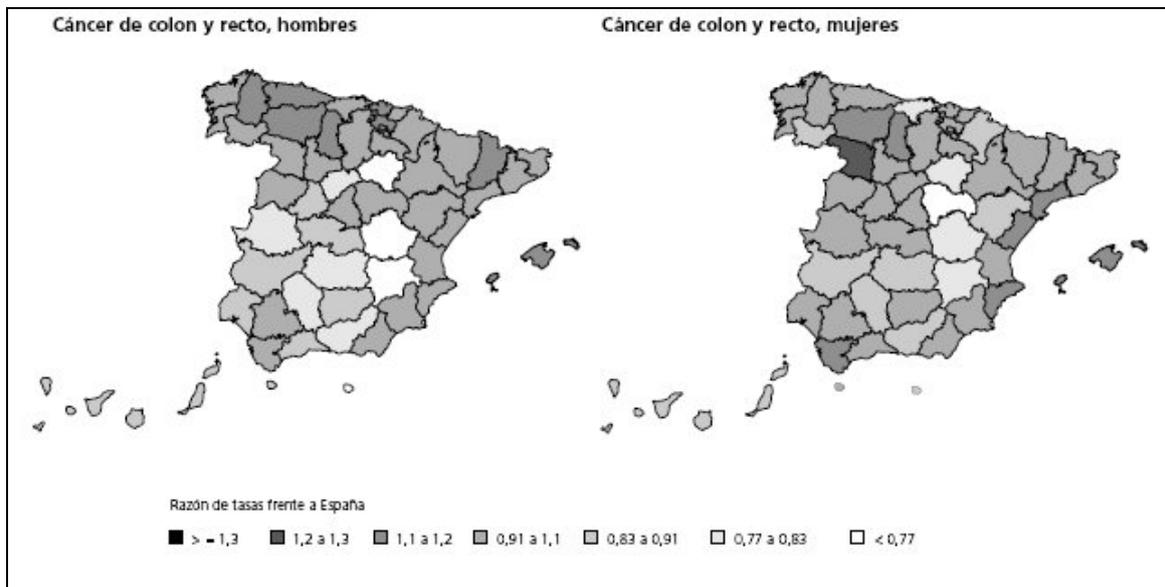
Cuando se compara la tasa de mortalidad en las diferentes comunidades autónomas del estado, se observan pocas diferencias entre ellas, tanto en hombres como en mujeres (Figura 5).

**Figura 5. Tasa de mortalidad por Comunidades Autónomas en el año 2000**



Por otro lado, la variabilidad provincial de la mortalidad es también muy baja y similar en ambos sexos, con un cierto patrón norte-sur más evidente en los hombres (Figura 6).

**Figura 6. Distribución geográfica de la mortalidad por cáncer colorrectal en España (1996-2000)**



### 2.3. El cáncer de colon en la Comunidad Valenciana<sup>64</sup>

La incidencia de cáncer en la Comunidad Valenciana se estima a partir de la mortalidad observada en el quinquenio 1990-1994 según los datos del Registro de Mortalidad de la Comunidad Valenciana y a partir de los datos de incidencia y de mortalidad de los registros de cáncer de Tarragona, Murcia y Navarra.

Como se ha comentado anteriormente, no existen grandes diferencias en cuanto a las localizaciones más frecuentes de los distintos tipos de cáncer en la Comunidad Valenciana con respecto al global del estado español. Los cánceres de pulmón, colorrectal, próstata, estómago, vejiga, hígado son los más frecuentes en los hombres y los de mama, colorrectal, estómago, ovario, pulmón y útero en las mujeres (tabla 3).

Así pues, en la actualidad, el cáncer colorrectal en la Comunidad Valenciana es el segundo tumor en importancia en ambos sexos y su incremento es relevante, con un 20,4% en hombres y 9,7% en las mujeres desde 1991 a 1999.

La distribución espacial de la mortalidad por cáncer de colon y recto en esta Comunidad muestra claramente dos zonas de predominio: una en el centro e interior de la Comunidad y otra en la zona noroeste de la provincia de Castellón, en el Maestrazgo. La situación es bastante similar en ambos sexos, aunque en mujeres se observa una dispersión superior a la que puede verse en hombres.

Tabla 3. Estimación de la incidencia de cáncer para la Comunidad Valenciana

Localización	Tasa de incidencia estandarizada		Número de casos	
	HOMBRES	MUJERES	HOMBRES	MUJERES
Estómago	18.07	9.43	448	347
<b>Colon-recto</b>	<b>25.6</b>	<b>17.09</b>	<b>644</b>	<b>594</b>
Hígado	5.7	2.13	140	87
Páncreas	5.61	2.56	137	97
Laringe	14.3	0.26	317	7
Pulmón	50.22	3.07	1196	107
Próstata	35.79	-	1035	-
Mama	-	50.22	-	1349
Cérvix	-	5.36	-	129
Útero	-	7.51	-	207
Ovario	-	7.4	-	203
Vejiga	24.41	2.77	328	108
Sistema Nervioso	4.92	6.74	100	153
Linf. No Hodgkin	6.94	2.37	155	71
Leucemia	8.15	3.6	175	107
Todos	350.66	215.66	8326	6580

En conclusión, en nuestro medio, sea en el ámbito europeo, en el español o en el valenciano, el cáncer colorrectal se encuentra siempre entre los tres tumores malignos más frecuentes y representa, asimismo, una de las principales causas de muerte por cáncer.

En consecuencia, el beneficio obtenido, tanto en números absolutos como en porcentaje de pacientes con cáncer, justifica sobradamente investigaciones como la presentada, cuyo objetivo principal es mejorar el proceso diagnóstico-terapéutico de estos enfermos.

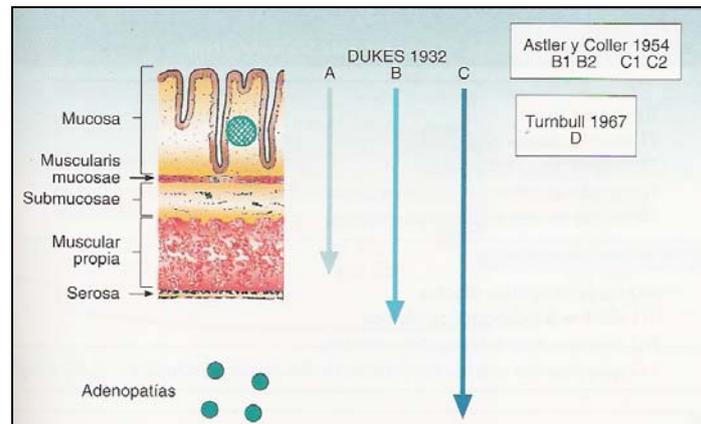
### 3. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE COLON

#### *3.1. Importancia de la estadificación. Recuerdo histórico en el cáncer de colon.*

De forma general, los sistemas de estadificación tumoral nacen de la necesidad de establecer grupos pronóstico de pacientes que, presentando unas características comunes, es muy probable que presenten una evolución similar de su enfermedad. Un sistema de estadificación universal, entre otras características, debe ser exacto, reproducible, de fácil aplicación, y debe poder convertirse en el lenguaje común entre los diferentes especialistas (anatomopatólogos, cirujanos, oncólogos, etc.) que intervienen en el proceso diagnóstico-terapéutico de estos pacientes.

En el año 1932, Cuthbert Dukes, un patólogo del St Mark's Hospital de Londres, publicó la clasificación que lleva su nombre para los carcinomas rectales.<sup>49</sup> Basándose en sus resultados sobre 215 pacientes, utilizó las letras A, B y C para estadificar la enfermedad y demostró que los pacientes con un estadio tumoral más avanzado presentaban, de forma paralela, un peor pronóstico. Posteriormente se vio que este sistema de estadificación era también aplicable a los carcinomas localizados en el colon.<sup>74, 206</sup> El propio grupo de Dukes<sup>61</sup> modificó más tarde esta clasificación, dividiendo la categoría C en dos subcategorías: la categoría C1, que correspondería a aquellos carcinomas con metástasis ganglionares pero sin afectación de los ganglios linfáticos apicales, y la categoría C2, que correspondería a los pacientes con afectación de estos ganglios apicales. Con el tiempo, fueron apareciendo diferentes clasificaciones, como la de Turnbull<sup>192</sup> o la de Astler y Coller,<sup>4</sup> entre otras,<sup>44</sup> que, basándose en mayor o menor medida en aquel modelo inicial, utilizaban las letras A, B, C -y en ocasiones la D- para estadificar la enfermedad (figura 7).

**Figura 7. Esquema de algunos sistemas de estadificación<sup>114</sup>**



Algunas de estas clasificaciones llegaron a ser muy populares y utilizadas en todo el mundo, persistiendo todavía hoy en Gran Bretaña y algunos países de la Commonwealth. Sin embargo, como se aprecia en la tabla 4, existe cierta confusión entre los diferentes autores, de modo que clasificaciones con evidentes diferencias recibieron nombres similares (Dukes modificado, Astler y Colles modificado, etc.), originando serios problemas para la comparación de estudios y de resultados.

En las últimas décadas, un nuevo sistema de estadificación, la clasificación TNM, se está imponiendo a todas estas clasificaciones y podría considerarse actualmente como el estándar para la estadificación de los carcinomas colorrectales.

**Tabla 4. Clasificaciones de estadificación del carcinoma colorrectal que utilizan las letras A, B, C y D**

Primer autor o clasificación	Año	Estadio A	Estadio B	Estadio C	Estadio D
Dukes	1932	Sin penetración a través de la muscularis propia; limitado a la pared del recto.	Penetra a través de la pared del intestino (muscularis propia)	Con afectación de los GL	Sin estadio D
Gabriel-Dukes	1935	Igual que Dukes	Igual que Dukes	C1: afectación regional de GL C2: afectación de los GL apicales	Sin estadio D
Kirklin	1949	Limitado a la mucosa	B1: infiltra la submucosa o la muscularis propia sin penetrar esta última B2: penetra en la muscularis propia	Igual que Dukes	Sin estadio D
Astler-Coller (Dukes modificada)	1954	Igual que Kirklin	B1: Igual que Kirklin B2: Igual que Kirklin	C1: como B1 pero con afectación de GL C2: como B2 pero con afectación de GL	Sin estadio D
Turnbull	1967	Igual que Dukes	Igual que Dukes	Metástasis en los GL mesentéricos regionales pero sin metástasis a distancia	Metástasis a distancia, siembra tumoral, irresecabilidad por invasión parietal o invasión de órganos vecinos
Gunderson (Astler-Coller modificada)	1974	Igual que Kirklin	B1: Infiltra la submucosa o la muscularis propia sin penetrar esta última B2: penetra en la muscularis propia B3: lesiones adherentes, invade órganos adyacentes o estructuras	C1: como B1 pero con afectación de GL C2: como B2 pero con afectación de GL C3: como B3 pero con afectación de GL	Sin estadio D
Pihl	1980	A1: Intramucoso o invadiendo en la submucosa pero no más allá A2: Infiltra la muscularis propia pero no penetra a través de ésta	Igual que Dukes	Igual que Gabriel-Dukes	D1: invade órganos adyacentes (próstata, vesícula, útero, intestino delgado) D2: metástasis a distancia
Sistema de estadificación clinicopatológico australiano	1983	Invade la pared del intestino pero no más allá de la muscularis propia, sin metástasis ganglionares o a distancia	Crecimiento más allá de la muscularis propia en los tejidos adyacente en continuidad, sin metástasis ganglionares o a distancia	Crecimiento en la muscularis propia o a través de ella con metástasis ganglionares pero sin metástasis a distancia	Evidencia de residuos tumorales localmente o a distancia
Gastrointestinal tumor study group (Dukes modificada)		No definido, probablemente igual que Dukes	B1: no definido B2: extensión a través de la pared rectal	C1: metástasis en 1 a 4 GL C2: metástasis en más de 4GL	Sin estadio D
Sistema de estadificación clinicopatológico australiano modificado	1987	A1: intramucoso A2: invade la submucosa pero no más allá A3: infiltra la muscularis propia pero no penetra a través de ella	B1: más allá de la muscularis propia, superficie mesotelial libre no invadida B2: como B1 pero con invasión de la superficie mesotelial libre (no aplicable al recto distal)	C1: metástasis en GL locales, sin metástasis a distancia C2: metástasis en un GL apical, sin metástasis a distancia	D1: invade la línea de resección D2: metástasis a distancia
Cohen (Astler-Coller modificado)	1989	Con invasión en la submucosa	B1: con invasión en la muscularis propia B2: no definido suficientemente, correspondería a T3 ó T4 N0 M0 de la clasificación TNM B3: correspondiente al T4 N0 M0 de la clasificación TNM	C1: como B1 pero con afectación de GL C2: como B2 pero con afectación de GL C3: como B3 pero con afectación de GL	Sin estadio D
Hyder	1990	Igual que Dukes	Igual que Dukes	C1: infiltra no más allá de la muscularis propia y de 1 a 4 GL positivos C2: >4 GL positivos o cualquier metástasis ganglionar con penetración más allá de la muscularis propia	Invasión generalizada, de órganos en contigüidad o metástasis a distancia
AJCC Astler-Coller modificada	2002	Invade la submucosa	B1: invade el interior de la muscularis propia pero no la atraviesa B2: atraviesa la muscularis propia B3: correspondiente al T4N0M0 de la 6ª edición TNM	C1: como B1 pero con afectación de GL C2: como B2 pero con afectación de GL C3: como B3 pero con afectación de GL	Con metástasis a distancia

GL: Ganglios linfáticos; AJCC: American Joint Committee on Cancer

### 3.2. La clasificación TNM

#### 3.2.1. Consideraciones Generales

El sistema de estadificación TNM de la AJCC (American Joint Committee on Cancer)<sup>73</sup> y de la UICC (International Union Against Cancer)<sup>182</sup> es hoy en día el estándar para la estadificación del cáncer colorrectal recomendado por el College of American Pathologists,<sup>38</sup> el Royal College of Pathologists,<sup>162</sup> la Commission on Cancer of the American College of Surgeons<sup>34</sup> y el National Cancer Institute.<sup>138</sup> Por lo tanto, podría considerarse que el sistema TNM es, actualmente, el lenguaje internacional sobre la estadificación del cáncer colorrectal en todas sus áreas.

Durante dos décadas, el acuerdo mundial sobre la estadificación del cáncer entre la AJCC y la UICC ha creado un vocabulario ampliamente utilizado en los Estados Unidos de América -y, por extensión, en todo el mundo- para cuantificar la carga tumoral en los pacientes con cáncer colorrectal. El sistema TNM, además de cumplir con las exigencias de un buen sistema de estadificación (ver apartado anterior), al ser utilizado también para la estadificación de la mayoría de tumores del organismo, es fácilmente interpretable por cualquier profesional sanitario, sea cual fuere su especialidad. Aunque los parámetros individuales del sistema TNM se revisan periódicamente para reflejar los últimos datos con relevancia pronóstica, su estructura básica ha permanecido constante desde que se creó. De este modo, la letra T se refiere al Tamaño del tumor primario, la N se refiere a la presencia de metástasis ganglionares regionales (*Nodes*, en inglés) y la letra M se refiere a la presencia de Metástasis tumorales a distancia.

Este sistema incorpora, básicamente, dos posibles abordajes, uno clínico (cTNM), basado en la exploración física y en las exploraciones complementarias realizadas de forma preoperatoria, y otro anatomopatológico (pTNM), basado en el estudio histológico de la pieza de resección. Esta clasificación puede contemplar, asimismo, las posibles modificaciones producidas por los tratamientos adyuvantes preoperatorios (yTNM). Por lo tanto, a diferencia de las clasificaciones de Dukes y de todas sus variantes, que abordan el problema únicamente en su vertiente histológica, el sistema TNM posee la indudable ventaja de permitir planificar de forma preoperatoria el tratamiento más adecuado para cada paciente en función de su estadio, es decir, en función de su TNM clínico preoperatorio.

Por último, hay que hacer mención a la ventaja que supone sobre otros sistemas de estadificación el hecho de poder actualizarse a medida que van apareciendo nuevas informaciones que definen mejor el pronóstico de cada situación. Con el objetivo de mantener la relevancia del sistema TNM y asegurar dicha actualización, de forma periódica se incorporan los datos de los estudios provenientes de grandes bases de datos como la NCDB (*Natonal Cancer Data Base*).

### 3.2.2. Reglas de la clasificación TNM

#### 3.2.2.1. Generalidades

La clasificación TNM es común tanto para los tumores del colon como para los tumores del recto y es aplicable únicamente a los carcinomas localizados en ellos. Los adenocarcinomas localizados en el apéndice vermiforme son clasificados de acuerdo a la clasificación TNM, pero deben recogerse de forma separada, mientras que los cánceres que aparecen en el canal anal son estadificados de acuerdo a la clasificación usada para el ano. No se incluyen en este apartado otros tipos histológicos localizados en el colorrecto, como son los sarcomas, los linfomas y los tumores carcinoides.

Como norma general, cuando existan dudas sobre el valor más adecuado que se le debe dar a cualquiera de sus categorías (T, N o M) se debe optar por el más bajo de ellos, es decir, el menos avanzado.

#### 3.2.2.2. La categoría T (tumor primario)

Generalmente, la determinación de la categoría T es posible mediante el estudio directo de las piezas de resección quirúrgica, calificándose, por lo tanto, como pT. Para los carcinomas colorrectales, la categoría pTis (carcinoma *in situ*) incluye tanto los tumores con células malignas que no atraviesan la membrana basal (carcinoma intraepitelial) como aquéllos que han invadido la lámina propia de la mucosa (carcinoma intramucoso). Los carcinomas intramucosos que se extienden a la *muscularis mucosae*, pero no la atraviesan, también deben ser incluidos en esta categoría pTis. La penetración en la *muscularis mucosae* y la invasión de la submucosa se clasifica ya como pT1. Los términos displasia de alto grado (severa o grave) y carcinoma intraepitelial pueden utilizarse, en ocasiones, como sinónimos, especialmente cuando existe enfermedad inflamatoria intestinal.

Debido a las diferencias entre el carcinoma *in situ* del colorrecto y el carcinoma *in situ* de otras localizaciones, es conveniente hacer una pequeña aclaración. Para el

resto de órganos, el carcinoma *in situ* define la presencia de células malignas que no han atravesado la membrana basal del epitelio sobre el que surge, siendo el carcinoma invasor el tumor que penetra en el estroma subyacente. En todos estos lugares, la invasión del estroma tiene una enorme importancia, ya que existe la posibilidad de que estas células invadan los vasos linfáticos o sanguíneos y, en consecuencia, produzcan metástasis. Sin embargo, la mucosa del intestino grueso es única. A diferencia del resto de mucosas del organismo, incluido el resto del tubo digestivo, la invasión tumoral de la lámina propia no se asocia con un aumento del riesgo de metástasis ganglionar, por lo que puede utilizarse la categoría pTis, aunque hayan sobrepasado la membrana basal. En consecuencia, dada esta especial característica y para evitar confusiones, es aconsejable especificar si el pTis se trata de un carcinoma intraepitelial o de un carcinoma intramucoso.

Cuando el carcinoma asienta sobre un pólipo pediculado debe ser clasificado de acuerdo con las mismas definiciones pT expuestas más arriba. Por ejemplo, los tumores limitados a la lámina propia se clasifican como pTis, mientras que los tumores que invaden la *muscularis mucosae* y entran en la submucosa del pedículo son clasificados como pT1.

El cáncer colorrectal que invade (pero no atraviesa) la *muscularis propria* se clasifica como pT2. La categoría pT3 se refiere a los tumores con invasión transmural pero que están confinados al tejido blando perimuscular, es decir, que no han atravesado nunca la superficie de la serosa ni han infiltrado estructuras adyacentes. Aunque no es un requisito obligatorio de la categoría pT3, puede estar justificado medir la profundidad de penetración en la pared ya que cuanto mayor es la penetración perimuscular peor es el pronóstico. La extensión extramural mayor de 5mm parece ser el punto de corte crítico asociado con un empeoramiento pronóstico.<sup>201</sup>

La categoría más alta de extensión local es pT4, la cual incluye tanto la extensión a estructuras o a órganos adyacentes (pT4a) como la penetración en el peritoneo parietal, con o sin afectación de estructuras adyacentes (pT4b). La perforación libre de un carcinoma colorrectal en el peritoneo se clasifica también como pT4b. Entre las diferentes situaciones que definen el estadio pT4, la penetración serosa es la más terrible. Mediante el análisis multivariante, se ha demostrado que la penetración serosa es un factor independiente de mal pronóstico.<sup>36</sup> El estudio llevado a cabo por Shepherd y cols<sup>174</sup> concluyó que su influencia sobre el pronóstico podría ser incluso más importante que la de la afectación ganglionar (categoría N). Sin embargo, a pesar de su

evidente importancia biológica, la afectación serosa es frecuentemente infradiagnosticada en el estudio anatomopatológico. Para documentar la afectación peritoneal por un tumor es necesario un estudio anatomopatológico meticuloso y puede ser necesario efectuar un muestreo extenso y/o secciones seriadas. Por todo ello, durante el estudio anatomopatológico rutinario, puede ser fácilmente pasado por alto. De hecho, se ha visto que el examen citológico de raspados de la serosa demuestra células malignas hasta en el 26% de los tumores pT3.<sup>174, 213</sup> Se han definido tres tipos de afectación peritoneal: 1) reacción inflamatoria y/o hiperplásica mesotelial con tumor cercano, pero no en la superficie serosa; 2) tumor presente en la superficie serosa con reacción inflamatoria, hiperplasia mesotelial y/o erosión/ulceración; 3) células tumorales libres en la superficie serosa (en el peritoneo) con ulceración del peritoneo visceral.<sup>174</sup> Los tres tipos se han asociado con un peor pronóstico, especialmente los dos últimos. Consecuencia de ello, se ha recomendado que la definición de pT4b sea modificada para diferenciar estas tres situaciones.<sup>38</sup>

Por otro lado, la afectación serosa puede ocurrir en presencia o ausencia de afectación de órganos adyacentes y, según la localización anatómica, la afectación de los órganos adyacentes puede producirse también en presencia o en ausencia de afectación serosa. La invasión directa de los órganos adyacentes u otros segmentos del colon a través de la serosa o del mesocolon, por ejemplo, la invasión del colon sigmoide por un carcinoma de ciego, debe ser considerada como pT4. Por el contrario, la extensión de un tumor de forma longitudinal, esto es, de forma intramural a otro segmento del colon, del intestino delgado o del canal anal no debe afectar a la categoría pT.

### 3.2.2.3. La categoría N (afectación ganglios linfáticos regionales)

Como veíamos en el capítulo referente a la anatomía, los ganglios linfáticos regionales se pueden localizar a lo largo de los vasos mayores de colon y del recto, a lo largo de las arcadas de las arterias marginales o adyacentes al colorrecto, es decir, pericólicos o perirrectales. De manera específica y con efecto sobre la categoría N, se consideran ganglios linfáticos regionales los ganglios pericólicos y perirrectales, así como los encontrados a lo largo de las siguientes arterias: arteria ileocólica, arteria cólica derecha, arteria cólica media, arteria cólica izquierda, arteria mesentérica inferior, arteria rectal superior (hemorroidal) y arterias ilíacas internas. Por el contrario, la afectación tumoral de los ganglios linfáticos localizados en la cadena ilíaca externa o en

la íliaca común debe ser considerada como afectación a distancia y, por lo tanto, clasificarse como M1.

Cuando no existe afectación en ninguno de los ganglios linfáticos analizados, debe clasificarse como pN0. La afectación de 1 a 3 ganglios regionales es clasificada como pN1, y la presencia de 4 o más ganglios regionales con metástasis tumorales se considera pN2. Un ganglio linfático puede afectarse bien a través del linfático aferente o bien por invasión directa a través de la cápsula. En ambos casos se considera como positivo y se debe contabilizar para el recuento final de ganglios.<sup>195</sup>

Por otro lado, el examen microscópico de la grasa extramural puede revelar la existencia de pequeños nódulos tumorales. Estos nódulos, aunque no pueda establecerse con seguridad, es probable que representen ganglios linfáticos primitivos que han sido reemplazados por tumor. Por convención, los nódulos extramurales de cualquier tamaño, siempre que presenten contornos lisos, deben considerarse como ganglios linfáticos reemplazados y deben tenerse presentes para el recuento final del número de ganglios. Así, para la categoría pN, cada nódulo debe contarse como un ganglio positivo. Esta regla, que ha aparecido como novedad en la 6ª edición del manual TNM, se basa en la evidencia que sugiere que los depósitos tumorales pericolónicos de cualquier tamaño se correlacionan de forma independiente con una menor supervivencia.<sup>69</sup> Por el contrario, en el caso de que el nódulo tuviera un contorno irregular, éste debería ser considerado en la categoría T.

Cuando el cáncer colorrectal se extiende por contigüidad longitudinal a otra región del propio intestino, por ejemplo, un carcinoma de ciego que se extienda hacia el íleon a través de la válvula ileocecal, se definen los ganglios linfáticos como todos aquellos correspondientes a los lugares afectados, es decir, en el ejemplo, al ciego y al íleon. Es poco frecuente que los ganglios del área invadida estén afectados, estando libres los ganglios regionales del tumor primario. Sin embargo, si se produjese esta situación, los ganglios de la zona invadida deben ser considerados como los del tumor primario y ser clasificados también en la categoría N.

La valoración ganglionar en la clasificación TNM se fundamenta en los métodos clásicos de estudio anatomopatológico, es decir, mediante el uso de técnicas de tinción con hematoxilina y eosina. No obstante, los nuevos avances en las técnicas de detección celular han permitido identificar pequeñas cantidades de células tumorales en los ganglios linfáticos. De este modo, las células tumorales aisladas se definen como un pequeño número de células tumorales detectadas mediante técnicas específicas o bien

detectadas por métodos clásicos, pero con menos de 0,2mm de diámetro máximo. De acuerdo con las recomendaciones actuales, las células tumorales aisladas son clasificadas como pN0 o como pM0, según su localización. Estas células tumorales aisladas pueden consistir en un foco único en un único ganglio, múltiples focos en un solo ganglio o micrometástasis en múltiples ganglios. Su significado biológico todavía no ha podido ser demostrado, por lo que su clasificación como pN0 parece justificada.<sup>45,</sup><sup>83</sup> Sin embargo, si las pequeñas cantidades de células miden más de 0,2mm pero menos de 2,0mm, se definen como micrometástasis y deben clasificarse como pN1 o pM1.

Con respecto al número de ganglios que deben ser analizados, la 6ª edición del manual TNM es muy clara: *“For pN, the number of lymph nodes sampled should be recorded. The number of nodes examined from an operative specimen has been reported to be associated with improved survival, possibly because of increased accuracy in staging. It is important to obtain at least 7-14 lymph nodes in radical colon and rectum resections; however, in cases in which tumor is resected for palliation or in patients who have received preoperative radiation, only a few nodes may be present. A pN0 determination may be assessed when these nodes are negative, even though fewer than the recommended number of nodes have been analyzed.”\**

Así pues, aunque en ocasiones se haya publicado lo contrario,<sup>142</sup> los pacientes en los que se obtenga un número de ganglios menor de los 7-14 recomendados, no deben ser clasificados como pNx, sino como pN0.<sup>181</sup>

#### 3.2.2.4. La categoría M (metástasis a distancia)

Para el cáncer colorrectal, la enfermedad M1 corresponde a la presencia de metástasis en cualquier ganglio linfático no regional, en el parénquima de cualquier órgano o tejido distante y/o el peritoneo de cualquier estructura abdominal. La categoría pM1, mucho menos frecuente que la M1 clínica, debe reservarse para los casos en los que la metástasis haya sido confirmada mediante estudio histológico. La citología de líquido peritoneal positiva y la presencia de tumor en los ganglios linfáticos no regionales se consideran también como pM1.

---

\*Para la categoría pN, debe especificarse el número de ganglios linfáticos obtenidos. El número de ganglios examinados en un espécimen operatorio se ha asociado con una mejoría de la supervivencia, posiblemente debido a una mayor exactitud en la estadificación. Es importante obtener al menos 7-14 ganglios linfáticos en las resecciones radicales del colon y del recto; sin embargo, en los casos en los que el tumor se reseca con fines paliativos o en pacientes que han recibido radiación preoperatoria, puede haber solamente unos pocos ganglios. Se puede asignar la categoría pN0 cuando estos ganglios son histológicamente negativos, aunque se hayan analizado menos ganglios de los recomendados.

La presencia de células tumorales aisladas en la médula ósea no se considera pM1, como tampoco se incluyen los focos tumorales en la mucosa o submucosa de intestino adyacente, también conocidas como lesiones satélites.

**Tabla 5. Clasificación TNM<sup>145</sup>**

<b>Tumor primario (T)</b>	
TX	No puede evaluarse el tumor primario
T0	No existe evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia <sup>1</sup>
T1	El tumor invade la submucosa
T2	El tumor invade la <i>muscularis</i> propia
T3	El tumor atraviesa la <i>muscularis</i> propia e invade la subserosa, o los tejidos no peritonizados pericólicos o perirrectales.
T4	El tumor invade directamente órganos o estructuras y/o perfora el peritoneo visceral <sup>2,3</sup>
NOTAS	
<sup>1</sup> Tis incluye células cancerígenas confinadas en el interior de la membrana basal (intraepiteliales) o en la lámina propia (intramucosas) sin extensión a través de la <i>muscularis mucosae</i> en el interior de la submucosa.	
<sup>2</sup> La invasión directa en T4 incluye la invasión de otros segmentos del colonrecto a través de la serosa, por ejemplo, la invasión del sigma por un carcinoma del ciego.	
<sup>3</sup> Los tumores adheridos a otros órganos o estructuras, macroscópicamente, son clasificados como T4. Sin embargo, si no hay tumor en el interior de la adhesión, microscópicamente, debe ser clasificado como pT3. El subestadiaje V y L debe ser utilizado para determinar la presencia de invasión vascular (V) o linfática (L).	
<b>Ganglios linfáticos regionales (N)</b>	
NX	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales.
N0	No existe metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales.
N2	Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales.
NOTA	
Un nódulo tumoral en el tejido adiposo pericolorectal de un carcinoma primario sin evidencia histológica de ganglio linfático debe ser clasificado en la categoría pN como una metástasis ganglionar regional siempre que el nódulo tenga la forma y el contorno liso de un ganglio linfático. Si el nódulo tuviera una forma irregular debería ser clasificado en la categoría pT y añadir además la codificación como V1 (invasión microscópica venosa) o V2 (si es marcadamente evidente), porque existe una gran probabilidad de que presente invasión venosa.	
<b>Metástasis a distancia (M)</b>	
MX	No pueden evaluarse la presencia de metástasis a distancia.
M0	Sin metástasis a distancia.
M1	Con metástasis a distancia.

### 3.2.3. Clasificación TNM por estadios y su equivalencia con otras clasificaciones

Una vez establecidos los valores de la T, de la N y de la M, es posible agrupar estos resultados por estadios, de forma que a cada combinación de valores le corresponda un estadio con valor pronóstico diferenciado. Aunque posee mayor precisión pronóstica que otras clasificaciones, el sistema de estadificación TNM es también compatible con otras clasificaciones como la de Dukes o la modificada de Astler y Coller (tabla 6).

**Tabla 6. Estadificación TNM y correspondencia con otras clasificaciones**

Estadio	T	N	M	Dukes*	MAC*
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1	M0	C	C1
IIIB	T3-T4	N1	M0	C	C2/C3
IIIC	Cualquier T	N2	M0	C	C1/C2/C3
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	-	D

\*El estadio B de Dukes es un compuesto de los grupos de mejor (T3 N0 M0) y peor pronóstico (T4 N0 M0). También lo es el estadio C (Cualquier T N1 M0 y Cualquier T N2 M0). MAC es la clasificación de Astler y Coller modificada (*Modified Astler-Coller Classification*, en inglés).

### 3.2.4. Otras variables en la clasificación TNM

Además de los datos referentes al tamaño tumoral, a la afectación ganglionar y a la presencia de metástasis, en la clasificación TNM se incluyen otros factores que, si bien no influyen en la estadificación final de la enfermedad, han demostrado su importancia pronóstica, por lo que deben ser también codificados.

#### 3.2.4.1. Afectación linfática y venosa por el tumor: los sistemas L y V

La invasión venosa por el tumor ha demostrado, mediante análisis uni y multivariante en repetidas ocasiones, ser un factor pronóstico adverso independiente.<sup>25, 90, 109</sup> Sin embargo, algunos estudios que demostraron que la invasión venosa era un factor de riesgo independiente mediante el análisis univariante fueron incapaces de demostrarlo en el multivariante.<sup>186, 187</sup> Resultados igualmente diversos se han observado en cuanto a la invasión linfática.<sup>109, 128, 186</sup> En algunos estudios, la localización y el tipo

de vasos afectados fueron considerados fuertes determinantes de impacto pronóstico.<sup>19</sup>,  
82

Esta disparidad de resultados podría ser debida a los problemas inherentes para el diagnóstico definitivo de invasión vascular, ya que ésta requiere de la identificación de células tumorales (aisladas o en grupos) en el endotelio. Sin embargo, son frecuentes los artefactos histológicos que asemejan invasión vascular y algunos cambios histológicos que dificultan su observación, como la destrucción vascular por el tumor. Asimismo, existe gran variabilidad interobservador. Por otro lado, algunas técnicas, como las inmunohistoquímicas, podrían mejorar la sensibilidad en la detección de invasión vascular, pero son costosas en esfuerzo, en tiempo y en dinero, por lo que no suelen realizarse de manera rutinaria.

Por convención AJCC/UICC, la presencia de células tumorales en las venas o en los linfáticos del sitio tumoral primario no afectan a la clasificación pT. La invasión vascular, linfática o venosa, debe comunicarse de forma separada mediante las letras L1 o V1, respectivamente. Por el contrario, L0 y V0 indican la ausencia de invasión linfática o venosa.

El tumor localizado únicamente en los vasos linfáticos aferentes se clasifica como L1 pero también N0. Para ser clasificado como N0, las células deben extenderse al ganglio más cercano. Si, por el contrario, el tumor se localiza en los vasos linfáticos, pero de un órgano a distancia, se clasifica como pM1. Como veíamos en el apartado sobre la categoría N, la UICC recomienda que los nódulos tumorales extramurales con contornos irregulares, es decir ni blandos ni redondos, sean considerados como una extensión transmural del tumor y, por lo tanto, clasificados como pT3. Se piensa que la extensión transmural ocurre como consecuencia de una invasión venosa, por lo que se recomienda asignar el valor V1 a los nódulos de contornos irregulares, a menudo estrellados, extramurales.

#### 3.2.4.2. Estadificación de carcinomas residuales<sup>202</sup>

##### 3.2.4.2.1. Tumor residual tras terapia neoadyuvante

Por definición, las categorías TNM describen la extensión de los tumores malignos que no han sido previamente tratados y el valor predictivo de la estadificación TNM deriva solamente de los estudios que valoran los resultados de estos pacientes. Para los tumores tratados antes de la estadificación, la supervivencia y resultados se encuentran alterados. Sin embargo, las reglas de estadificación permiten obtener

información de la extensión de la enfermedad tras el tratamiento. Por tanto, es útil utilizar los mismos criterios, pero anteponiendo la letra “y” para indicar que se trata de un estado postratamiento. Se ha visto que la clasificación de enfermedad residual tras tratamiento adyuvante es también un predictor de la evolución. Además, la clasificación ypTNM proporciona un ámbito estandarizado para la recogida de datos, necesario para evaluar nuevas terapias.

#### 3.2.4.2.2. Tumor residual tras resección terapéutica

Contrariamente a la situación anterior, en caso de tumor residual tras la resección quirúrgica primaria no se utilizan los parámetros del TNM. Esta circunstancia se debe categorizar mediante un sistema conocido como clasificación R (tabla 7). La clasificación R se desarrolló inicialmente para documentar la eficacia del tratamiento. Lógicamente, la clasificación R tiene significación pronóstica independiente del estadio tumoral, de forma que R1 y R2 son factores adversos en comparación con R0.

**Tabla 7. Clasificación del tumor residual**

RX: No puede evaluarse la presencia de tumor residual
R0: Sin tumor residual
R1: Tumor residual microscópico
R2: Tumor residual macroscópico

Según esta clasificación, para el anatomopatólogo, una pieza que presenta tumor microscópico o macroscópico en los márgenes de resección debe ser clasificada como R1 o R2, respectivamente. Esto se

basa en que se acepta ampliamente que la presencia de tumor en el margen de resección es equivalente a la presencia de este mismo tumor en el lado opuesto, es decir, en el tejido no extirpado. Sin embargo, el estadio R0 no puede ser siempre identificado por el anatomopatólogo porque R0 significa que no existe tumor residual en ningún lugar, incluyendo metástasis a distancia, por lo que, en la mayoría de ocasiones, debe basarse en la clasificación clínica.

#### 3.2.4.3. Estadificación de carcinomas múltiples

Con fines de estadificación, el colon y el recto son considerados como un único órgano. Por convención, para codificar tumores simultáneos múltiples, se debe considerar que el tumor con una T mayor es el tumor dominante o relevante y debe ser indicado entre paréntesis el número total de tumores o el símbolo “m” (múltiple) tras la categoría pT de este tumor dominante. Por ejemplo, pT3(2) o bien pT3(m). Los tumores simultáneos pueden incluir los cánceres no invasivos, los cánceres múltiples invasivos o

la combinación de ambos. Si un nuevo tumor primario se diagnostica durante los dos primeros meses, el nuevo cáncer se considera sincrónico.

#### 4. IMPORTANCIA DEL ESTUDIO GANGLIONAR EN EL CÁNCER DE COLON

##### *4.1. Repercusión de un estadio ganglionar positivo en el cáncer de colon*

De los múltiples factores que determinan el pronóstico de los pacientes con cáncer de colon, la afectación ganglionar es, después de la presencia de metástasis a distancia, el que se ha relacionado de una manera más directa con la supervivencia y con el intervalo libre de enfermedad.<sup>31, 39, 155</sup> De hecho, la importancia de la afectación ganglionar sobre el pronóstico es conocida desde hace décadas y, como se ha visto en el apartado dedicado a la estadificación, este concepto ha formado parte de la mayoría de clasificaciones a lo largo de la historia. Todas estas clasificaciones, cuyo principal objetivo es proporcionar información sobre el pronóstico, coinciden en el importante papel que las metástasis ganglionares juegan en el mismo. De este modo, la supervivencia a 5 años es, aproximadamente, del 80% en pacientes con estadio II (sin afectación ganglionar) y del 50% cuando existen metástasis ganglionares.<sup>101</sup>

Por otro lado, se puede considerar que, en el cáncer colorrectal, el análisis de los ganglios linfáticos regionales es el factor más importante para la toma de decisiones terapéuticas, al haberse demostrado, en repetidas ocasiones, el beneficio significativo de la quimioterapia en los pacientes con ganglios positivos.<sup>8, 14, 33, 39, 120</sup> Por este motivo, la mayoría de las sociedades científicas recomiendan la administración de tratamiento adyuvante con quimioterapia cuando existen metástasis ganglionares, de modo que los pacientes con ganglios positivos (pN1 o pN2) tendrán la opción de recibir tratamiento adyuvante con quimioterapia, mientras que, si la estadificación ha sido pN0, no contarán, en principio, con esta opción terapéutica (fuera de ensayos clínicos controlados).<sup>8, 133, 137, 142, 189</sup>

En tercer lugar, en la investigación clínica existe un fenómeno conocido como fenómeno de Will Rogers o “fenómeno de la migración de estadio” (*stage migration phenomenon, zero-time shift* o *lead-time bias*), que se produce cuando existen dos grupos de pacientes sometidos a procedimientos diagnósticos o de screening con diferencias sustanciales entre sí. En uno de los grupos se encontrarán más pacientes asintomáticos, o con estadios precoces de la enfermedad, que en el otro. Este fenómeno permitiría la migración de pacientes de un estadio más precoz a uno más avanzado y, en consecuencia, afectaría a las tasas de supervivencia, produciendo distorsiones en los análisis estadísticos.<sup>54, 155</sup> Por ello, la correcta evaluación del estado ganglionar en los pacientes con cáncer de colon es importante para asegurar que aquellos individuos incluidos en los diferentes ensayos clínicos sean verdaderamente pN0 y evitar, así, el sesgo que se produciría al introducir pacientes que en realidad fueran pN1 o pN2.<sup>155, 185</sup>

En resumen, la importancia de la afectación ganglionar en los pacientes con cáncer de colon es triple, ya que, por un lado, determina el pronóstico de la enfermedad; por otro, condiciona la administración de tratamientos adyuvantes que se han demostrado beneficiosos cuando los ganglios son positivos, y, por último, asegura la correcta inclusión de estos pacientes en los diferentes ensayos clínicos. Así pues, estadificar erróneamente a un paciente, afirmando que sus ganglios linfáticos están libres de enfermedad (pN0), cuando en realidad están afectados (pN1 o pN2), supone asignarle un pronóstico que no se corresponde con su situación biológica “real”, pero, lo que es aún más importante, supone negarle la posibilidad de recibir un tratamiento adyuvante que, posiblemente, mejoraría su pronóstico.

Por todo ello, dada su enorme importancia, sobre todo pronóstica y terapéutica, conocer el estado ganglionar de los pacientes con cáncer de colon debe ser un objetivo prioritario de todos los profesionales implicados en el proceso diagnóstico-terapéutico de estos enfermos.

#### *4.2. Importancia del número de ganglios linfáticos analizados tras la cirugía del cáncer de colon*

Como en la mayoría de tumores del organismo, tener un cáncer de colon en estadio precoz debería implicar, lógicamente, un buen pronóstico de la enfermedad o, al menos, mejor que en los estadios más avanzados de la misma. Sin embargo, se ha visto que la evolución de los pacientes con cáncer de colon en estadio II no es constante y las variaciones entre individuos del mismo grupo son notables. De este modo, se sabe que

hasta el 20% de estos pacientes morirán como consecuencia de su cáncer durante los 5 años siguientes al diagnóstico, bien por recurrencia local o bien por enfermedad a distancia.<sup>33</sup> Por ello, es conveniente buscar alguna explicación que justifique que pacientes estadiados de la misma manera tengan un pronóstico tan diferente. El número de ganglios obtenidos de la pieza de resección quirúrgica podría ser uno de los principales determinantes del pronóstico de los pacientes con cáncer de colon con estudio ganglionar negativo.

Así, Caplin y cols,<sup>24</sup> ya en 1998, demostraron que, en los pacientes con cáncer colorrectal en estadio II de la TNM (estadio B de Dukes), el estudio de 6 o menos ganglios linfáticos se asociaba con un peor pronóstico. Posteriormente, Burdy y cols<sup>21</sup> llegaron a una conclusión parecida pero, en su caso, el número de ganglios que determinaba un peor pronóstico era de 14. En este estudio multivariante, también tenían peor pronóstico los varones, los que habían presentado obstrucción intestinal y los tumores T4. Wong y cols<sup>204</sup> también demostraron, en un estudio sobre 345 pacientes, que el número de ganglios se relacionaba directamente con la supervivencia.

Swanson y cols,<sup>185</sup> utilizando la base de datos NCDB (*National Cancer Data Base*) y analizando los pacientes clasificados como T3N0 (n = 35.787 pacientes), encontraron que el número de ganglios linfáticos analizados era un factor pronóstico para estos enfermos. De esta forma, cuanto mayor era el número de ganglios analizados mayor era la supervivencia a los 5 años. Esta base de datos representa más del 42% de todos los cánceres en los Estados Unidos, por lo que los autores consideran que la muestra es suficientemente representativa de los hospitales de este país. Aunque el

**Tabla 8. Tasas de supervivencia a los 5 años de los cánceres de colon T3N0 según el número de ganglios linfáticos regionales analizados. Swanson y cols.<sup>185</sup>**

Nº de ganglios linfáticos	Nº de pacientes	Supervivencia a 5 años	Intervalo de Confianza del 95%
0	417	66.3	±10.7
1	945	64.6	±7.3
2	1180	64.0	± 6.7
3	1502	66.6	± 5.9
4	1763	69.1	± 5.4
5	1970	71.5	± 5.2
6	2041	71.1	± 5.1
7	1946	72.1	± 5.2
8	1925	76.6	± 5.2
9	1800	75.8	±5.3
10	1783	78.0	± 5.4
11	1573	78.9	± 5.6
12	1537	79.5	± 5.7
13	1167	82.1	± 6.4
14	1160	79.8	± 6.5
15	1023	84.4	± 6.8
16	913	85.8	± 7.3
17	844	81.5	± 7.4
18	733	85.4	± 7.8
19	614	83.1	± 8.3
20	615	82.9	± 8.6
21	457	87.0	± 9.6
22	434	88.1	±10
23-30	1933	87.2	± 4.7
>30	1240	88.1	± 5.5

punto de corte que ellos asumen es de 13 ganglios linfáticos, aceptan que cuanto mayor es el número de ganglios analizados mejor es el pronóstico, por lo que deberían obtenerse tantos como fuera posible (Tabla 8). Sarli y cols<sup>166</sup> también observaron que el número de ganglios linfáticos era un factor pronóstico independiente y afirmaron que

con menos de 10 ganglios analizados el pronóstico empeora. No obstante, afirmaron también que este punto de corte no es más que un artificio matemático y que la relación número de ganglios-supervivencia es un continuo, de forma que cuantos más ganglios se analicen mejor es el pronóstico. Otros estudios han sido constantes en demostrar que un mayor número de ganglios analizados se relaciona con un mejor pronóstico.<sup>1, 10, 40, 97, 101, 108, 111, 152, 204</sup>

Por otra parte, Johnson y cols<sup>99</sup> estudiaron la importancia del número de ganglios linfáticos sobre la supervivencia pero, en este caso, de los pacientes con cáncer de colon en estadios IIIB y IIIC (al menos un ganglio positivo), encontrando que el número de ganglios negativos es también un importante factor pronóstico independiente, aunque no pudieron demostrar diferencias para los pacientes con estadio IIIA. El estudio de Le Voyer y cols<sup>111</sup> sobre los datos del ensayo clínico INT-0089, coincidiendo con los resultados de Johnson y cols, demostró que el número de ganglios analizados afectaba directamente al pronóstico, también de los pacientes con ganglios positivos.

Por último, existen pruebas recientes en la literatura científica de que la tasa de ganglios linfáticos (*lymphatic nodes ratio*, LNR), es decir, la proporción de ganglios linfáticos metastásicos entre los ganglios examinados, es un factor pronóstico en algunos tumores como el cáncer gástrico<sup>5, 176</sup> o el cáncer pancreático.<sup>12</sup> Berger y cols<sup>11</sup> utilizaron la base de datos del estudio INT-0089 para estudiar la influencia de LNR sobre la supervivencia en el cáncer de colon, demostrando una fuerte correlación entre ambos (tabla 9). Este resultado no es de extrañar si se tiene en cuenta que el LNR es el reflejo de dos factores que han demostrado su importancia sobre la supervivencia, es decir, que relaciona el número de ganglios analizados y el número de ganglios positivos. De este modo, a medida que disminuye el LNR la supervivencia es mayor (menos ganglios positivos sobre el total de ganglios analizados). Los autores aseguraron que, con este procedimiento, del mismo modo que lo afirmaron Inoue y cols<sup>92</sup> para el cáncer gástrico, disminuye el fenómeno de la migración de estadio. Sin embargo, Berger y cols<sup>11</sup> afirmaron que el LNR no es un buen factor pronóstico cuando se han obtenido menos de 10 ganglios linfáticos, por lo que este valor no puede compensar una disección inadecuada de los ganglios linfáticos. En los pacientes con escaso número de ganglios linfáticos analizados, el factor pronóstico más importante seguiría siendo el número total de ganglios positivos, como demostraron Le Voyer y cols.<sup>111</sup>

Tabla 9. Tasas de supervivencia en función del LNR. Berger y cols.<sup>11</sup>

Grupo	LNR			
	<0'05	0'05-0'19	0'2-0'39	0'4-1
Todos				
SG	79	73	63	52
SLE	77	70	62	50
Pacientes N1				
SG	79	73	67	60
SLE	78	70	65	59
Pacientes N2				
SG	ND	73	55	45
SLE	ND	66	54	43

LNR: *Lymph Node Ratio*; SG: Supervivencia global; SLE: Supervivencia libre de enfermedad; ND: No disponible. Valores en porcentaje.

Aunque Berger y cols<sup>11</sup> afirmaron que su trabajo fue el primero en el que se aplicó el LNR en pacientes con cáncer de colon, unos meses antes de la publicación de aquél, Jestin y cols<sup>97</sup> utilizaron el mismo concepto, al que denominaron *índice de metástasis* (IM), en pacientes con cáncer de colon en estadio III, demostrando que cuando este índice es menor de 0'33, el pronóstico es significativamente mejor que cuando es superior a 0'33 ( $p < 0'001$ ). Estos autores coincidieron con Berger y cols en que el IM (o LNR) podría tener más información pronóstica que el propio estadio N. No obstante, a diferencia de aquéllos, Jestin y cols afirmaron que este dato sí que podría compensar los informes anatomopatológicos que hubieran detectado pocos ganglios linfáticos para predecir la supervivencia. Recientemente, Peschard y cols<sup>147</sup> han comunicado también que, para el cáncer de recto, el cociente entre ganglios afectados y ganglios analizados es un factor pronóstico independiente.

A pesar de estos datos favorables, el concepto del LNR no ha sido adoptado de manera universal y, de hecho, sigue siendo motivo de desacuerdo si el número de ganglios linfáticos analizados se relaciona con un mayor número de ganglios positivos, es decir, si cuantos más ganglios se analizan más ganglios positivos se encuentran. Así, aunque parece lógico pensar que un mayor número de ganglios linfáticos analizados conllevaría mayor número de ganglios positivos, este hecho no ha sido confirmado de manera constante en la literatura médica. Diferentes estudios, llevados a cabo en instituciones únicas demostraron que esta relación, efectivamente, existía.<sup>47, 100, 155, 204</sup> Sin embargo, es sorprendente que estudios poblacionales obtengan resultados opuestos a aquéllos. De este modo, en el trabajo de Swanson y cols,<sup>185</sup> realizado sobre la *US National Cancer Database* (NCDB), se vio que el porcentaje de ganglios positivos no

sólo no aumentaba al incrementar el número de ganglios analizados sino que incluso disminuía. El estudio de Bui y cols,<sup>20</sup> publicado en el año 2006 y realizado en Ontario (Canadá), tampoco fue capaz de demostrar correlación entre el número de ganglios analizados y el porcentaje de ganglios positivos. Prandi y cols,<sup>152</sup> en su estudio multicéntrico (no poblacional), tampoco encontraron correlación entre el número de ganglios analizados y el número de ganglios positivos. Una posible explicación a este fenómeno podría encontrarse en la existencia de un sesgo por parte del anatomopatólogo en las instituciones sin un claro objetivo investigador. En estos centros, podría obtenerse un menor número de ganglios en los especímenes con adenopatías claramente positivas o en presencia de metástasis a distancia conocidas. En ambas circunstancias, el hallazgo de un mayor número de ganglios no modificaría el estadio de la clasificación TNM, por lo que el anatomopatólogo detendría la búsqueda y el estudio ganglionar, modificando el resultado final del estudio poblacional.

En resumen, parece existir consenso en la literatura científica mundial en que el número de ganglios linfáticos en pacientes con cáncer de colon en estadio II (con ganglios negativos) es un factor pronóstico. Aunque existen datos sobre la importancia del número de ganglios también en pacientes con algún ganglio positivo (estadio III), el número de trabajos al respecto es más escaso.<sup>28</sup> La tasa de ganglios linfáticos (ganglios positivos sobre el total de ganglios analizados) podría tener mayor trascendencia que el propio estadio pN en estos pacientes.

#### *4.3. Razones por las que el número total de ganglios analizados puede modificar el pronóstico en el cáncer de colon*

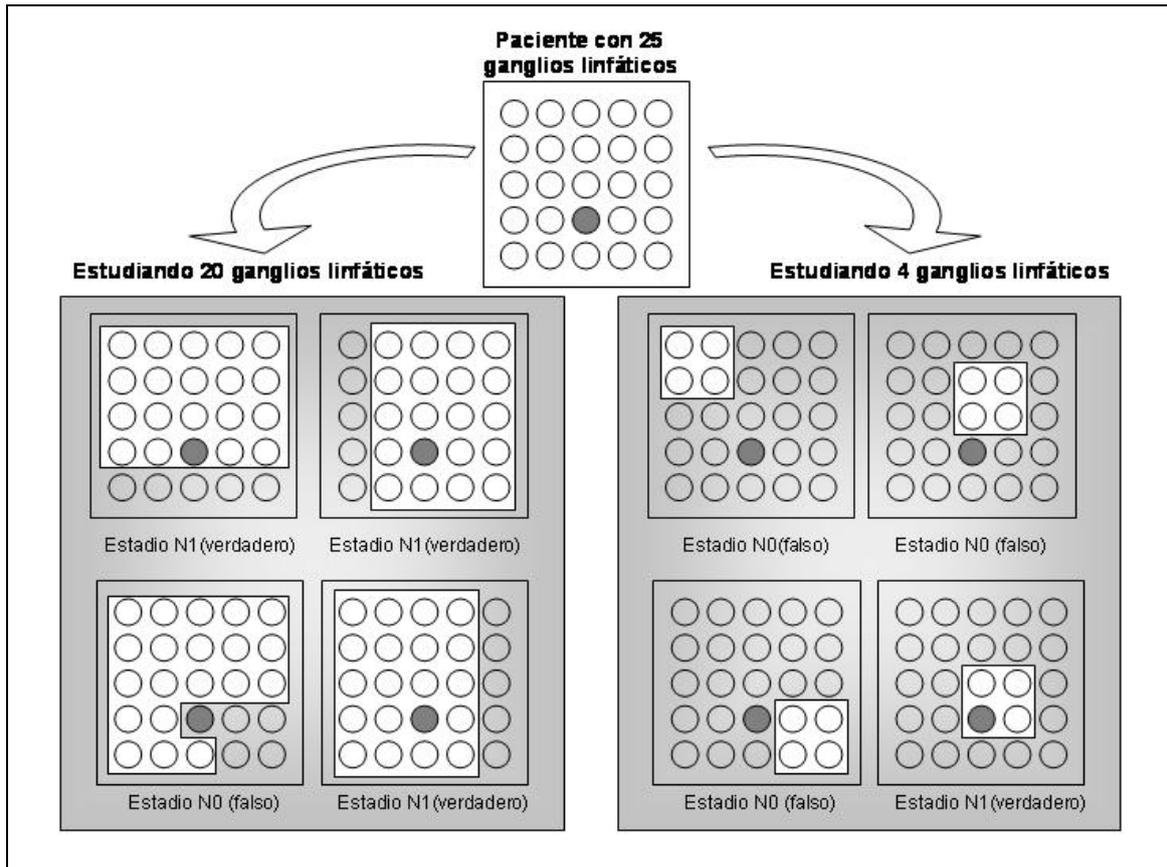
Como se ha visto más arriba, actualmente se acepta que, en el cáncer de colon, al igual que sucede en otros cánceres como el de vejiga,<sup>86</sup> el de mama,<sup>58, 199</sup> o el de pulmón,<sup>46, 62</sup> un mayor número de ganglios linfáticos obtenidos, incluso siendo negativos, se relaciona con un mejor pronóstico en términos de supervivencia y de intervalo libre de enfermedad. Sin embargo, continúa siendo objeto de debate por qué la exéresis de tejido aparentemente sano (ganglios negativos) se relaciona con un mejor pronóstico. Se han postulado, básicamente, tres teorías que intentan explicar este fenómeno.<sup>21, 24, 97, 99, 101, 111, 130, 139, 148, 185</sup> Aunque algunos autores “creen” más en una teoría que en otra, hasta la fecha, no se ha podido demostrar la superioridad de ninguna

de ellas sobre las demás, por lo que se intentará dar una explicación lo más objetiva posible sobre todas ellas.

#### 4.3.1. Teoría de la migración de estadio

Posiblemente, sea la teoría que cuenta con mayor aceptación en el ámbito científico. Según ella, el empeoramiento del pronóstico al analizar pocos ganglios linfáticos se relaciona con errores en el proceso de estadificación. Así, cuando el número de ganglios linfáticos analizado es bajo, existe mayor probabilidad de estadificar equivocadamente a un paciente que cuando el número de ganglios analizados es mayor. Esta falsa estadificación supone asignarle un mejor pronóstico del que realmente tiene. Por ello, este paciente con un menor número de ganglios analizados tendrá una menor supervivencia que el resto de su grupo. Veamos la figura 8 a modo de ejemplo. En este esquema, cada circunferencia representa un ganglio linfático. La circunferencia coloreada representa una metástasis ganglionar. Si un paciente tiene, por ejemplo y sin necesariamente ajustarse con la realidad, un total de 25 ganglios linfáticos, y 1 de ellos es positivo, la probabilidad de no encontrar este ganglio es mucho mayor cuando se analizan 4 ganglios que cuando se analizan 20. Siguiendo con el ejemplo, si este paciente tiene un tumor primario T2 y no se han encontrado ganglios positivos -aunque realmente tenía uno afectado-, será clasificado falsamente como estadio I (T2N0M0). Como su estadio “real” es un estadio IIIA (T2N1M0), el pronóstico será el de un paciente con afectación ganglionar, por lo que la supervivencia en el paciente con menos ganglios analizados será menor de la esperada. Así, el mal pronóstico, asociado con un bajo número de ganglios obtenido en pacientes con estadio II, podría ser debido a la migración en la estadificación, donde la supervivencia por estadio mejora como consecuencia de una mejor clasificación, aunque no se produzcan cambios en el resultado final para un individuo concreto.

Figura 8. Esquema del fenómeno de la migración de estadio.



No obstante, esta teoría no explicaría completamente la relación entre el número de ganglios y el pronóstico. Como se ha comentado en el apartado anterior, el estudio llevado a cabo por Jonhson y cols<sup>99</sup> demostró que el número de ganglios analizados tenía también repercusión sobre la supervivencia en pacientes con estadios IIIB y IIIC, es decir, con al menos un ganglio positivo, por lo que en ellos no se producía el fenómeno de la migración de estadio (todos los pacientes eran positivos de entrada). Además, si la migración de estadio fuera el único mecanismo, la mejora de la supervivencia debería encontrarse, fundamentalmente, en pacientes con recuentos ganglionares extremadamente bajos, en los que existe una gran probabilidad de perder ganglios positivos y, por lo tanto, la proporción de pacientes infraestadificados aumenta. Sin embargo, muchos estudios han demostrado el efecto del número de ganglios incluso en recuentos relativamente altos (>12 ganglios),<sup>40, 152, 185</sup> y algunos han identificado una relación continua entre el número de ganglios y la supervivencia.<sup>40</sup>

#### 4.3.2. Teoría de la adecuación técnica e institucional

Esta segunda teoría estaría relacionada con la técnica quirúrgica y con el estudio anatomopatológico, esto es, con las características del centro y del personal que realizan las diferentes técnicas. De este modo, Jonhson y cols<sup>99</sup> afirman que el número de ganglios linfáticos obtenidos podría ser un marcador de la adecuación de la cirugía, del estudio anatomopatológico y/o del cuidado institucional. El interés de los médicos (cirujanos y anatomopatólogos) y su experiencia se asociarían con una mejor técnica quirúrgica y con un estudio más intenso del espécimen para buscar ganglios linfáticos. Estos factores pueden relacionarse, por tanto, con una mejora de los resultados y pueden reflejar el interés de la institución en el tratamiento de los pacientes con cáncer de colon. Así, el número de ganglios linfáticos podría estar asociado con un mejor manejo general de estos enfermos y no influir directamente sobre la evolución. No obstante, incluso en estudios realizados en una única institución se ha encontrado relación entre el número de ganglios linfáticos obtenidos y el pronóstico, indicando que, cuando otros factores del medio se mantienen constantes, el número de ganglios linfáticos sigue siendo importante.<sup>24, 67</sup>

#### 4.3.3. Teoría de la relación huésped-tumor

La tercera teoría que intenta dar una explicación a la mejora de la supervivencia cuando se obtiene un mayor número de ganglios linfáticos se relaciona con las posibles interacciones entre el huésped (paciente) y el tumor. Basándose en estudios anatómicos, se sabe que existe variabilidad en el número de ganglios linfáticos entre cada individuo y que este número está también influido por el estado evolutivo de la enfermedad.<sup>134</sup> Por tanto, es plausible que ciertas interacciones entre el tumor y el huésped puedan modificar el número de ganglios obtenidos. De este modo, algunos factores tumorales podrían estimular el crecimiento ganglionar, facilitando así su detección por parte de los anatomopatólogos. Es decir, el tumor podría estimular el desarrollo de los centros germinales en el interior de los ganglios, incrementando el número de ganglios presentes o detectables. Pagès y cols<sup>144</sup> evaluaron 959 especímenes con cáncer colorrectal y encontraron que la respuesta inmune (especialmente las células T efectoras) en el interior de los tumores se relacionaba con un estadio menos avanzado y con una mayor supervivencia. Se ha demostrado también que el infiltrado linfocítico se relaciona significativamente con la hiperplasia paracólica de los ganglios linfáticos regionales en el carcinoma colorrectal en estadio B de Dukes, lo que se asocia,

asimismo, con un mejor pronóstico.<sup>150</sup> Por otro lado, aunque parece fácil entender que cuanto más grandes son los ganglios más facilidad habrá para encontrarlos, algunos estudios que han valorado el tamaño ganglionar como un posible predictor del estado ganglionar no fueron capaces de demostrar dicha asociación.<sup>134, 203</sup> Herrera-Ornelas y cols,<sup>87</sup> usando una técnica de disolución de grasa para la identificación de ganglios en el mesenterio, encontraron que el 64% de los ganglios positivos eran menores de 5mm. Además, de esos ganglios positivos menores de 5mm, el 45% eran menores de 3mm. Si la teoría de las interacciones huésped-tumor fuera cierta, el número de ganglios negativos sería un marcador de interacciones tumor-huésped que podría tener un efecto independiente sobre la supervivencia.

Más que probablemente, la fuerte y consistente relación encontrada entre el número de ganglios linfáticos y la supervivencia en los estadios II del cáncer de colon esté influida por estos tres factores citados, es decir, por la migración de estadio, por la calidad del manejo cirujano-patólogo y por interacciones entre el huésped y el tumor. Por ello, comprendiendo estos tres mecanismos se podrían tomar ciertas medidas con el objetivo de mejorar el pronóstico de estos enfermos. Así, si la migración de estadio es el mecanismo fundamental, las actuaciones llevadas a cabo para incrementar el número de ganglios linfáticos, aunque mejoren la probabilidad de predecir la evolución, no modificarán el pronóstico del paciente, sobre todo, teniendo en cuenta que cada vez es más frecuente la administración de quimioterapia adyuvante en pacientes con estadio II. Por otro lado, si el mecanismo primario es una mejor calidad asistencial, asegurar que todos los pacientes puedan acceder a un centro de alta calidad debería ser el objetivo. Por último, si las interacciones tumor-huésped son las más importantes, el número de ganglios linfáticos sería un factor pronóstico independiente que debería ser considerado para determinar la necesidad de administrar tratamiento adyuvante con quimioterapia.<sup>99</sup>

#### 4.4. Factores que modifican el número de ganglios linfáticos obtenidos

A pesar de la importancia y trascendencia que, como se ha visto, tienen la afectación ganglionar y el número total de ganglios analizados tras la cirugía del cáncer de colon, en la práctica clínica habitual son frecuentes las diferencias en el número de ganglios obtenidos en distintos pacientes, con valores que pueden oscilar desde los 0 a más de 100 ganglios.<sup>10, 38, 40, 87, 111, 172, 203, 209</sup> Por ello, conviene dar una explicación a

estas diferencias, es decir, estudiar porqué el número de ganglios analizados puede ser tan variable de un paciente a otro.

Las causas o los factores que modifican el número de ganglios analizados se pueden agrupar, a groso modo, en tres: 1) las que dependen de la anatomía o de las condiciones biológicas del paciente, 2) las que dependen de la técnica quirúrgica y 3) las que dependen del estudio anatomopatológico. Aunque, lógicamente, los tres grupos presentan importantes interacciones entre ellos (por ejemplo, cuantos más ganglios tenga el paciente más podrá obtener el cirujano y, en consecuencia, más podrá analizar el anatomopatólogo), con el objetivo de clarificar la exposición del tema, se estudiarán por separado.

#### 4.4.1. La anatomía y las condiciones biológicas del paciente

Existen ciertas características previas al acto quirúrgico, inherentes o no al individuo, que pueden modificar la posibilidad de encontrar ganglios linfáticos en un paciente con cáncer de colon.

En primer lugar, los tratamientos neoadyuvantes (quimioterapia o radioterapia preoperatorias) provocan, en la mayoría de casos, una disminución del tumor primario, una reducción del tamaño de las posibles metástasis ganglionares e, incluso, una reducción del tamaño de los ganglios linfáticos no afectados.<sup>168</sup> Además, los tratamientos neoadyuvantes provocan frecuentemente fibrosis, lo que dificulta, asimismo, la identificación de los ganglios linfáticos mediante palpación. Por todo ello, la proporción de ganglios linfáticos obtenidos en pacientes sometidos a quimioterapia o radioterapia preoperatorias es significativamente menor.<sup>73, 116</sup>

En segundo lugar, hay suficiente evidencia científica para afirmar que el número de ganglios linfáticos varía dependiendo de la localización anatómica del tumor y, en consecuencia, de la resección anatómica correspondiente.<sup>23</sup> Así, en el estudio ACPGBI llevado a cabo por la Asociación de Coloproctología de Gran Bretaña e Irlanda,<sup>179</sup> en la hemicolectomía derecha y en la colectomía subtotal se obtuvieron, como promedio, el mayor número de ganglios linfáticos, mientras que la colectomía transversa y la amputación abdominoperineal del recto se asociaron con una obtención de ganglios del 48% y del 33 % más baja, respectivamente.<sup>179</sup> En un estudio multicéntrico italiano sobre más de 3.000 pacientes (INTACC, *Italian National Intergroup for Adjuvant Therapy on Colon Cancer*), Prandi y cols<sup>152</sup> encontraron que los tumores localizados en el colon derecho se asociaban con la obtención de un mayor número de ganglios. Estos datos,

compatibles con los de Hernanz y cols,<sup>84</sup> podrían deberse a que las piezas de resección son más grandes y contienen más estaciones linfáticas mesentéricas en las colectomías derechas que en las izquierdas. Del mismo modo, otros autores<sup>7, 10, 100, 152</sup> han demostrado que el número de ganglios obtenidos en el colon derecho es significativamente mayor que en otras localizaciones.

En tercer lugar, existen estudios que han demostrado que existe también relación entre el número de ganglios linfáticos analizados y la penetración transmural del tumor, es decir, con la categoría pT de la clasificación TNM. En el estudio de Leibl y cols<sup>110</sup> (unicéntrico sobre 568 pacientes), el número medio de ganglios linfáticos obtenidos se incrementó de 12 en los pacientes con estadio T1 hasta 23 en los pacientes con tumores en estadio T4. Sin embargo, los autores no controlaron la positividad ganglionar (lo que se asociaba fuertemente con el estadio T en su estudio) y el número medio de ganglios fue muy alto en comparación con los estudios poblacionales. Baxter y cols<sup>7</sup> realizaron un estudio poblacional en el que encontraron que el número de ganglios era significativamente mayor en los pacientes con estadio III (media 11 ganglios) que en los pacientes con estadio II (media 10 ganglios), y en éstos, mayores que en los pacientes con estadio I (media 6 ganglios), demostrando que la penetración transmural modifica la obtención de ganglios linfáticos. Bui y cols<sup>20</sup> también demostraron que cuanto más grande era un tumor más ganglios linfáticos se obtenían. Del mismo modo, Horzic y cols<sup>89</sup> encontraron que el tamaño tumoral era un factor predictor independiente del número de ganglios obtenidos.

En cuarto lugar, la edad del paciente ha demostrado en algunos estudios que modifica el número de ganglios linfáticos obtenidos, con una reducción del 6,8% por cada incremento de 10 años de edad.<sup>7, 130, 152, 179</sup> En el trabajo anteriormente citado de Prandi y cols,<sup>152</sup> se encontró también un mayor número de ganglios en los pacientes con menos de 65 años, lo que los autores explican mediante la hipótesis de que el cirujano realiza resecciones menos extensas en pacientes de mayor riesgo quirúrgico (mayores de 65 años). Berberoglu,<sup>10</sup> por el contrario, no pudo demostrar diferencias en el número de ganglios según la edad de los pacientes.

La obesidad se ha relacionado con una disminución significativa del número medio de ganglios linfáticos obtenidos. Así, Gorog y cols<sup>71</sup> sugirieron que la obesidad del paciente tenía un impacto negativo sobre el número de ganglios linfáticos obtenidos en pacientes intervenidos por cáncer de recto.

Por último, las respuestas reactivas inmunes, como se ha visto al hablar de la teoría de la relación huésped-tumor, podrían también modificar el número de ganglios obtenidos al producir un aumento del tamaño de los mismos y facilitar, de este modo, su identificación.<sup>89</sup>

#### 4.4.2. La técnica quirúrgica

Como hemos visto en el apartado anterior, la localización tumoral condiciona la técnica quirúrgica y puede condicionar, asimismo, el mayor o menor número de ganglios linfáticos obtenidos de la pieza quirúrgica, de modo que las resecciones quirúrgicas sobre el colon derecho obtendrán, en principio, mayor número de ganglios linfáticos que aquéllas del colon izquierdo o del recto.<sup>10, 71, 84, 100, 152, 179</sup>

Por otro lado, las circunstancias que rodean el acto quirúrgico influyen considerablemente en el número de ganglios linfáticos que se obtienen para un paciente concreto.<sup>149</sup> Por ejemplo, la intención curativa o paliativa de la cirugía puede ser un factor determinante, de modo que los especímenes de las cirugías paliativas son generalmente más pequeños, por lo que contienen muy poca grasa y poco tejido ganglionar. Así, se obtendrán menos ganglios linfáticos en las cirugías paliativas.<sup>71</sup> El mismo proceso podría explicar la obtención de menos ganglios linfáticos cuando la cirugía es urgente en comparación con la cirugía programada.<sup>168</sup>

Aunque las técnicas quirúrgicas para el tratamiento del cáncer de colon están muy estandarizadas y deberían existir pocas diferencias cuando la técnica se realiza siguiendo las premisas oncológicas, se han demostrado variaciones significativas en los resultados según el cirujano que efectúe la intervención y el centro en el que se realice.<sup>47, 59, 130</sup> Así, Reinbach y cols<sup>157</sup> encontraron que los cirujanos con un especial interés por la cirugía coloproctológica obtenían piezas quirúrgicas más grandes y, como consecuencia, un mayor número de ganglios que los cirujanos generales o con mayor interés por otras áreas de la cirugía.

A pesar de que el concepto del cirujano como una variable en los resultados no es nuevo y ha sido estudiado en diferentes tipos de cáncer (Luft y cols,<sup>115</sup> en cirugía a corazón abierto; Lieberman y cols,<sup>112</sup> en el cáncer de páncreas; Lane y cols,<sup>107</sup> en el cáncer de recto, etc.), no se ha podido demostrar, hasta la fecha, que el volumen de pacientes, *per se*, sea un determinante del pronóstico tras la cirugía en el cáncer de colon. Así, en el trabajo llevado a cabo por McArdle y Hole,<sup>125</sup> los cirujanos con mayor número de casos tuvieron mejores resultados que los cirujanos con un volumen medio

pero, sin embargo, no hubo diferencias significativas con los que tenían un volumen bajo de intervenciones. Otros trabajos también han sido incapaces de encontrar diferencias significativas en la mortalidad postoperatoria, en la recurrencia local o en la supervivencia teniendo en cuenta solamente el volumen de pacientes.<sup>80, 127, 146</sup> Sin embargo, diversos estudios han demostrado que los cirujanos especialistas obtienen mejores resultados -también en el número de ganglios- que los no especialistas.<sup>125, 127, 178</sup> No obstante, la cuestión del “*cirujano especialista en coloproctología*” es compleja, ya que no existen criterios nacionales ni internacionales que lo definan (posesión de un certificado, años como especialista en cirugía, pertenencia a una asociación colorrectal, autodenominarse especialista, etc.), por lo que los resultados deben ser interpretados con cautela y debe valorarse detenidamente el contexto en el que se ha llevado a cabo cada estudio.

Miller y cols,<sup>130</sup> en un interesante trabajo poblacional sobre más de 300 pacientes, encontraron que, en los hospitales con menos volumen de pacientes intervenidos de cáncer de colon, se obtenía menor cantidad de ganglios linfáticos en comparación con los hospitales con un gran volumen de casos. Sin embargo, al no estudiar específicamente el factor cirujano sino el factor hospital, es difícil saber cuál fue la variable con mayor peso sobre los resultados (pacientes, cirujanos y/o anatomopatólogos).

En conclusión, a la vista de los estudios disponibles, las diferencias en la técnica quirúrgica pueden modificar la extensión de la resección tumoral y, en consecuencia, modificar también el número de ganglios obtenidos. El cirujano -y, posiblemente, el hospital- deberían alcanzar cierto grado de especialización para obtener el mayor número de ganglios linfáticos posible.<sup>154, 169</sup>

#### 4.4.3. El estudio anatomopatológico

El tercer gran bloque de factores que pueden modificar el número de ganglios estudiados en pacientes con cáncer de colon se relaciona, lógicamente, con el estudio anatomopatológico de la pieza de resección. De hecho, muchos autores consideran que, si se asume que la cirugía se realiza de forma estandarizada, el anatomopatólogo tendría la mayor responsabilidad en el número definitivo de ganglios linfáticos analizados.<sup>27, 40, 70, 87, 151, 158, 166</sup>

En los laboratorios de anatomía patológica, el método utilizado con mayor frecuencia para la obtención de ganglios linfáticos en el cáncer colorrectal es el

conocido como *método manual* o *método clásico*.<sup>19</sup> Este método, considerado actualmente como el estándar,<sup>38</sup> se basa en la identificación visual o mediante palpación de los ganglios, para su posterior disección e individualización por el anatomopatólogo. Lamentablemente, la búsqueda de ganglios linfáticos es un proceso tedioso y difícil, que requiere de tiempo y dedicación. Además, diversos estudios han demostrado que, hasta en el 70% de las ocasiones, los ganglios linfáticos metastásicos en el cáncer de colon pueden medir menos de 5mm.<sup>19, 87, 134, 155, 159</sup> Es lógico pensar, por lo tanto, que existen circunstancias –más o menos frecuentes- que pueden condicionar recuentos de ganglios bajos, es decir, que un número de ganglios considerable pase fácilmente desapercibido durante el proceso clásico de disección.

Por otro lado, se ha sugerido que, igual que sucede con los resultados quirúrgicos, el volumen de pacientes de cada hospital podría condicionar el estudio anatomopatológico, de modo que, en los hospitales con un bajo volumen, se producirían más frecuentemente errores en la estadificación (infraestadificación) que en los hospitales que cuentan con un volumen medio-alto.<sup>130</sup> Wei y cols,<sup>198</sup> confirmaron también que existía cierta variabilidad en los informes patológicos según las características del laboratorio y según su volumen de casos. Asimismo, se ha sugerido que los patólogos con un especial interés en el cáncer colorrectal obtendrían más ganglios linfáticos que el resto.<sup>130, 162, 168</sup>

Con el objetivo de minimizar estas diferencias, se han desarrollado diferentes técnicas que permiten mejorar la identificación de los ganglios linfáticos, especialmente de los de menor tamaño o cuando el número de ganglios obtenidos es excesivamente bajo, es decir, que permiten incrementar notablemente el número de ganglios linfáticos analizados en una pieza de resección quirúrgica.<sup>27, 38, 78, 79, 121, 168, 172, 173</sup> A continuación se describen las más importantes.

#### 4.4.3.1. Aclaramiento químico de la grasa (*chemical fat clearance*)

La utilización de diferentes compuestos químicos que permitan disolver la grasa en la que los ganglios linfáticos se encuentran alojados no es algo nuevo, ya que fue descrita hace más de 65 años.<sup>65</sup> La disolución de esta grasa facilita la identificación de ganglios que, de otro modo, pasarían desapercibidos. Dependiendo de la técnica utilizada, el proceso puede retrasarse algunos días o, incluso, semanas, para permitir que la grasa se disuelva y que los ganglios se endurezcan.<sup>19, 79, 172</sup>

Cawthorn y cols,<sup>27</sup> en un ensayo clínico multicéntrico sobre radioterapia preoperatoria en el cáncer de recto en el Reino Unido, utilizaron esta técnica e identificaron un número significativamente mayor de ganglios en el mesorrecto que el resto de hospitales del estudio -que no utilizaban el aclaramiento de la grasa-, incluido el St Mark's Hospital de Londres. En este trabajo, se comparó el uso de alcohol-xileno para disolver la grasa con la disección manual o clásica, mejorando significativamente el número de ganglios identificados mediante la técnica del alcohol-xileno. Estos resultados fueron corroborados, posteriormente, con el estudio de Scott y Grace,<sup>173</sup> donde el aclaramiento de la grasa proporcionó también un mayor número de ganglios en todos los especímenes cuando se comparó con la disección clásica. Conclusiones similares obtuvieron Marks y cols,<sup>121</sup> quienes demostraron que el aclaramiento de la grasa modificaba la estadificación de algunos pacientes desde estadios A o B de Dukes hasta estadios C de Dukes, lo que resultaba en una mejoría del pronóstico y de la supervivencia de los pacientes con tumores en estadio A o B que no fueron reclasificados.

En cambio, Jass y cols,<sup>95</sup> entre otros,<sup>32</sup> no encontraron diferencias significativas en el número de ganglios obtenidos, aunque conviene tener en cuenta que el tiempo medio dedicado a la disección clásica fue de 23 minutos, superior al tiempo dedicado de manera habitual en algunos laboratorios.

Por lo tanto, aunque algunos autores discrepan,<sup>32, 94</sup> en general existe consenso en que el aclaramiento de la grasa puede mejorar la obtención de ganglios linfáticos en el cáncer colorrectal y, al detectar pequeños ganglios linfáticos afectados, podría evitar la subestadificación en algunos casos.<sup>3,194</sup> No obstante, el proceso es costoso en tiempo, en recursos humanos, en recursos materiales y en esfuerzo, por lo que muchos laboratorios, saturados de trabajo, no pueden asumirlo de manera rutinaria.

Por todo ello, algunos autores han recomendado su uso en casos seleccionados, cuando se encuentren menos de 10 ganglios mediante las técnicas convencionales de disección manual o en pacientes que han sido sometidos a tratamientos preoperatorios, en los que la obtención de ganglios linfáticos puede ser más difícil.<sup>78</sup>

#### 4.4.3.2. Examen de la totalidad del tejido mesentérico residual (*ESMT: Entire Submission of Residual Mesenteric Tissue*)

Brown y cols<sup>19</sup> estudiaron la eficacia de la disección ganglionar manual mediante la fijación posterior de todo el tejido mesentérico residual de 15 especímenes

colónicos tras la deshidratación seriada en acetona y en alcohol. El tejido mesentérico residual aumentó el recuento ganglionar desde 20,8 ganglios por caso hasta el 68,6%. La disección manual se demostró apropiada para los tumores pN0, pero 3 de los 4 casos inicialmente clasificados como pN1 se estadificaron, posteriormente, como pN2, mientras que, en los 4 tumores pN2, se observaron más metástasis. Por su parte, Kim y cols<sup>104</sup> concluyeron que la disección manual parecía suficiente para declarar negativos los casos pN0, sin tener en cuenta el número original de ganglios linfáticos. En los casos con ganglios positivos, especialmente en los pN1 con menos de 12 ganglios obtenidos con disección manual, los autores encontraron también que el estudio del tejido mesentérico residual aumentaba la exactitud de la disección manual. Sin embargo, estos autores vieron que sus resultados tenían poco significado terapéutico, con una eficiencia y exactitud relativas, teniendo en cuenta el coste y el tiempo necesarios.

En conclusión, a pesar de las ventajas que pudiera proporcionar, actualmente no se recomienda el estudio del tejido mesentérico residual de manera rutinaria.<sup>38</sup>

#### 4.4.4.3. Mapeo linfático ex vivo

El mapeo linfático *ex vivo* se basa en los mismos principios que definen la biopsia selectiva del ganglio centinela en otros tumores, como el melanoma o el cáncer de mama.<sup>66, 135</sup> Consiste en la inyección de azul de isosulfán (*isosulfan blue dye*) circunferencialmente, alrededor del tumor colorrectal reseado. El o los ganglios linfáticos teñidos se identifican y se disecan cuidadosamente mediante técnica manual.<sup>18, 207</sup> Esta técnica es interesante, ya que permite la detección de ganglios linfáticos, especialmente de aquéllos que se podrían considerar centinelas, pero no ha sido adoptada de forma extensa y se encuentra todavía en estudio.

#### 4.4.4.4. Sección múltiple del espécimen quirúrgico

Ratto y cols<sup>155</sup> describieron, en 1999, un abordaje manual del mesenterio que añadía únicamente un poco de tiempo al estudio anatomopatológico (50 minutos de tiempo total) y obtenía beneficios considerables. En su trabajo, se utilizaron los métodos clásicos de inspección visual y palpación. En uno de los grupos, se fijó el espécimen en un único bloque, mientras que, en el segundo grupo, se dividió el espécimen en tres partes antes de fijarlo: la primera parte correspondía al colon, abierto a lo largo de su borde antimesentérico, con unos 2cm de mesenterio adyacente; la segunda era el mesenterio con sus vasos de drenaje principales, y la tercera correspondía al resto de

mesenterio. El primer grupo (fijado en bloque) tuvo una media de 11,3 ganglios, comparado con los 29,6 ganglios del segundo grupo (fijado en 3 piezas). Además, el número de pacientes con ganglios positivos fue significativamente mayor (37,5% vs. 30,2%). Este estudio demostró que es posible mejorar la obtención de ganglios linfáticos si se le dedica algo de tiempo adicional para preparar los especímenes.

Las diferentes técnicas de detección ganglionar han demostrado, en repetidas ocasiones, su utilidad para el estudio ganglionar en el cáncer de colon y recto. No obstante, por diferentes motivos, especialmente organizativos y económicos, no se realizan de forma rutinaria en la mayoría de laboratorios de anatomía patológica. Posiblemente, la mayor utilidad de estas técnicas recaiga en aquellos pacientes en los que el número final de ganglios obtenidos es excesivamente bajo para poder estadificar adecuadamente la enfermedad, es decir, pacientes en los que sea recomendable obtener un mayor número de ganglios del que se ha obtenido con las técnicas manuales o clásicas.

#### *4.5. Número mínimo de ganglios que es necesario analizar en los pacientes con cáncer de colon*

Conocida la importancia del estudio ganglionar (tanto ganglios positivos como ganglios negativos) en pacientes con cáncer de colon, así como las causas que pueden modificar tan considerablemente la obtención de los mismos, conviene plantearse si existe un número de ganglios que pueda considerarse como óptimo, es decir, si existe un número mínimo de ganglios que se deben analizar en la cirugía del cáncer de colon para estadificar adecuadamente a estos pacientes.

Han sido muchos los estudios que, por diferentes mecanismos, han intentado dar respuesta adecuada a esta cuestión. Hasta la fecha, todos los trabajos existentes -excepto uno, referido exclusivamente al recto<sup>72</sup>- son estudios retrospectivos de cohortes, esto es, basados en la revisión de historias clínicas, de informes anatomopatológicos o de bases de datos poblacionales. De manera práctica, estos estudios se pueden clasificar en función del origen de los pacientes, es decir, si los datos de los pacientes provienen de una única institución o de múltiples centros. Así, en este trabajo se dividirán en tres grupos: 1) estudios unicéntricos, 2) estudios multicéntricos y poblacionales, y 3) documentos de consenso. Los estudios unicéntricos cuentan con la ventaja de reducir las posibles diferencias en las técnicas quirúrgicas y en el estudio anatomopatológico,

pudiendo considerarse que éstos son constantes o, como mínimo, muy similares. Sin embargo, estos estudios cuentan, frecuentemente, con un número reducido de pacientes, lo que disminuye su potencia estadística. Por el contrario, los estudios multicéntricos y los estudios poblacionales incluyen, normalmente, grandes series de pacientes, por lo que sus resultados son, en la mayoría de ocasiones, estadísticamente satisfactorios. No obstante, asumen ciertas diferencias, a veces muy considerables, entre los distintos centros participantes, en cuanto a la técnica quirúrgica y/o al estudio anatomopatológico, lo que aumenta la probabilidad de sesgos incontrolados. Por último, existen una serie de documentos de consenso entre expertos que, basándose en los resultados obtenidos por otros autores y en la propia experiencia, recomiendan un número concreto de ganglios que es necesario analizar.

#### 4.5.1. Estudios unicéntricos (tabla 10)

En el año 1989, Scott y Grace<sup>172</sup> publicaron su ya clásico trabajo sobre la utilidad del aclaramiento de la grasa en el estudio anatomopatológico de los ganglios linfáticos en el cáncer de colon. En su trabajo, además de valorar esta técnica, se dio una recomendación sobre el número mínimo de ganglios que se deberían analizar. Según estos autores, analizando 13 ganglios linfáticos se descubrirían el 94% de los pacientes con ganglios positivos. Así, analizando 50 pacientes con estadio C de Dukes, vieron que, en 26 ocasiones, se habían obtenido menos de 6 ganglios y, en 21 ocasiones, se habían obtenido entre 7 y 13 ganglios. No obstante, al basar su estudio en los pacientes con estadio C de Dukes, es decir, pacientes con algún ganglio positivo, no se consideraron los posibles falsos negativos, esto es, pacientes clasificados como estadio B pero que, en realidad, hubieran tenido algún ganglio positivo.

Casi diez años más tarde, en 1998, Mainprize y cols<sup>117</sup> realizaron un análisis similar al de Scott y Grace, pero aseguraron que no puede establecerse un número mínimo de ganglios que se deben analizar, pues deben obtenerse tantos ganglios como sea posible. Ese mismo año, Caplin y cols<sup>24</sup> estudiaron el pronóstico de los pacientes operados por cáncer de colon en función del número de ganglios extraídos. Para ello, compararon la supervivencia a los 5 años en los pacientes con 6, con 7 y con 8 ganglios analizados. No encontraron diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes cuando se estudiaban 6 o más ganglios, comparándola con menos de 6 ganglios analizados. Por el contrario, sí que obtuvieron resultados significativos para 7 y para 8 ganglios. En conclusión, los autores afirmaron que debería obtenerse un

mínimo de 7 ganglios linfáticos ya que, por debajo de este valor, la supervivencia disminuye significativamente. Ratto y cols<sup>155</sup> no dieron un número exacto de ganglios para analizar, sino que, analizando la técnica de sección múltiple de la pieza quirúrgica, aseguraron que cuanto mayor es el número de ganglios analizados mejor es el pronóstico.

Wong y cols,<sup>203</sup> comparando sus resultados con las tasas de positividad del NCDB (*National Cancer Data Base*) estadounidense, estimaron la proporción de pacientes con, al menos, un ganglio positivo según el número de ganglios extraídos. Así, a medida que aumentaba el número de ganglios analizados lo hacía también el número de ganglios positivos. No obstante, esta proporción no aumentaba sustancialmente cuando se analizaban más de 14 ganglios. Por ello, aseguraron que 14 era el número mínimo de ganglios que se deben analizar. Estos mismos autores publicaron, unos años más tarde, el impacto sobre la supervivencia del análisis de 14 ganglios linfáticos o menos, encontrando que, efectivamente, los pacientes en los que se habían analizado menos de 14 ganglios linfáticos tenían menor supervivencia a los 5 años que aquéllos con 14 o más ganglios analizados.<sup>204</sup>

En el año 2001, Burdy y cols<sup>21</sup> coincidieron en el número propuesto por Wong y cols.<sup>203</sup> En este trabajo se estudiaron diferentes variables que conferían un peor pronóstico en los pacientes con cáncer de colon en estadio T3-T4 N0. De ellas, únicamente alcanzaron la significación estadística la obstrucción intestinal, el sexo masculino, la invasión de órganos y el análisis de menos de 14 ganglios linfáticos. A pesar del indudable interés de este trabajo, la elección de 14 ganglios como punto de corte parece ser arbitraria y no se discute la influencia que tendría analizar otro número de ganglios (13 ó 15, por ejemplo) sobre la supervivencia.

Cianchi y cols<sup>29</sup> estudiaron la supervivencia en dos grupos de pacientes, los que tenían menos de 9 ganglios analizados y los que tenían 9 o más ganglios analizados. La supervivencia en este segundo grupo era significativamente mejor, por lo que aseguraron que se deberían analizar un mínimo de 9 ganglios linfáticos.

Cserni y cols<sup>41</sup> dieron una nueva dimensión al problema, añadiendo el tamaño ganglionar en la ecuación sobre el número de ganglios que se deben analizar. Según estos autores, analizando únicamente los 7 ganglios linfáticos más grandes, la probabilidad de estadificar correctamente a un paciente con ganglios negativos es del 98%. No obstante, este modelo presenta algunos inconvenientes. En primer lugar, se basa en mediciones muy precisas del tamaño de los ganglios linfáticos, poco asumibles

por la mayoría de laboratorios de anatomía patológica de manera rutinaria. En segundo lugar, la obtención de “los 7 ganglios linfáticos más grandes” supone una comparación de éstos con el resto de ganglios linfáticos, es decir, se deben extraer todos los ganglios y medirlos para saber cuáles son los más grandes. De este modo, solamente disminuiría el número de ganglios linfáticos analizados al microscopio pero no podría disminuirse ni modificarse el número total de ganglios extraídos de la pieza quirúrgica, al ser necesarios para su comparación. En consecuencia, aunque afirman que es suficiente con analizar los 7 ganglios más grandes, en la práctica supondría obtener todos los ganglios y analizar al microscopio solamente los más grandes.

Goldstein,<sup>67</sup> uno de los autores que más han estudiado el impacto del número de ganglios en el cáncer de colon, aseguró, en un trabajo publicado en 2002, que no existe un número mínimo de ganglios que se deben analizar y que, por lo tanto, deben ser estudiados tantos ganglios como sea posible. A esta conclusión llegó utilizando un modelo de cálculo predictivo de probabilidades, evaluando la relación entre el número de ganglios linfáticos obtenidos y el número de ganglios afectados mediante regresión logística. No obstante, este autor y sus colaboradores habían defendido, años antes, que el mayor número de metástasis ganglionares se producía en los pacientes cuando se analizaban entre 17 y 20 ganglios y que, en consecuencia, 17 era el número mínimo de ganglios que se deberían analizar.<sup>70</sup> En aquel primer trabajo, Goldstein y cols<sup>70</sup> utilizaron el modelo propuesto por Hermanek,<sup>85</sup> en 1991, en el que examinaba el porcentaje de especímenes con metástasis ganglionares en relación con el número de ganglios obtenidos, estableciendo grupos de 1-5, 6-11, 12-20 y >20 ganglios linfáticos. La modificación que propusieron Goldstein y cols<sup>70</sup> fue hacer, de forma arbitraria, los grupos más pequeños, lo que supuso ampliar los 12 ganglios de Hermanek a 17. Sin embargo, conviene mencionar que, como apuntaron posteriormente Frankel<sup>60</sup> y Bush,<sup>22</sup> las conclusiones de Goldstein y cols<sup>70</sup> no se correspondían con su propia discusión. De hecho, en la discusión de su trabajo afirmaron: “*we believe that our data supports the conclusion that there is no minimum number of lymph nodes that should be retrieved from a colon or rectum.*”<sup>1</sup> Asimismo, es necesario apuntar que, en su serie de 750 pacientes, únicamente el 14% de los casos obtuvieron 17 o más ganglios linfáticos y que la media de ganglios detectada por paciente fue de 9.8, muy por debajo de sus propias recomendaciones. Posteriormente, Leibl y cols<sup>110</sup> utilizaron uno de los gráficos

---

<sup>1</sup> Creemos que nuestros datos apoyan la conclusión de que no existe un número mínimo de ganglios que deberían obtenerse del colon o del recto.

propuestos por Goldstein y cols.<sup>70</sup> En este gráfico se relacionaba el porcentaje acumulado de casos con metástasis detectables y el número de ganglios que fueron obtenidos de estos especímenes. El *plateau* de la curva (90-95%) empezaba en 30-32 ganglios, lo que dejaría el número propuesto por Goldstein<sup>70</sup> (17 ganglios) en la zona ascendente de la curva. Aunque no hicieron una recomendación específica del número de ganglios necesarios, de estos resultados se deduce que sería necesario estudiar, al menos, 30 ganglios linfáticos.

Law y cols<sup>108</sup> analizaron 115 pacientes con estadio II, estableciendo dos grupos, uno con 6 o menos ganglios analizados y otro con más de 6 ganglios. Compararon la supervivencia a los 5 años en ambos grupos, encontrando una diferencia significativa, por lo que recomendaron un mínimo de 7 ganglios.

Luna-Pérez y cols,<sup>116</sup> en el año 2003, estudiaron un nuevo concepto en el número mínimo de ganglios. Estos autores analizaron el número de ganglios que es recomendable obtener, pero en pacientes que habían sido sometidos a quimioterapia y radioterapia preoperatorias en el cáncer de recto. Según sus resultados, la supervivencia era mayor (48% vs. 69%) cuando se analizaban 11 o más ganglios que cuando se analizaban entre 1 y 10. Por ello, concluyeron que la obtención de, al menos, 11 ganglios linfáticos en pacientes con cáncer de recto sometidos a quimioterapia y radioterapia tiene gran importancia, no solamente en la estadificación, sino también sobre el pronóstico.

Un modelo similar al de Goldstein<sup>70</sup> y al de Wong<sup>203</sup> utilizaron Adell y cols,<sup>1</sup> quienes encontraron que 14 sería el número mínimo de ganglios que habría que analizar.

Berberoglu<sup>10</sup> dividió a los pacientes en cuartiles en función del número de ganglios linfáticos analizados y valoró la supervivencia en cada grupo. Este autor encontró que los pacientes en los que se habían analizado entre 11 y 18 ganglios tenían una supervivencia significativamente mejor que los grupos con 0-5, 6-10 ganglios, aunque peor (sin significación estadística) que los pacientes con 19 o más ganglios analizados. Por ello, este autor propuso estudiar un mínimo de 11 ganglios linfáticos.

El estudio llevado a cabo por Gumus y cols,<sup>75</sup> en el año 2005 y con un total de 179 pacientes, fue el único que no consiguió demostrar diferencias significativas en la supervivencia global de los pacientes en función del número de ganglios analizados, aunque sí las encontraron para la supervivencia a los 3 años. No obstante, el diseño de su estudio, comparando la supervivencia de los pacientes con menos de 9 ganglios analizados con los pacientes con 9 o más ganglios, no estudió las posibles diferencias

con otro número de ganglios. De todos modos, encontraron que, con al menos 9 ganglios analizados, se podría estadificar correctamente a los pacientes con algún ganglio positivo. Estos autores, sin embargo, no recomendaron obtener 9 ganglios, sino tantos como fuera posible.

También en el año 2005, Yoshimatsu y cols<sup>212</sup> compararon la supervivencia de los pacientes con menos de 9 ganglios analizados con la supervivencia de los pacientes con 9 o más ganglios analizados, encontrando que ésta era mejor cuando se habían estudiado 9 o más ganglios, por lo que sí pudieron recomendar este número como el mínimo que se debería obtener.

En el año 2006, Jha y cols<sup>98</sup> demostraron, mediante el test de correlación ANOVA, que la relación entre el número de ganglios analizados y la existencia de ganglios positivos es lineal y que, por tanto, es posible, mediante esta ecuación, calcular el número mínimo de ganglios que es necesario analizar. Según sus datos, sería necesario analizar 8.4 ganglios para tener un ganglio afectado, por lo que su recomendación fue estudiar un mínimo de 9 ganglios. No obstante, no consiguieron demostrar el efecto de este número de ganglios sobre la supervivencia, probablemente, según los autores, porque la supervivencia en el cáncer colorrectal está condicionada por múltiples factores.

Recientemente, Turner y Vollmer<sup>193</sup> publicaron un modelo de predicción del cálculo de probabilidades en función del número de ganglios analizados. En este modelo utilizaron el global de pacientes con ganglios positivos para estimar los parámetros de la ecuación de Poisson y, posteriormente, estudiar las implicaciones de este modelo y del teorema de Bayes en la sub-estadificación de los pacientes con cáncer. Según estos autores, no existiría un número mínimo de ganglios que se deben analizar y cada número de ganglios negativos analizados se relacionaría con una probabilidad de estadificación correcta, de forma que cuantos más ganglios se obtengan mayor será la probabilidad de estadificar correctamente a los pacientes.

Kim y cols<sup>103</sup> realizaron un estudio sobre 151 pacientes con cáncer colorrectal y los dividieron en 7 grupos (0-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-24, 24-29, >30). Valoraron la proporción de pacientes con ganglios positivos en cada grupo. Cuando se estudiaron entre 10 y 14 ganglios el porcentaje de positividad fue del 57.8% en comparación con el 33.3% de cuando se estudiaron 5-9 ganglios. Por ello, llegaron a la conclusión de que, estudiando 10 ganglios linfáticos, se evitaría la subestadificación en pacientes con cáncer colorrectal.

Por último, en el único estudio prospectivo sobre este tema, realizado por Greco y cols,<sup>72</sup> se comparó el número de ganglios obtenidos durante un primer examen rutinario sobre las piezas de resección rectal con un segundo examen de la misma pieza realizado por un anatomopatólogo con experiencia en patología gastrointestinal. En todos los casos se incrementó el número de ganglios con el segundo muestreo, aunque en los tumores pT2 se mantuvo el estatus pN0. Sin embargo, en el 18.7% de los tumores pT3 se detectó alguna nueva metástasis ganglionar. De este 18.7%, la mayoría (5 de 6) correspondieron a pacientes en los que se habían encontrado menos de 20 ganglios, por lo que estos autores recomendaron un nuevo muestreo en todos aquellos pacientes con menos de 20 ganglios linfáticos analizados.

**Tabla 10. Número mínimo de ganglios recomendado en cirugía colorrectal según diferentes autores. Estudios Unicéntricos**

Ref.	Primer Autor	Año	País	n	Nº de ganglios propuestos	Media ganglios obtenidos	Colon y/o recto
172	Scott	1989	Reino Unido	103	13	18.5 (1-69)	Colon y recto
70	Goldstein	1996	EEUU	750	17 y TCSP	9.8	Colon y recto
117	Mainprize	1998	Reino Unido	108	TCSP	8.44	Colon y recto
24	Caplin	1998	Suiza	377	7	9.8	Colon y recto
155	Ratto	1999	Italia	801	No consta	Grupo 1: 11.3 ± 5.8 Grupo 2: 29.6 ± 16.7	Colon y recto
203	Wong	1999	EEUU	196	14	17 (0-78)	Colon y recto
21	Burdy	2001	Francia	108	14	No consta	Colon
29	Cianchi	2002	Italia	140	9	12 (3-38)	Colon y recto
41	Cserni	2002	Hungría	123	Los 7 más grandes	12	Colon y recto
67	Goldstein	2002	EEUU	2.427	TCSP	17.5 (M0) 24.7 (M1)	Colon y recto
204	Wong	2002	EEUU	345	14	22 (1-151)	Colon y recto
110	Leibl	2003	Austria	568	30	T1: 12 (2-36) T4: 23 (4-60)	Sigma y recto proximal
108	Law	2003	Canadá	115	No consta	8.5 (1-29)	Colon
116	Luna-Pérez	2003	Méjico	210	11	12.1	Recto (QT y RT previas)
1	Adell	2004	España	199	14	14.5 (3-49)	Colon y recto
10	Berberoglu	2004	Turquía	301	11	10 (1-85)	Colon y recto
75	Gumus	2005	Turquía	179	TCSP	11.68±7.3 (1-42)	Colon y recto
212	Yoshimatsu	2005	Japón	94	9	No consta	Colon y recto
98	Jha	2006	Reino Unido	284	9	8 (0-29)	Colon y recto
193	Turner	2006	EEUU	370	TCSP	No consta	Colon y recto
103	Kim	2006	EEUU	151	10	No consta	Colon y recto
72	Greco	2006	Italia	50	20	19.1 (12-35)	Recto

TCSP: Tantos como sea posible; QT: Quimioterapia; RT: Radioterapia

#### 4.5.2. Estudios multicéntricos y poblacionales (tabla 11)

Como se ha comentado anteriormente, aunque los estudios multicéntricos tienen ciertos inconvenientes, como no considerar las inevitables variaciones intercentros - diferentes técnicas quirúrgicas o diferentes técnicas anatomopatológicas-, al contar, normalmente, con un mayor número de pacientes, los resultados suelen ser estadísticamente más significativos. Asimismo, estos estudios permiten asumir que los resultados, al incluir a la mayoría de centros, son representativos de la población de la que derivan.

De este modo, Hernanz y cols,<sup>84</sup> del departamento de Cirugía de la Universidad de Cantabria, publicaron en el año 1994 los resultados del trabajo comunicado en el XIX Congreso Nacional de Cirugía (Madrid, 1992) sobre el estudio de metástasis ganglionares en el cáncer de colon. En este estudio, los autores utilizaron la distribución binomial para calcular la probabilidad de encontrar, al menos, un ganglio positivo de una muestra de “n” ganglios linfáticos. La proporción de ganglios positivos en su estudio fue del 39% y este valor fue el que asumieron como constante, independientemente de la localización tumoral (colon derecho o izquierdo), del sexo, de la edad, etc. Según sus resultados, cuando se analizan 6 ganglios linfáticos, la probabilidad de encontrar una metástasis es del 95% y, si se analizan 10, es del 99%. Por ello, los autores recomendaron obtener, al menos, 6 ganglios linfáticos para tener una buena probabilidad de éxito (95%).

Resultados similares obtuvieron Michiels y cols<sup>129</sup> mediante el estudio de diferentes factores pronóstico en el cáncer colorrectal. Tanto en el análisis univariante como en el multivariante, hubo diferencia significativa en la supervivencia de los pacientes con 0 ganglios analizados, comparándola con la de los pacientes con menos de 6 ganglios y con la de los pacientes con 6 o más ganglios analizados. Basándose en estos resultados, propusieron obtener, al menos, 6 ganglios en las piezas de resección quirúrgica por cáncer colorrectal. Aunque interesante, este valor límite de 6 ganglios parece escogido de forma arbitraria, sin estudiar la influencia que pudiera tener sobre el pronóstico cualquier otro número de ganglios.

Maurel y cols,<sup>124</sup> en un estudio poblacional también francés, estudiaron la correlación entre el número de ganglios linfáticos analizados y la proporción de tumores clasificados como N+ mediante la prueba de la chi-cuadrada. La relación entre la clasificación del tumor (N+ vs. N-) se estudió mediante regresión logística de dos formas diferentes. En primer lugar, compararon un modelo, usando el número de

ganglios analizados, y otro, utilizando su transformación logarítmica. La transformación logarítmica obtuvo mejores resultados que el número absoluto de ganglios linfáticos en cuanto a significación estadística. Posteriormente, transformaron el número de ganglios examinados en una variable categórica (1-3, 4-7, 8-11, 12-15,  $\geq 16$ ) para estimar la probabilidad de valorar correctamente el estatus ganglionar en cada categoría, siendo el grupo de control los informes anatomopatológicos de los especímenes con más de 16 ganglios linfáticos analizados (n=91). En el análisis univariante, 4 factores obtuvieron significación estadística en el número de ganglios obtenidos: edad, localización, profundidad de penetración y el servicio en el que se realizó la determinación. Cuando se tuvieron en cuenta estos 4 factores en el análisis de la probabilidad de estadificación correcta con el logaritmo del número de ganglios analizados, la significación se mantuvo. Observaron el punto en el que la curva adoptaba la forma de *plateau* para el aumento de diagnóstico de positividad ganglionar en cada espécimen. Consideraron la hipótesis de que no existían errores en la clasificación cuando se estudiaban más de 16 ganglios linfáticos, por lo que la probabilidad de estadificación correcta en este grupo ( $>16$  ganglios analizados) era de 1, expresando la probabilidad de estadificación correcta en Odds Ratio (OR). En los grupos con 1-3 ganglios y 4-7 ganglios, el OR fue claramente menor de 1. Para el resto de grupos ganglionares, no aportaron el valor exacto del OR, pero, en uno de los gráficos, se observa que este OR es de, aproximadamente, 0.7 y de 0.6, pero incluyendo el intervalo de confianza el valor 1. Por estos motivos, asumieron que el número mínimo de ganglios que es necesario analizar es de 8, ya que, por debajo de este número, existe demasiada probabilidad de estadificar incorrectamente a un paciente concreto.

Tepper y cols,<sup>188</sup> establecieron cuartiles en función del número de ganglios obtenidos en cada paciente (0-4, 5-8, 9-13,  $>13$ ) y valoraron la supervivencia. Las diferencias que encontraron fueron significativas, de forma que, cuanto mayor era el número de ganglios, mayor era la supervivencia. No obstante, aunque afirmaron que no debería establecerse un punto de corte en el número de ganglios, consideraron que, aproximadamente, 14 ganglios sería un buen número. Este estudio, como otros citados anteriormente, aunque interesantes para el presente trabajo, deben ser valorados con cautela, pues se refieren exclusivamente al cáncer de recto y podrían presentar diferencias significativas con el cáncer de localización colónica.

Cserni y cols,<sup>40</sup> en un estudio sobre más de 8.000 pacientes llevado a cabo en Hungría con la base de datos SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*), un

programa del National Cancer Institute, aseguraron que no existe un número mínimo de ganglios que es necesario analizar, ya que, en las curvas de Kaplan-Meier para supervivencia, no existía ningún punto de corte a partir del cual la supervivencia no mejorase con el aumento en el número de ganglios linfáticos obtenidos, es decir, la obtención de cualquier número de ganglios tenía mejor supervivencia que la obtención de menos ganglios.

El mismo año de publicación del trabajo de Cserni y cols,<sup>40</sup> apareció publicado el estudio de Joseph y cols.<sup>101</sup> En este trabajo, se propuso un modelo matemático basado en el teorema de Bayes para el cálculo de la probabilidad de afectación ganglionar en el cáncer de colon en función del número de ganglios obtenidos. Los autores no propusieron un número mínimo de ganglios que se deberían analizar, sino que calcularon la probabilidad de que un paciente con “n” ganglios analizados fuera clasificado correctamente como N-. De este modo, los resultados de estos autores son los más desalentadores de la literatura pues, según sus datos, se deben obtener, al menos, 30 ganglios para que la probabilidad de estadificación correcta sea del 85%. Como se ha visto en apartados anteriores, estos valores quedan muy lejos del número habitual de ganglios obtenidos en la mayoría de centros. Del mismo modo, analizando 13 ganglios en los tumores T3, la probabilidad de estadificación correcta sería únicamente del 25%.

Prandi y cols,<sup>152</sup> con los datos del ensayo clínico INTACC sobre terapia adyuvante en el cáncer de colon, aseguraron que se debe obtener un mínimo de 7 ganglios para el estudio adecuado del cáncer de colon. Para obtener este resultado, crearon cuartiles en función del número de ganglios (0-7, 8-12, 13-17 y >18) y, junto con otras variables en un estudio uni y multivariante, valoraron su influencia sobre el pronóstico. Los pacientes con menos de 7 ganglios analizados tenían un pronóstico significativamente menor que los pacientes con 7 o más ganglios linfáticos analizados. No obstante, estos autores comparten la idea de que el patólogo no se debería detener cuando ha analizado cierto número de ganglios y que se deberían obtener tantos como sea posible.

Un análisis similar realizaron Le Voyer y cols<sup>111</sup> en el año 2003, utilizando los datos del estudio INT-0089. Dividieron a los pacientes en 3 grupos según el número de ganglios linfáticos obtenidos (1-10, 10-20, >20), encontrando también una mejora continua en la supervivencia en función del número de ganglios analizados. Dado el

diseño de su estudio, concluyeron que el número de ganglios que se deberían analizar es de, al menos, 20 ganglios.

Swanson y cols,<sup>185</sup> en el estudio con mayor número de pacientes hasta la fecha (n = 35.787) crearon también 3 grupos según el número de ganglios analizados (1-7, 8-12, >12), valorando la supervivencia en cada uno de ellos. De este modo y de forma continua, cuantos más ganglios se analizaban mejor era la supervivencia. Asimismo, utilizando el análisis de la varianza, estudiaron el porcentaje de casos con, al menos, un ganglio positivo dado el número de ganglios analizados. Cuando el número de ganglios obtenidos era mayor de 13, la proporción de ganglios positivos no se incrementaba sustancialmente, por lo que consideraron que este número era el mínimo de ganglios necesarios.

En el año 2004, Pheby y cols<sup>148</sup> compararon los informes anatomopatológicos de un hospital, que consideraron de referencia, con los del resto de hospitales de su entorno con el objetivo de realizar una auditoría de los mismos. Clasificaron los informes anatomopatológicos según el número de ganglios obtenidos (1-9, 10-14, 15-19 y >19). En ambos grupos (hospital de referencia y hospitales de estudio), el porcentaje de pacientes clasificados como estadio C de Dukes era mayor cuando el número de ganglios linfáticos era entre 10 y 14, por lo que consideraron que 10 es el número mínimo de ganglios que se deben obtener. Durante ese mismo año, apareció publicado el trabajo de Carloss y cols,<sup>26</sup> en el que utilizaron el *Kentucky Cancer Registry* para comparar la supervivencia a los 5 años de los pacientes en los que se habían analizado menos de 13 ganglios con la supervivencia de los pacientes con 13 o más ganglios analizados. Encontraron diferencias significativas en esta supervivencia, de modo que era del 56% de los pacientes con menos de 13 ganglios analizados, mientras que, en los pacientes con 13 ganglios o más, la supervivencia era del 63% (p<0.001). Esta cifra de 13 ganglios la tomaron de los resultados previos de Swanson y cols,<sup>185</sup> pero no estudiaron ningún otro número de ganglios.

El estudio sueco realizado por Jestin y cols,<sup>97</sup> un año más tarde, comparó la supervivencia de los pacientes con estadio II en los que se habían obtenido 12 o más ganglios con la supervivencia de aquéllos con menos de 12 ganglios analizados. Se pudo observar que el pronóstico y la supervivencia de los pacientes con menos de 12 ganglios analizados eran peores que los de los pacientes con 12 o más ganglios analizados. Asimismo, los pacientes en los que no se determinó el número de ganglios linfáticos tenían un pronóstico similar al de los pacientes con menos de 12 ganglios

analizados. En este estudio se valoró también la influencia del número de ganglios analizados cuando alguno de ellos era positivo (estadio III), demostrándose resultados similares a los encontrados en pacientes pN0. Por lo tanto, el número de ganglios que recomendaron fue de 12.

**Tabla 11. Número mínimo de ganglios recomendado en cirugía colorrectal según diferentes autores. Estudios Multicéntricos**

Ref.	Primer Autor	Año	País	n	Nº de ganglios propuestos	Media ganglios obtenidos	Colon y/o recto
84	Hernanz	1994	España	193	6	11 ± 7.2	Colon y recto
129	Michiels	1994	Francia	746	6	No consta	Colon y recto
124	Maurel	1998	Francia	851	8	7.7 ± 0.2	Colon y recto
188	Tepper	2001	Canadá	1.664	14	No consta	Recto
40	Cserni	2002	Hungría	8.574	No existe	11.6 (1-87)	Colon y recto
101	Joseph	2002	EEUU	1.585	No consta	No consta	Colon y recto
152	Prandi	2002	Italia	3.648	7	No consta	Colon
111	Le Voyer	2003	EEUU	3.411	20	11 (1-87)	Colon
185	Swanson	2003	EEUU	35.787	13	No consta	Colon
209	Wright	2003	Canada	1.789	No consta	8 (0-65)	Colon y recto
148	Pheby	2004	Reino Unido	1.547	10	18.81 (HR) 6.41 (resto)	Colon y recto
26	Carloss	2004	EEUU	2.437	13	No consta	Colon y recto
97	Jestin	2005	Suecia	3.735	12	9.4	Colon
99	Johnson	2006	EEUU	20.702	13	No consta	Colon

HR: Hospital de Referencia

#### 4.5.3. Documentos de consenso (tabla 12)

En el año 1990, basándose en los estudios de Hermanek<sup>85</sup> y de Scott y Grace,<sup>172</sup> durante el Congreso Mundial de Gastroenterología celebrado en Sydney (Australia), se recomendó, de manera formal, la obtención de un mínimo de 12 ganglios linfáticos para estadificar correctamente a los pacientes con cáncer colorrectal.<sup>57</sup> Posteriormente, este número fue aceptado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC)<sup>36, 73</sup> y por la International Union Against Cancer (UICC),<sup>182</sup> quienes recomendaron también obtener, al menos, 12 ganglios y, si no se consigue llegar a este número, realizar pruebas más específicas para localizar ganglios linfáticos.

Como se ha visto en capítulos anteriores, el sistema de estadificación TNM, ha sido aceptado por la mayoría de sociedades científicas, por lo que este número 12 ha sido recomendado también por dichas sociedades.<sup>34, 38, 39, 138, 162</sup> España no ha sido una excepción a esta corriente y la Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos<sup>114</sup> también afirma que la obtención de, al menos, 12 ganglios linfáticos constituye una exigencia para la estadificación adecuada del cáncer colorrectal. Aunque la edición a la

que nos referimos está pendiente de actualización, es poco probable que existan modificaciones sobre este aspecto en la próxima publicación.

Así, la mayoría de sociedades científicas coinciden en que 12 es el número de ganglios que se debería obtener en el estudio anatomopatológico de los especímenes quirúrgicos en el cáncer colorrectal. Sin embargo, aunque en ocasiones se cita el manual TNM como origen de esta recomendación, cuando se revisa este texto, en él no se recoge, en ningún momento, la obtención de tal número de ganglios. Es más, se propone, explícitamente, obtener entre 7 y 14 (ver apartado sobre estadificación). Por lo tanto, a pesar de este consenso entre sociedades científicas, conviene recordar que, como se ha visto más arriba, este número 12 no está basado en la auténtica evidencia científica, sino que deriva de la recomendación realizada hace más de 15 años por un comité de expertos. La mayoría de trabajos, aparecidos con posterioridad a esta recomendación, han obtenido resultados tan diversos en cuanto al número de ganglios que es difícil aceptar que 12 sea el número óptimo de ganglios que se deben analizar.

**Tabla 12. Número mínimo de ganglios recomendado en cirugía colorrectal según diferentes autores. Documentos de Consenso**

Ref.	Primer Autor	Año	País	n	Nº de ganglios propuestos	Media ganglios obtenidos	Colon y/o recto
57	World Congress Gastroenterology	1990	Australia	-	12	-	Colon y recto
162	Royal College of Pathologists Working Group	1998	Reino Unido	-	12	-	Colon y recto
38	College of American Pathologists	2000	EEUU	-	12	-	Colon y recto
114	Asociación Española de Cirujanos	2000	España	-	12	-	Colon y recto
182	TNM classification	2001	EEUU	-	7-14	-	Colon y recto
138	National Cancer Institute	2001	EEUU	-	12	-	Colon y recto

En conclusión, aunque parece existir consenso en que el punto de corte en el número de ganglios linfáticos obtenidos en el cáncer de colon es de 12, los trabajos que han estudiado de forma específica esta cuestión han encontrado resultados muy dispares; desde los 6 ganglios de Hernanz y cols.<sup>84</sup> hasta los 30 de Leibl y cols.<sup>110</sup> La falta de acuerdo entre los diferentes estudios probablemente oriente a que no existe un número óptimo de ganglios linfáticos que se deben analizar, sino que este número estará condicionado por múltiples factores, algunos de ellos posiblemente todavía desconocidos.

A la vista de las discrepancias en la literatura, parece justificado seguir investigando si realmente existe este número mínimo y óptimo de ganglios y, de ser así, cuál es este valor. Hasta disponer de resultados concluyentes, intentar obtener la mayor cantidad de ganglios linfáticos posible, durante el acto quirúrgico y durante el estudio anatomopatológico del espécimen, podría ser una buena alternativa.

## 5. CONCEPTOS BÁSICOS DE PROBABILIDAD, PROBABILIDAD CONDICIONAL Y EL TEOREMA DE BAYES<sup>13, 16, 48, 180</sup>

La medicina, por las normas biológicas que la rigen, no es una ciencia exacta y, por ello, los médicos rara vez podemos obtener un resultado con absoluta certeza. La incertidumbre acompaña tanto al proceso diagnóstico como al terapéutico, y el modo de cuantificar esta incertidumbre es mediante las probabilidades.

Lo mejor es definir la probabilidad en términos de frecuencia relativa, es decir, en forma de proporción. La probabilidad de que un evento ocurra está determinada por el número de veces que ocurre y por el número de veces que puede ocurrir. Es decir, la probabilidad  $p$  de que un hecho  $A$  ocurra, escrito como  $p(A)$ , se estima del siguiente modo:

$$p(A) = \frac{\text{número de veces que ocurre } A}{\text{número de veces que puede ocurrir } A}$$

Por ejemplo, si cada 1.000 pacientes de 50 años, 100 desarrollan cáncer de colon, la probabilidad de dicho cáncer en la población es  $=100/1.000 = 0,1 = 10\%$ .

### *5.1. Propiedades de la probabilidad*

- a) La probabilidad siempre es un número que está entre 0 y 1 o, si se expresa en porcentaje, entre 0 y 100.
- b) La probabilidad de un suceso cierto es 1 (quiere decir que siempre ocurre).
- c) La probabilidad de un suceso incierto es 0 (nunca ocurre).
- d) Un valor de 0.5 significa que la probabilidad de que un suceso ocurra es la misma que de que no ocurra.
- e) La suma de las probabilidades o frecuencias relativas de todos los sucesos que

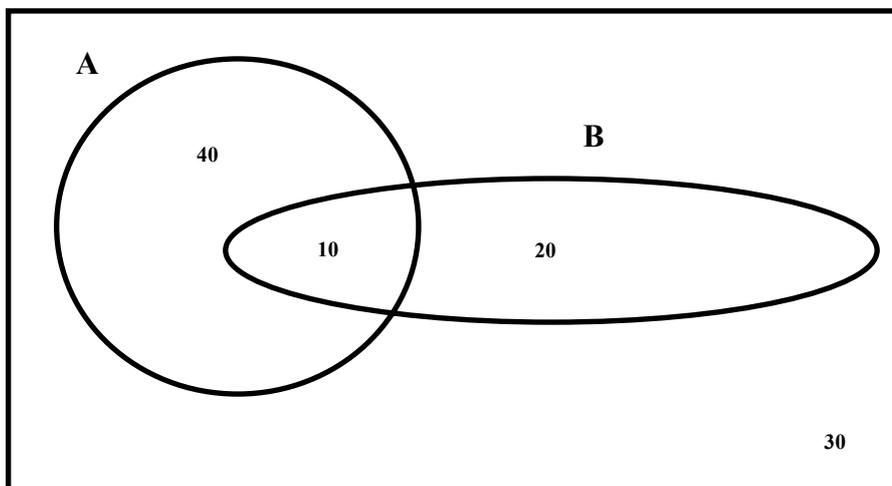
pueden ocurrir debe ser 1. De aquí se deduce que la probabilidad de que ocurra un suceso más la probabilidad de que no ocurra es 1 (la negación se representa con un guión encima del suceso).

$$p(A) + P(\bar{A}) = 1$$

$$p(B) + P(\bar{B}) = 1$$

En la figura 9 se representa, mediante un diagrama de Venn, una hipotética población de 100 individuos y su distribución según dos características A y B.

Figura 9. Hipotética distribución de 100 individuos



De este modo,

$$p(A) = (40 + 10) / 100 = 0.5$$

$$p(\bar{A}) = (20 + 30) / 100 = 0.5$$

$$p(A) + p(\bar{A}) = 0.5 + 0.5 = 1$$

$$p(B) = (10 + 20) / 100 = 0.3$$

$$p(\bar{B}) = (30 + 40) / 100 = 0.7$$

$$p(B) + p(\bar{B}) = 0.3 + 0.7 = 1$$

### 5.2. Leyes de la probabilidad

a) La probabilidad de la intersección entre A y B es la probabilidad de que ocurran A y B al mismo tiempo. Se representa del siguiente modo:

$$p(A \cap B)$$

En el ejemplo de la figura 9 sería  $10 / 100 = 0.1$

Dos sucesos son independientes cuando la probabilidad de que ocurra un suceso es independiente de la presencia o ausencia del otro (por ejemplo, la probabilidad de desarrollar un cáncer de colon es independiente de la amputación de una mano). En estos casos, la probabilidad de la intersección es el producto de las probabilidades (ley multiplicativa):

$$p(A \cap B) = p(A) * p(B)$$

Dos sucesos son dependientes cuando la probabilidad de que ocurra un suceso depende de la presencia o ausencia de otro suceso (por ejemplo, la probabilidad de desarrollar un cáncer de colon depende de la dieta). En este caso, la probabilidad de la intersección ya no es igual al producto de las probabilidades.

$$p(A \cap B) \neq p(A) * p(B)$$

En el ejemplo, A y B no son independientes.

$$p(A \cap B) = 10 / 100 = 0.1 \neq 0.5 * 0.3 = 0.15$$

b) La probabilidad de la unión de A y B (ley aditiva) es la probabilidad de que ocurra cualquiera de los dos sucesos, A o B o la intersección. Es la suma de las probabilidades menos la probabilidad de la intersección (porque, si no, esta área sería contada dos veces cuando se calcula la probabilidad de A y cuando se calcula la probabilidad de B). Se representa del siguiente modo:

$$p(A \cup B) = p(A) + p(B) - p(A \cap B)$$

Cuando los sucesos A y B son mutuamente excluyentes (no pueden ocurrir al mismo tiempo), la probabilidad de la intersección es 0, por lo tanto, la probabilidad de la unión es la suma de las probabilidades.

$$p(A \cup B) = p(A) + p(B)$$

La probabilidad de un suceso cualquiera es:

$$p(A) = p(A \cap B) + p(A \cap \bar{B})$$

donde  $p(A \cap B)$  y  $p(A \cap \bar{B})$  son mutuamente excluyentes.

### 5.3. Probabilidad condicional

La probabilidad condicional es la probabilidad de que ocurra A dado que ocurre

B. Se representa con una barra vertical, que, en este caso, no debe leerse como una fracción sino como “la probabilidad de que ocurra A dado que ha sucedido B”. Es el cociente entre la probabilidad de que ocurran de forma simultánea A y B (intersección) y la probabilidad de que ocurra B:

$$p(A/B) = \frac{p(A \cap B)}{p(B)}$$

En la práctica, la probabilidad de ocurrencia simultánea de dos sucesos A y B (probabilidad de la intersección) se acostumbra a calcular a partir de la probabilidad condicionada, que es más fácil de evaluar. De la definición de probabilidad condicionada se deriva la fórmula de la ley multiplicativa de la probabilidad:

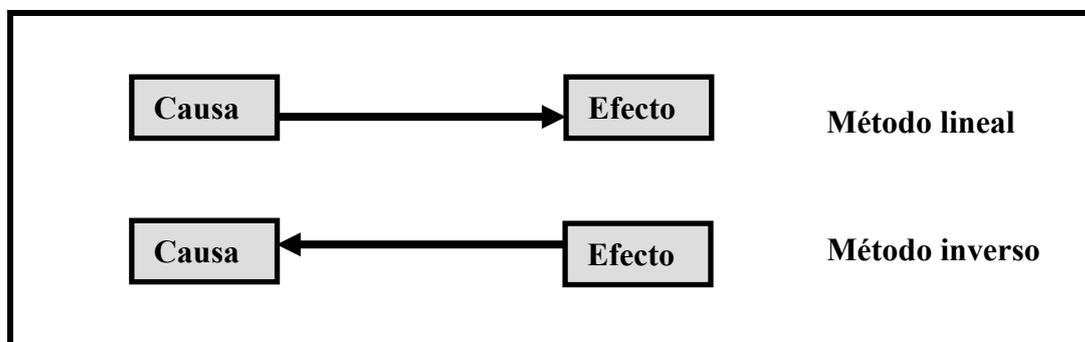
$$p(A \cap B) = p(B) * p(A/B)$$

Si dos sucesos A y B son independientes, como la misma palabra indica, la probabilidad de que ocurra A es independiente de que ocurra B, por tanto  $p(A/B) = p(A)$ . También se puede explicar porque si dos sucesos son independientes  $p(A \cap B) = p(A) * p(B)$  de modo que  $p(A/B) = p(A) * p(B) / p(B) = p(A)$ .

#### 5.4. Teorema de Bayes

Hasta el advenimiento de los primeros “matemáticos de la probabilidad” se utilizaba un método de razonamiento lineal que iba de las “causas” a los “efectos”. En otros términos, del análisis clásico de la probabilidad de que, debido a una determinada “causa”, se produzca un determinado “efecto”, se pasó al análisis de la probabilidad de que un “efecto” observado fuera producido por una “causa” determinada (figura 10).

Figura 10. Métodos de razonamiento en probabilidad



El primer resultado satisfactorio con este proceso de “inversión” de la probabilidad se debe al ministro presbiteriano Thomas Bayes (figura 11), quien escribió, con respecto a la teoría de la probabilidad, *An essay towards solving a problem in the doctrine of chances*, publicado en forma póstuma en 1764 por su amigo el reverendo Richard Price, en el que figura el famoso teorema sobre la “probabilidad de las causas”.



Figura 11. Thomas Bayes (1702-1761)

De este modo, se parte de las fórmulas para el cálculo de probabilidades condicionales del apartado anterior:

$$p(A/B) = \frac{p(A \cap B)}{p(B)} \qquad p(B/A) = \frac{p(A \cap B)}{p(A)}$$

De donde se deduce que:

$$p(A \cap B) = p(A/B) * p(B) = p(B/A) * p(A)$$

Por otro lado, la probabilidad de un suceso cualquiera es:

$$p(B) = p(A \cap B) + p(B \cap \bar{A})$$

Lo que, añadido a la ecuación anterior, la modifica de la siguiente manera:

$$p(A/B) = \frac{p(A \cap B)}{p(B)} = \frac{p(B/A) * p(A)}{p(B \cap A) + p(B \cap \bar{A})} = \frac{p(B/A) * p(A)}{p(B/A) * p(A) + p(B/\bar{A}) * p(\bar{A})}$$

Así, queda la siguiente fórmula para el Teorema de Bayes:

$$p(A/B) = \frac{p(B/A) * p(A)}{p(B/A) * p(A) + p(B/\bar{A}) * p(\bar{A})}$$

Como se puede observar, la probabilidad condicional p(A/B) se ha puesto en función de la probabilidad condicional p(B/A) o p(B/ $\bar{A}$ ). Este teorema tiene su aplicación práctica más importante en el cálculo de la probabilidad de un diagnóstico correcto. Las características de la validez de una prueba diagnóstica son la sensibilidad (probabilidad de que en un individuo enfermo dé un resultado positivo) y la especificidad (probabilidad de que en un individuo sin enfermedad, la prueba resulte

negativa). A modo de ejemplo, cuando un paciente acude a la consulta se le realiza la historia clínica y una serie de pruebas diagnósticas y, habitualmente, no se tiene la certeza absoluta de si el paciente en estudio tiene o no la enfermedad: sólo se sabe el resultado de la prueba diagnóstica y se trata de calcular la probabilidad de que el paciente tenga la enfermedad si el resultado de la prueba es positivo (valor predictivo positivo) o la probabilidad de que no la tenga si el resultado de la prueba es negativo (valor predictivo negativo).

### *5.5. Probabilidad posterior*

La probabilidad posterior es la certeza (o incertidumbre, según como se mire) acerca de la probabilidad de presentar la enfermedad tras conocer los resultados de la prueba diagnóstica; por tanto, es de gran ayuda en la decisión terapéutica. De hecho, es con la probabilidad posterior con la que se trabaja cada día; cuando acude un paciente con determinados síntomas, no es cuestión de preguntarse qué sensibilidad y especificidad tienen las pruebas que se le aplican (tema que ya debería estar resuelto), sino qué probabilidad tiene el paciente de presentar la enfermedad una vez que la prueba ha resultado positiva o negativa. La probabilidad de presentar una enfermedad es previa o posterior según el momento del proceso diagnóstico.

Intuitivamente, parece lógico pensar que, si el resultado de la prueba es positivo, con una elevada probabilidad el individuo tiene la enfermedad y, en cambio, si el resultado es negativo, lo más probable es que el paciente no tenga esta enfermedad. Lamentablemente, la intuición en estos casos no siempre funciona.

Cuando se habla de probabilidad posterior hay dos conceptos que son clave y que han sido mencionados en el apartado anterior:

- 1) El valor predictivo positivo (VPP), que es la probabilidad de tener la enfermedad dado que la prueba ha resultado positiva.
- 2) El valor predictivo negativo (VPN), que es la probabilidad de no presentar la enfermedad cuando la prueba ha resultado negativa.

Existen, básicamente 4 métodos para calcular los valores predictivos:

- a) Tablas de 2x2.
- b) Teorema de Bayes.
- c) Razón de verosimilitud.
- d) Regresión logística.

## 5.5.1. Cálculo de los valores predictivos mediante tablas de 2x2

La forma más sencilla de calcular los valores predictivos es mediante las tablas de 2x2 (tabla 13), donde se combinan las dos variables, enfermo o no enfermo y resultado positivo o negativo: en las columnas se coloca el verdadero estado del paciente y en las filas el resultado de la prueba.

Tabla 13. Tabla de 2x2

	Enfermedad +	Enfermedad -	
Prueba +	VP	FP	VP+FP
Prueba -	FN	VN	FN+VN
	VP+FN	FP+VN	

VP: Verdadero positivo; FP: Falso positivo;  
FN: Falso negativo; VN: Verdadero negativo.

El valor predictivo positivo es, del total de individuos en los que la prueba ha resultado positiva (verdaderos positivos más falsos positivos), cuántos tienen realmente la enfermedad (verdaderos positivos):

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

El valor predictivo negativo es, de todos los individuos en los que la prueba ha resultado negativa (verdaderos negativos más falsos negativos), cuántos realmente no tienen la enfermedad (verdaderos negativos):

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN}$$

## 5.5.2. Cálculo de los valores predictivos mediante el Teorema de Bayes

Si  $p(E+)$  es la probabilidad previa de la enfermedad y  $p(E-)$  la probabilidad previa de no tener la enfermedad,  $p(T+)$  la probabilidad de un resultado positivo y  $p(T-)$  la probabilidad de un resultado negativo, los valores predictivos se pueden expresar en

forma de probabilidades condicionadas:

$$VPP = p(E+/T+) \quad \text{y} \quad VPN = p(E-/T-)$$

Por las propiedades de las probabilidades:

$$p(E+/T+) = \frac{p(E+ \cap T+)}{p(T+)} = \frac{p(T+/E+) * p(E+)}{p(T+ \cap E+) + p(T+ \cap E-)}$$

$$p(E+/T+) = \frac{p(T+/E+) * p(E+)}{p(T+/E+) * p(E+) + p(T+/E-) * p(E-)}$$

$p(T+/E+)$  es la sensibilidad de la prueba.

$p(E+)$  es la probabilidad previa de tener la enfermedad.

$p(T+/E-)$  es el complementario de la especificidad, o la tasa de falsos positivos.

$p(E-)$  es la probabilidad previa de no tener la enfermedad.

De aquí se deduce que:

$$VPP = \frac{P * S}{P * S + (1 - P) * (1 - E)}$$

donde:

VPP = valor predictivo positivo

P = probabilidad previa de la enfermedad

S = sensibilidad de la prueba

E = especificidad de la prueba

Si se procede del mismo modo con el valor predictivo negativo:

$$p(E-/T-) = \frac{p(E- \cap T-)}{p(T-)} = \frac{p(T-/E-) * p(E-)}{p(T- \cap E-) + p(T- \cap E+)}$$

$$p(E-/T-) = \frac{p(T-/E-) * p(E-)}{p(T-/E-) * p(E-) + p(T-/E+) * p(E+)}$$

$p(T-/E-)$  es la especificidad de la prueba.

$p(E^-)$  es la probabilidad previa de no presentar la enfermedad.

$p(T^-/E^+)$  es el complementario de la sensibilidad, o la tasa de falsos negativos.

$p(E^+)$  es la probabilidad previa de tener la enfermedad.

De aquí se deduce que:

$$VPN = \frac{(1 - P) * E}{(1 - P) * E + P * (1 - S)}$$

donde:

VPN = valor predictivo negativo

P = probabilidad previa de la enfermedad

S = sensibilidad de la prueba

E = especificidad de la prueba.

Como se verá en el próximo capítulo, si lo que se desea es conocer la probabilidad de tener la enfermedad, aunque el resultado de la prueba haya sido negativo, basta con calcular el complementario del valor predictivo negativo, es decir:

$$p(E^+ / T^-) = \frac{p(E^+ \cap T^-)}{p(T^-)} = \frac{p(T^- / E^+) * p(E)}{p(T^- \cap E^-) + p(T^- \cap E^+)}$$

$$p(E^+ / T^-) = \frac{p(T^- / E^+) * p(E^+)}{p(T^- / E^-) * p(E^-) + p(T^- / E^+) * p(E^+)}$$

$$1 - VPN = \frac{P * (1 - S)}{(1 - P) * E + P * (1 - S)}$$

### 5.5.3. Cálculo de los valores predictivos mediante la razón de verosimilitud

Existe una forma sencilla de calcular los valores predictivos, que consiste en la utilización de las odds en lugar de las probabilidades. Una odds es el cociente entre la probabilidad de que ocurra un hecho y la probabilidad de que no ocurra. Así, las probabilidades previa y posterior se pueden expresar como odds previa y odds posterior, respectivamente, y la capacidad discriminadora de la prueba (su validez) se expresa en términos de razón de verosimilitud o “*likelihood ratio*” (LR):

$$LR = \frac{\text{Pr obabilidad de un resultado en los enfermos}}{\text{Pr obabilidad del resultado en los no enfermos}}$$

Se puede calcular una razón de verosimilitud para un resultado positivo (LR+) y otra para un resultado negativo (LR-):

$$LR+ = \frac{\text{Pr obabilidad de resultado (+) en los enfermos}}{\text{Pr obabilidad de resultado (+) en los no enfermos}}$$

$$LR+ = \frac{\text{Tasa de verdaderos positivos}}{\text{Tasa de falsos positivos}} = \frac{\text{Sensibilidad}}{1 - \text{Especificidad}}$$

$$LR- = \frac{\text{Pr obabilidad de resultado (-) en los enfermos}}{\text{Pr obabilidad de resultado (-) en los no enfermos}}$$

$$LR- = \frac{\text{Tasa de falsos negativos}}{\text{Tasa de verdaderos negativos}} = \frac{1 - \text{Sensibilidad}}{\text{Especificidad}}$$

La probabilidad previa se puede transformar en odds previa:

$$\text{Odds previa} = \frac{\text{Pr obabilidad previa de enfermedad}}{\text{Pr obabilidad previa de no enfermedad}} = \frac{(p)}{(1-p)}$$

$$\text{Odds posterior} = \frac{\text{Pr obabilidad posterior de enfermedad}}{\text{Pr obabilidad posterior de no enfermedad}}$$

La odds posterior para un resultado positivo es:

$$\text{Odds previa} * LR+$$

El resultado de este producto nos indica cuántas veces es más probable presentar la enfermedad que no presentarla una vez que la prueba ha resultado positiva.

La odds posterior para un resultado negativo es:

$$\text{Odds previa} * LR-$$

El resultado de este producto nos indica cuánto menos probable es presentar la enfermedad respecto a no presentarla una vez que la prueba ha resultado negativa. O lo que es lo mismo, el inverso de este valor expresa cuántas veces es más probable no presentar la enfermedad (que presentarla) una vez que la prueba ha resultado negativa.

Existe un medio muy simple de estimar la odds postexamen, y es mediante el nomograma de Fagan (figura 12). La primera columna de este nomograma representa la probabilidad previa, preexamen (*pre-test probability*); la segunda representa el conciente de verosimilitud (*likelihood ratio*), y la tercera, la probabilidad posterior, porstexamen (*post-test probability*). Se obtiene la probabilidad postexamen sujetando una regla en la probabilidad previa y girándola hasta que se alinea con la razón de verosimilitud.

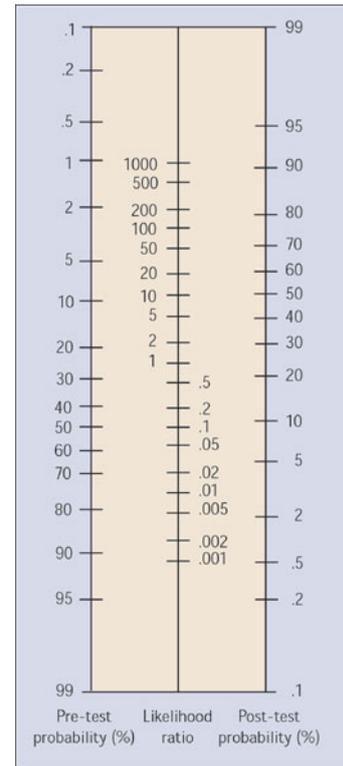


Figura 12: Nomograma de Fagan

#### 5.5.4. Cálculo de los valores predictivos mediante regresión logística

El valor predictivo de una prueba depende de la probabilidad previa de la enfermedad. Consecuentemente, factores relacionados con la probabilidad de la enfermedad, tales como la edad, el sexo o la presencia de determinados signos clínicos, influyen en la capacidad de predicción de la prueba. Además, la sensibilidad y especificidad de las pruebas también se influyen por factores como la gravedad de la enfermedad o por la presencia de enfermedades concomitantes. Por ello, sería deseable determinar los valores predictivos según diferentes combinaciones de los factores (lo que se denominan patrones de covariables) que influyen en la probabilidad de tener la enfermedad y en la validez de las pruebas. Para el cálculo de los valores predictivos positivos y negativos, aplicando la regresión logística, conviene tener en cuenta que la variable dependiente es el verdadero estado del paciente (enfermo o no) determinado por la prueba de referencia (*gold standard*), y las variables independientes son el resultado de la prueba (positivo o negativo) y aquellos factores que pueden influir en la probabilidad previa y en la validez de la prueba y, por tanto, en los valores predictivos. El modelo de regresión logística es como sigue:

$$p(E) = \frac{e^{\alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n}}{1 + e^{\alpha + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n}}$$

donde:

p(E) es la probabilidad de estar enfermos.

$x_1$  = variable dicotómica del resultado de la prueba (positivo/negativo).

$x_2 \dots x_n$  = covariables que pueden influir en los valores predictivos (gravedad de la enfermedad, presencia de síntomas, estadio, edad, sexo, etc.)

$\alpha$  = ordenada en el origen.

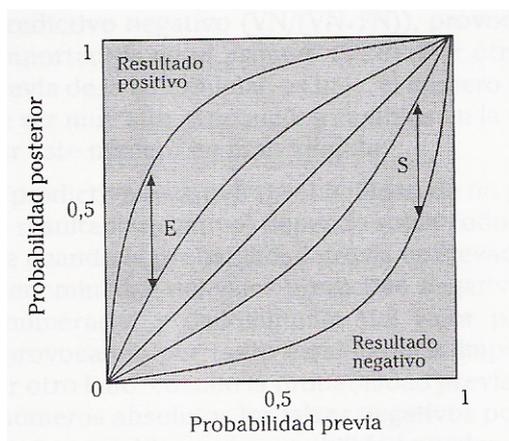
$\beta_1$  = coeficiente de regresión de la variable “resultado de la prueba”.

$\beta_2 \dots \beta_n$  = coeficientes de regresión de las covariables.

Supongamos que la variable independiente resultado de la prueba toma el valor 1 cuando es positivo y el valor 0 cuando es negativo. Mediante la regresión logística se puede calcular la probabilidad de presentar la enfermedad según distintos valores de las variables independientes (son, por tanto, probabilidades condicionadas), y así, si el valor predictivo positivo es la probabilidad de presentar la enfermedad cuando el resultado de la prueba es positivo, basta con sustituir, en la fórmula,  $x_1$  por 1 y dar valores a las otras variables dependiendo de las características del individuo en estudio. El valor predictivo negativo será el complementario de la probabilidad de presentar la enfermedad cuando se sustituye  $x_1$  por 0, ya que es la probabilidad de no presentar la enfermedad cuando el resultado de la prueba es negativo.

#### *5.6. Probabilidad previa, sensibilidad, especificidad y probabilidad posterior*

La probabilidad posterior de una enfermedad depende de la probabilidad previa, de la sensibilidad y de la especificidad de la prueba diagnóstica. No se pueden extrapolar probabilidades posteriores a otros individuos con diferente probabilidad previa de presentar la enfermedad, aunque las pruebas que se apliquen sean las mismas. En la figura 13 se aprecia cómo la probabilidad de la enfermedad (probabilidad posterior) aumenta tras un resultado positivo, sobre todo cuando se parte de una probabilidad previa baja, y a expensas, fundamentalmente, de la especificidad. Del mismo modo, la probabilidad de la enfermedad disminuye tras un resultado negativo, sobre todo cuando la probabilidad previa es elevada y, fundamentalmente, a expensas de la sensibilidad.



**Figura 13. Probabilidad previa, posterior, sensibilidad y especificidad.**

Así, cuando la probabilidad previa es igual que la probabilidad posterior (el punto cae en la diagonal del gráfico), representa el hipotético caso en que la prueba no cambia en absoluto la probabilidad de la enfermedad (se trata de una prueba no válida, ni sensible, ni específica). Cuanto más se aleja la curva de la diagonal, mayor es el efecto discriminatorio de la prueba (mayor su validez).

Suponiendo una prueba válida, un resultado positivo aumenta la probabilidad de la enfermedad pero, si la probabilidad previa ya es muy elevada, difícilmente podrá aumentar mucho más (hay un máximo que es el 100% y de ahí no pasa). De igual modo, un resultado negativo disminuye la probabilidad de presentar la enfermedad, pero si la probabilidad previa ya es muy baja, difícilmente podrá disminuir mucho más (porque también hay un mínimo que es el 0%). De aquí se deduce que, si antes de realizar una prueba, el diagnóstico es casi cierto (en un sentido u otro, para dar un diagnóstico o para descartarlo), un resultado confirmatorio (positivo en el primer caso, negativo en el segundo) tiene poco efecto sobre la probabilidad de la enfermedad.

Sin embargo, un inesperado resultado negativo en un paciente con una probabilidad previa alta puede modificar nuestra actitud (no dar un tratamiento, por ejemplo) al disminuir en gran medida la probabilidad de la enfermedad. Y, del mismo modo, un inesperado resultado positivo en un paciente con una probabilidad previa muy baja también puede modificar nuestra actitud en el sentido de ampliar el estudio del paciente, porque, ahora, la probabilidad de que presente la enfermedad es bastante más alta. Pero, nos encontramos con un pequeño problema: ese inesperado resultado negativo esperamos que no sea un falso negativo (por lo que se precisa una elevada sensibilidad), al igual que esperamos que el inesperado resultado positivo no sea un falso positivo (elevada especificidad).

De hecho, el valor predictivo positivo (probabilidad de presentar la enfermedad dado un resultado positivo) depende, sobre todo, de la especificidad y, especialmente, cuando la probabilidad previa es baja. Sin nos fijamos en la fórmula, la especificidad sólo afecta al denominador del valor predictivo positivo ( $VP/(VP+FP)$ ) y, en cambio, al

numerador y denominador del valor predictivo negativo ( $VN/(VN+FN)$ ), provocando, por tanto, cambios más importantes en el primero (VPP). Por otro lado, cuando la probabilidad previa de la enfermedad es baja, el número absoluto de falsos positivos puede ser muy alto, y pequeños cambios en la especificidad pueden hacer variar este número en gran medida.

El valor predictivo negativo (probabilidad de no presentar la enfermedad dado un resultado negativo) depende sobre todo de la sensibilidad y, especialmente, cuando la probabilidad previa es elevada. La sensibilidad sólo afecta al denominador del valor predictivo negativo ( $VN/(VN+FN)$ ) y, en cambio, al numerador y denominador del valor predictivo positivo ( $VP/(VP+FP)$ ), provocando, por tanto, cambios más importantes en el primero (VPN). Por otro lado, cuando la probabilidad previa de la enfermedad es elevada, en números absolutos los falsos negativos pueden ser muchos, con lo que pequeños cambios en la sensibilidad pueden modificar este número absoluto de forma importante.

De todo este razonamiento se deriva que se requiere una prueba muy específica:

a) Cuando se precisa verificar la presencia de una enfermedad con poca evidencia clínica. Por ejemplo, un programa de cribado que detecta una enfermedad rara en pacientes asintomáticos, porque los beneficios de tratarla son muy importantes.

b) Cuando, no siendo tan rara la enfermedad, es preciso estar muy seguros del diagnóstico antes de tratarla, porque las consecuencias de un tratamiento inadecuado podrían ser nefastas.

Cuando la probabilidad de una enfermedad es baja, la mejor manera de estar seguros de un diagnóstico correcto es diagnosticando bien a la gran mayoría de la población, que, en este caso, son los individuos sin la enfermedad, y es la especificidad la capacidad de detectar a éstos. Si, para detectar a los enfermos, buscásemos un signo sensible, lo presentarían todos los enfermos, pero también algunos de los que no presentan la enfermedad (poco específico), que, en números absolutos, podrían ser muchos, y resultaría difícil saber si, al presentar el signo, este individuo es enfermo o no. A veces, aún siendo la probabilidad de la enfermedad alta, precisamos una elevada especificidad, porque queremos estar muy seguros del diagnóstico, porque el tratamiento tiene importantes efectos adversos y no queremos correr el riesgo de aplicar un tratamiento así (una mastectomía, por ejemplo) a un falso positivo.

De este modo, se requiere una prueba con una elevada sensibilidad:

a) Cuando es preciso descartar una enfermedad con una importante sospecha diagnóstica.

b) Cuando, no siendo tan probable, es necesario estar muy seguro de la ausencia de una enfermedad, porque los beneficios de tratar a los individuos enfermos son elevados.

Cuando la probabilidad de la enfermedad es alta, la mejor manera de no equivocarse es diagnosticando bien a la gran mayoría de la población, que, en este caso son los enfermos, y los enfermos se detectan mediante la sensibilidad. La forma de detectar a los individuos sin la enfermedad (los raros en este caso) es mediante la ausencia de un signo sensible. Si, para detectar a estos últimos, buscásemos la ausencia de un signo específico de los enfermos, efectivamente no lo presentarían, pero tampoco muchos de los enfermos, y, ante un resultado negativo, no se puede saber si presenta la enfermedad o no. Si, en cambio, buscamos la ausencia de un signo sensible (prácticamente todos los enfermos lo tienen), su ausencia denota ausencia de enfermedad.

Si se realiza el PPD, por ejemplo, un resultado negativo, prácticamente, excluye el diagnóstico de tuberculosis activa. El positivo, sin embargo, no necesariamente confirma dicho diagnóstico.

Si la probabilidad de la enfermedad es baja, pero el tratamiento es muy efectivo, procuraremos que ningún paciente se nos quede sin tratar, que no haya falsos negativos, y la forma de garantizarlo es con una elevada sensibilidad.

En definitiva, la decisión entre sensibilidad y especificidad es un manejo conjunto de los riesgos y beneficios que conlleva el tratamiento de los falsos positivos y verdaderos positivos respectivamente, además de la probabilidad de la enfermedad, que, a su vez, influirá en el número absoluto de verdaderos y falsos positivos y negativos.

## 6. APLICACIÓN DEL TEOREMA DE BAYES PARA EL CÁLCULO DE PROBABILIDADES ANTE UN ESTADIO GANGLIONAR NEGATIVO

El estudio anatomopatológico de una pieza de resección quirúrgica por cáncer de colon en busca de metástasis ganglionares puede considerarse, en sí mismo, como una prueba diagnóstica en la cual se obtiene un resultado binario en forma de *ganglios positivos* o de *ganglios negativos* (enfermo vs. no enfermo). Así, durante el estudio histológico se determinará si un paciente concreto presenta afectación ganglionar, es decir, si presenta un resultado de la prueba positivo o, por el contrario, éste es negativo. De este modo, como en cualquier prueba diagnóstica, se podrán aplicar las reglas comentadas en el capítulo anterior para el cálculo de sensibilidad, especificidad, valores predictivos, etc.

Si se desea conocer la probabilidad de tener la enfermedad, aunque el resultado de la prueba haya sido negativo, es decir, la probabilidad de que un paciente con un estudio histológico negativo presente alguna metástasis no identificada, lo que se está buscando es, en realidad, el complementario del valor predictivo negativo (1-VPN), esto es, el complementario de la probabilidad de obtener ganglios negativos dado que la prueba ha sido negativa.

Así, utilizando el teorema de Bayes para conocer la probabilidad de afectación ganglionar (N+), dado que la prueba ha resultado negativa (n-), es decir,  $p(N+/n-)$ , puede deducirse la siguiente fórmula matemática:

$$p(N+/n-) = \frac{p(N+) * p(n-/N+)}{[p(N+) * p(n-/N+)] + [p(N-) * p(n-/N-)]}$$

En ella,  $p(N+/n-)$  es el objetivo final de este estudio y corresponde a la probabilidad de que un paciente tenga algún ganglio afectado (N+) dado que su estudio ganglionar (el informe anatomopatológico) ha resultado negativo (n-). Se trata, por tanto, de la probabilidad final de error (PFE) ante un estadio ganglionar negativo y se corresponde, como se ha comentado, con el complementario del VPN (1-VPN). De este modo, si el VPN es la probabilidad de que un paciente con estudio anatomopatológico negativo se encuentre libre de enfermedad ganglionar (probabilidad de no estar enfermo cuando la prueba ha resultado negativa), 1-VPN es la probabilidad de que un paciente con estudio anatomopatológico negativo tenga enfermedad (probabilidad de estar enfermo cuando la prueba ha resultado negativa). De esta forma, en función de la PFE que se considere aceptable y según el número de ganglios obtenidos, podrá recomendarse uno u otro valor como el mínimo número de ganglios que es necesario analizar para estadificar correctamente a un paciente. Por ejemplo, si la PFE analizando 8 ganglios linfáticos resulta del 0.10 (10%), querrá decir que, cuando se analizan 8 ganglios, la probabilidad de un diagnóstico ganglionar correcto es el 90%. Sabiendo esto, quedará a criterio del investigador el valor límite de probabilidad de error que se está dispuesto a asumir como aceptable para poder determinar el número óptimo de ganglios para obtener. Por ejemplo, si se desea obtener una PFE del 5%, deberá calcularse, primero, la PFE para 1 ganglio analizado; posteriormente, para 2 ganglios analizados, y así sucesivamente hasta el número de ganglios en el que la PFE llegue a ser menor o igual a 0.05 (5%).

Veamos un ejemplo, tomado al azar y no ajustado necesariamente a ninguna realidad, en el que se ha calculado la PFE según el número de ganglios linfáticos negativos obtenidos (tabla 14). En este ejemplo, si se quiere asumir una PFE de 0.08 (8%), será suficiente con obtener 1 ganglio linfático durante el estudio ganglionar; si se establece el límite en 0.05 (5%), será necesario analizar, al menos, 5 ganglios linfáticos. De igual modo, si el límite es 0.01 (1%), el número de ganglios que se deberían analizar sería de 15, y así para cada valor.

**Tabla 14. Ejemplo de la PFE según el número de ganglios linfáticos analizados**

Nº ganglios	PFE
1	0.08
2	0.08
3	0.07
4	0.07
5	0.07
6	0.06
7	0.06
8	0.05
9	0.04
10	0.03
11	0.03
12	0.02
13	0.02
14	0.02
15	0.01
>15	0.01

Por otro lado, este cálculo de probabilidades puede utilizarse también en sentido contrario, es decir, un investigador -o incluso cualquier clínico en la práctica diaria-, puede plantearse, en función del número de ganglios obtenido y que, lógicamente no es ya modificable, cuál es la PFE. Así, si en el informe anatomopatológico puede leerse, por ejemplo, “*no hay metástasis en ninguno de los 9 ganglios analizados*”, cabe deducir, según el ejemplo anterior, que la probabilidad de equivocarse (PFE), es decir, la probabilidad de que exista una metástasis ganglionar no detectada, es del 4%. Lo mismo ocurriría para cualquier otro número de ganglios del que se disponga (1, 2, 3 ..., n).

Para el cálculo de esta PFE mediante el teorema de Bayes intervienen los siguientes elementos:

$p(N+)$ , que es la probabilidad pre-prueba de obtener ganglios positivos en un paciente concreto con cáncer de colon. Como se ha visto al inicio del capítulo anterior, esta probabilidad se calcula con el cociente entre el número de veces que ocurre  $N+$  y el número de veces que puede ocurrir  $N+$ , lo que, aplicado al estudio ganglionar, corresponde al número de pacientes con algún ganglio positivo entre el total de pacientes. Conviene comentar que el número total de pacientes puede referirse a los pacientes de toda la serie o a cada subgrupo de pacientes del estudio. Por ejemplo, si se desea calcular  $p(N+)$  en los pacientes con tumores  $pT2$ , el denominador de esta ecuación será el total de pacientes con tumores  $pT2$  y el numerador serán los pacientes con  $pT2$  y algún ganglio positivo. Matemáticamente, el cálculo de  $p(N+)$  se expresa de la siguiente forma:

$$p(N+) = \frac{\text{número de pacientes con } N+}{\text{número total de pacientes}}$$

De forma inversa,  $p(N-)$  es la probabilidad de obtener ganglios negativos en un paciente concreto y se calcula como:

$$p(N-) = \frac{\text{número de pacientes con } N-}{\text{número total de pacientes}}$$

Por lo tanto,  $p(N+)$  corresponde a la prevalencia de pacientes con ganglios positivos y  $p(N-)$  corresponde a la prevalencia de pacientes con ganglios negativos.

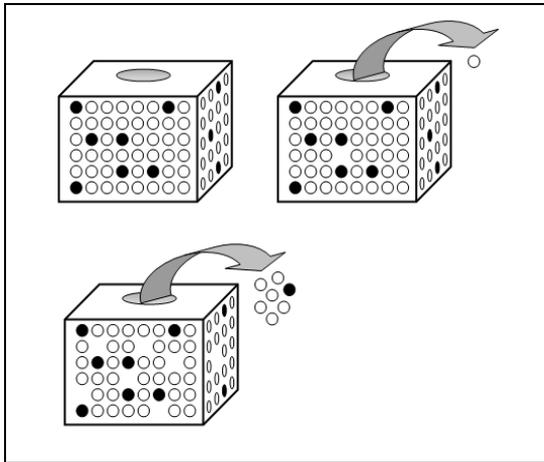
El segundo elemento del numerador en la ecuación del teorema de Bayes corresponde a  $p(n-/N+)$ . Se trata de la probabilidad pre-prueba de extraer ganglios negativos dado que existen ganglios positivos. Este factor es el más importante de la ecuación ya que supone lo auténticamente novedoso del modelo matemático que se propone en este trabajo. Por ello, merece la pena detenerse en el concepto que representa, así como en la manera de calcularlo. Conceptualmente, si  $p(n-/N+)$  es la probabilidad de extraer ganglios negativos dado que existen ganglios positivos, lo que realmente se está intentando calcular es el valor complementario de la sensibilidad (probabilidad de obtener un resultado positivo cuando el paciente está enfermo), es decir, 1-Sensibilidad o, lo que es lo mismo, la tasa de falsos negativos. Según el modelo de Kirikuta y cols,<sup>105</sup> que estos autores propusieron para el estudio ganglionar en el cáncer de mama, esta probabilidad se rige por una distribución hipergeométrica. La distribución hipergeométrica es una distribución de probabilidad discreta, cuyo planteamiento original es, en parte, similar al de la distribución binomial. En ambos casos se realizan  $x$  pruebas en las que puede presentarse, o no, el resultado esperado; sin embargo, en el caso de la hipergeométrica, tales pruebas no serán independientes. De hecho, para que una distribución sea hipergeométrica debe cumplir las siguientes características:

- a) Al realizar un experimento con este tipo de distribución, se esperan dos tipos de resultados (positivo vs. negativo, enfermo vs. sano).
- b) Las probabilidades asociadas a cada uno de los resultados no son constantes.
- c) Cada ensayo o repetición del experimento no es independiente de los demás, no se reemplaza cada uno de los resultados.
- d) El número de repeticiones del experimento es constante.

Para comprender el concepto de distribución hipergeométrica, imagínese una caja rellena de pelotas blancas en la que se han introducido algunas pelotas de color

negro (figura 14).

**Figura 14. Esquema del análisis ganglionar**



De esta caja, pueden extraerse, mediante un orificio que no permite ver el color de las pelotas, tantas como se desee. La única condición es que, una vez extraída cada una de las pelotas, éstas no se pueden volver a introducir. La probabilidad de extraer una pelota blanca, dado que en el interior de la caja existen pelotas negras, según este modelo, se regirá por una distribución hipergeométrica. En términos matemáticos,

la distribución hipergeométrica se expresa de la siguiente manera:

$$p(n, m, N, M) = \frac{\left( \frac{M!(N-M)!}{m!(M-m)!(n-m)!(N-M)-n+m!} \right)}{\left( \frac{N!}{n!(N-n)!} \right)}$$

2

El ejemplo de la caja con las pelotas sirve para ilustrar lo que sucede con el estudio ganglionar, donde las pelotas blancas corresponderían a los ganglios linfáticos sanos y las pelotas negras a los ganglios linfáticos afectados (N+). En un estudio ganglionar, cada ganglio extraído deja de formar parte de los posibles ganglios para estudiar, es decir, se queda “fuera de la caja”. Por este motivo, puede asumirse que la distribución hipergeométrica es la que define, de una manera más exacta, la probabilidad de afectación en un determinado estudio ganglionar.

Ahora bien, una vez establecido que la distribución hipergeométrica de la probabilidad será la que defina este factor de la ecuación del teorema de Bayes, falta considerar cuál será el número total de ganglios que definen esta distribución o, según el ejemplo de las pelotas, cuántas pelotas se deberían meter en la caja. Otros modelos, pioneros en el cálculo de probabilidades con distribución hipergeométrica aplicados al análisis ganglionar,<sup>101, 105</sup> incluyeron el total de ganglios linfáticos obtenidos en el total

<sup>2</sup>A pesar de la aparente complejidad de esta fórmula, los cálculos pueden ser realizados de manera sencilla sobre hojas de cálculo con soporte informático como, por ejemplo, Microsoft Excel®.

de pacientes, es decir, todos los ganglios que habían sido analizados en la muestra, independientemente del diagnóstico final (enfermo vs. sano, N+ vs. N-) en cada paciente. La modificación que se propone en este trabajo consiste en utilizar “únicamente” el número de ganglios de los pacientes en los que se ha demostrado algún ganglio positivo, es decir, el total de ganglios pero solamente de los pacientes N+ de la muestra, ya que es en éstos donde realmente se puede calcular la sensibilidad y, por lo tanto, su complementario [ $p(n/N+)$  o  $1-S$ ]. De este modo, el cálculo de  $p(n/N+)$  mediante la distribución hipergeométrica se compondrá de 4 parámetros, a saber: 1) la suma de ganglios obtenidos en la serie completa (o en un subgrupo determinado de pacientes) que hayan sido finalmente diagnosticados como N+ ( $M$ , en la fórmula anterior); 2) la suma de los ganglios positivos dentro de este total de ganglios analizados ( $N$ , en la fórmula); 3) cada supuesto de un paciente concreto que se analice, es decir, el número de ganglios analizados en este paciente ( $n$ , en la fórmula); y 4) un parámetro final igual a cero que indica que en él no se hallaron ganglios positivos ( $m$ , en la fórmula).

La probabilidad, así calculada, de extraer ganglios linfáticos negativos dado que existen ganglios positivos [ $p(n/N+)$ ], del mismo modo que la sensibilidad de una prueba diagnóstica, define un potencial diagnóstico, es decir, define la capacidad de identificar ganglios linfáticos patológicos. En consecuencia, como la capacidad de detectar ganglios linfáticos depende de múltiples factores (ver capítulo correspondiente: Importancia del estudio ganglionar en el cáncer de colon),  $p(n/N+)$  será un indicador de la capacidad de detección ganglionar de cada grupo de trabajo al que se aplique el estudio, tanto cirujanos como anatomopatólogos. De este modo, como la capacidad de detección ganglionar puede ser enormemente variable entre los distintos centros o grupos, este modelo, al calcular la probabilidad final de error en función de la sensibilidad del estudio ganglionar (propia, como se ha comentado, de cada grupo de trabajo), se adapta mejor a las condiciones “reales” de cada institución. Así, un grupo cuya capacidad de detección ganglionar sea muy alta, por una técnica quirúrgica muy depurada o por un estudio anatomopatológico específico y diligente, tendrán menor probabilidad final de error que un grupo de trabajo con un menor número de ganglios obtenidos por paciente N+, lo que será consecuencia directa de una modificación en este factor  $p(n/N+)$ .

La inevitable contrapartida de este modelo es que, al tratarse de cálculos tan bien adaptados y tan dependientes de los resultados del grupo de trabajo del que derivan, no

es posible extrapolar los resultados obtenidos con un grupo a otros equipos o a otros centros, pues éstos tendrán diferentes capacidades para detectar ganglios linfáticos. Consecuencia inmediata de lo anterior es que el cálculo de la probabilidad final de error en función del número de ganglios obtenidos permitirá obtener un número mínimo de ganglios que es necesario analizar para que esta probabilidad sea baja. Sin embargo, el valor obtenido, esto es, el mínimo número de ganglios que es necesario analizar, será únicamente aplicable al grupo de trabajo en cuestión y no podrá establecerse como recomendación universal aplicable a todos los cirujanos y a todos los anatomopatólogos.

Por último, el elemento final de la ecuación del teorema de Bayes que queda por analizar para calcular  $p(N+/n-)$  es el que hace referencia a la probabilidad de obtener ganglios negativos dado que no existen ganglios positivos, es decir,  $p(n-/N-)$ . De manera intuitiva, este valor es siempre igual a 1, dado que es un suceso seguro, al ser imposible obtener ganglios positivos si éstos no existen.

En conclusión, el teorema de Bayes permite calcular la probabilidad final de error ante un estadio ganglionar negativo mediante la distribución hipergeométrica de la probabilidad. Si se utiliza el número total de ganglios de los pacientes con algún ganglio positivo ( $N+$ ) para el cálculo de esta distribución, los resultados serán extremadamente adaptados y útiles para el grupo de trabajo que lo realiza. En contrapartida, cada grupo de trabajo que desee aplicar este modelo, deberá valorar sus resultados y realizar los cálculos de manera individualizada para poder identificar el número mínimo de ganglios linfáticos que es necesario analizar para obtener una baja probabilidad final de error ante un estadio ganglionar negativo.

## **II. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

## **Y OBJETIVOS**

1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

1. La probabilidad final de error ante un estadio ganglionar negativo en el cáncer de colon puede calcularse mediante un nuevo modelo matemático basado en el Teorema de Bayes.

2. Esta probabilidad está condicionada por el número de ganglios analizados en un paciente concreto, así como por la capacidad de detección ganglionar de un determinado grupo de trabajo (cirujanos y anatomopatólogos).

3. Los pacientes en los que, con este modelo, se detecta mayor probabilidad final de error presentan un peor pronóstico que los pacientes en los que esta probabilidad final de error es menor.

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1. Estudiar la probabilidad final de error, ante un estadio ganglionar negativo, en función del número de ganglios analizados en pacientes sometidos a cirugía por cáncer de colon utilizando un nuevo modelo matemático basado en el Teorema de Bayes.

2. Comprobar el buen funcionamiento de este modelo matemático mediante el análisis de supervivencia global y el intervalo libre de enfermedad en cada subgrupo de pacientes según los resultados obtenidos.

3. Establecer si existe un número mínimo de ganglios que se deben analizar en la cirugía del cáncer de colon para poder estadificar con seguridad un paciente como N0.

4. Estudiar el número mínimo de ganglios que es necesario analizar en el Hospital General de Castellón para que la PFE, ante un estadio ganglionar negativo en el cáncer de colon, sea lo suficientemente baja.

### **III. PACIENTES Y MÉTODO**

Para estudiar la aplicabilidad del modelo matemático que se propone para el cálculo de la probabilidad final de error ante un estadio ganglionar negativo en el cáncer de colon, se diseñó un estudio retrospectivo que se estructuró en 3 fases:

Fase 1. Recogida, descripción y análisis de la muestra.

Fase 2. Propuesta y aplicación del modelo matemático.

Fase 3. Comprobación del modelo matemático.

### 1. FASE 1. RECOGIDA, DESCRIPCIÓN Y ANÁLISIS DE LA MUESTRA

La obtención de los datos necesarios para el estudio se realizó mediante la revisión de 236 historias clínicas de pacientes intervenidos de forma programada por cáncer de colon en el Hospital General de Castellón (España), entre febrero de 1995 y noviembre de 2000. Se incluyeron también los pacientes que habían sido intervenidos antes del año 1995 y que presentaron recidiva tumoral durante los años del estudio. Se incluyeron, de este modo, los siguientes: 1 paciente intervenido en 1992, 3 pacientes intervenidos en 1993 y 6 pacientes intervenidos en 1994. Se eligió este periodo de tiempo para asegurar la oportunidad de un seguimiento posterior de, al menos, 5 años, siempre que no hubiese habido pérdidas durante el mismo.

#### 1.1. *Criterios de inclusión y de exclusión* (tabla 15)

##### 1.1.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes intervenidos de forma programada, por los miembros del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo

del Hospital General de Castellón (España) con el diagnóstico de carcinoma de colon durante el periodo comprendido entre febrero de 1995 y noviembre de 2000.

Se incluyeron los pacientes en los que se hubiera realizado la resección del tumor, fuera curativa o paliativa la intención de la cirugía.

Para poder ser incluido en el estudio, cada paciente debía disponer de un informe anatomopatológico completo de la pieza de resección quirúrgica, incluyendo el tamaño tumoral, la afectación ganglionar y el número total de ganglios analizados.

El estado clínico del paciente en el último control disponible debía estar claramente documentado en la historia clínica por parte del médico responsable.

Todos los pacientes debían haber estado sometidos a algún tipo de seguimiento postoperatorio durante los años que abarca el estudio, aunque no se ajustara completamente a las normas de seguimiento recomendadas en nuestro servicio, las cuales se comentan más adelante.

#### 1.1.2. Criterios de exclusión

No se incluyeron los pacientes diagnosticados de cáncer de recto ni los tumores localizados en el apéndice vermiforme. Tampoco se incluyeron aquellos pacientes que habían sido sometidos a cualquier tipo de tratamiento neoadyuvante (quimioterapia y/o radioterapia preoperatorias).

También fueron excluidos los pacientes intervenidos de manera urgente por complicaciones agudas como perforación, oclusión, etc.

No se consideraron para el estudio otros tipos histológicos de cáncer de colon menos frecuentes o de distinto comportamiento biológico, tales como linfomas, sarcomas o tumores carcinoides.

Se excluyeron del estudio los pacientes intervenidos pero en los que no se había realizado resección del tumor, es decir, aquéllos en los que se habían realizado derivaciones digestivas, colostomías de descarga como único gesto, o bien se había optado por la abstención terapéutica.

Asimismo, se excluyeron los pacientes en los que no se encontraba disponible el informe anatomopatológico o éste era incompleto para determinar el tamaño tumoral, la afectación ganglionar o el número total de ganglios analizados.

Se excluyeron los pacientes en los que el estado clínico, en el último control disponible, no se encontraba adecuadamente documentado o pudiera generar dudas de interpretación, así como los pacientes en los que no se identificó en su historia clínica

ningún seguimiento, o en los que sólo hubo un único control postoperatorio inmediato o, a lo sumo, dos.

**Tabla 15. Criterios de inclusión y de exclusión del estudio**

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Cirugía programada</li> <li>•Adenocarcinoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Cirugía urgente</li> <li>•Otros tipos histológicos (sarcoma, linfoma, tumores carcinoides)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Informe anatomopatológico completo (tamaño tumoral, afectación ganglionar, número total de ganglios analizados)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Informe anatomopatológico incompleto</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Estado clínico claro en el último control</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Estado clínico dudoso en el último control</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Intención curativa o paliativa con resección</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Cirugía sin resección</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Seguimiento suficiente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Seguimiento inexistente o claramente insuficiente</li> </ul>

### 1.2. Variables de trabajo

De cada paciente se recogieron los datos que figuran en la tabla 16. En ella, se recoge el nombre de la variable, su etiqueta (*label*, en inglés), el código o los valores de cada variable y la etiqueta de cada uno de estos códigos.

**Tabla 16. Lista de variables de trabajo**

Nombre	Etiqueta	Código	Etiqueta
Caso	Caso		
Nombre	Nombre		
NHC	Número de historia clínica		
Sexo	Sexo	0	Varón
		1	Mujer
Edad	Edad		
Patología	Patología concomitante	0	No
		1	Hepatopatía
		2	AVC
		3	Diabetes Mellitus
		4	Cardiopatía
		5	Insuficiencia Renal
		6	EPOC

		7	HTA
		8	Otros
Talla	Talla (cm)		
Peso	Peso (Kg)		
IMC	Índice de masa corporal		
IMCcat	IMC categorizado	0	<25
		1	≥25
Colonoscopia	Colonoscopia	0	No
		1	Sí
EOpaco	Enema Opaco	0	No
		1	Sí
TAC	TAC	0	No
		1	Sí
ECO	ECO	0	No
		1	Sí
PET	PET	0	No
		1	Sí
Localización	Localización del tumor	0	Ciego
		1	Ascendente
		2	Ángulo hepático
		3	Transverso
		4	Ángulo esplénico
		5	Descendente
		6	Sigma
		7	Unión recto-sigmoidea
Lado	Lado del tumor	1	Derecho
		2	Izquierdo
Metaspreop	Metástasis preoperatorias	0	No
		1	Sí
LocalizM1	Localización de las metástasis		
Fechaingres	Fecha de ingreso		
fechainterv	Fecha de la intervención		
Año	Año de la intervención	0	2000
		2	1992
		3	1993
		4	1994
		5	1995
		6	1996
		7	1997
		8	1998

		9	1999
Cirujano	Cirujano principal		
Ayudante1	Primer ayudante		
Ayudante2	Segundo ayudante		
Ttoquirurgico	Tratamiento quirúrgico	0	Hemicolectomía derecha
		1	Colectomía transversa
		2	Hemicolectomía izquierda
		3	Sigmoidectomía
		4	Colectomía subtotal
		5	Otras
Cir_cura	Cirugía curativa	0	No
		1	Sí
colostomía	Colostomía	0	No
		1	Sí
anastomos1	Tipo de anastomosis	0	Látero-lateral
		1	Término-terminal
		2	Término-lateral
anastomos2	Realización de la anastomosis	0	Mecánica
		1	Manual
tiempoanest	Tiempo de anestesia (min)		
complic	Complicaciones Postoperatorias	0	No
		1	Infección herida
		2	Evisceración
		3	Fallo suturas
		4	Exitus
		5	Otras
pT	Tamaño en la AP	0	pTis
		1	pT1
		2	pT2
		3	pT3
		4	pT4
pN	Adenopatías	0	pN0
		1	pN1
		2	pN2
M	Metástasis	0	M0
		1	M1
Estadio	Estadio tumoral TNM	0	0
		1	I
		2	IIA
		3	IIB

		4	IIIA
		5	IIIB
		6	IIIC
		7	IV
Nanalizado	Número de ganglios analizados		
Npos	Ganglios positivos	0	No
		1	Sí
Npositivos	Número de ganglios positivos		
Recidiva	Recidiva	0	No
		1	Sí
Fecha de recidiva	Fecha de la recidiva		
Tpo_reci	Diagnóstico recidiva meses		
fecha de control	Fecha del último control disponible		
estado de control	Estado en el último control	0	Terminal
		1	Muerto por tumor
		2	Muerto por otra causa
		3	Perdido sano
		4	Perdido con recidiva
		5	Sano
Muerte por tumor	Muerte por tumor	0	No
		1	Sí
Tpo_segui	Seguimiento total meses		
nporcentaje N+	porcentaje N+		
n analizado categorizado	N analizado categorizado	1	<6
		2	6-12
		3	13-20
		4	>20
G6	6 o más ganglios analizados	0	No
		1	Sí
G12	12 o más ganglios analizados	0	No
		1	Sí

A continuación, se repasan las características de las principales variables del estudio o aquellas cuya interpretación pudiera generar dudas.

### 1.2.1. Datos de filiación

Los datos identificativos de cada paciente se obtuvieron de las hojas de ingreso en el Hospital General de Castellón. En ellos se incluyó el nombre y apellidos de cada

paciente, el número de historia clínica en este hospital, el sexo y la edad en el momento de la intervención quirúrgica.

### 1.2.2. Antecedentes personales y enfermedades concomitantes

De las hojas de anamnesis se recogieron los datos correspondientes a los antecedentes médico-quirúrgicos de interés, considerándose bajo el término “patología concomitante” las enfermedades activas en el momento de la intervención quirúrgica.

Tanto el peso como la talla se obtuvieron del estudio preoperatorio. El índice de masa corporal (IMC) se calculó para cada paciente según la fórmula siguiente:

$$IMC = \frac{\text{peso (Kg)}}{\text{talla}^2 (\text{m}^2)}$$

Para el estudio del IMC se dividió a los pacientes en dos grupos: 1) los que tenían un IMC mayor o igual a 25, y 2) los que tenían un IMC menor de 25. Se escogió este punto de corte pues es el considerado por la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>208</sup> y por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO)<sup>165</sup> como el límite entre el peso normal y el sobrepeso. De este modo, aquellos pacientes con  $IMC \geq 25$  se consideró que presentaban algún tipo de sobrepeso (Tabla 17).

**Tabla 17. Clasificación de la obesidad según el IMC (SEEDO)**

IMC	Grado de obesidad
<18,5	Peso insuficiente
18,5 - 24,9	Normopeso
25 - 26,9	Sobrepeso grado 1
27 - 29,9	Sobrepeso grado 2
30 - 34,9	Obesidad tipo 1
35 - 39,9	Obesidad tipo 2
40 - 49,9	Obesidad tipo 3 (mórbida)
50 - 70	Obesidad tipo 4 (extrema)

### 1.2.3. Estudio de extensión por métodos de imagen

Se revisó la información procedente de los estudios de imagen realizados, codificándose como realizado o no realizado. Las pruebas de imagen registradas en las

historias clínicas fueron la colonoscopia, el enema opaco, la TC (tomografía computarizada), la ecografía y la PET (tomografía por emisión de positrones).

#### 1.2.4. Localización tumoral

Según criterios anatómicos, se dividió el colon en siete segmentos (ciego, colon ascendente, ángulo hepático, transverso, ángulo esplénico, colon descendente, colon sigmoideo y unión recto-sigmoidea). No se incluyeron aquellos tumores localizados, mediante colonoscopia o mediante exploración física digital, a menos de 12 cm de margen anal, al ser considerados como tumores rectales.

Se consideró que el tumor se localizaba en el colon derecho cuando el segmento correspondiente estaba irrigado por la arteria mesentérica superior, esto es, en los segmentos correspondientes al ciego, al colon ascendente, al ángulo hepático y a los dos tercios derechos del colon transverso. Por el contrario, se consideraron como tumores del colon izquierdo aquéllos localizados en segmentos irrigados por la arteria mesentérica inferior, lo que en la práctica correspondió con el tercio distal del colon transverso, el ángulo esplénico, el colon descendente y el colon sigmoide.

#### 1.2.5. Metástasis preoperatorias

Se consideró que presentaban metástasis preoperatorias aquellos pacientes cuyos estudios de imagen así lo sugirieran y constara en el informe, así como aquéllas visualizadas y diagnosticadas clínicamente en el momento de la intervención, no siendo exigencia para todos los casos que estuvieran confirmadas por biopsia. Asimismo, se recogió la localización de estas metástasis según los diferentes órganos de la economía.

#### 1.2.6. Fecha de ingreso y de intervención quirúrgica

Se consideró como fecha de ingreso la correspondiente al primer día en que el paciente fue admitido en el hospital, independientemente del servicio en el que se produjese dicho ingreso. Se consideró como fecha de intervención quirúrgica aquélla en la que el paciente fue sometido al acto operatorio específico.

#### 1.2.7. Equipo quirúrgico

Se recogió la información correspondiente al personal que había participado en la intervención quirúrgica, clasificándose como cirujano, primer ayudante o segundo

ayudante de acuerdo con la información disponible en la hoja de intervención quirúrgica.

#### 1.2.8. Acto quirúrgico y postoperatorio

Se clasificaron las intervenciones quirúrgicas en 6 grupos, en función del segmento colónico extirpado. Así, fueron divididas en: hemicolectomía derecha, colectomía transversa, hemicolectomía izquierda, sigmoidectomía, colectomía subtotal y otras resecciones.

Se valoró también la intención de la cirugía conforme a lo reflejado por el cirujano en la hoja operatoria, es decir, si ésta había sido de intención curativa o, por el contrario, paliativa. También se valoró la necesidad de realizar colostomía y/o ileostomía.

El tipo de anastomosis se valoró en dos vertientes: en función de la orientación de los segmentos anastomosados (látero-lateral, término-terminal o término-lateral) y en función del procedimiento para realizar la anastomosis (mecánica o manual).

El tiempo quirúrgico no se encontraba disponible en un número excesivo de pacientes, por lo que se decidió considerar el tiempo anestésico como el mejor estimador del tiempo de cirugía.

Las complicaciones postoperatorias se estudiaron según lo recogido en las hojas de evolución clínica diaria y de los partes de reintervención quirúrgica. Se consideraron como complicaciones postoperatorias aquéllas aparecidas durante el ingreso hospitalario o durante el mes posterior al alta hospitalaria. Las complicaciones se clasificaron en infección de herida, evisceración, fallo de suturas, *exitus* u otras complicaciones.

#### 1.2.9. Estudio anatomopatológico

##### 1.2.9.1. Tamaño tumoral (pT)

El tamaño de la tumoración colónica (pT) se obtuvo del informe anatomopatológico de cada espécimen quirúrgico. Se dividió, de acuerdo con la clasificación TNM, en 5 grupos: pTis, pT1, pT2, pT3 y pT4.

##### 1.2.9.2. Afectación ganglionar (pN)

La afectación ganglionar se estudió según el número de metástasis ganglionares encontradas en cada paciente, dividiéndose en pN0, pN1 y pN2, según la clasificación TNM. Asimismo, se identificó el número total de ganglios linfáticos analizados por

cada paciente. En todos los casos el estudio histológico ganglionar se realizó según las técnicas “clásicas” de disección y tinción. En ninguno de los pacientes se utilizaron otras técnicas de estudio ganglionar diferentes, como el aclaramiento graso. Asimismo, se calculó el porcentaje de ganglios positivos en relación con el número de ganglios analizados por paciente. Para la categorización del número de ganglios analizados se crearon, de forma arbitraria, 4 grupos: <6 ganglios linfáticos analizados, entre 6 y 12 ganglios analizados, entre 13 y 20 ganglios linfáticos analizados y más de 20 ganglios analizados.

#### 1.2.9.3. Presencia de metástasis a distancia (M)

Para determinar la presencia de metástasis a distancia se consideraron tanto los hallazgos intraoperatorios como los obtenidos mediante las pruebas de imagen, tal como se mencionó antes. Por lo tanto, estos resultados no pueden considerarse como pM1 (anatomopatológico) sino como M1 (clínico), ya que, en ocasiones, no se disponía de estudio histológico de las metástasis.

#### 1.2.9.4. Estadío tumoral

Con estos tres datos (pT, pN y M) se calculó el estadio tumoral, dividiéndose, según la 6ª edición de la clasificación TNM, en estadio 0, estadio I, estadio IIA, estadio IIB, estadio IIIA, estadio IIIB, estadio IIIC y estadio IV. Asimismo, con finalidad investigadora, se utilizaron también otros sistemas de estadificación, como la clasificación de Dukes (a la que se añadió un estadio D para poder incluir, por conveniencia, la presencia de metástasis a distancia en los análisis estadísticos) y la clasificación de Astler y Coller.

### 1.3 *Seguimiento de los pacientes*

Todos los pacientes fueron seguidos según el protocolo para el carcinoma colorrectal establecido en el Hospital General de Castellón, aunque éste no siempre se cumplió estrictamente. Como se aprecia en la tabla 18, se realizó un seguimiento trimestral durante los 2 primeros años y semestral durante los siguientes 3 años, hasta completar un seguimiento mínimo de 5 años. Pasados los 5 años, los controles quedaron al criterio de cada facultativo. Las exploraciones complementarias solicitadas en cada visita se identifican con la palabra “Sí”.

Tabla 18. Protocolo de seguimiento del cáncer colorrectal en el Hospital General de Castellón

	MESES							AÑOS						
	3 m	6 m	9 m	12 m	15 m	18 m	21 m	2 a	2'5 a	3 a	3'5 a	4 a	4'5 a	5 a
Hemograma	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
P. Hepáticas		Sí		Sí		Sí		Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
CEA y/o CA 19.9	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Rx tórax				Sí				Sí		Sí		Sí		Sí
ECO*		Sí		Sí		Sí		Sí	Sí	Sí		Sí	Sí	Sí
E. Opaco**				Sí				Sí		Sí		Sí		Sí

\*Se añade TAC si hay sospecha no confirmada de recidiva o metástasis

\*\* Si es posible, mejor colonoscopia

Se consideró como la fecha del último control disponible aquella en la que el paciente había sido atendido por última vez por un miembro del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo en las Consultas Externas de este hospital. En este momento, se valoró el estado en el que se encontraba el paciente, clasificándose, según el criterio del cirujano que lo visitó, en 5 posibles situaciones clínicas: Terminal (muerte esperable en el plazo máximo de un mes a causa del tumor), muerto por tumor, muerto por otra causa, perdido sano, perdido con recidiva, o sano (sin enfermedad) en el momento de acabar el seguimiento establecido. Para el estudio estadístico de la supervivencia, los pacientes en estadio terminal fueron incluidos en el grupo de los pacientes muertos por tumor, debido a las mínimas diferencias existentes en cuanto al tiempo de seguimiento y de supervivencia; por lo tanto, la fecha del último control se consideró como la fecha de la muerte. Se consideraron pacientes “perdidos” aquéllos que no habían completado un seguimiento mínimo de 5 años, es decir, aquéllos que no habían acudido a la última cita antes de los 5 años.

En los pacientes en los que se había producido recidiva tumoral, se anotó la fecha del diagnóstico de esta recidiva, el tiempo transcurrido desde la intervención quirúrgica, el lugar de la recidiva y el tratamiento recibido.

### 1.3.1. Estudio de la recidiva

Para estudiar la recidiva en los pacientes sometidos a cirugía se utilizó el método de Kaplan-Meier, de modo que se consideró la supervivencia como la ausencia de enfermedad o ausencia de recidiva a los 5 años (60 meses). De este modo, el tiempo de seguimiento se consideró como el tiempo transcurrido desde la intervención quirúrgica hasta el momento del diagnóstico de recidiva. El *evento* o *estado (status)* fue la

presencia o ausencia de recidiva y el *factor* se fue modificando según las variables de interés. Así, cuando se quiso estudiar la supervivencia en función del sexo, el *factor* fue el sexo; cuando se estudio la supervivencia en función del IMC, el factor fue el IMC categorizado, etc. Siempre variables categorizadas, como exige esta clase de análisis.

Para la inferencia estadística se utilizó la prueba del Log-Rank y se consideraron como significativas las diferencias obtenidas cuando el valor de la p era igual o inferior a 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

### 1.3.2. Estudio de la supervivencia

De igual forma que para el estudio de la recidiva, para estudiar la supervivencia global, para la serie y para cada subgrupo de pacientes, se utilizó el método de Kaplan-Meier. En este caso, el *tiempo* correspondió al tiempo total de seguimiento, el *evento* o estado correspondió a muerte o no por tumor y el *factor* correspondió a cada una de las variables de estudio. Se utilizó también la prueba del Log-Rank y la significación estadística se estableció igualmente en  $p \leq 0,05$ .

### 1.4. Estudio ganglionar

Como se ha comentado previamente, el análisis ganglionar se llevó a cabo, en todos los casos, mediante las técnicas “clásicas” de disección y de tinción.

Se comparó el número de ganglios analizados en función de diversos parámetros referidos en la literatura como potencialmente modificadores de este número de ganglios. Para la comparación de las medias se utilizó la prueba de ANOVA y se consideraron como significativas las diferencias cuando los valores en la p fueron iguales o menores de 0,05.

### 1.5. Análisis multivariante

El análisis multivariante clásico se llevó a cabo mediante el modelo de Regresión de COX, forzando la introducción progresiva de las variables que pudieran tener influencia sobre la supervivencia. Este tipo de análisis tuvo como objetivo controlar los posibles efectos de confusión entre las variables con interés epidemiológico y/o entre aquéllas que mostraron mayor influencia con el método de Kaplan-Meier y, por otra parte, escrutar el peso o importancia relativa de cada variable de interés en el resultado de muerte o recidiva en el tiempo. De este modo, es posible cuantificar el valor pronóstico *independiente* de las variables analizadas. También se

consideraron como significativas las diferencias encontradas cuando el valor p era menor o igual a 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

## 2. FASE 2. PROPUESTA Y APLICACIÓN DEL MODELO MATEMÁTICO

El objetivo principal de este estudio se basaba en el análisis de la probabilidad final de error (PFE) ante un estadio ganglionar negativo, el cual se efectuó mediante la fórmula del teorema de Bayes para el cálculo de la probabilidad condicional.

Cuando estos cálculos se efectúan sobre toda la base de datos, y posteriormente se comprueban sus efectos sobre los mismos datos que se utilizaron en su confección, puede haber un cierto efecto optimista en su valoración. Por ello, para controlar este posible sesgo, la determinación de la PFE se realizó sobre los 140 primeros casos registrados, con la intención de comprobarlos una vez registrados, al menos, otros 100 casos más aunque, al final del periodo de recogida establecido, faltaron sólo 4 pacientes que cumplieran los criterios de inclusión para completar los 100 casos subsiguientes. Igualmente, se calcularon las PFE para diversos subgrupos de estos 140 casos iniciales (según el pT, el tipo de tumor, la localización, etc.).

La fórmula utilizada fue:

$$PFE = p(N+ / n-) = \frac{p(N+) * p(n- / N+)}{[p(N+) * p(n- / N+)] + [p(N-) * p(n- / N-)]}$$

Donde:

- $PFE$  y  $p(N+/n-)$  correspondían a la probabilidad final de error ante un estadio ganglionar negativo, esto es, la probabilidad de que un paciente pudiera tener algún ganglio afectado (N+) dado que su estudio ganglionar había resultado negativo.

- $p(N+)$  correspondía a la probabilidad pre-prueba de obtener ganglios positivos en un paciente concreto. Se calculó mediante el cociente entre pacientes con ganglios

positivos del total de pacientes. No es más que la prevalencia general de N+ en nuestra muestra y, por lo tanto, el mejor estimador de la prevalencia de casos N+ en nuestra población.

- $p(N-)$  correspondía a la probabilidad de obtener ganglios negativos en un paciente concreto. De forma inversa a la anterior, se calculó mediante el cociente entre los pacientes con ganglios negativos entre el total de pacientes. Se trata pues de la prevalencia de casos N- y, en forma de proporción, es  $1-p(N+)$ , es decir, el complementario de la prevalencia de casos N+.

- $p(n-/N+)$  correspondía a la probabilidad pre-prueba de extraer ganglios negativos dado que existen ganglios positivos. En realidad no es más que la tasa de falsos negativos o, dicho de otro modo, el complementario de la Sensibilidad diagnóstica de ganglios positivos. Para su cálculo se utilizó una distribución hipergeométrica de probabilidades sobre una hoja de cálculo con soporte informático (Microsoft Excel® 2002), en la que intervenían los siguientes parámetros:

- 1) La suma de ganglios obtenidos en la serie completa (o en un subgrupo determinado de pacientes) que hubieran sido, finalmente, diagnosticados como N+. El hecho de obtener esta suma sólo en los casos diagnosticados como N+ se debe a que la sensibilidad diagnóstica (o su complementario, que son los falsos negativos) debe siempre referirse al grupo de pacientes acreditados como “enfermos” y, en este caso, “enfermos” significa N+ diagnosticados.

- 2) La suma de los ganglios positivos dentro de este total de ganglios analizados de los casos N+.

- 3) El número de ganglios supuestamente analizados o realmente analizados en cada paciente concreto.

- 4) Un parámetro final igual a cero que indica que, en él, no se hallaron ganglios positivos, dado que lo que interesa son las PFE en aquellos casos catalogados como N-.

- $p(n-/N-)$  correspondía a la probabilidad de obtener ganglios negativos dado que no existían ganglios positivos. Al tratarse de un suceso seguro, este valor debe siempre igualarse a 1.

Los cálculos se repitieron, siguiendo la misma sistemática, para cada subgrupo de estudio y para cada número concreto de ganglios analizados por paciente.

En el análisis de la PFE se consideró como aceptable una probabilidad de error menor o igual del 5%, es decir, una  $PFE \leq 0,05$ . Por otro lado, al estudiar las diferencias en el número mínimo de ganglios que es necesario analizar para obtener una baja PFE, cuando éstas fueron en un único ganglio, se consideraron poco relevantes en la práctica clínica habitual, ya que podrían deberse a variaciones aleatorias del procedimiento de estudio, por lo que se desestimaron como significativas. Dicho de otro modo, se consideraron como clínicamente significativas las diferencias de, al menos, 2 ganglios linfáticos obtenidos entre un grupo de estudio y otro.

### 2.1. EJEMPLO DE CÁLCULO DE LA PFE ANTE UN ESTADIO GANGLIONAR NEGATIVO

Dada la aparente complejidad de los cálculos efectuados para este análisis, se ilustrará con un sencillo ejemplo cómo se calculó la probabilidad final de error (PFE) ante un estadio ganglionar negativo en la serie inicial de 140 pacientes. Para ello, y suponiendo que se analizara toda la muestra, se debe saber que el número total de pacientes en la muestra fue de 140 y que, en ella, el total de pacientes con algún ganglio positivo (pacientes N+) fue de 55. El número total de ganglios analizados en estos 55 pacientes fue de 521, siendo el total de ganglios positivos, en ellos, de 187. Es decir, para el cálculo de la PFE solamente se utilizaron los ganglios analizados (positivos y negativos) en los pacientes N+, no los ganglios analizados en los pacientes N-.

De este modo, sobre el programa informático Microsoft Excel® 2002, se creó una hoja de cálculo en la que se incluyeron los siguientes datos, y de la siguiente forma (tablas 19a y 19b):

- P(N+): Este valor se calculó dividiendo el número de pacientes N+ entre el total de pacientes, es decir,  $55/140 = 0,393$ .
- N: Corresponde al número total de ganglios en los pacientes con algún ganglio positivo, esto es, el total de ganglios en los pacientes N+. En esta muestra sobre la serie completa fue de 521.
- N+: Corresponde al número total de ganglios positivos en los pacientes N+ (187).
- n: Corresponde al número de ganglios que se han analizado para un supuesto paciente concreto; por ejemplo, tomaremos la cifra de 10

ganglios, aunque puede ser cualquier número de ganglios el que interese analizar.

- $n+$ : Este valor ha de ser siempre 0, ya que estamos calculando las PFE para pacientes en los que no se encontraron ganglios positivos.
- $p(n-/N+)$ : Se calculó mediante la fórmula de la distribución hipergeométrica que utiliza el programa informático, y cuyo resultado reproduce de forma inmediata con los datos anteriores, una vez introducidos todos ellos.
- PFE: Es la probabilidad final de error calculada mediante la fórmula del teorema de Bayes sobre la que se sustenta este modelo. Del mismo modo que la anterior, este valor puede calcularse de forma directa por medio del programa informático. Véase a continuación como rellenaríamos las celdas que concurren en estos cálculos:

**Tabla 19a. Modelo para el cálculo de la PFE con el programa informático Microsoft Excel® 2002.**

	A	B
1	<b>p(N+)</b>	0,393
2	<b>N</b>	521
3	<b>N+</b>	187
4	<b>n</b>	10
5	<b>n+</b>	0
6	<b>p(n-/N+)</b>	=DISTR.HIPERGEOM(B5;B4;B3;B2)
7		
8		
9	<b>PFE</b>	=(B1*B6)/((B1*B6)+((1-B1)*(1)))

En las celdas B6 y B9 sólo hay que introducir la fórmula (de acuerdo con la sintaxis del programa informático que se use) de la distribución hipergeométrica y la fórmula de la PFE, respectivamente, tal como se muestra y de forma literal para el caso de Excel®. Estas dos celdas deben dejarse así, sin modificar, para el resto de los cálculos. Lo que se va variando son los datos correspondientes a las celdas B1 hasta la B4. La celda B5 debe dejarse también constantemente con un cero, puesto que estamos analizando pacientes en los que no se hallaron ganglios positivos. Una vez rellenados los datos desde B1 a B4, aparecerán automáticamente los resultados de las fórmulas en

B6 y B9. Efectuando los cálculos para 10 ganglios linfáticos negativos analizados en este ejemplo, sobre la misma tabla se obtienen los resultados:

**Tabla 19b. Modelo para el cálculo de la PFE con el programa informático Microsoft Excel® 2002.**

	A	B
1	<b>p(N+)</b>	0,393
2	<b>N</b>	521
3	<b>N+</b>	187
4	<b>n</b>	10
5	<b>n+</b>	0
6	<b>p(n-/N+)</b>	0,011
7		
8		
9	<b>PFE</b>	<b>0,01</b>

Así pues, partiendo de una probabilidad de falso negativo de 0,01 y de una prevalencia de pacientes N+ del 39,3%, obtenemos que la probabilidad final de error (PFE) en un paciente con estadio ganglionar negativo (pN0), cuando se analizan 10 ganglios linfáticos, es igual a 0,01 o, lo que es lo mismo, en un paciente en el que se han analizado 10 ganglios linfáticos y todos ellos han sido negativos existe una probabilidad del 1% de error, es decir, una probabilidad del 1% de haber dejado algún ganglio linfático positivo por analizar, siempre de acuerdo con el resto de datos de nuestra muestra.

Este mismo cálculo se puede hacer para cuando se ha analizado 1 solo ganglio linfático negativo, cuando se han analizado 2, 3, 4... hasta “x” ganglios linfáticos negativos analizados. Únicamente hay que sustituir el valor 10 por el valor deseado en cada momento y el programa realizará los cálculos oportunos. Cuantos menos ganglios negativos se analicen, lógicamente, habrá mayores PFE. En el momento en que, conforme aumenta el número de ganglios negativos analizados en la celda B4, se obtiene una PFE igual o menor que el límite de seguridad establecido (en este estudio, y como se ha comentado anteriormente, es de 0,05), se estará ante la cifra mínima de ganglios que se deberían analizar para tener una seguridad suficientemente alta de que un estadio N- es real en la situación concreta a que se refieran los cálculos, sea la serie completa o dentro de algún subgrupo determinado.

Por consiguiente, para calcular la PFE en otros subgrupos de pacientes, por ejemplo, según el tamaño tumoral, según el lado del tumor, etc., habrá que coger los mismos valores pero de cada subgrupo en particular, es decir, el número total de pacientes *en ese subgrupo*, el número de pacientes con algún ganglio positivo *en ese subgrupo*, el número de ganglios analizados *en ese subgrupo* y el número de positivos *en ese subgrupo*, repitiendo los cálculos para 1 ganglio, 2 ganglios, 3 ganglios... hasta “x” ganglios linfáticos.

En conclusión, a pesar de la aparente complejidad inicial de este modelo, el cálculo de la PFE puede efectuarse con una sencilla tabla de 7 filas por 2 columnas, obteniendo de manera inmediata los cálculos de las probabilidades según los valores de cada grupo de estudio. Realizando pequeñas modificaciones en los valores de esta tabla puede obtenerse la PFE para cualquier situación que el investigador o el clínico desee plantear.

### 3. FASE 3. COMPROBACIÓN DEL MODELO MATEMÁTICO

Para comprobar que el modelo matemático efectivamente funcionaba para predecir la probabilidad final de error y la supervivencia en los pacientes en función del número de ganglios analizados, se utilizaron, como se ha dicho en apartados anteriores, los puntos de corte obtenidos con 140 pacientes y se aplicaron a la muestra total de 236 pacientes. De este modo, se utilizaron tres abordajes distintos de comprobación.

El primero de ellos consistió en comparar la supervivencia a los 5 años de dos grupos de pacientes: por un lado, aquéllos en los que se había obtenido el número mínimo que el estudio de 140 pacientes había predicho como óptimo y, por otro, los pacientes en los que no se había obtenido este número -a priori adecuado- de ganglios. De este modo, se comprobó si el valor obtenido con la muestra de 140 pacientes servía para discriminar a los pacientes en función de su pronóstico en la serie de 236 pacientes, es decir, si la supervivencia era significativamente mayor cuando se obtenía el valor recomendado que cuando no se alcanzaba esta cifra.

La segunda forma de comprobación de la fiabilidad del modelo matemático consistió en realizar una simulación en la estadificación en algunos pacientes. Así, los pacientes clasificados inicialmente como pN0, pero en los que no se había alcanzado el número mínimo de ganglios calculado con el modelo de predicción, es decir, aquellos pacientes cuya PFE era, a priori y según los resultados obtenidos, más elevada, se consideraron como N+ y se estudió la supervivencia en ambos grupos. De este modo, si la capacidad de predicción mejoraba al clasificar a estos pacientes de riesgo como si fueran realmente positivos, significaría que, probablemente habían sido mal clasificados como pN0 cuando, en realidad, eran pN+.

La tercera comprobación que se efectuó consistió en realizar una nueva simulación, pero aplicada a la estadificación, de tal forma que se calculó el nuevo estadio tumoral con los pacientes de más riesgo. Nuevamente, si tras la simulación, el sistema de estadificación predecía mejor el pronóstico a los 5 años de la serie completa, querría decir que, posiblemente, estos pacientes eran con frecuencia mal estadificados.

## **IV. RESULTADOS**

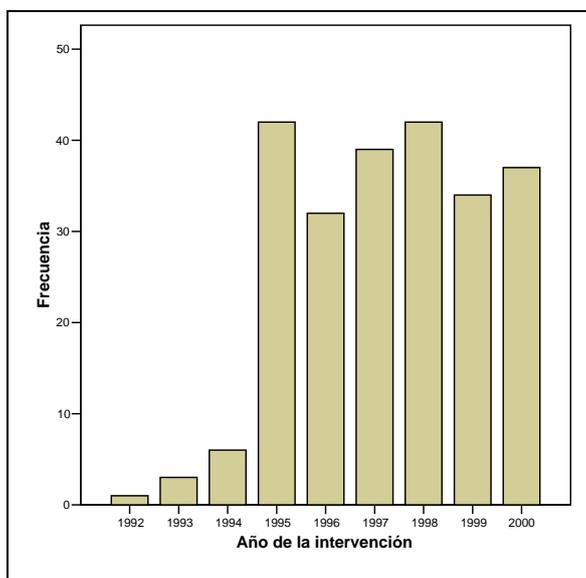
## 1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA Y ANALÍTICA

### 1.1. Descripción de la muestra

#### 1.1.1 *Número de pacientes*

Un total de 236 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y de exclusión establecidos y pudieron ser, por tanto, analizados en este estudio. El número de pacientes incluidos en cada año de estudio se representa en la figura 15. En este gráfico de barras, si no se tienen en consideración los casos esporádicos de pacientes intervenidos entre 1992 y 1994 y que habían presentado recidiva en los años posteriores, puede considerarse que las variaciones en el número de casos por año son poco significativas, es decir, que la distribución temporal de los pacientes fue bastante homogénea en el periodo que abarca el estudio.

**Figura 15. Número de pacientes por año**



### *1.1.2. Sexo y edad.*

De los 236 pacientes que componían la muestra, 127 (53,8%) correspondieron a varones y 109 (46,2%) a mujeres. La media de edad de la muestra fue de 67,73 años, con un mínimo de 30 años y un máximo de 92 años. En los varones, la media de edad fue de 69,16 años (rango 30-92) y, en las mujeres, de 66,06 (rango 30-88).

### *1.1.3. Antecedentes personales y enfermedades concomitantes*

Del total de pacientes, 88 no presentaron ninguna otra patología aparte del cáncer de colon, en 43 ocasiones (18,2%) presentaban hipertensión arterial, en 33 ocasiones (14%) existía algún tipo de cardiopatía, 21 pacientes (8,9%) habían sido diagnosticados de diabetes mellitus, 19 (8,1%) presentaban limitación crónica del flujo aéreo (LCFA), 6 pacientes (2,5%) habían sufrido un accidente cerebrovascular, 4 (1,7%) presentaban algún grado de insuficiencia renal y 22 pacientes (9,3%) presentaron alguna otra enfermedad concomitante.

De los 236 pacientes, 56 (23,7%) habían sido sometidos a algún tipo de cirugía abdominal previa, mientras que, en 180 ocasiones (76,3%), la operación por el cáncer de colon era la primera sobre la cavidad abdominal.

### *1.1.4. Datos antropométricos*

El peso medio de los pacientes fue de 69,8 Kg (rango 38-187). La talla media, de 159,67 cm (rango 123-183). En cuanto al índice de masa corporal (IMC), la media fue de 27,1, con un rango entre 17,5 y 49,1. En 76 ocasiones (32,2% del total) el IMC fue menor de 25, mientras que en 135 ocasiones (57,2% del total) este índice fue mayor o igual de 25, es decir, más de la mitad de los pacientes de la muestra presentaban sobrepeso ( $IMC \geq 25$ ). En 25 ocasiones (10,6%), los datos antropométricos no se encontraban disponibles.

### *1.1.5. Estudios preoperatorios*

Todos los pacientes del estudio fueron sometidos a colonoscopia diagnóstica. Sin embargo, en 44 ocasiones (18,6%), la estenosis ocasionada por el tumor impidió la realización completa de la colonoscopia, por lo que el estudio se completó mediante enema opaco. De este modo, puede considerarse que los 44 pacientes fueron estudiados solamente con enema, realizándose enema más colonoscopia en 79 pacientes.

Durante el estudio de extensión, se realizó ecografía en 223 pacientes (94,5% de las ocasiones), mientras que la TC se realizó en 72 pacientes (30,5%).

En 17 ocasiones se detectaron metástasis preoperatorias: 14 en el hígado; 1 en el pulmón, 1 suprarrenal, 1 carcinomatosis peritoneal.

No se realizaron otras pruebas diagnósticas.

### *1.1.6. Tratamiento quirúrgico y complicaciones inmediatas*

Se realizaron 78 hemicolectomías izquierdas, 69 hemicolectomías derechas, 57 sigmoidectomías, 14 colectomías totales, 1 colectomía transversa y otras variantes quirúrgicas en 14 ocasiones. La anastomosis fue de tipo término-terminal en 191 ocasiones (80,9%), término-lateral en 15 ocasiones (6,4%) y látero-lateral en 14 (5,9%). Se realizó de forma manual en 127 ocasiones (53,8%) y de forma mecánica en 88 pacientes (37,3%). En 21 ocasiones (8,9%), no se realizó anastomosis por ser necesaria la realización de una colostomía.

El tiempo medio de duración de la anestesia fue de 161,4 minutos, con unos límites entre 60 y 400 minutos.

En la mayoría de casos, 191 ocasiones (80,9%), no se produjeron complicaciones postoperatorias, pero en 14 ocasiones (5,9%) el paciente falleció como consecuencia de alguna complicación inmediata, en 4 ocasiones (1,7%) se produjo un fallo de la sutura que requirió reintervención quirúrgica, en 9 ocasiones (3,8%) se documentaron problemas relacionados con la herida quirúrgica (6 infecciones de herida y 3 evisceraciones). En 18 ocasiones se produjeron otro tipo de complicaciones (insuficiencia respiratoria, infarto agudo de miocardio, etc.)

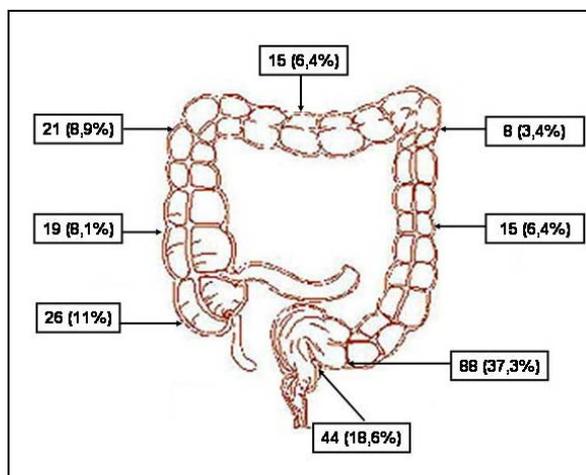
## **1.2. Descripción del tumor**

### *1.2.1. Localización tumoral*

La localización del tumor primario en el colon no fue homogénea, existiendo diferencias significativas según el segmento anatómico del colon. Así, la localización más frecuente fue en el colon sigmoide, en 88 ocasiones (37,3%), seguida por los tumores localizados en la unión recto-sigmoidea (en 44 pacientes, 18,6%), por los tumores cecales (en 26 ocasiones, 11%), los tumores del ángulo hepático (21 ocasiones, 8,9%), los tumores del colon ascendente (19 pacientes, 8,1%), del colon transversa (15 pacientes, 6,4%), del colon descendente (en 15 ocasiones, 6,4%) y los tumores

localizados en el ángulo esplénico (8 pacientes, 3,4%, figura 16). De este modo, en 154 ocasiones (65,3%), el tumor se localizó en el colon izquierdo, mientras que en 82 pacientes (34,7%), el tumor se localizaba en el colon derecho.

**Figura 16. Localización tumoral**



#### 1.2.2. Tamaño tumoral (pT)

La mayoría de los pacientes del estudio (158 pacientes, 55,9%) fueron clasificados como pT3, 36 fueron pT4 (15,3%), 34 fueron pT2 (14,4%), 6 fueron pT1 (2,5%) y tan solo 2 fueron pTis (0,8%).

#### 1.2.3. Afectación ganglionar (pN)

De los 236 pacientes, 140 no presentaron adenopatías metastásicas (59,3%), 62 pacientes (26,3%) presentaron menos de 3 metástasis ganglionares (pN1) y 34 pacientes (14,4%) fueron clasificados como pN2.

#### 1.2.4. Metástasis a distancia (M)

Un total de 28 pacientes (11,9%) presentaron metástasis a distancia en el momento de la cirugía (M1), mientras que, en 208 casos (88,1%), no se demostró afectación tumoral metastásica.

#### 1.2.5. Estadio tumoral

Según el sistema de estadificación TNM, el porcentaje de pacientes en cada uno de los estadios tumorales se resume en la tabla 20. En esta tabla se observa que el estadio más frecuente correspondió a pacientes clasificados como IIA y que el menos

frecuente fue el de los pacientes en estadio tumoral 0. También llama la atención la baja frecuencia de los estadios IIIA.

**Tabla 20. Distribución de pacientes por estadio TNM**

Estadio TNM	Frecuencia	Porcentaje
0	2	0,8
I	29	12,3
IIA	91	38,6
IIB	13	5,5
IIIA	4	1,7
IIIB	46	19,5
IIIC	23	9,7
IV	28	11,9

Observando esta tabla, podría pensarse que 136 pacientes no presentaron afectación ganglionar (estadio 0, I, IIA y IIB); sin embargo, conviene tener en cuenta que algunos pacientes no presentaron afectación ganglionar, pero sí presentaban metástasis a distancia, por lo que fueron clasificados como estadio IV. Éste es el motivo por el que el número de pacientes con estadio menor de III no coincide con el número de pacientes pN0.

Al distribuir a los pacientes en grupos más amplios, llamados etapas por algunos, sin tener en cuenta los subgrupos de cada estadio, es decir, los pacientes en etapas 0, I, II, III y IV, se obtuvieron los siguientes resultados:

**Tabla 21. Distribución de los pacientes por etapas sin considerar subgrupos**

Estadio TNM	Frecuencia	Porcentaje
0	2	0,8
I	29	12,3
II	104	44,5
III	73	30,5
IV	28	11,9

Cuando se distribuyeron los pacientes según otras clasificaciones (Dukes y Astler-Coller), se obtuvieron los datos reflejados en las tablas 22 y 23:

**Tabla 22. Distribución de pacientes según la clasificación de Astler-Coller**

Estadio	Frecuencia	Porcentaje
A	8	3,4
B1	23	9,7
B2	91	38,6
B3	13	5,5
C1	8	3,4
C2	54	22,9
C3	11	4,7
D*	28	11,9

\*La mayoría de clasificaciones no incluyen el estadio D. Se añade aquí por motivos descriptivos

**Tabla 23. Distribución de pacientes según la clasificación de Dukes**

Estadio	Frecuencia	Porcentaje
A	31	13,1
B	105	44,5
C	72	30,5
D*	28	11,9

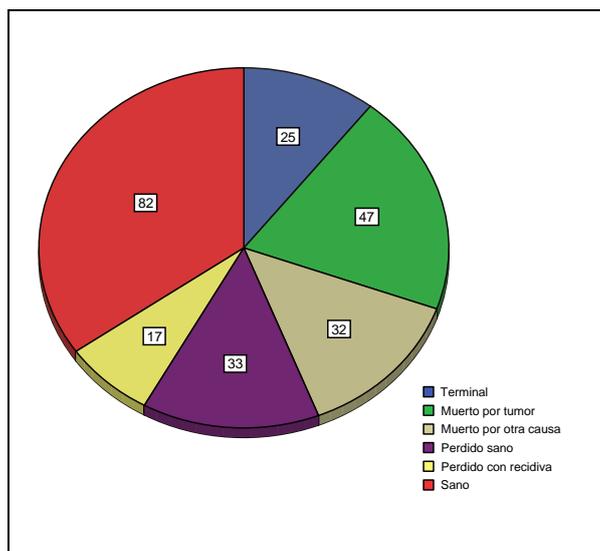
\*La mayoría de clasificaciones no incluyen el estadio D. Se añade aquí por motivos descriptivos

### 1.3. Seguimiento de los pacientes (I): Recidiva tumoral.

El tiempo medio de seguimiento, incluyendo pacientes fallecidos durante el periodo de estudio, fue de 46 meses (3,8 años), con un máximo de 142 meses (11,8 años) y un mínimo de 0 meses para los fallecimientos postoperatorios.

En el último control efectuado en cada paciente, 82 pacientes (34,7%) se encontraban completamente sanos, 47 (19,9%) habían fallecido como consecuencia de su tumor, 33 (14%) no habían completado el seguimiento mínimo de 5 años pero se encontraban sanos, 32 (13,6%) habían fallecido por causas distintas a su tumor, 25 (10,6%) se encontraban en estadio terminal y 17 (7,2%) no completaron el seguimiento de 5 años pero presentaban recidiva tumoral. De este modo, se puede considerar que 72 (30,5%) pacientes fallecieron como consecuencia de su tumor, mientras que 164 (69,5%) fallecieron por otras causas o no fallecieron (figura 17).

**Figura 17. Estado del paciente en el último control**



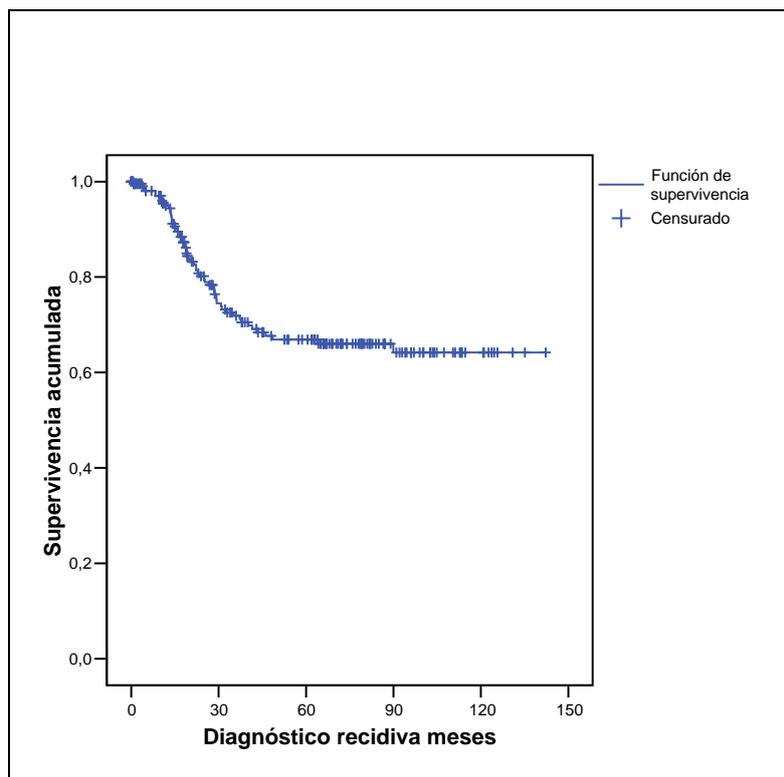
### 1.3.1. Recidiva en el seguimiento

En 58 pacientes (24,6% del total) se constató recidiva tumoral, 19 (8,0%) a nivel locorregional, 14 (5,9%) con metástasis hepáticas, 10 (4,2%) con metástasis pulmonares, 6 (2,5%) a nivel de la anastomosis quirúrgica, 3 (1,3%) como siembra peritoneal, 2 (0,8%) en pólipos durante colonoscopia de control, 1 (0,4%) en adenopatías y 3 (1,3%) en otras localizaciones.

El diagnóstico de la recidiva se efectuó, como media, a los 23,43 meses desde la primera cirugía, con un mínimo de 1 mes y un máximo de 90 meses (7,5 años). Este tiempo corresponde al intervalo libre de enfermedad en los pacientes con recidiva. En la serie completa, el intervalo libre de enfermedad fue 43,42 meses, con un mínimo de 0 meses (los pacientes que murieron durante el postoperatorio) y un máximo de 142 meses.

Mediante el estudio de Kaplan-Meier (figura 18), la probabilidad de supervivencia sin recidiva a los 60 meses de seguimiento (5 años) fue del 66%, presentando en este momento 56 casos de recidiva. Esto quiere decir que tan sólo en 2 ocasiones la recidiva ocurrió transcurridos más de 5 años desde la intervención quirúrgica.

**Figura 18. Probabilidad de recidiva tumoral para la serie completa**



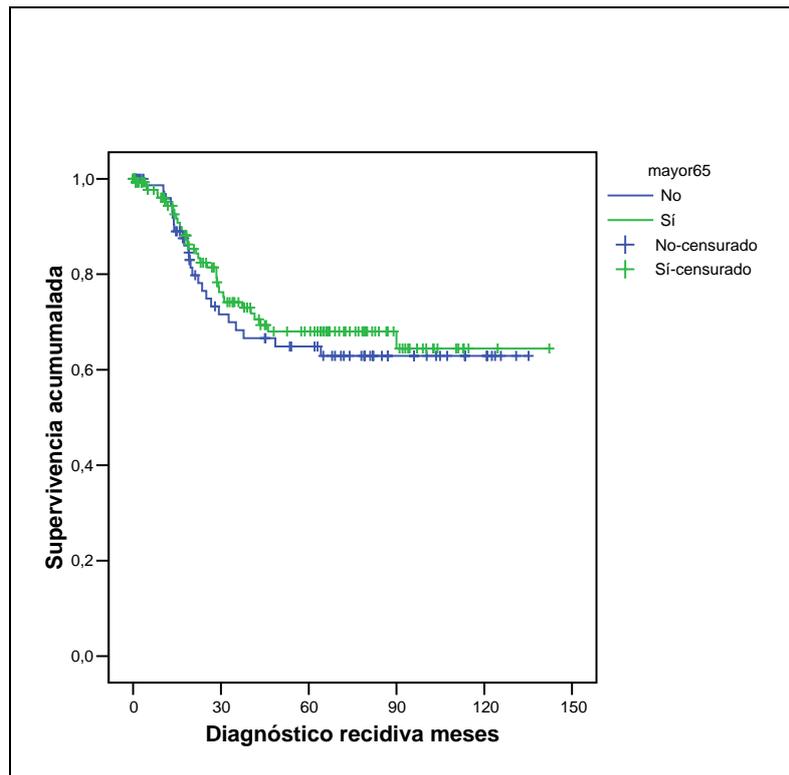
De este modo, el tiempo de seguimiento en los pacientes con recidiva fue de 35,93 meses (rango 5-141 meses), mientras que los pacientes sin recidiva fueron seguidos una media de 49,93 meses (rango 0-142 meses).

### *1.3.2. Recidiva según el sexo*

No se encontraron diferencias significativas en la recidiva según el sexo de los pacientes, de modo que los pacientes varones tuvieron una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad, a los 5 años, del 67%, mientras que, en las mujeres, esta supervivencia fue del 66% ( $p=0,84$ ).

### *1.3.3. Recidiva según la edad*

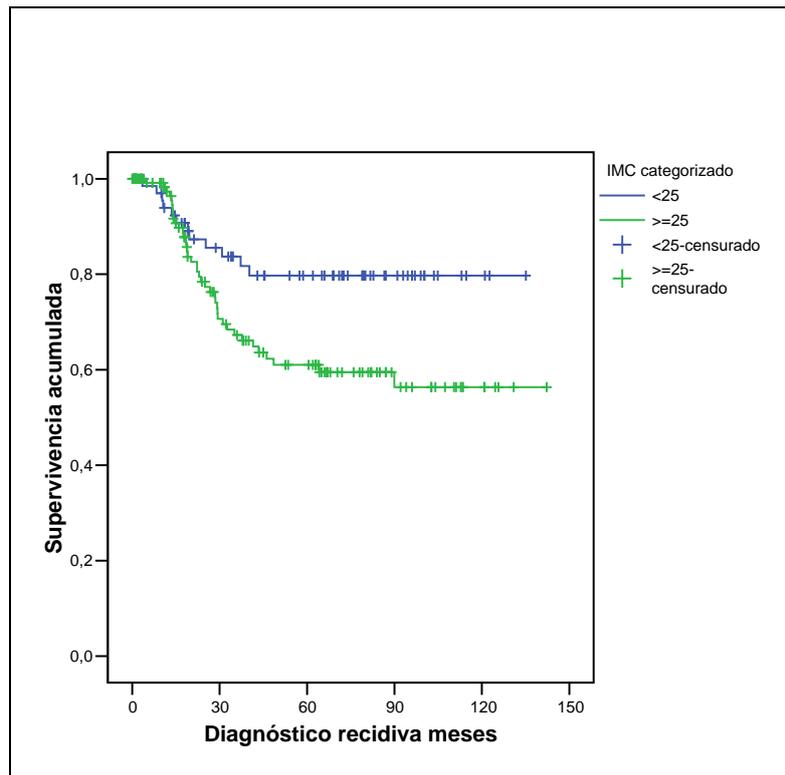
No se encontraron diferencias significativas en la probabilidad de recidiva según la edad mayor o igual de 65 años cuando se comparó con la de los pacientes con menos de 65 años. De este modo, la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad en los pacientes menores de 65 años fue del 65%, mientras que para los pacientes con 65 años o más fue del 68% ( $p=0,60$ , figura 19).

**Figura 19. Probabilidad de recidiva según la edad**

#### *1.3.4. Recidiva según el índice de masa corporal*

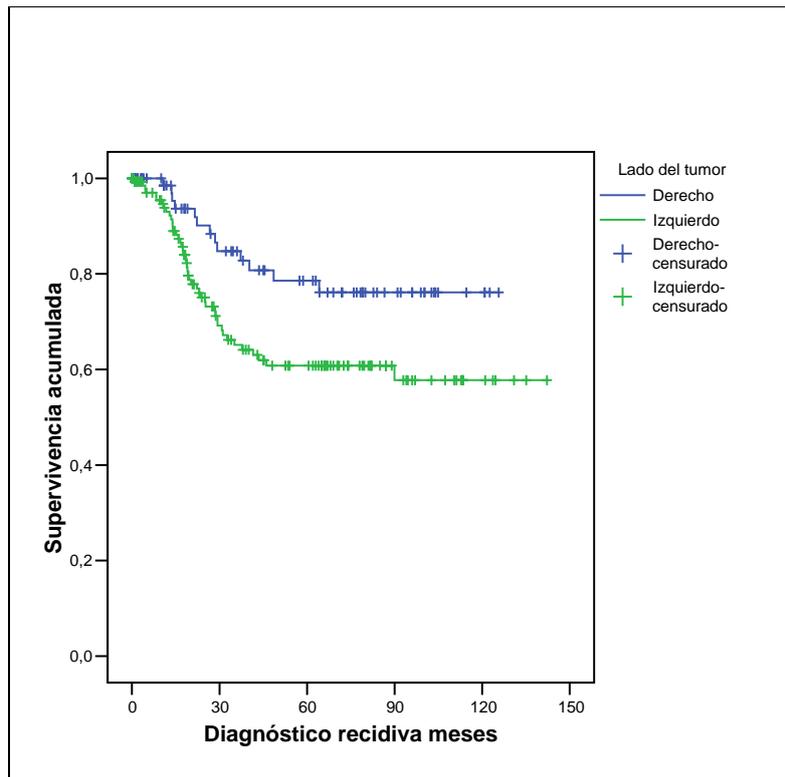
Al dividir a los pacientes según el IMC, de forma que se compararon los pacientes con sobrepeso ( $IMC \geq 25$ ) con los pacientes con normopeso ( $IMC < 25$ ), se observó que la probabilidad de recidiva fue mayor en los pacientes con sobrepeso ( $p=0,01$ ) a los 5 años. Esta probabilidad fue del 79% frente al 61% (Figura 20).

Figura 20. Probabilidad de recidiva según el IMC



### 1.3.5. Recidiva según la localización tumoral y el tipo de resección quirúrgica

Valorando la localización tumoral, según criterios anatómicos, en colon derecho o colon izquierdo, se demostró diferencia significativa en la recidiva, observándose una clara diferencia entre ambos grupos de pacientes, de forma que la probabilidad de supervivencia sin recidiva a los 5 años en los tumores izquierdos fue del 60%, mientras que en los derechos fue del 78%. Por lo tanto, los tumores izquierdos recidivaron más frecuentemente que los derechos ( $p=0,01$ , figura 21).

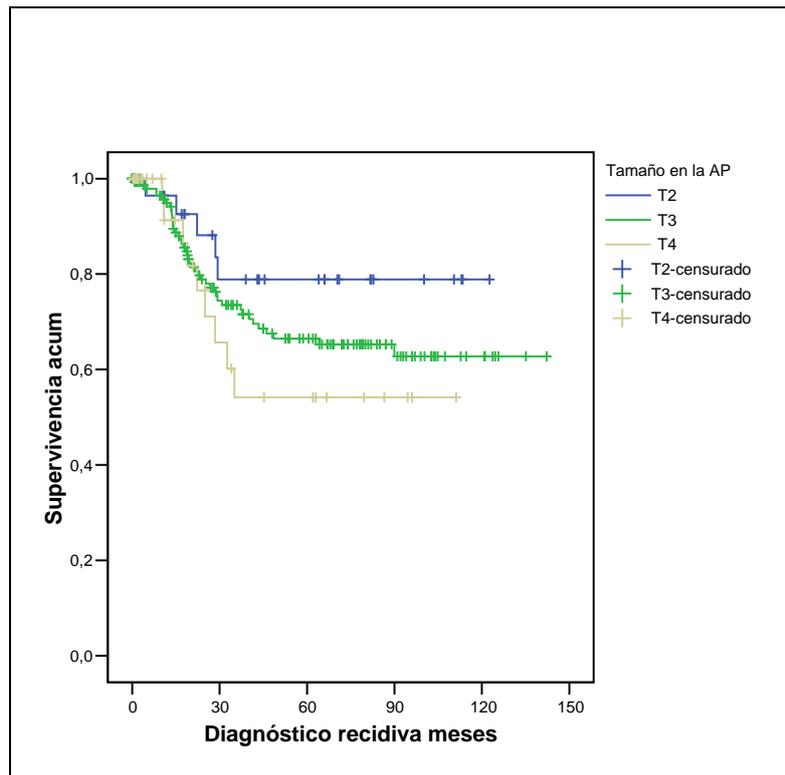
**Figura 21. Probabilidad de recidiva según la localización tumoral**

Considerando el tipo de resección quirúrgica, la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue del 88% para las hemicolectomías derechas, del 66% para las hemicolectomías izquierdas, del 57% para las sigmoidectomías, del 11% para las colectomías totales y del 64% cuando se realizó otro tipo de resección quirúrgica.

### 1.3.6. Recidiva según el tamaño tumoral

Cuando se comparó la recidiva según el tamaño tumoral, se desestimaron los pacientes con estadio pTis y pT1, por existir únicamente 2 y 6 pacientes, respectivamente. De este modo, la probabilidad de no recidiva a los 5 años para los pT2 fue del 78%, del 66% para los pT3 y del 54% para los pT4. No obstante, esta diferencia no alcanzó la significación estadística ( $p=0,27$ , figura 22).

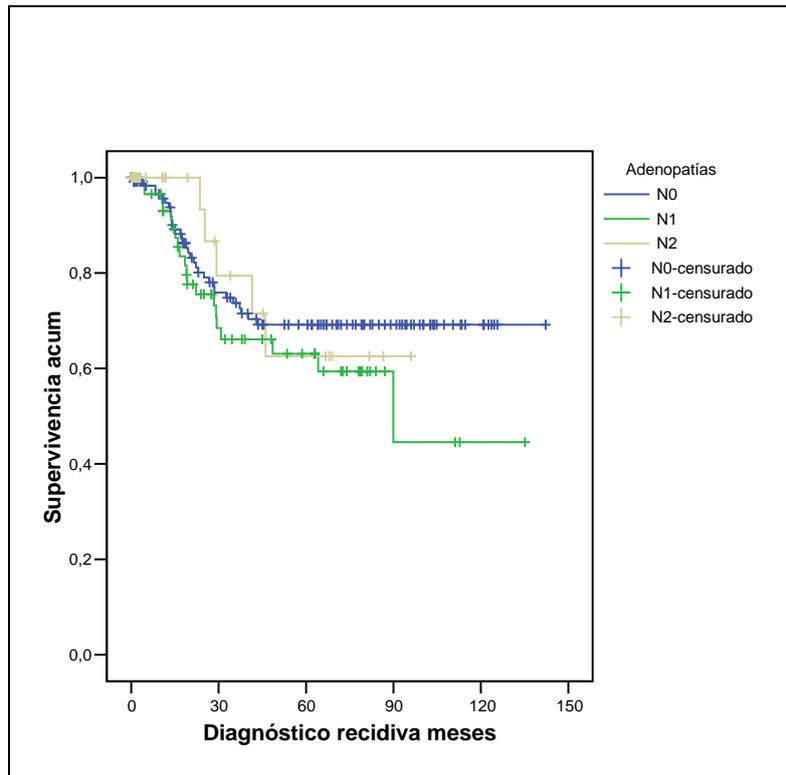
Figura 22. Probabilidad de recidiva según el tamaño tumoral



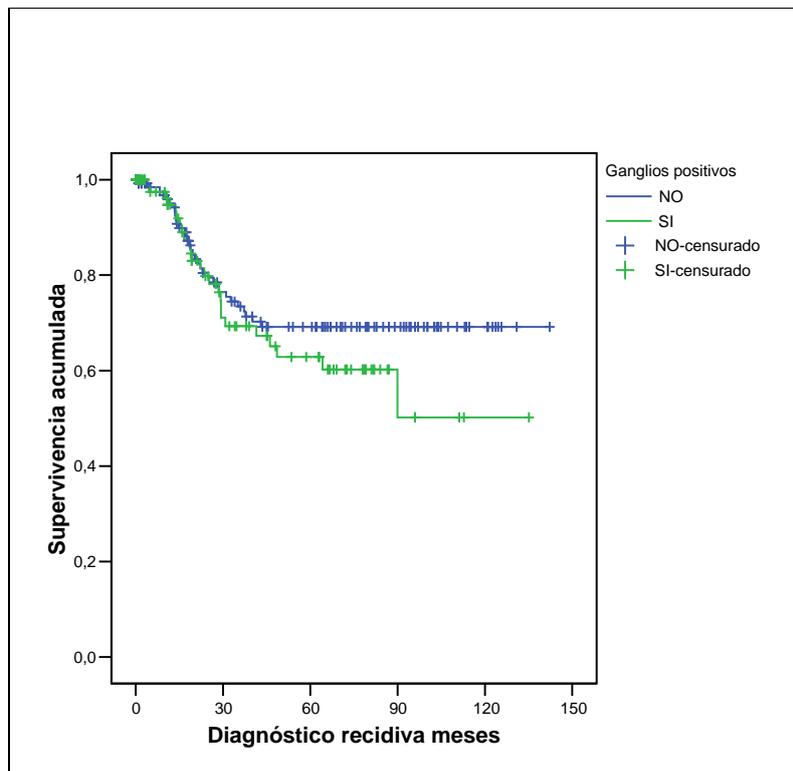
### 1.3.7. Recidiva según la afectación ganglionar

Estudiando la recidiva según el estado ganglionar (pN), se pudo comprobar que a los 5 años, la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad era muy similar en los tres grupos de pacientes (pN0, pN1, pN2), con supervivencias acumuladas del 69%, del 63% y del 63%, respectivamente ( $p=0,40$ ). Por lo tanto, en esta muestra de pacientes, el estado ganglionar según la clasificación TNM no consiguió predecir diferencias en la probabilidad de recidiva (figura 23).

**Figura 23. Probabilidad de recidiva según la afectación ganglionar**



**Figura 24. Probabilidad de recidiva comparando los pacientes N+ y N-**

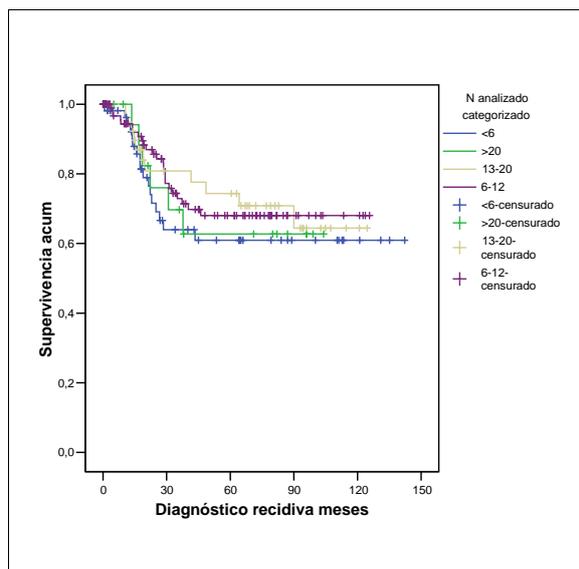


Cuando se analizó la recidiva utilizando exclusivamente la afectación ganglionar de forma dicotómica, es decir, positivo-negativo, sin tener en consideración el número de ganglios positivos, la probabilidad de supervivencia sin recidiva a los 5 años fue del 62% para los pacientes N+ y del 69% para los pacientes N-. Sin embargo, esta diferencia tampoco alcanzó la significación estadística ( $p=0,30$ , figura 24).

Estableciendo 4 categorías para el número de ganglios analizados (<6, 6-12, 13-20 y >20), se obtuvieron los resultados que se muestran en la tabla 24 y en la figura 25. Así, cuando se analizaron menos de 6 ganglios, la supervivencia acumulada a los 5 años fue de 60%; cuando se analizaron entre 6 y 12 ganglios, esta supervivencia fue del 68%; cuando se analizaron entre 13 y 20 ganglios, fue del 70%, es decir una clara tendencia al alza, pero, cuando se estudiaron más de 20 ganglios, esta supervivencia disminuyó al 62%. Estas diferencias quedaron lejos de alcanzar la significación estadística ( $p=0,71$ ).

**Tabla 24 y figura 25. Probabilidad de recidiva según el número de ganglios analizados**

N° de ganglios	Supervivencia 5 años
<6	60%
6-12	68%
13-20	70%
>20	62%



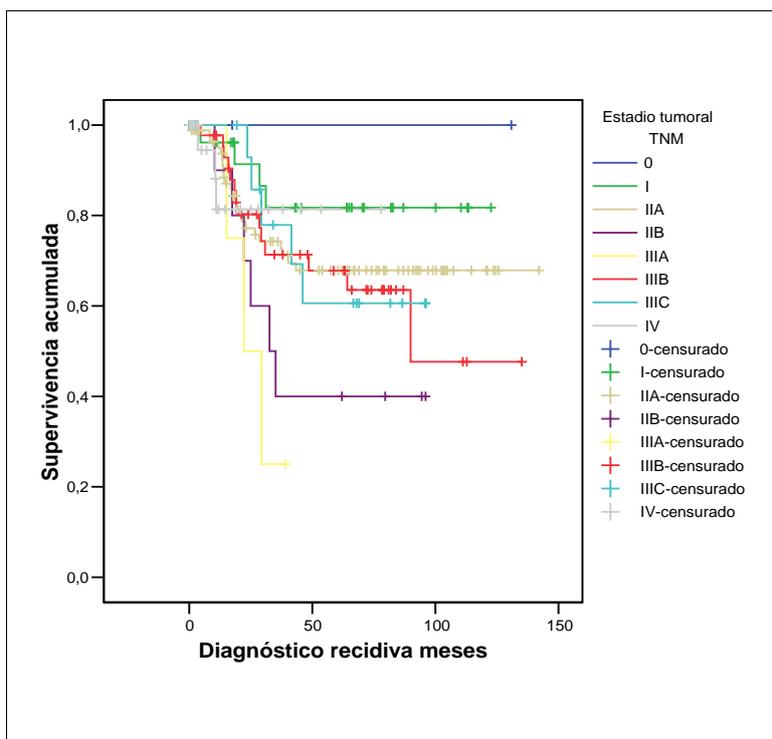
Cuando se comparó la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de los pacientes con menos de 6 ganglios linfáticos y la de aquéllos con 6 o más ganglios analizados, las diferencias fueron del 60% vs. 68%, respectivamente ( $p=0,27$ ).

Al valorar la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con menos de 12 ganglios analizados y la probabilidad de supervivencia en los pacientes con 12 o más ganglios analizados, las diferencias fueron del 64% vs. 71%, respectivamente ( $p=0,52$ ).

1.3.8. Recidiva según el estadio tumoral TNM

Las diferencias observadas en cuanto a la supervivencia para recidiva, en función del estadio tumoral según la 6ª edición de la clasificación TNM, no alcanzaron la significación estadística ( $p=0,15$ ), de modo que este sistema de estadificación no fue capaz de predecir el pronóstico en cuanto a recidiva de los pacientes del estudio (figura 26 y tabla 25).

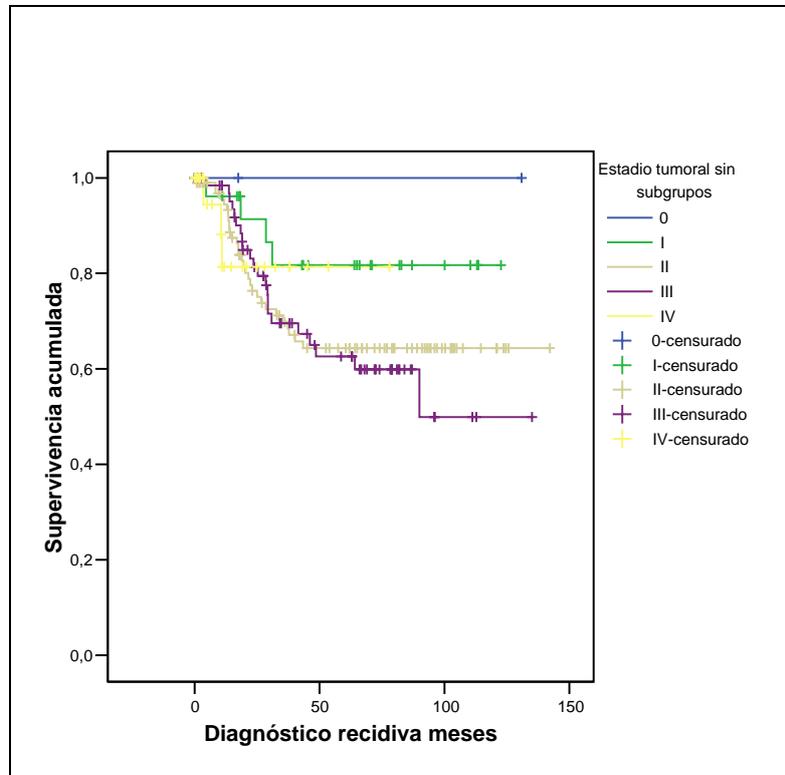
Figura 26 y tabla 25. Probabilidad de recidiva según el estadio tumoral



Estadio	Probabilidad
0	100
I	82
IIA	68
IIB	40
IIIA	25
IIIB	68
IIIC	61
IV	81

Para valorar la influencia que podían haber tenido las subclasificaciones de los diferentes estadios, se agrupó a los pacientes con estadios IIA-IIB y IIIA-IIIB-IIIC en dos grupos, a saber, II y III, respectivamente, y se compararon todos los grupos o etapas. Los datos obtenidos se observan en la figura 27. En esta ocasión, la clasificación TNM tampoco predijo de forma adecuada el pronóstico libre de enfermedad en estos pacientes ( $p=0,47$ ).

**Figura 27. Probabilidad de recidiva según el estadio TNM sin considerar subgrupos**



### 1.3.9. Recidiva según otros sistemas de estadificación

Utilizando la clasificación de Dukes, se obtuvo una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad del 83% para los pacientes en estadio A, del 63% para los pacientes con estadio B y del 64% para los pacientes con estadio C. Lógicamente, los pacientes con estadio D no pueden considerarse en este análisis porque en ellos no existe recidiva, ya que la enfermedad se acepta que se encuentra diseminada sistémicamente en el momento del tratamiento. Nuevamente, la prueba de log-rank no obtuvo los valores necesarios para considerar estas diferencias como significativas ( $p=0,19$ , figura 28).

Figura 28. Probabilidad de recidiva según el estadio de Duker

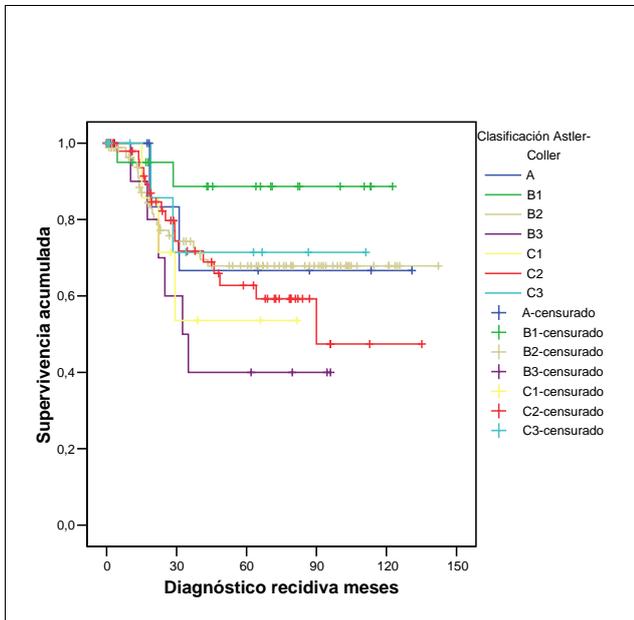
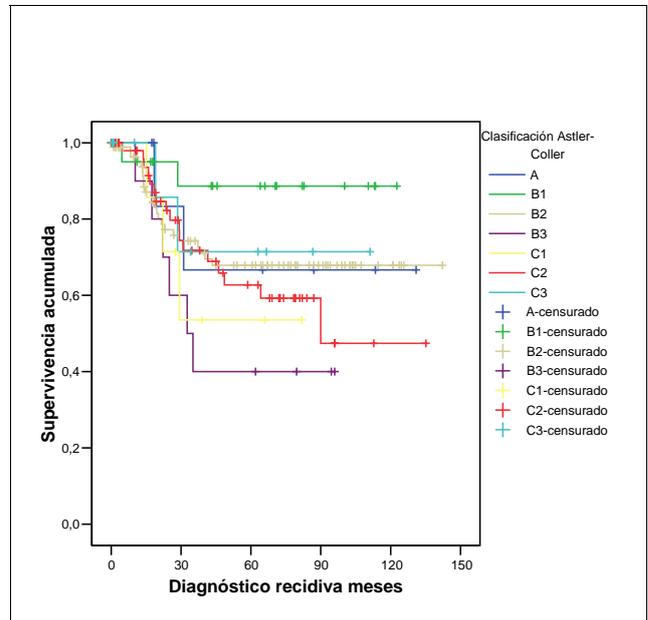


Figura 29. Probabilidad de recidiva según el estadio de Astler-Coller



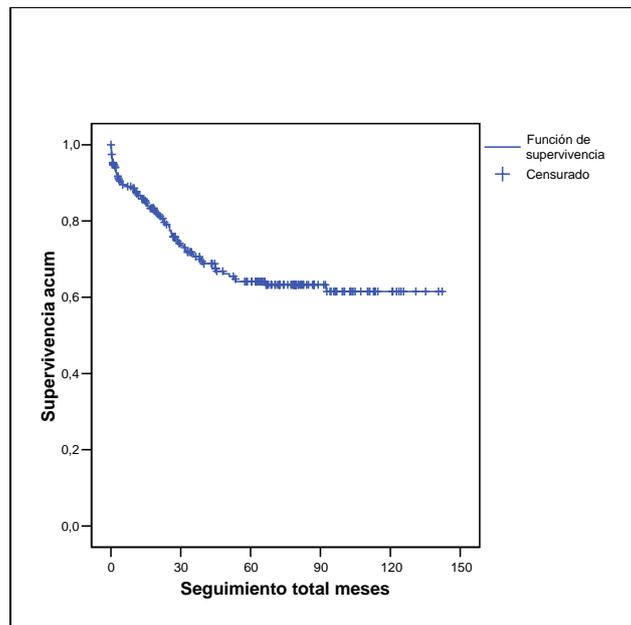
En el caso de la clasificación de Astler y Coller modificada, los resultados no fueron mejores que para las dos anteriores (figura 29). La probabilidad de supervivencia para los pacientes en estadio A fue del 66%, para el estadio B1 del 88%, para el B2 del 68%, para el B3 del 40%, para el C1 del 53%, para el C2 del 63%, para el C3 del 71% y para el D del 81% ( $p=0,28$ ).

#### 1.4. Seguimiento de los pacientes (II): Supervivencia.

##### 1.4.1. Supervivencia global en el seguimiento

La supervivencia global a los 5 años en la serie completa fue del 64%, con un total de 70 pacientes fallecidos a los 5 años (figura 30).

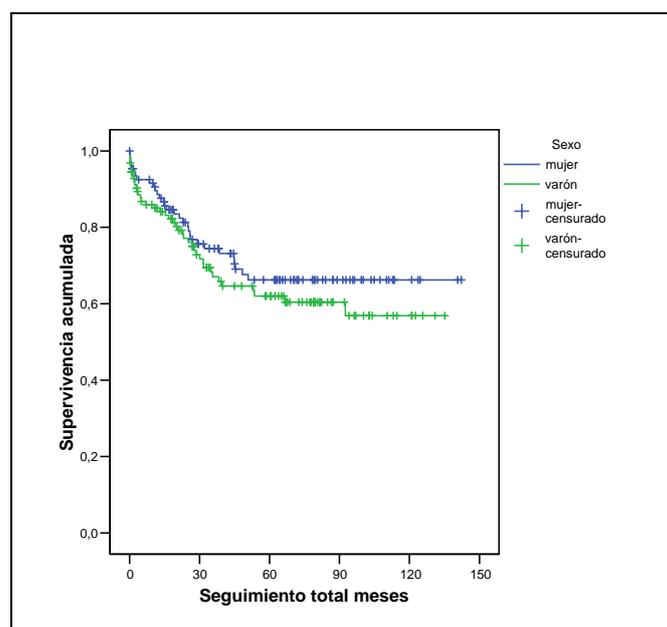
Figura 30. Probabilidad de supervivencia global



#### 1.4.2. Supervivencia según el sexo

En la figura 31, se aprecian las escasas diferencias en la probabilidad de supervivencia de los pacientes en función del sexo. Así, la probabilidad de supervivencia a los 5 años fue del 62% para los varones y del 66% para las mujeres, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,32$ ).

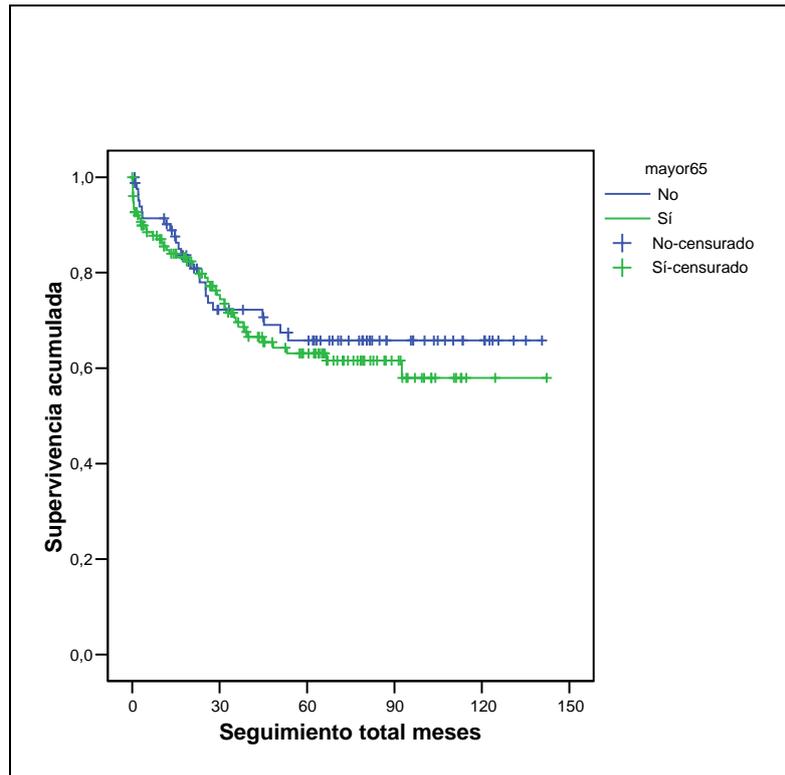
Figura 31. Probabilidad de supervivencia según el sexo



#### 1.4.3. Supervivencia según la edad

No se observaron diferencias significativas en la probabilidad de supervivencia de los pacientes cuando se compararon los pacientes con menos de 65 años con la de los pacientes con 65 años o más ( $p=0,50$ , Figura 32).

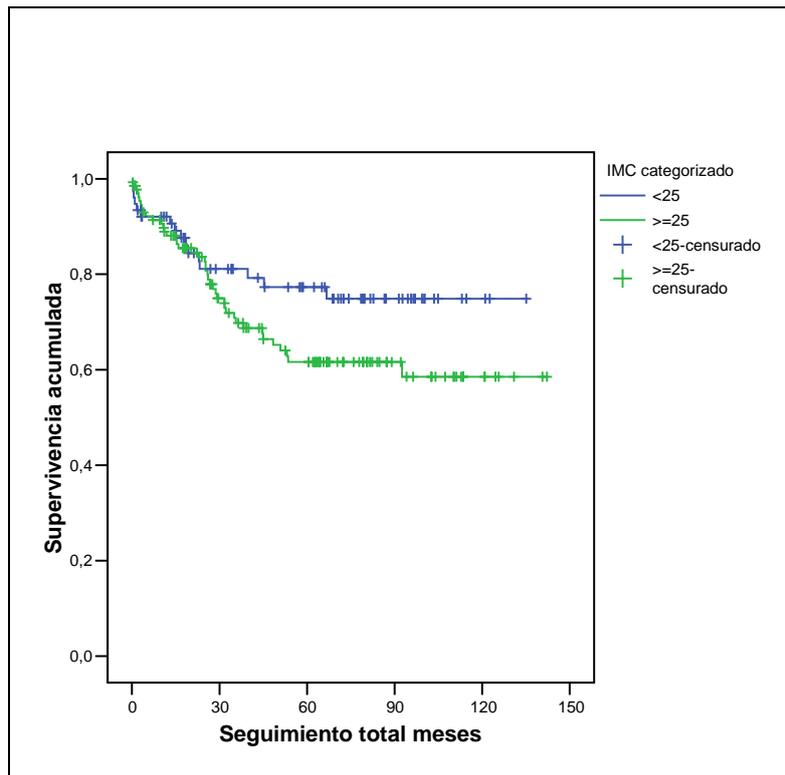
Figura 32. Probabilidad de supervivencia según de la edad



#### 1.4.4. Supervivencia según el índice de masa corporal

La probabilidad de supervivencia de los pacientes con  $IMC \geq 25$  no fue significativamente diferente de la hallada en los pacientes con  $IMC < 25$ , siendo, respectivamente del 61% y del 77% a los 5 años ( $p=0,1$ , figura 33).

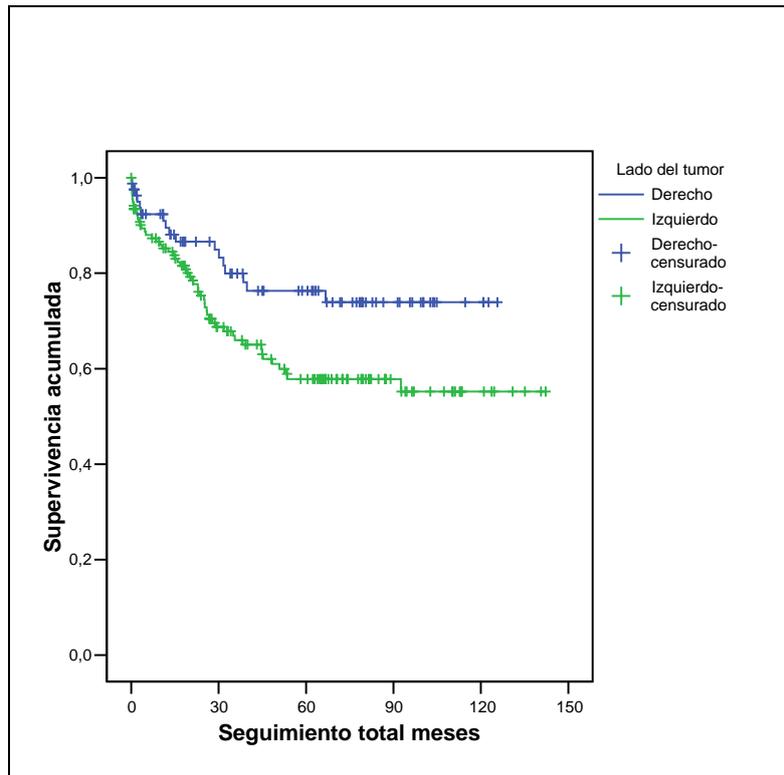
Figura 33. Probabilidad de supervivencia según el IMC



#### 1.4.5. Supervivencia según la localización tumoral y el tipo de resección quirúrgica

Según el lado donde se localizó el tumor, se encontraron diferencias significativas en la probabilidad de supervivencia a los 5 años, de modo que los tumores localizados en el lado derecho tuvieron mayor probabilidad de supervivencia que los localizados en el lado izquierdo (76% vs. 57%) Esta diferencia alcanzó la significación estadística ( $p=0,02$ , figura 34).

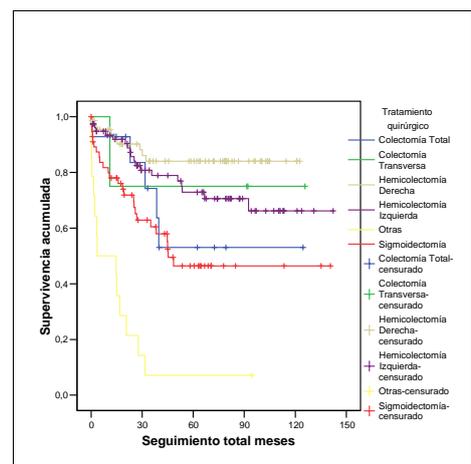
**Figura 34. Probabilidad de supervivencia según la localización tumoral**



Cuando se valoró la influencia del tipo de resección quirúrgica sobre la probabilidad de supervivencia, los resultados fueron los que se muestran en la tabla 35 y en la figura 26, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ).

**Tabla 26 y Figura 35. Probabilidad de supervivencia según el tipo de resección**

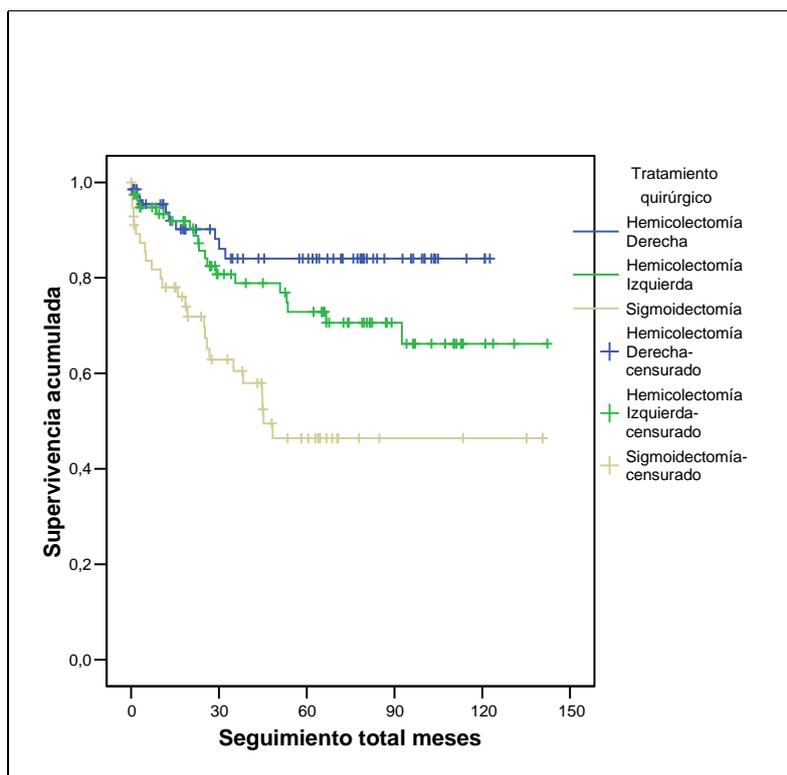
	Frecuencia	Supervivencia (%)
Hemicolect. derecha	69	84
Colectomía transversa	4	75
Hemicolect. izquierda	78	70
Sigmoidectomía	57	46
Colectomía total	14	53
Otras	14	7



Lógicamente, los pacientes con resecciones atípicas, presentaron un peor pronóstico que aquéllos en los que la resección se realizó siguiendo los patrones habituales.

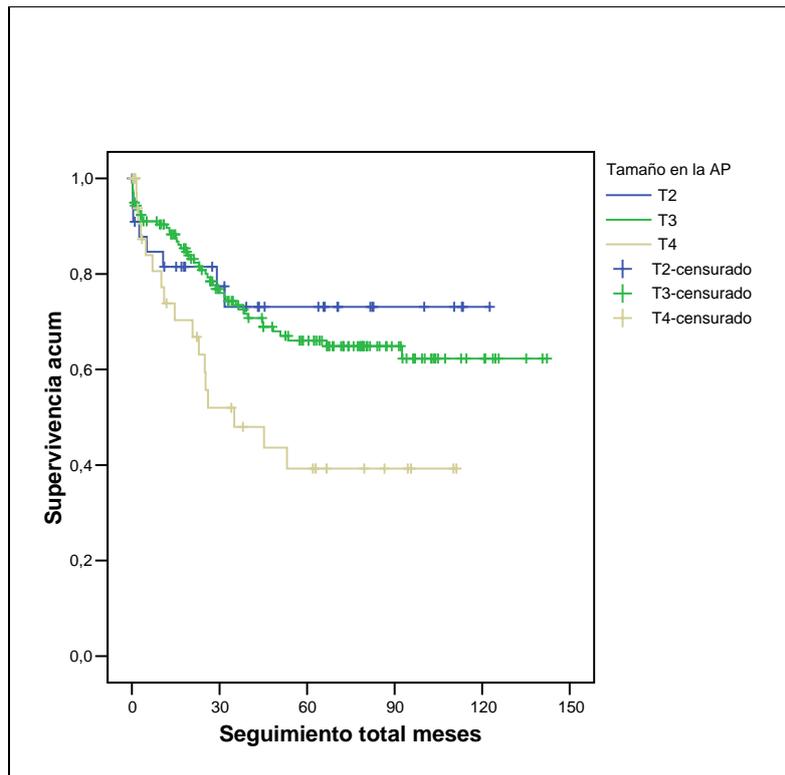
Cuando se excluyeron del análisis aquellos grupos con menos de 15 pacientes, la significación estadística se mantuvo ( $p=0,02$ ), de modo que se observó una mayor probabilidad de supervivencia en los pacientes sometidos a hemicolectomía derecha con respecto a los pacientes sometidos a hemicolectomía izquierda, y ambos mejor que la sigmoidectomía (Figura 36).

**Figura 36. Probabilidad de supervivencia según el tipo de resección en grupos con 15 o más pacientes**



#### 1.4.6. Supervivencia según el tamaño tumoral

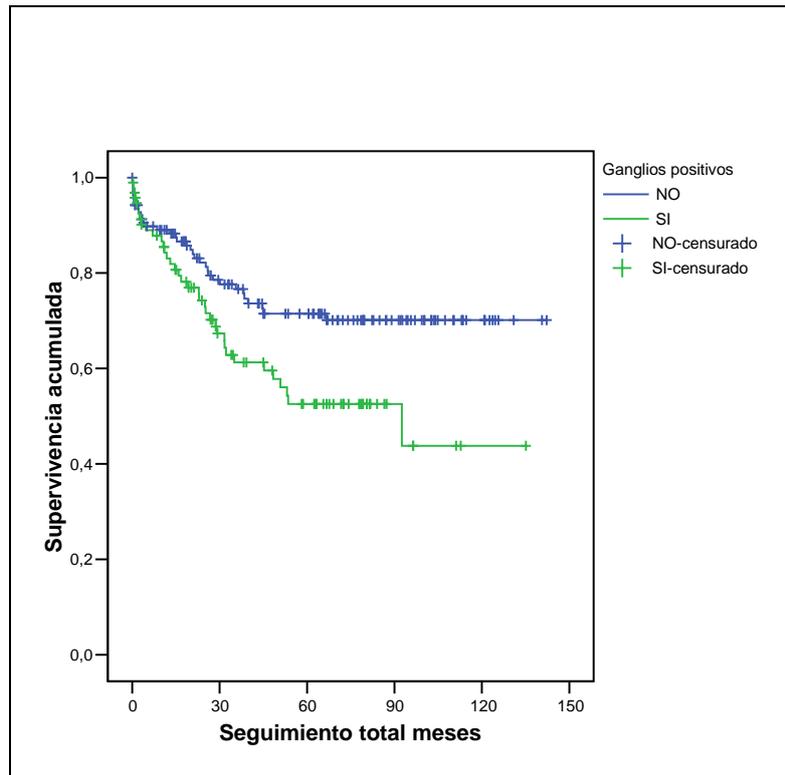
En la figura 37, puede observarse que la probabilidad de supervivencia global a los 5 años de seguimiento (60 meses) fue claramente mayor en los pacientes con menor tamaño tumoral, de modo que los tumores T2 tuvieron mejor probabilidad de supervivencia que los tumores T3 y, a su vez, éstos mejor que los T4 (73%, 66% y 39%, respectivamente). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0,02$ ), seguramente debido a los valores obtenidos en los pacientes con tumores pT4.

**Figura 37. Supervivencia global según el tamaño tumoral**

#### *1.4.7. Supervivencia según la afectación ganglionar*

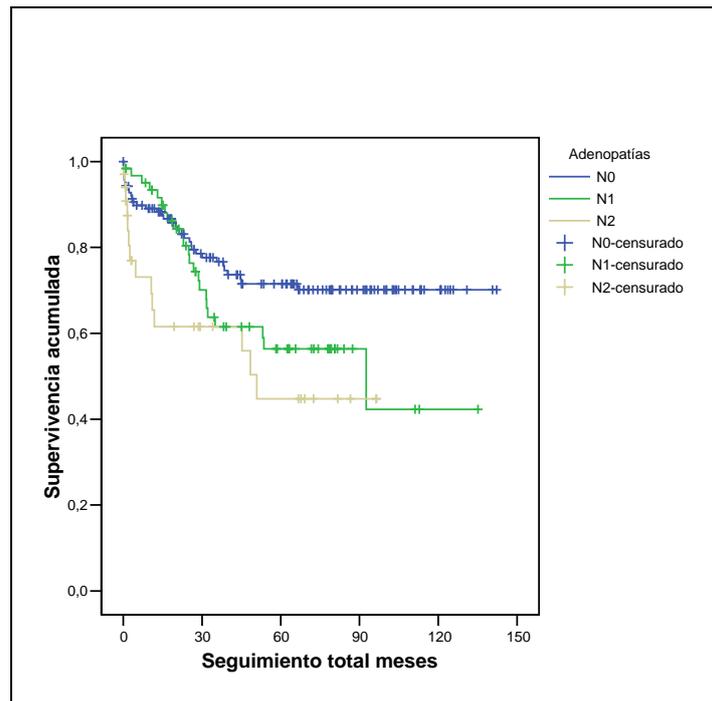
Al estudiar la probabilidad de supervivencia de los pacientes en función de la afectación ganglionar se vio que la probabilidad de supervivencia a los 5 años en los pacientes con afectación ganglionar era del 52%, mientras que, para los pacientes sin afectación ganglionar, esta probabilidad ascendía al 71% ( $p=0,01$ ). Gráficamente, esta diferencia puede apreciarse en la figura 38.

**Figura 38. Probabilidad de supervivencia según la positividad o negatividad de los ganglios linfáticos**



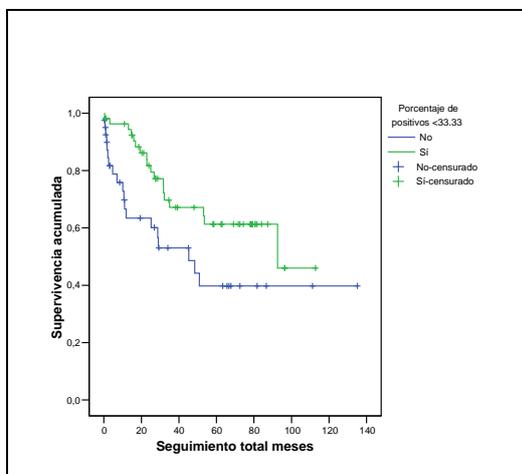
Cuando se incluyó en el análisis de la supervivencia el número de ganglios analizados según el sistema de estadificación TNM, es decir, si se trataba de pacientes clasificados como pN0, como pN1 o como pN2, las diferencias continuaron siendo estadísticamente significativas, de modo que, para pN0 la probabilidad de supervivencia a los 5 años fue del 71%, para pN1 del 56% y para pN2 del 44% ( $p=0,01$ ) (Figura 39). Lo que demuestra un claro empeoramiento del pronóstico en los pacientes con el mayor número de ganglios linfáticos positivos.

**Figura 39. Probabilidad de supervivencia según el pN**

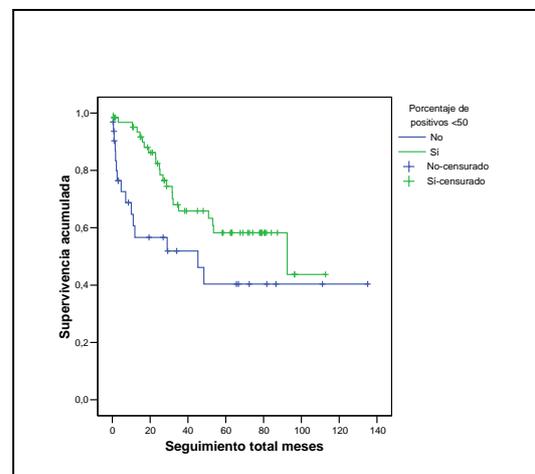


Al analizar la supervivencia según el porcentaje de ganglios positivos sobre el total de ganglios analizados para cada paciente, se vio que, cuando este porcentaje era menor de 33,33%, existía mayor supervivencia que cuando este porcentaje era del 33,33% o superior (61% vs. 40%,  $p=0,02$ , figura 40). Cuando el porcentaje de positividad se estableció en el 50% (figura 41), se mantuvieron estas diferencias, así como cuando se estableció para el 20%. Por lo tanto, puede deducirse que cuanto mayor es el porcentaje de positividad peor es el pronóstico.

**Figura 40. Probabilidad de supervivencia para porcentaje de positividad <33,33%**

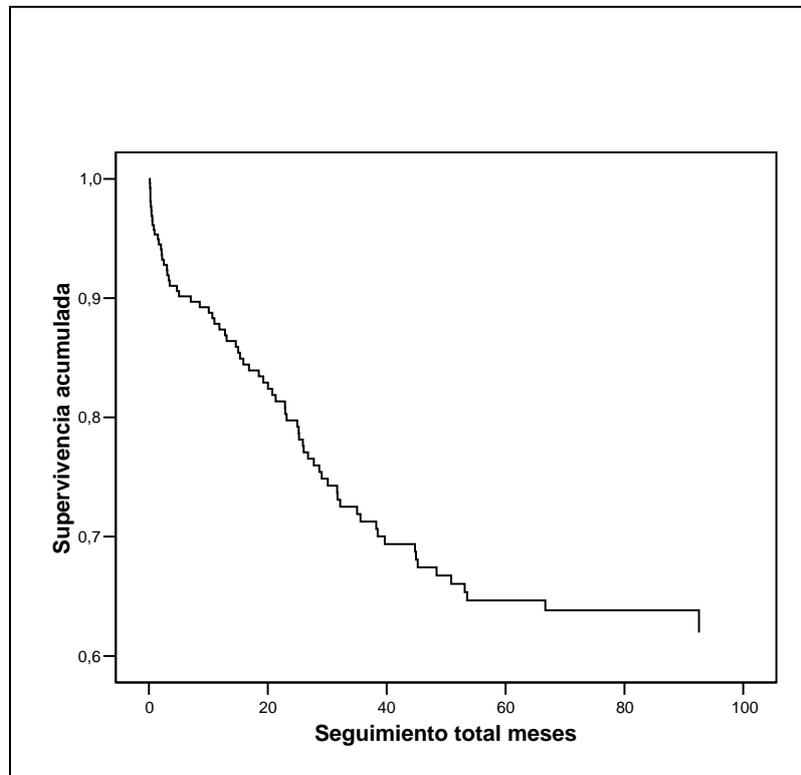


**Figura 41. Probabilidad de supervivencia para porcentaje de positividad <50%**



Este resultado fue también significativo ( $p < 0,001$ ) y continuo en el análisis mediante el sistema de regresión de Cox univariante (figura 42).

**Figura 42. Probabilidad de supervivencia según el porcentaje de positividad de ganglios analizados.**

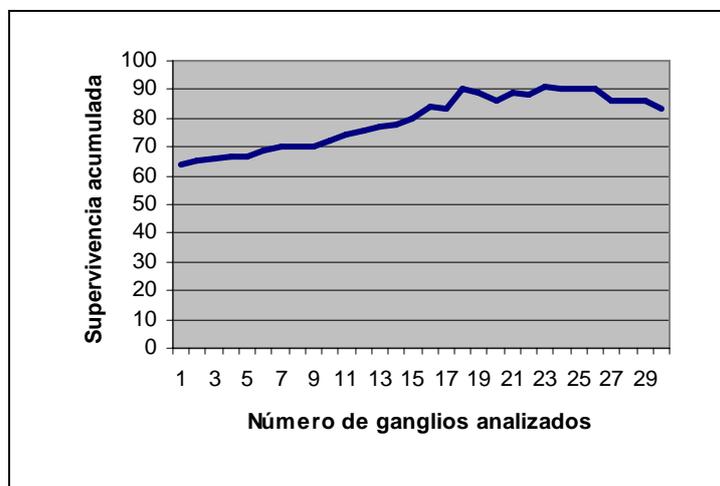


Cuando se estudió la probabilidad de supervivencia según el número de ganglios linfáticos analizados, se observó que, a medida que aumentaba el número de ganglios analizados, lo hacía también la probabilidad de supervivencia (tabla 27 y figura 43). De este modo, aunque para algunos valores no se consiguió la significación estadística, se vio una relación directa entre el aumento de la supervivencia acumulada en relación con el aumento del número de ganglios analizados. No obstante, a partir de 18 ganglios analizados, la probabilidad de supervivencia no se modificó sustancialmente con el aumento en el número de ganglios (Figura 43).

Tabla 27. Supervivencia acumulada en función del número de ganglios analizados

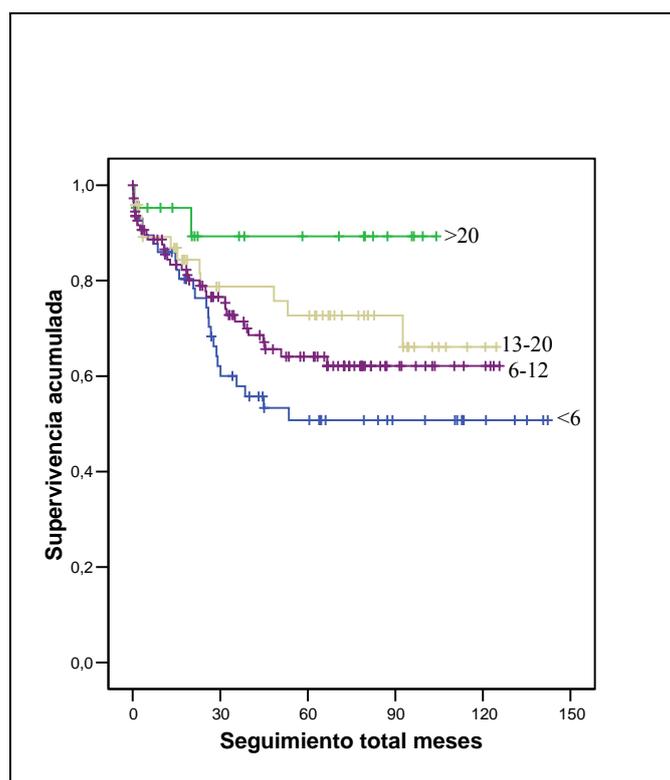
Nº de ganglios	Supervivencia (%)	Significación (p)	Nº de ganglios	Supervivencia (%)	Significación (p)
<1	50	0,82	<16	59	0,008
≥1	64		≥16	84	
<2	47	0,29	<17	60	0,01
≥2	65		≥17	83	
<3	41	0,05	<18	60	0,007
≥3	66		≥18	90	
<4	50	0,09	<19	60	0,01
≥4	67		≥19	89	
<5	52	0,15	<20	62	0,08
≥5	67		≥20	86	
<6	50	0,04	<21	62	0,05
≥6	69		≥21	89	
<7	53	0,02	<22	62	0,09
≥7	70		≥22	88	
<8	55	0,02	<23	62	0,06
≥8	70		≥23	91	
<9	59	0,13	<24	62	0,07
≥9	70		≥24	90	
<10	60	0,07	<25	62	0,08
≥10	72		≥25	90	
<11	59	0,05	<26	62	0,11
≥11	74		≥26	90	
<12	58	0,02	<27	63	0,28
≥12	76		≥27	86	
<13	59	0,04	<28	63	0,28
≥13	77		≥28	86	
<14	59	0,01	<29	63	0,28
≥14	78		≥29	86	
<15	60	0,01	<30	63	0,32
≥15	80		≥30	83	

Figura 43. Supervivencia acumulada en función del número de ganglios analizados



Al analizar la supervivencia subdividiendo a los pacientes en función del número de ganglios analizados en 4 grupos (<6 ganglios, 6-12 ganglios, 12-20 ganglios y >20 ganglios), se obtuvieron algunas diferencias. De este modo, los pacientes en los que se habían analizado menos de 6 ganglios presentaron el peor pronóstico (50% de probabilidad de supervivencia a los 5 años), seguidos por aquéllos con 6-12 ganglios analizados (64% de probabilidad de supervivencia a los 5 años) y por aquéllos con 13-20 ganglios analizados (73% de probabilidad de supervivencia a los 5 años). Los pacientes con un mayor número de ganglios analizados (>20) presentaron un pronóstico mejor que el resto de grupos. Esta diferencia estuvo cerca de alcanzar la significación estadística ( $p=0,07$ ), lo que indica que la probabilidad de que estas diferencias se deban al azar es del 7%. Por lo tanto, aunque no cumpla con el criterio estándar de  $p\leq 0,05$ , indica claramente una tendencia favorable al mayor número de ganglios analizados (figura 44).

**Figura 44. Probabilidad de supervivencia en función del número de ganglios analizados**

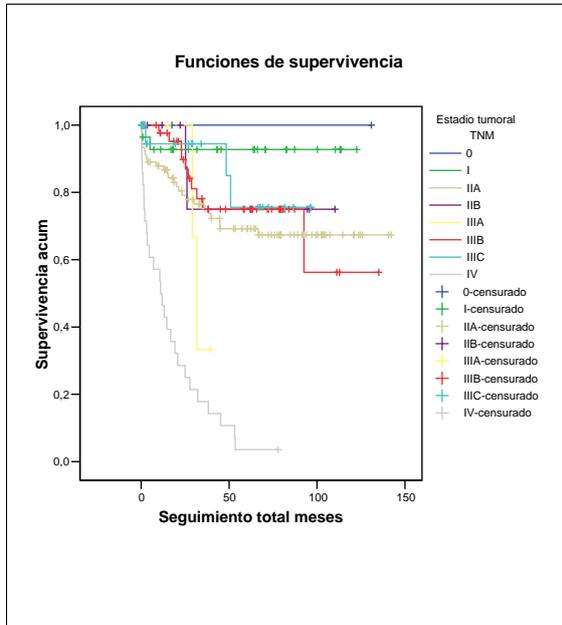


#### 1.4.8. Supervivencia según el estadio tumoral TNM

Al estudiar la supervivencia a los 5 años en función del estadio tumoral TNM, se observaron diferencias significativas ( $p<0,001$ ). No obstante, las cifras obtenidas son

confusas, ya que los pacientes con estadio IIIA presentaron peor pronóstico que el resto de grupos; los pacientes con estadio IIB, IIIB y IIIC presentaron, prácticamente, la misma probabilidad de supervivencia a los 5 años y el estadio IIA presentó peor probabilidad de supervivencia que el IIB, el IIIB y que el IIIC (Figura 45 y tabla 28).

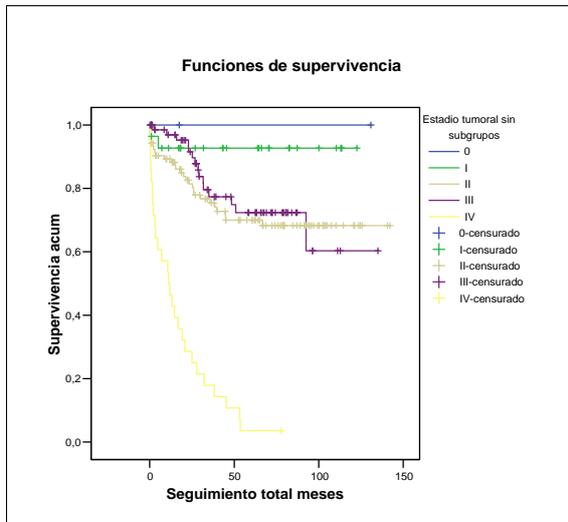
**Figura 45 y Tabla 28. Probabilidad de supervivencia global a los 5 años según el estadio tumoral**



Estadio	Supervivencia 5 años
0	100%
1	87%
IIA	69%
IIB	75%
IIIA	33%
IIIB	75%
IIIC	75%
IV	38%

Cuando se estudió la supervivencia a los 5 años sin tener en cuenta los subgrupos de cada estadio tumoral, la significación estadística siguió presente ( $p < 0,001$ ), pero no fue capaz de diferenciar de forma adecuada entre la probabilidad de supervivencia de los pacientes en estadio II y los pacientes en estadio III (figura 46 y tabla 29). De hecho, cuando se compararon ambas probabilidades de supervivencia mediante el mismo método de Kaplan-Meier, pero excluyendo el resto de grupos, esta diferencia no alcanzó la significación estadística ( $p = 0,49$ ).

**Figura 46 y Tabla 29. Probabilidad de supervivencia global a los 5 años según el estadio tumoral sin subgrupos**



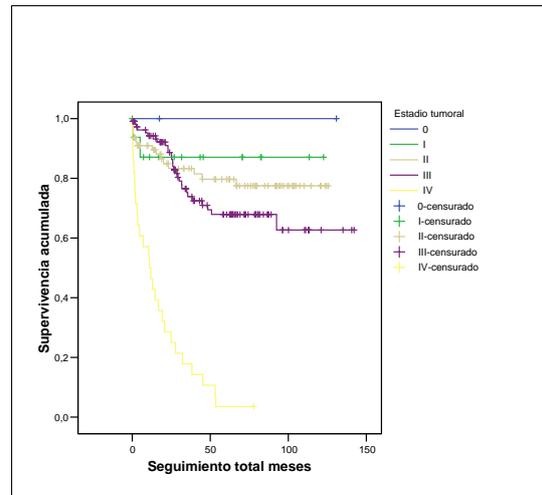
Estadio	Supervivencia 5 años
0	100%
I	92%
II	70%
III	72%
IV	35%

En conclusión, en nuestra serie, el estadio tumoral fue capaz de predecir diferencias en la supervivencia de los pacientes clasificados en los estadios extremos, es decir, estadio 0, estadio I y estadio IV, pero no fue capaz de predecir la supervivencia de los pacientes con estadios más próximos, esto es, en los estadios II y III.

Con los resultados del estudio que, posteriormente, veremos, obtuvimos que 6 era un número de ganglios analizados especialmente discriminativo de la supervivencia en pacientes sometidos a cirugía de cáncer de colon, por lo que decidimos hacer un nuevo cálculo. Por este motivo, se realizó el mismo análisis de supervivencia, pero suponiendo que los pacientes pN0 en los que se habían analizado menos de 6 ganglios linfáticos era más probable que fueran realmente pN1. De este modo, se sustituyó pN0 por pN1 en los pacientes con menos de 6 ganglios analizados. Así, se obtuvieron los resultados de supervivencia de la tabla 30 y de la figura 47.

Tabla 30 y Figura 47. Probabilidad de supervivencia los 5 años tras sustituir los pacientes pN0 y menos de 6 ganglios analizados por pN1

Estadio	Supervivencia 5 años
0	100%
I	87%
II	79%
III	67%
IV	36%



En este gráfico puede apreciarse una mejor discriminación del pronóstico de los pacientes cuando se modificó el estadio tumoral, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ).

1.4.9. Supervivencia según otros sistemas de estadificación

Igual que ocurrió con el sistema de estadificación TNM, con otros sistemas como el de Dukes o el de Astler y Coller no se discriminó de manera adecuada en la supervivencia de los pacientes en función del estadio tumoral (figura 48 y figura 49).

Figura 48. Probabilidad de supervivencia según el estadio tumoral de Dukes.

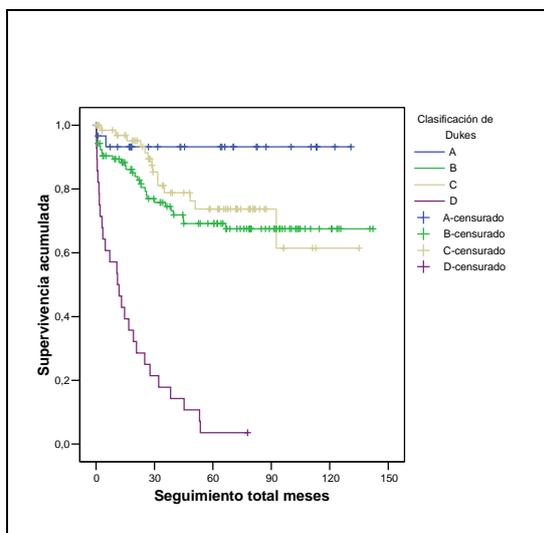
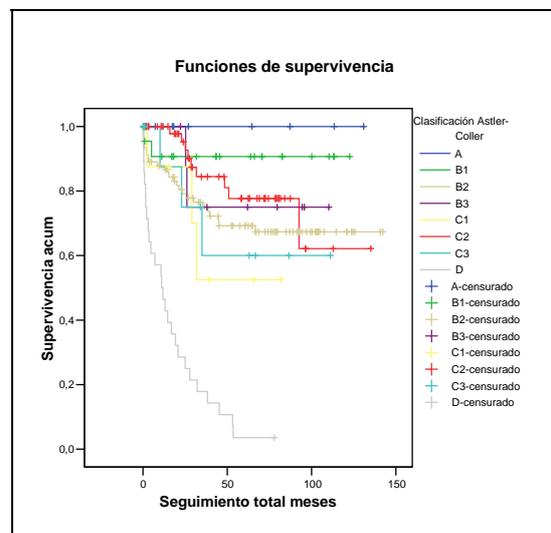
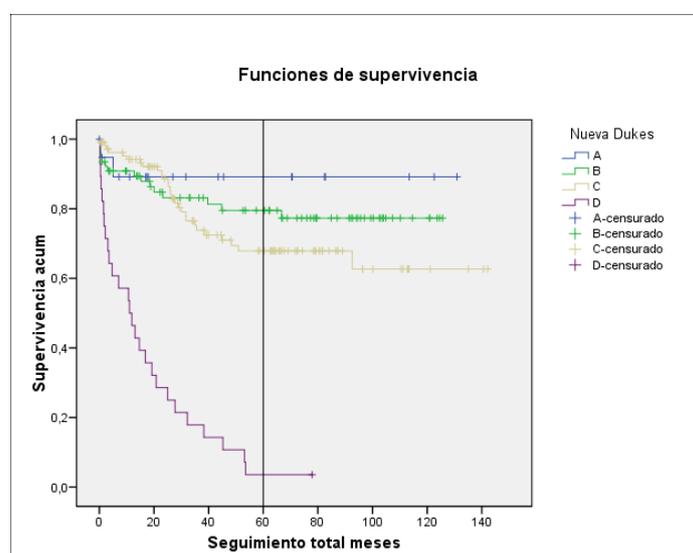


Figura 49. Probabilidad de supervivencia según el estadio tumoral de Astler y Coller.



Cuando se siguió el mismo proceder que en el estadio TNM, modificando el estadio en aquellos pacientes con menos de 6 ganglios analizados, considerándolos como pacientes con afectación ganglionar, se obtuvo una clara mejoría de la capacidad predictiva. En la figura 50 se muestra la supervivencia en los pacientes según el estadio tumoral, de acuerdo con la nueva clasificación de éstos. Obsérvese cómo se separan las curvas correspondientes a los estadios B y C, que en la anterior gráfica, se entrecruzaban. Se ha fijado una línea en la vertical correspondiente a los 5 años de seguimiento (60 meses).

**Figura 50. Probabilidad de supervivencia según el nuevo estadio tumoral de Dukes tras modificar la afectación ganglionar en pacientes con menos de 6 ganglios analizados**



## 1.5. Estudio ganglionar

*1.5.1 Estudio ganglionar en pacientes con ganglios positivos y con ganglios negativos (N+ y N-)*

De los 236 pacientes, 140 no presentaron metástasis ganglionares y 96 sí que presentaron, al menos, una metástasis en algún ganglio linfático. El número total de ganglios analizados en la muestra (pacientes con ganglios positivos y sin ellos) fue de 2.447, lo que supone una media de 10,36 ganglios analizados por paciente ( $p=0,23$ ).

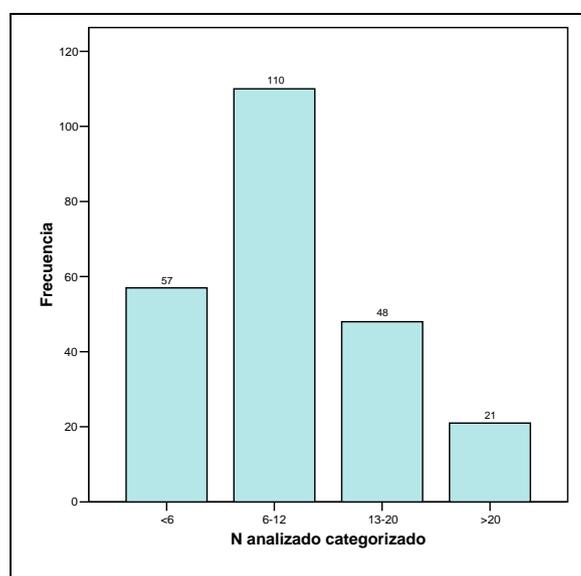
El número total de ganglios positivos fue de 319 (3,32 ganglios positivos por paciente N+) y el número total de ganglios negativos en la muestra, tanto en pacientes con ganglios positivos como en los pacientes con ganglios negativos, fue de 2.128.

Cuando se comparó el número de ganglios obtenidos en los pacientes con y sin afectación metastásica ganglionar (N+ vs. N-), se vio que, en los pacientes con algún

ganglio positivo (N+), el número total de ganglios analizados era significativamente mayor que cuando el estudio ganglionar había resultado negativo. De este modo, en los 96 pacientes N+ se obtuvieron un total de 1.060 ganglios, lo que supone una media de 11,04 ganglios por paciente, mientras que, en los 140 pacientes sin afectación ganglionar (N-), el número total de ganglios fue de 1.387, lo que supone una media de 9,90 ganglios por paciente.

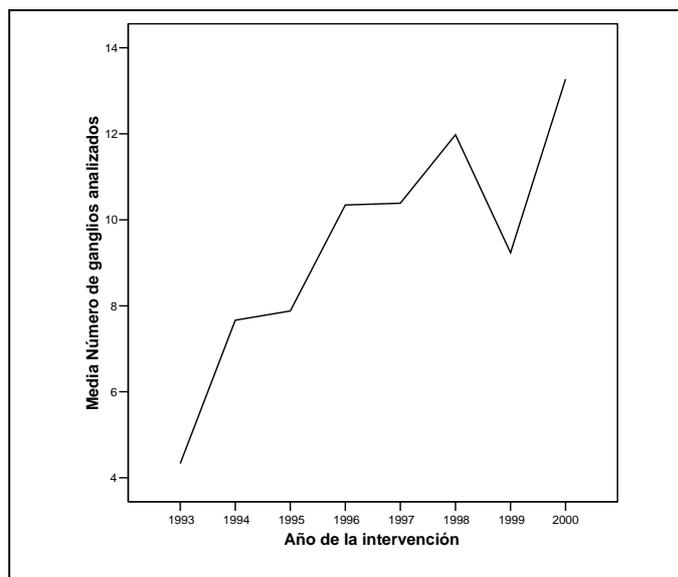
Estableciendo 4 grupos en función del número de ganglios linfáticos analizados (<6 ganglios, 6-12 ganglios, 13-20 ganglios y >20 ganglios), se obtuvo, para cada subgrupo, el número de pacientes que se representa en la figura 51.

**Figura 51. Número de ganglios analizado**



Con el paso de los años, se ha observado una tendencia al incremento en el número total de ganglios analizados por paciente. En la figura 52, puede apreciarse, de manera muy gráfica, esta tendencia al alza. En esta gráfica no se deben tener en consideración los resultados de los pacientes intervenidos entre 1992 y 1994, por tratarse de casos esporádicos y, en consecuencia, no representativos de cada año. Durante el año 1999 puede apreciarse un descenso en esta tendencia alcista, aunque el siguiente año se recuperó la tendencia.

**Figura 52. Media del número medio de ganglios linfáticos analizados por año**



#### *1.5.2. Estudio ganglionar según el sexo*

Cuando se comparó el número de ganglios obtenidos en los pacientes según el sexo de los mismos, se pudo comprobar que, en las mujeres, se obtenía, de media, aproximadamente un ganglio menos que en los varones. De este modo, en las mujeres se obtuvieron un total de 1080 ganglios linfáticos (160 positivos), lo que supone 9,91 ganglios por paciente, mientras que, en los varones, se obtuvieron 1367 ganglios linfáticos (159 positivos), lo que supone 10,76 ganglios por paciente. No obstante, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,35$ ).

#### *1.5.3. Estudio ganglionar según la edad*

La media de ganglios analizados en los pacientes con 65 años o más fue de 9,98, mientras que, en los pacientes más jóvenes, esta media fue de 11,07. Es decir, en los pacientes ancianos, el número medio de ganglios linfáticos obtenidos por paciente fue inferior al obtenido en los pacientes más jóvenes. No se alcanzó la significación estadística ( $p=0,26$ ).

#### *1.5.4. Estudio ganglionar según el índice de masa corporal (IMC)*

En los pacientes con algún tipo de sobrepeso ( $IMC \geq 25$ ), el número de ganglios analizado por paciente fue de 10,22, mientras que, en los pacientes más delgados, fue de

11,14. Por lo tanto, el número de ganglios obtenidos fue menor en los pacientes con  $IMC \geq 25$  ( $p=0,35$ ).

#### *1.5.5. Estudio ganglionar según la localización tumoral y el tipo de resección quirúrgica*

Cuando se comparó el número de ganglios obtenidos en función de si el tumor primario se localizaba en el lado derecho o en el izquierdo, se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,01$ ) a favor de los tumores localizados en el lado derecho. Así, en los tumores localizados en el lado derecho se obtuvo una media de 11,89 ganglios, mientras que, en el lado izquierdo, se obtuvieron, aproximadamente, 2 ganglios menos por paciente, con una media de 9,56 ganglios.

#### *1.5.6. Estudio ganglionar según el tamaño tumoral*

Según el tamaño del tumor primario, se observaron diferencias significativas ( $p=0,05$ ) en el número de ganglios analizados en cada paciente. Así se demuestra en la tabla siguiente.

Tamaño (pT)	Media	N	Desv. típ.
Tis	10,00	2	9,899
T1	4,00	6	3,899
T2	8,21	34	5,347
T3	10,96	158	7,453
T4	10,89	36	6,718

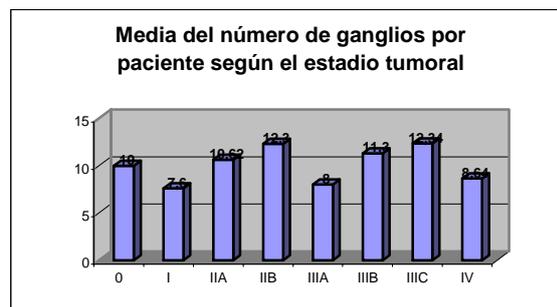
Se observa, por tanto, un claro aumento del número de ganglios obtenidos por paciente en relación al tamaño del tumor primario, es decir, en los tumores más grandes se obtuvieron, de media, más ganglios linfáticos que en los tumores más pequeños.

#### *1.5.7 Estudio ganglionar según el estadio tumoral TNM*

Al estudiar el número de ganglios obtenidos en función del estadio tumoral según la clasificación TNM, se obtuvieron los resultados que se aprecian en la tabla 31 y en la figura 53.

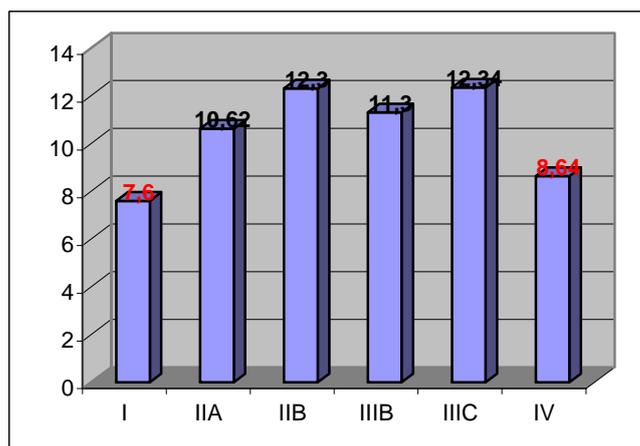
Tabla 31 y Figura 53. Número medio de ganglios según el estadio tumoral TNM

Estadio	Pacientes.	Ganglios	Media
0	2	20	10
I	29	221	7,6
IIA	91	967	10,62
IIB	13	161	12,3
IIIA	4	32	8
IIIB	46	520	11,3
IIIC	23	284	12,34
IV	28	242	8,64



Si no se consideran los subgrupos con un número de pacientes excesivamente bajo, esto es, los pacientes en estadio 0 (2 pacientes) y en estadio IIIA (4 pacientes), se obtiene el gráfico de la figura 54. En este gráfico se observa que en los estadios IIA, IIB, IIIB y IIIC el número de ganglios obtenidos fue muy similar, pero, en los estadios I y IV, el número medio de ganglios linfáticos obtenidos por paciente fue muy inferior a aquéllos. Por tanto, puede concluirse que, en los estadios extremos de la clasificación TNM, el número de ganglios linfáticos analizados fue inferior al resto de estadios ( $p=0,17$ ).

Figura 54. Media del número de ganglios por paciente sin considerar los estadios 0 y IIIA



Cuando se eliminaron los subgrupos de cada estadio, las diferencias encontradas estuvieron cerca de la significación estadística ( $p=0,08$ ), también en la dirección antes apuntada: en los extremos, el número de ganglios obtenidos es menor (tabla 32).

**Tabla 32. Número de ganglios según el estadio TNM sin considerar subgrupos**

Estadio	Pacientes	Media
0	2	10,00
I	29	7,62
II	104	10,85
III	73	11,45
IV	28	8,64

*1.5.9. Estudio ganglionar según otros sistemas de estadificación*

Cuando se analizó el número de ganglios obtenidos según el sistema de clasificación propuesto por Dukes, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,04$ ). Igual que sucedió con los estadios de la clasificación TNM, el número de ganglios en los extremos (estadio A y estadio D) fue significativamente inferior que en los pacientes en estadios B y C (tabla 33).

**Tabla 33. Número de ganglios analizados según el estadio de Dukes**

Estadio	Pacientes	Media
A	31	7,77
B	105	10,81
C	72	11,51
D	28	8,64

Estas diferencias, como en el caso de los estadios TNM sin subgrupos, estuvo cerca de la significación estadística cuando se estadificó según la clasificación de Astler y Coller ( $P=0,09$ ).

**Tabla 34. Número de ganglios analizados y de pacientes para la serie completa y para cada subgrupo de estudio**

Grupo	N° de pacientes			N° de ganglios analizados		
	Total	Positivos (N+)	Negativos (N-)	Total	Positivos (n+)	Negativos (n-)
Serie completa	236	96	140	2.447	319	2.128
Edad						
≥65 años	152	59	93	1.517	203	1.314
<65 años	84	37	47	930	116	814
Sexo						
Varones	127	51	76	1.367	159	1.208
Mujeres	109	45	64	1.080	160	920
Tamaño tumoral						
T2	34	10	24	279	31	248
T3	158	64	94	1732	196	1536
T4	36	22	14	392	92	300
Estadio tumoral						
0	2	0	2	20	0	20
I	29	0	29	221	0	221
IIA	91	0	91	967	0	967
IIB	13	0	13	161	0	161
IIIA	4	4	0	32	9	23
IIIB	46	46	0	520	72	448
IIIC	23	23	0	284	132	152
IV	28	23	5	242	106	136

**Tabla 34 (cont.). Número de ganglios analizados y de pacientes para la serie completa de pacientes y para cada subgrupo de estudio**

Grupo	N° de pacientes			N° de ganglios analizados		
	Total	Positivos (N+)	Negativos (N-)	Total	Positivos (n+)	Negativos (n-)
Localización tumoral						
Lado derecho	82	28	54	975	105	870
Lado izquierdo	154	68	86	1.472	214	1.258
Tipo histológico						
Mucinoso	25	8	17	260	16	244
No mucinoso	211	88	123	2.187	303	1.884
IMC						
≥25	134	57	77	1.358	174	1.184
<25	77	33	44	126	33	93

## 1.6. Análisis multivariante clásico con regresión de Cox

### 1.6.1 Supervivencia general con todos los casos

Para el análisis multivariante clásico con regresión de Cox, se introdujeron aquellas variables que han sido reconocidas en la literatura que tienen o pueden tener influencia *independiente* en la supervivencia. Esto se hizo de modo progresivo, comenzando por el número de ganglios analizados:

	Coefficiente	Wald	Valor p
N analizados	-0,051	6,49	0,011

\*NOTA<sup>3</sup>

Según este modelo, cuantos más ganglios se analicen mejor es la supervivencia, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Aquí el corte vino referido sobre la media de ganglios analizados (menos de 10,3 frente a más de 10,3); por lo tanto, según este análisis, el mínimo número de ganglios analizados debería superar los 10 (cuantos más, mejor).

	Coefficiente	Wald	Valor p
N analizados	-0,075	10,320	0,001
N positivos	0,179	21,102	<0,001

Al introducir además el número de ganglios positivos, ambas variables fueron, de forma independiente, muy significativas de cara a la supervivencia. Un mayor número de ganglios analizados siguió siendo factor de protección, pero el número de ganglios positivos fue un factor de riesgo con doble peso (véase valor Wald) que el anterior. El corte para esta variable se situó en 2 ganglios positivos, con lo cual se deduce que la presencia de más de 2 ganglios positivos es un signo de muy mal pronóstico.

<sup>3</sup> De ahora en adelante, se debe interpretar el resultado de la siguiente forma: el coeficiente de regresión indica si la variable es un factor de riesgo o de protección de cara a la aparición del evento, en este caso, de muerte debida al tumor. En las variables de tipo cuantitativo, si es de signo positivo indica riesgo conforme aumenta el valor de la variable; si es negativo indica protección según aumenta el valor de la variable; en las variables cualitativas hay que fijarse en la dirección del análisis, es decir, lo que se compara es lo que se comunica en primer lugar con respecto a lo que figura en segundo lugar en las tablas. El estadístico de Wald indica el peso de la variable de cara al resultado. Se trata de una magnitud estandarizada (carece de unidades de medida por lo que sirve para comparar directamente el peso o influencia de las variables que entran en el modelo), y determina al final el valor p.

	Coeficiente	Wald	Valor p
N analizado	-0,075	9,705	0,002
N positivo	0,070	1,923	0,116
Etapas TNM (III, IV frente I, II)	0,870	30,297	<0,001

Al introducir las etapas TNM, comparando, en general, estadios III y IV juntos frente a I y II juntos, la presencia de ganglios positivos perdió, lógicamente, su influencia como factor de riesgo, pues ésta es reflejada de forma más contundente (véase valor Wald) por una distribución en estadios que ya contiene la diferenciación entre casos N positivos y N negativos, pero a la que añade más información como es el T y el M. El número de ganglios analizados siguió presentando valor pronóstico independiente en el sentido ya referido. De este modo, las etapas TNM pueden sustituir, en el análisis, al número de ganglios positivos.

	Coeficiente	Wald	Valor p
N analizado	-0,058	7,091	0,008
Etapas TNM (III, IV frente I, II)	0,710	17,376	<0,001
Márgenes (R0 frente R2)	-1,191	9,722	0,002
(R1 frente R2)	-1,357	1,749	0,186

Al introducir otra variable de reconocida influencia en la supervivencia, como es la invasión de los márgenes de resección, el número de ganglios analizados siguió manteniendo valor pronóstico independiente en la dirección habitual. Lo mismo ocurrió con las etapas TNM más avanzadas. Igualmente, los márgenes de resección libres indican efecto protector independiente gracias a la comparación entre R0 y R2, aunque su peso fue la mitad, aproximadamente, que el correspondiente a las etapas TNM.

El anterior es el mejor modelo informativo para el pronóstico de supervivencia general por cáncer de colon resecado, de acuerdo con nuestros datos. Cuando se introdujo la variable edad, además de estas 3 variables pronósticas, ésta no alcanzó significación estadística ( $p = 0,09$ ); tampoco resultó discriminante la presencia de tumor mucinoso frente a adenocarcinoma ( $p = 0,511$ ), ni la comparación tumor derecho frente

a izquierdo ( $p = 0,453$ ), tampoco el Índice de masa corporal ( $p = 0,648$ ), ni el grado histológico ( $p = 0,680$ ). De la misma forma, la introducción de la variable porcentaje de ganglios positivos no ofreció una clara discriminación pronóstica ( $p = 0,175$ ) ante la presencia de la variable etapas TNM.

Por otra parte, otros cortes en cuanto al número de ganglios analizados, como 6, o los 12 recomendados en general, mostraron valor pronóstico independiente, pero con un peso menor en el modelo que la cifra de 10 mencionada, siempre según nuestros datos.

### *1.6.2. Supervivencia para recidiva, excluidos los casos M positivos*

Como en el apartado anterior, se fueron introduciendo variables con posible valor pronóstico independiente, hasta descubrir el modelo con mayor número de dichas variables. En cuanto a probabilidad de recidiva a lo largo del seguimiento postoperatorio, excluyendo lógicamente los casos en que ya existía diseminación metastásica, el mejor modelo resultante fue el siguiente:

	Coefficiente	Wald	Valor p
Etapas TNM (III frente I, II)	0,373	3,148	0,076
Ganglios analizados ( $<6$ frente 6 ó más)	0,910	7,371	0,007
Márgenes (R1, 2 frente R0)	1,317	5,548	0,019
Grado histológico (otros frente bien diferenciado)	0,732	6,469	0,011

Como se puede observar, la etapa TNM III, frente a las más precoces, fue un factor de riesgo de recidiva que rozó la significación estadística. Cada una de las demás variables del modelo, actuaron todas como auténticos factores de riesgo independientes, aún ante la presencia de las que las acompañan. Tuvo un mayor peso el corte de 6 ganglios analizados, aunque las variables márgenes de resección afectados y grado histológico distinto al bien diferenciado, estuvieron cercanas en cuanto a influencia.

Cuando el corte de 6 ganglios analizados se sustituyó por el corte de 10, o por el corte de 12 ganglios analizados, en ambos casos se perdió la influencia en cuanto a valor pronóstico para recidivas a lo largo de la evolución postoperatoria ( $p = 0,485$ ;  $p =$

0,207 respectivamente). Otras variables estudiadas en el apartado anterior tampoco mostraron valor pronóstico independiente.

### 1.6.3. Supervivencia general para los casos *N* negativos

En este grupo de pacientes, sólo 2 variables se mostraron como factores pronóstico con valor independiente:

	Coefficiente	Wald	Valor p
Etapas TNM			
(I frente IV)	-3,020	12,734	<0,001
(II frente IV)	-1,456	8,042	0,005
Ganglios analizados			
(<6 frente 6 ó más)	0,838	5,543	0,019

Como se puede observar, una etapa TNM I o II fueron factores de protección de supervivencia frente a un estadio IV (como era lógico suponer), y analizar menos de 6 ganglios fue un factor independiente de peor pronóstico de muerte a causa del tumor en estos pacientes N0, en términos comparativos con un peso de, aproximadamente, sólo la mitad que presentar metástasis a distancia frente a un estadio I, y menor, pero no muy lejano, al peso de un estadio II frente a un estadio IV, de modo que su contribución puede considerarse importante de cara a pronóstico en este subgrupo. El corte de 12 ganglios analizados no mostró influencia significativa ( $p = 0,155$ ), ni el corte de 10 ganglios analizados ( $p = 0,078$ ), aunque éste rozaba la significación. En cualquier caso, y según nuestros datos, el corte de 6 ganglios fue el de mayor discriminación pronóstica. Junto a éste, las etapas TNM constituyeron el factor de mayor influencia, tal como ocurría en el análisis general de todos los casos.

## 2. CÁLCULO DE LA PFE SEGÚN EL MODELO MATEMÁTICO PROPUESTO

Este apartado hace referencia a la utilización del modelo matemático propuesto anteriormente, basado en el teorema de Bayes, para calcular la probabilidad final de error (PFE) ante un estadio ganglionar negativo en pacientes sometidos a cirugía por cáncer de colon en el Hospital General de Castellón.

El cálculo de la PFE se realizó en función del número de ganglios analizados, obteniéndose un número mínimo de ganglios que es necesario analizar para que esta probabilidad de error sea aceptablemente baja (de forma arbitraria, se estableció para  $PFE \leq 0,05$ ). Como se ha comentado previamente, el cálculo de probabilidades se efectuó para la serie inicial de 140 pacientes, estableciendo posteriormente los diferentes subgrupos de estudio considerados de interés y analizando en ellos la PFE correspondiente.

### *2.1. Cálculo de la PFE en la serie completa*

Cuando se analizó la probabilidad final de error ante un estadio ganglionar negativo en la serie completa de 140 pacientes, se obtuvieron los datos que se reflejan en la tabla 35.

Tabla 35. PFE en la serie completa

N° de ganglios analizados	PFE
1	0,29
2	0,21
3	0,15
4	0,10
5	0,06
6	<b>0,04</b>
7	0,03
8	0,02
9	0,01
10	0,01
11	0,00
12	0,00
13	0,00
14	0,00
15	0,00

En esta tabla se puede apreciar que, a medida que aumenta el número de ganglios linfáticos negativos, disminuye de forma proporcional la PFE, es decir, que cuantos más ganglios se analicen menor es la probabilidad de error. De este modo, analizando un único ganglio la probabilidad de que la estadificación ganglionar sea incorrecta es del 29% (0,29), mientras que si se analizan 11 ganglios o más la probabilidad es menor del 0,1%.

Según el criterio establecido *a priori* como aceptable para la PFE ( $PFE \leq 0,05$ ), el primer valor que obtuvo una PFE aceptable fue cuando se analizaron 6 ganglios o más. De este modo, analizando 5 ganglios, la PFE fue del 6% (inaceptable según nuestra premisa) y, cuando se analizaron 6 ganglios negativos, esta probabilidad disminuyó al 4% (aceptable según nuestra premisa).

En conclusión, en nuestra serie, analizar menos de 6 ganglios linfáticos conlleva una probabilidad final de error ante un estadio ganglionar negativo demasiado elevada. Por consiguiente, en términos generales para la muestra de estudio, sería recomendable analizar un mínimo de 6 ganglios linfáticos negativos para obtener una estadificación correcta o, al menos, una estadificación con una baja probabilidad de error (<5%).

## 2.2. Cálculo de la PFE según el tamaño tumoral (pT)

Cuando se calculó la PFE según el tamaño del tumor, es decir, según la categoría pT de la clasificación TNM, se obtuvieron los resultados de la tabla 36. En este análisis no se incluyeron los tumores clasificados como pTis ni como pT1, pues, en

ellos, no había ningún paciente con afectación ganglionar, por lo que los cálculos en esta situación son imposibles.

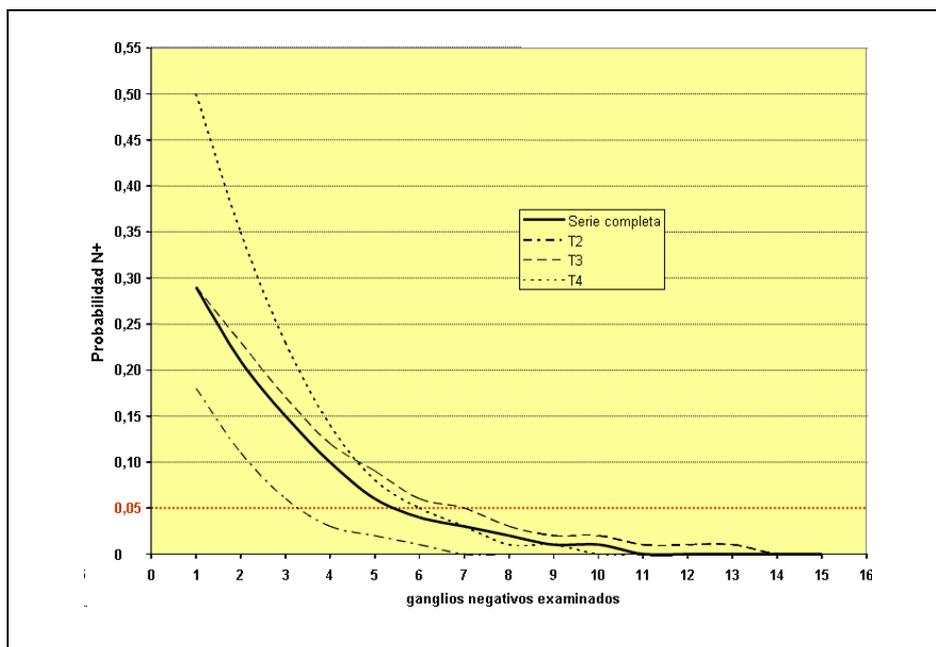
**Tabla 36. PFE según el tamaño tumoral**

N° de ganglios analizados	pT2	pT3	pT4
1	0,18	0,29	0,50
2	0,11	0,23	0,35
3	0,06	0,17	0,23
4	<b>0,03</b>	0,12	0,14
5	0,02	0,09	0,08
6	0,01	0,06	<b>0,05</b>
7	0,00	<b>0,05</b>	0,03
8	0,00	0,03	0,01
9	0,00	0,02	0,01
10	0,00	0,02	0,00
11	0,00	0,01	0,00
12	0,00	0,01	0,00
13	0,00	0,01	0,00
14	0,00	0,00	0,00
15	0,00	0,00	0,00

Según estos resultados, y según el criterio previamente establecido de considerar como significativas las diferencias de, al menos, 2 ganglios linfáticos, solamente los tumores clasificados como pT2 obtuvieron diferencias con significación clínica, de modo que, en este grupo de pacientes, se obtuvo una menor PFE con menor número de ganglios analizados que en los pacientes con tumores pT3 o pT4, cuyas diferencias fueron escasas (7 y 6 ganglios, respectivamente).

En la figura 55 se han representado de manera gráfica las diferencias anteriormente expuestas. De este modo, se aprecia que los pacientes con tumores pT2 tenían menor probabilidad de ganglios positivos con el mismo número de ganglios analizados que el resto de grupos.

**Figura 55. Probabilidad de obtener ganglios positivos en pacientes con estadio pN0 en función del número de ganglios analizados y del tamaño tumoral**



2.3. Cálculo de la PFE según la localización tumoral (colon izquierdo o derecho)

En la tabla 37 se muestran los datos correspondientes a la PFE ante un estadio ganglionar negativo en función de la localización tumoral.

**Tabla 37. PFE según el lado del tumor**

Nº de ganglios analizados	Colon Derecho	Colon Izquierdo
1	0,20	0,35
2	0,12	0,27
3	0,07	0,20
4	<b>0,04</b>	0,14
5	0,02	0,10
6	0,01	0,07
7	0,01	<b>0,05</b>
8	0,00	0,03
9	0,00	0,02
10	0,00	0,02
11	0,00	0,01
12	0,00	0,01
13	0,00	0,00
14	0,00	0,00
15	0,00	0,00

Según los resultados obtenidos, cuando un tumor se localiza en el colon derecho es necesario analizar un menor número de ganglios linfáticos para obtener una  $PFE \leq 0,05$ . Así, para los tumores del lado derecho sería necesario obtener 4 ganglios, mientras que, para los tumores localizados en el lado izquierdo, sería necesario analizar, al menos, 7 ganglios linfáticos. En el caso de los tumores derechos, analizando 8 ganglios linfáticos la probabilidad de error es ya extremadamente baja ( $<0,1\%$ ), mientras que, para el colon izquierdo, este valor se establece con un valor límite de 13 ganglios linfáticos negativos analizados.

#### 2.4. Cálculo de la PFE según el índice de masa corporal (IMC)

Cuando se calculó la probabilidad final de error en función del IMC, pudieron observarse ciertas diferencias (tabla 38). De este modo, en los pacientes con sobrepeso, es decir, con  $IMC \geq 25$ , la probabilidad final de error fue mayor que en los pacientes con  $IMC < 25$  para cualquier número de ganglios linfáticos negativos analizados. A partir de 13 ganglios linfáticos analizados, la PFE se iguala, al ser ésta extremadamente baja ( $<0,001$ ). Con estos datos puede asumirse que el límite aceptable para los pacientes con  $IMC \geq 25$  fue de 7 ganglios, mientras que, para los pacientes con  $IMC < 25$ , el número mínimo de ganglios para analizar fue de 5.

**Tabla 38. PFE según el IMC**

Nº de ganglios analizados	IMC $\geq$ 25	IMC < 25
1	0,29	0,29
2	0,22	0,19
3	0,16	0,12
4	0,11	0,11
5	0,08	<b>0,05</b>
6	0,06	0,03
7	<b>0,04</b>	0,02
8	0,03	0,01
9	0,02	0,01
10	0,01	0,00
11	0,01	0,00
12	0,01	0,00
13	0,00	0,00
14	0,00	0,00
15	0,00	0,00

### 2.5. Cálculo de la PFE según la edad

Al estudiar la probabilidad final de error ante un estadio ganglionar negativo en función de la edad, se observó que, con 6 ganglios linfáticos analizados, se obtenía una probabilidad de error aceptablemente baja (4%), mientras que el límite para los pacientes más jóvenes fue de 5 ganglios. Es decir, en los pacientes más jóvenes sería necesario analizar menor número de ganglios que en los pacientes más viejos (tabla 39). No obstante, según el criterio de considerar únicamente diferencias mayores de 2 ganglios linfáticos analizados, estas diferencias serían clínicamente poco relevantes.

**Tabla 39. PFE según la edad**

Nº de ganglios analizados	≥65 años	<65 años
1	0,26	0,27
2	0,19	0,19
3	0,13	0,13
4	0,09	0,08
5	0,06	<b>0,05</b>
6	<b>0,04</b>	0,03
7	0,02	0,02
8	0,02	0,01
9	0,01	0,01
10	0,01	0,00
11	0,00	0,00
12	0,00	0,00
13	0,00	0,00
14	0,00	0,00
15	0,00	0,00

### 2.6. Cálculo de la PFE según la intención de la cirugía (curativa o paliativa)

La intención de la cirugía durante el acto operatorio aportó las diferencias que se observan en la tabla 40 para la probabilidad final de error ante un estadio ganglionar negativo. Según estos resultados, en los pacientes en los que la intención de la cirugía fue curativa el número mínimo de ganglios negativos que se deberían analizar sería de 6. En los pacientes con intención paliativa, el número de ganglios sería de 5. Del mismo modo que ocurrió al analizar la PFE según el IMC, estas diferencias pueden considerarse poco relevantes.

Tabla 40. PFE según la intención de la cirugía

Nº de ganglios analizados	Curativa	Paliativa
1	0,23	0,32
2	0,17	0,2
3	0,13	0,11
4	0,09	0,06
5	0,07	<b>0,03</b>
6	<b>0,05</b>	0,02
7	0,03	0,01
8	0,02	0,00
9	0,02	0,00
10	0,01	0,00
11	0,01	0,00
12	0,01	0,00
13	0,00	0,00
14	0,00	0,00
15	0,00	0,00

2.7. Cálculo de la PFE en función del tipo histológico (mucinoso vs no mucinoso)

Cuando se estudió la PFE en los pacientes con tumores mucinosos y se comparó con la de aquéllos con tumores no mucinosos, se obtuvieron los resultados que pueden leerse en la tabla 41.

Tabla 41. PFE según la histología

Nº de ganglios analizados	Tumor mucinoso	Tumor NO mucinoso
1	0,29	0,29
2	0,24	0,39
3	0,19	0,14
4	0,15	0,09
5	0,12	0,09
6	0,09	<b>0,04</b>
7	0,07	0,02
8	<b>0,05</b>	0,01
9	0,04	0,01
10	0,03	0,01
11	0,02	0,00
12	0,01	0,00
13	0,01	0,00
14	0,01	0,00
15	0,00	0,00

Como puede apreciarse, en los tumores mucinosos, subgrupo a priori de peor pronóstico, el número de ganglios que es necesario analizar es significativamente mayor

que para los tumores no mucinosos. De esta forma, los tumores mucinosos obtienen una PFE menor o igual del 5% cuando se analizan 8 ganglios, mientras que, para los no mucinosos, se mantiene en 6 ganglios.

### 2.8. Combinaciones de subgrupos de estudio

Los subgrupos de estudio anteriormente mencionados pueden combinarse de todas las maneras posibles; por ejemplo, se pueden combinar tumores pT3 con tumores mucinosos y calcular, para este subgrupo la PFE (tabla 42) comparándola, posteriormente, con la de cualquier otro subgrupo, como tumores pT3 con tumores no mucinosos o tumores pT2 en pacientes mayores de 65 años, etc.

**Tabla 42. PFE para la combinación tumor mucinoso y tumor pT3**

Nº de ganglios analizados	pT3 mucinoso
1	0,40
2	0,34
3	0,28
4	0,23
5	0,18
6	0,14
7	0,11
8	0,08
9	0,06
10	<b>0,05</b>
11	0,03
12	0,02
13	0,02
14	0,01
15	0,01

En este ejemplo, el número mínimo de ganglios que sería necesario analizar sería de 10, muy por encima de los resultados para otros subgrupos de estudio.

Todas estas combinaciones son tan amplias que quedan fuera del alcance de este trabajo; no obstante, los campos de estudio que abren son enormemente interesantes, ya que permiten conocer al detalle circunstancias concretas en pacientes concretos. Por ejemplo, si un paciente tiene un tumor mucinoso pT2, localizado en el colon derecho, un IMC<25, una edad <65 y la intención de la cirugía ha sido curativa, tendrá una PFE ante un estadio ganglionar negativo diferente a la que presentaría un paciente con estas mismas características pero, por ejemplo, mayor de 70 años. Por lo tanto, siempre que el

número de pacientes lo permita, con este modelo es posible realizar tantas combinaciones como se desee con el objetivo de personalizar al máximo la PFE.

2.9. *Tablas de cálculo de la PFE según los diferentes subgrupos*

A continuación se exponen los valores utilizados para el cálculo de la PFE para la serie completa y en cada subgrupo de estudio (tablas 43 y 43 bis). Como se ha comentado en el apartado sobre material y métodos, estos valores son los que se introdujeron en la hoja de cálculo y que, de manera inmediata, proporcionaron el resultado final de PFE. Se recuerda, asimismo, que la prevalencia de pacientes N+ se obtuvo dividiendo el total de pacientes N+ entre el total de pacientes de cada subgrupo de estudio.

**Tabla 43. Valores utilizados para el cálculo de la PFE**

	Serie Completa	Tamaño			Lado		Sobrepeso (IMC≥25)	
		T2	T3	T4	Derecho	Izquierdo	Sobrepeso	No sobrepeso
<b>Prevalencia N+ [P(N+)]</b>	0,393	0,28	0,372	0,64	0,306	0,44	0,312	0,412
<b>N analizados en N+ (N)</b>	521	52	305	164	159	362	275	199
<b>Total N+ en N+ (N+)</b>	187	23	91	73	71	116	86	82

**Tabla 43 (bis). Valores utilizados para el cálculo de la PFE**

	Edad		Intención		Histología		T3 mucinoso
	<65 años	≥65 años	Curativa	Paliativa	Mucinoso	No mucinoso	
<b>Prevalencia N+ [P(M+)]</b>	0,355	0,368	0,297	0,476	0,35	0,4	0,467
<b>N analizados en N+ (G)</b>	377	144	323	151	56	465	56
<b>Total N+ en N+ (M)</b>	134	53	96	72	13	174	13

2.10. *Calidad de estadificación en los pacientes clasificados como pN0 en la serie de 140 pacientes*

Teniendo en cuenta los resultados anteriormente señalados, en nuestra serie, la obtención de menos de 6 ganglios analizados se relacionó con una PFE ante un estadio ganglionar negativo demasiado elevada, es decir, existen demasiadas probabilidades de que la estadificación en cada paciente fuera errónea (PFE > 0,05). Por tanto, podría considerarse que el análisis de menos de 6 ganglios linfáticos supone una menor calidad en la estadificación o, lo que es lo mismo, pero en sentido opuesto, que, analizando 6 o más ganglios linfáticos, la calidad de la estadificación es buena, con poca probabilidad de error. Así, de los 85 pacientes clasificados como pN0 en nuestra serie de 140

pacientes, el 30,6% (26 pacientes) fueron clasificados, con alta probabilidad de error, como libres de enfermedad ganglionar, mientras que se obtuvo suficiente calidad de estadificación únicamente en el 69,4% de ocasiones, es decir, en 59 pacientes de 85.

Por lo tanto, según el valor obtenido con nuestros cálculos, la calidad de la estadificación fue relativamente baja en esta muestra, ya que solamente el 69,4% de los pacientes tenían  $PFE \leq 0,05$  con el número de ganglios que se habían analizado. Es decir, un 30,6% de los pacientes presentaron un alto riesgo de estadificación errónea.

#### 2.11. *Corolario sobre la PFE en función del número de ganglios linfáticos negativos analizados en pacientes sometidos a cirugía de cáncer de colon.*

Según los resultados de esta serie de 140 pacientes, el número mínimo de ganglios linfáticos negativos que se deberían analizar en los pacientes sometidos a cirugía de cáncer de colon para que la probabilidad de error fuera baja debería estar en torno a los 6 ganglios. Éste fue el valor obtenido para la serie completa de 140 pacientes y osciló poco cuando se crearon los diferentes subgrupos de estudio. De este modo, solamente en algunos subgrupos de estudio sería necesario analizar 7 ganglios linfáticos pero, como se ha dicho anteriormente, estas diferencias tendrían poca repercusión clínica.

Por otro lado, el análisis de 12 ganglios linfáticos que recomiendan la mayoría de sociedades científicas obtuvo, según el modelo propuesto, una PFE extremadamente baja, tanto para la serie completa como para los subgrupos de estudio, con valores inferiores o iguales a 0,01 ( $PFE \leq 0,01$ ), por lo que, analizando este número de ganglios, la probabilidad de que la estadificación efectuada sea correcta es muy alta ( $\geq 99\%$ ).

En conclusión -y siempre según nuestros resultados y para nuestra población-, el análisis de 6 ganglios linfáticos obtuvo una baja PFE ante un estadio ganglionar negativo, por lo que este número de ganglios debería ser el mínimo a obtener en pacientes sometidos a cirugía programada por cáncer de colon.

No obstante, si el número de ganglios linfáticos es menor del recomendado, el clínico puede valorar cuál es la probabilidad final de error con el número de ganglios que se ha obtenido para un paciente en particular, es decir, cuál es la probabilidad de que el estadio pN0 que se ha establecido con el análisis de 1, 2, 3, 4 ó 5 ganglios linfáticos sea realmente pN0 o se trate de un resultado falsamente negativo.

### 3. COMPROBACIÓN DEL MODELO MATEMÁTICO

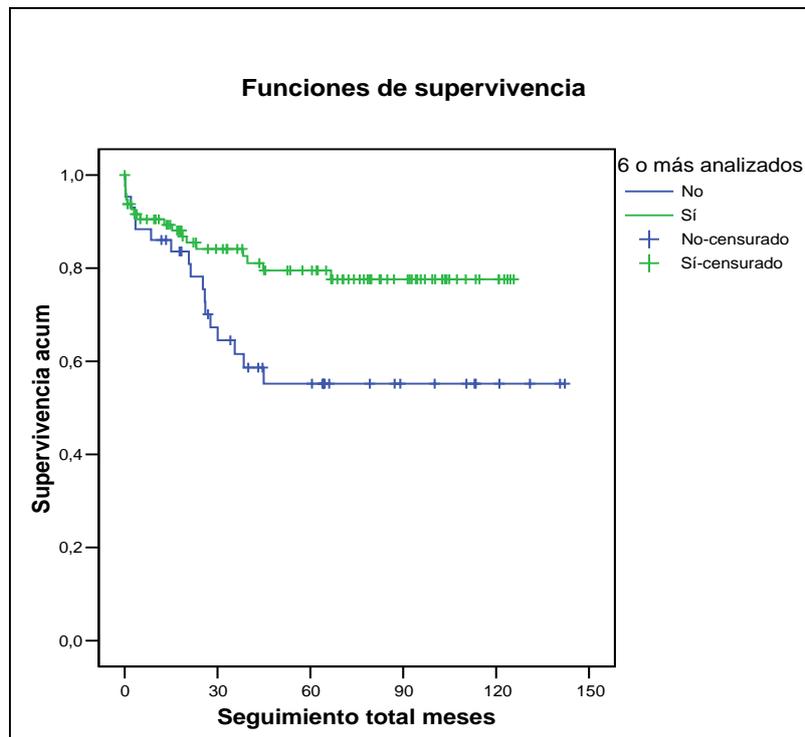
Como se ha comentado en el apartado correspondiente a los materiales y métodos, la comprobación del modelo matemático propuesto se realizó sobre el total de 236 pacientes, utilizando para ello los resultados obtenidos con la muestra inicial de 140 pacientes. De este modo, se planteó la comprobación según tres vías de estudio distintas:

#### *3.1. Primera comprobación del funcionamiento del modelo matemático*

Esta primera comprobación consistió en la comparación de la probabilidad de supervivencia de los pacientes con, al menos, 6 ganglios linfáticos analizados con la probabilidad de supervivencia de los pacientes con menos de 6 ganglios linfáticos, dentro del grupo de pacientes que se clasificaron como pN0, cuyo comportamiento constituía el objetivo principal de investigación. Este número de 6 ganglios analizados fue el punto de corte escogido por ser el que se obtuvo con la fórmula del cálculo de probabilidades del teorema de Bayes para la serie inicial de 140 pacientes y que, ahora, se analizó en su comportamiento en cuanto a supervivencia utilizando la serie completa de pacientes N negativos. De este modo, 6 ganglios linfáticos fue el primer valor en el que la PFE fue menor o igual de 0,05 (exactamente, la PFE para 6 ganglios linfáticos analizados fue de 0,04).

Así, mediante el método de Kaplan-Meier se obtuvieron los resultados de supervivencia ya comentados en el apartado correspondiente y que se resumen en el siguiente gráfico:

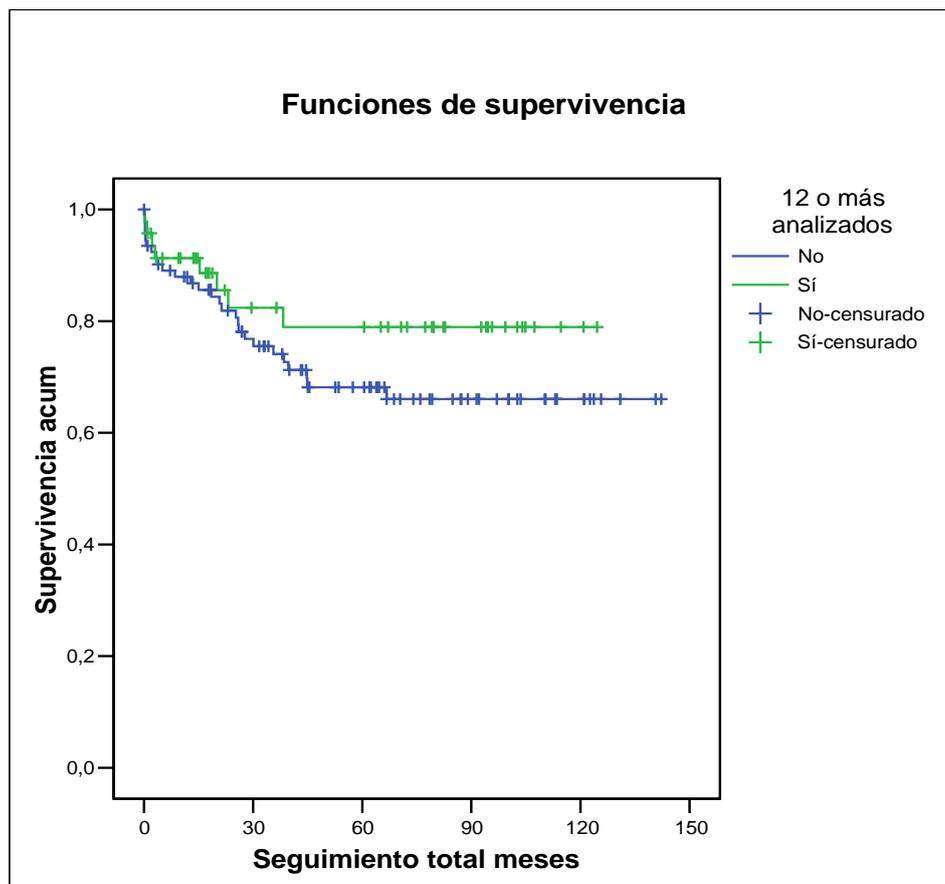
**Figura 56. Probabilidad de supervivencia a los 5 años en los pacientes con 6 o más ganglios analizados y en los pacientes con menos de 6 ganglios analizados**



La significación estadística obtenida con la prueba del Log-Rank fue de 0,01, inferior, por tanto, a los valores previamente establecidos como estadísticamente significativos ( $p \leq 0,05$ ). Así pues, según estos resultados, los pacientes con menos de 6 ganglios linfáticos analizados tendrían un pronóstico significativamente peor que los pacientes en los que se analizan, al menos, 6 ganglios. En consecuencia, el valor obtenido mediante el modelo matemático (6 ganglios), fue capaz de predecir la probabilidad de supervivencia de forma significativa para un grupo de pacientes concreto (los clasificados como pN0), discriminando perfectamente un grupo de riesgo como son los pacientes con menos de 6 ganglios analizados.

Cuando se hizo este mismo análisis de la probabilidad de supervivencia para 12 ganglios linfáticos en el mismo grupo pN0 de toda la serie, un punto de corte aceptado mayoritariamente en la literatura como el número ideal de ganglios que se deben analizar, se obtuvieron los resultados que se muestran a continuación:

**Figura 57. Probabilidad de supervivencia a los 5 años en los pacientes con 12 o más ganglios analizados y en los pacientes con menos de 12 ganglios analizados**



Aunque en este gráfico parece evidente la diferencia en cuanto a la probabilidad de supervivencia de los pacientes con 12 o más ganglios linfáticos analizados, cuando se valoró la significación estadística mediante la prueba del Log-Rank, esta diferencia no fue significativa ( $p=0,23$ ). Por tanto, el valor 12 no fue, según nuestros datos, un buen punto de corte para los pacientes pN0 en cuanto a su pronóstico de supervivencia o, al menos, no tan eficaz como el corte predicho por el modelo, ya que no fue capaz de discriminar, de manera significativa, el pronóstico de los pacientes con este número de ganglios y sin él.

En conclusión, la primera comprobación del modelo resultó estadísticamente satisfactoria y confirmó que el mínimo de ganglios analizados para los casos N negativos aconsejado por el modelo matemático constituían un punto de corte discriminatorio para determinar la probabilidad de supervivencia de los pacientes intervenidos por cáncer de colon, siempre, como se ha repetido, según la capacidad de detección ganglionar de este grupo de trabajo. Este modelo no confirmó que 12 ganglios linfáticos fuera el mejor punto de corte.

3.2. Segunda comprobación del funcionamiento del modelo matemático

La segunda comprobación del modelo matemático propuesto en este trabajo consistió en la simulación de una situación hipotética tal que los pacientes clasificados inicialmente como pN0, pero en los que se habían analizado menos de 6 ganglios, es decir, aquellos pacientes que, según el modelo bayesiano, presentaban alto riesgo de mala clasificación ganglionar, fueron considerados como pacientes con ganglios positivos, y añadidos al grupo de los que realmente fueron así clasificados. De este modo, se estudió la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad (sin recidiva diagnosticada) a los 5 años en los pacientes N+ y N-, tanto para la situación real como para la situación simulada, obteniendo los datos que se muestran en las figuras 58 y 59.

Figura 58. Probabilidad de supervivencia a los 5 años en los pacientes con ganglios positivos y con ganglios negativos. Situación real.

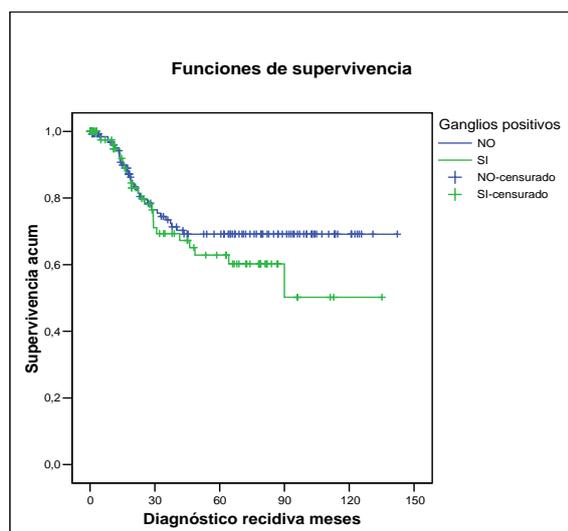
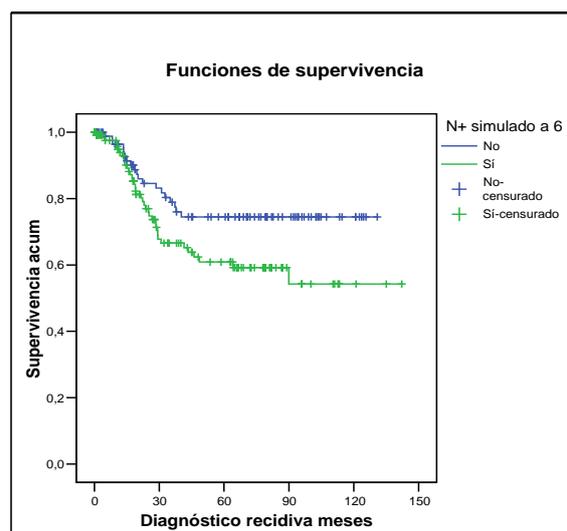


Figura 59. Probabilidad de supervivencia a los 5 años en los pacientes con ganglios positivos y con ganglios negativos. Situación simulada.



En estos dos gráficos puede apreciarse que, a los 60 meses (5 años), las diferencias en la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad en la situación simulada son mucho más marcadas que en la situación real (las líneas de las curvas de Kaplan-Meier están más separadas). De hecho, la significación estadística con la prueba del Log-Rank se modificó de 0,30 en la situación real a 0,03 en la situación simulada. Es decir, en la situación simulada se alcanzó la significación estadística mientras que, en los pacientes en la situación real, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Una explicación plausible para este fenómeno podría ser que los pacientes en los que el modelo matemático había predicho que estaban en riesgo de mala clasificación ( $PFE > 0,05$  ó  $< 6$  ganglios analizados) fueron realmente mal clasificados inicialmente y, al realizar la simulación, fueron clasificados como lo que realmente eran y no se había detectado: N+. Dicho de otra forma, los pacientes con menos de 6 ganglios analizados, al tener mayor probabilidad de estar mal clasificados, presentaron mejor predicción de la supervivencia libre de enfermedad cuando se consideraron N+ que cuando se consideraron N-.

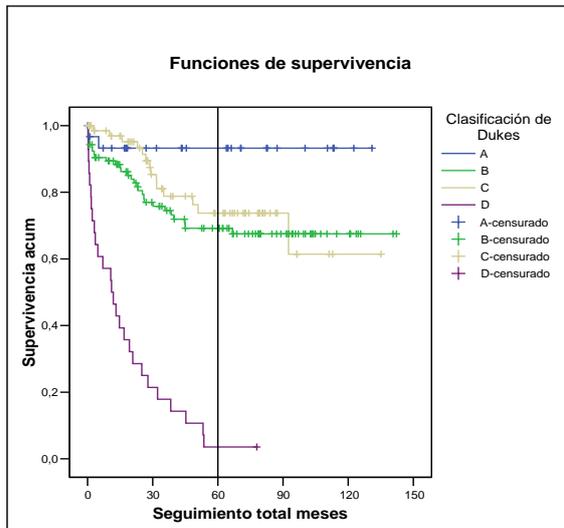
En conclusión, esta segunda comprobación del modelo, en cuanto a la recidiva, también fue satisfactoria, de modo que los pacientes con menos de 6 ganglios analizados fueron, posiblemente, mal clasificados como N0 en un elevado porcentaje de casos y, al ser “reclasificados” como N+, se predijo con mayor exactitud la supervivencia libre de enfermedad.

### *3.3. Tercera comprobación del funcionamiento del modelo matemático*

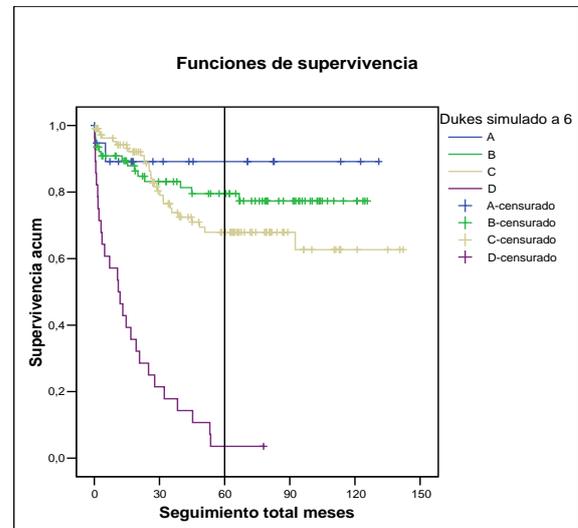
Basándose en el modelo de comprobación anterior, se planteó la posibilidad de que las variaciones en la clasificación ganglionar pudiesen influir también en la clasificación por estadios y ésta, a su vez, en la probabilidad de supervivencia global a los 5 años. Dada la sencillez de aplicación y su compatibilidad con el sistema de estadificación TNM, para este análisis se utilizó el sistema de estadificación de Dukes, al cual se añadió, con finalidad investigadora, la categoría D (afectación metastásica a distancia). Así, los pacientes N- con menos de 6 ganglios analizados fueron considerados nuevamente como potencialmente positivos para afectación ganglionar (N+) y se recalcularon los estadios según la clasificación de Dukes para esta nueva -y simulada- situación ganglionar.

Las gráficas que permitieron la comparación se muestran en la figura 60 y en la figura 61.

**Figura 60. Probabilidad de supervivencia a los 5 años según la clasificación de Dukes. Situación real.**



**Figura 61. Probabilidad de supervivencia a los 5 años según la clasificación de Dukes. Situación simulada.**



En ambas situaciones, se alcanzó la significación estadística, de modo que, en la situación real y en la situación simulada, ésta obtuvo valores inferiores a 0,001 ( $p < 0,001$ ). No obstante, el estudio pormenorizado de estas gráficas revela datos muy interesantes. Así, en el primer caso (situación real), los pacientes clasificados como estadio B y los pacientes clasificados como estadio C presentaron curvas de supervivencia muy similares, incluso llegando a entrecruzarse. Es decir, en esta situación, la clasificación de Dukes no fue capaz de predecir correctamente la supervivencia a los 5 años en los pacientes con estadio B y C, al ser ésta prácticamente superponible, incluso gráficamente se observa que los pacientes Dukes C ofrecen ligeramente un mejor pronóstico que los B, a los 5 años, lo cual supondría un mal funcionamiento de la clasificación. En esta situación, la significación estadística global obtenida, probablemente esté altamente influida por la manifiesta peor supervivencia de los pacientes del estadio D, no siendo significativa para los pacientes en estadio B y C de Dukes, posiblemente porque la muestra quedó demasiado reducida en estos subgrupos.

Por el contrario, en el caso de la situación ganglionar simulada de acuerdo con el modelo, las gráficas se correspondieron claramente con lo que cabría esperar de una clasificación con fines predictivos como es la clasificación de Dukes. En esta gráfica, los pacientes en estadio A tuvieron mayor probabilidad de supervivencia (a los 5 años y de forma global) que los pacientes en estadio B y éstos, a su vez, mejor que los

pacientes en estadio C y que los pacientes en estadio D. La diferencia significativa en el valor de la p también aquí estará influida importantemente por el estadio D, pero la mejor discriminación entre los estadios B y C es evidente a simple vista.

Así pues, utilizando el modelo matemático propuesto y las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, se puede considerar que los pacientes N- con menos de 6 ganglios analizados son un grupo de mayor riesgo y, en ellos, es altamente probable que la clasificación sea errónea. De hecho, la clasificación de Dukes predijo mejor el pronóstico cuando éstos se consideraron como pacientes N+ que cuando se consideraron pacientes N-.

#### *3.4. Conclusión sobre la comprobación del funcionamiento del modelo matemático*

Aunque la comprobación de un modelo matemático basado en la probabilidad condicional de Bayes, como el que se ha propuesto en este trabajo de tesis, no puede realizarse de una manera exacta -por las propias leyes que rigen la probabilidad-, las aproximaciones propuestas anteriormente parecen demostrar que los pacientes N- en los que se analizan menos de 6 ganglios linfáticos constituyen un grupo de riesgo para una clasificación incorrecta. Esta cifra (6 ganglios linfáticos) supuso un buen punto de corte para predecir la supervivencia y sirvió también para demostrar que los pacientes con menos de 6 ganglios analizados, posiblemente, se clasificaban frecuentemente de forma errónea como N-, modificando considerablemente tanto la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad como la probabilidad de supervivencia global de este grupo de pacientes.

## **V. DISCUSIÓN**

Como se ha visto anteriormente, el cáncer colorrectal es uno de los cánceres más frecuentes en el mundo occidental, con una incidencia estimada de más de 400.000 nuevos casos diagnosticados durante el año 2006 en Europa.<sup>55</sup> De este modo, aunque en el estado español las cifras de incidencia son inferiores a las de la mayoría de países comunitarios, este tipo de cáncer representó el más frecuentemente diagnosticado en el periodo comprendido entre 1997 y 2000, y esta tendencia no parece disminuir en los últimos años o, incluso, existe una tendencia al incremento.<sup>131</sup>

En este contexto epidemiológico, y con la conocida importancia que tiene la afectación ganglionar en el pronóstico y en el tratamiento de los pacientes con este tipo de cáncer, se enmarcó el presente estudio. A continuación se discuten los puntos más importantes del mismo, dando una visión amplia del problema planteado, abriendo así las puertas de futuras e importantes investigaciones sobre este tema. Para ello, con el objetivo de clarificar la exposición del mismo, se ha dividido este apartado, con algunas obligadas adaptaciones, en las mismas secciones en las que se dividió el apartado de la introducción.

### 1. SOBRE LA MUESTRA ANALIZADA

En los estudios publicados hasta la fecha en los que se ha evaluado la influencia del número de ganglios analizados en el pronóstico de los pacientes con cáncer de colon, el tamaño muestral ha sido enormemente variable. Así, muchos de los estudios realizados en una única institución, como los de Scott y cols,<sup>172</sup> Mainprize y cols,<sup>117</sup> Wong y cols,<sup>203</sup> Burdy y cols,<sup>21</sup> Cianchi y cols,<sup>29</sup> entre otros,<sup>1, 108</sup> utilizaron un tamaño de muestra de menos de 200 pacientes, mientras que Goldstein y cols<sup>67</sup> trabajaron con más de 2.000 casos. Por tanto, el número de pacientes incluidos en el presente trabajo (n

= 236) no es el más alto de la literatura, pues no se ha desarrollado en un centro especializado en patología colorrectal, pero cuenta con un número de pacientes superior al de algunos relevantes trabajos. Por otra parte, como se ha comentado en el apartado de la introducción, la ventaja de los estudios realizados en una única institución, aunque cuenten con un menor número de pacientes si se compara con los estudios multicéntricos,<sup>40, 111, 185, 209</sup> es que disminuyen las diferencias en la técnica quirúrgica y en el estudio anatomopatológico, pudiendo considerarse constantes o, como mínimo, muy similares. Asimismo, las especiales características del modelo matemático propuesto en este trabajo hacen que su mayor aplicación, como se verá más adelante, radique en su utilización para estudios llevados a cabo por grupos de trabajo reducidos o en centros únicos.

Con respecto a las características demográficas de la muestra, éstas se pueden considerar equivalentes a las de otros trabajos sobre el mismo tema.<sup>96</sup> Así, la media de edad fue de 67,73 años (rango 30-90), comparable con la del estudio de Le Voyer y cols<sup>111</sup> (63,7 años), con la de Hernanz y cols<sup>84</sup> (69,1 años) o con la de Caplin y cols<sup>24</sup> (70,6 años). La distribución por sexos también fue similar a la de otros trabajos<sup>101, 111, 152</sup> donde el número de pacientes fue similar para hombres y mujeres. Por otra parte, el porcentaje de complicaciones postoperatorias cumplió con los requerimientos exigibles a la cirugía del colon publicada por Roig y cols.<sup>160</sup> La distribución tumoral en el marco colónico también fue similar a la observada en otros trabajos,<sup>119</sup> de forma que fue más frecuente en el colon izquierdo (incluyendo el colon sigmoide) que en el colon derecho (65% vs 35%). No obstante, esta distribución no es constante en la literatura, y otros autores han demostrado mayor frecuencia en el colon derecho que en el izquierdo.<sup>101, 156</sup> No hemos encontrado una explicación satisfactoria para estas diferencias pero, probablemente, la descripción de la localización tumoral, especialmente en los tumores localizados en el colon transversal y en la unión recto-sigmoidea, tanto por los cirujanos que realizaron el acto quirúrgico como por los investigadores que analizaron los resultados, tenga cierta influencia. El porcentaje de pacientes con ganglios positivos del total de pacientes incluidos en el estudio fue, prácticamente, del 40%, también similar al de la mayoría de autores.<sup>24, 84, 124, 203</sup> En cuanto a la distribución por estadios de los pacientes incluidos en el estudio, cuando se consideraron por etapas, es decir, simplificando en estadio 0, I, II, III y IV (tabla 21), el porcentaje fue muy similar al obtenido por Read y cols,<sup>156</sup> quienes observaron que el 23,1% de pacientes se encontraban en estadio I, el 47,8% se encontraban en estadio II y el 29% se encontraban

en estadio III. Con respecto al tiempo de seguimiento, éste fue establecido en los 5 años, por considerarse que, en este periodo, es cuando las probabilidades de recidiva son mayores. La supervivencia a los 5 años en la serie global alcanzó los estándares exigibles para cirugía del colon,<sup>156</sup> pero las distintas clasificaciones, tanto la de Dukes como la TNM, no fueron capaces de predecir diferencias en el pronóstico de los pacientes con estadio II (estadio B) y con estadio III (estadio C), es decir, el pronóstico de estos grupos de pacientes fue muy similar. Ambos sistemas de clasificación (TNM y Dukes) han demostrado ampliamente su capacidad para discriminar el pronóstico de los pacientes sometidos a cirugía por cáncer de colon; en consecuencia, si se tiene en cuenta que la principal diferencia entre estos estadios la establece la afectación ganglionar o la ausencia de afectación ganglionar, es altamente probable que la clasificación de algunos pacientes no fuera la adecuada, como se discutirá más adelante.

Por último, el número medio de ganglios analizados en esta muestra de pacientes (10,36 ganglios por paciente), está por encima de muchos estudios poblacionales/multicéntricos<sup>124, 148, 209</sup> y de otros tantos unicéntricos,<sup>10, 24, 108, 117</sup> aunque por debajo de los valores obtenidos por otros autores.<sup>67, 148, 155, 172</sup> La explicación a estas diferencias posiblemente haya que buscarla en los múltiples factores que modifican el número de ganglios obtenidos y que han sido expuestos en el apartado de la introducción.

En conclusión, la muestra analizada, así como los resultados obtenidos durante el periodo de estudio, son equiparables a los obtenidos por otros autores. De este modo, a pesar de existir ciertas diferencias y limitaciones -que se comentarán más adelante-, podría asumirse que el modelo matemático propuesto, sería aplicable por cualquier grupo de trabajo y sobre cualquier muestra de pacientes que cumpliera con estos estándares.

## 2. REPERCUSIÓN DE UN ESTADIO GANGLIONAR POSITIVO EN EL CÁNCER DE COLON

La afectación ganglionar se ha considerado, desde hace décadas, como uno de los factores que influyen de una manera más directa en el pronóstico de los pacientes con cáncer de colon sometidos a cirugía. De este modo, la supervivencia a los 5 años en pacientes con estadio II de la clasificación TNM (sin afectación ganglionar) es de entre el 52% y el 82% tras cirugía sola, comparada con menos del 50% en los pacientes con afectación ganglionar.<sup>21</sup> En nuestro estudio, la probabilidad acumulada de supervivencia a los 5 años de los pacientes sin afectación ganglionar fue del 71%, mientras que en los pacientes con ganglios afectados, fue del 52%. Estos resultados son similares a los datos de la literatura consultada, tanto nacional como internacional.<sup>8, 81, 160</sup> Por otro lado, en el presente estudio pudo demostrarse que los pacientes con afectación ganglionar (pN+) presentaban una probabilidad de supervivencia a los 5 años significativamente menor que los pacientes con un estudio ganglionar negativo (pN-). No obstante, las diferencias encontradas entre los pacientes clasificados como pN1 y como pN2 fueron menos importantes que cuando se comparó, únicamente, afectación ganglionar con ausencia de afectación ganglionar. Como han comentado otros autores previamente,<sup>152</sup> quizá en este centro, al no existir una clara intención investigadora durante el periodo que abarca el estudio, en ocasiones el estudio ganglionar se detenía al obtener un número determinado de ganglios positivos, por considerar que la actitud terapéutica no iba a modificarse. Esta explicación, sin embargo, no puede pasar de la mera suposición y, en ningún momento, ha podido ser demostrada en este trabajo. Por tanto, analizando en profundidad estos resultados, puede observarse que, entre los pacientes sin afectación ganglionar (estadio II), existe un porcentaje considerable de pacientes (casi del 30% en

nuestra serie) que fallecieron como consecuencia de su tumor, cuando la cirugía en estos casos se considera como el único tratamiento curativo. En otras palabras, existe un grupo de pacientes que son clasificados como pN0 que fallecerán como consecuencia de una recidiva tumoral, normalmente durante los 5 primeros años. Estos pacientes podrían ser considerados, por tanto, como un grupo de riesgo. Sobre este concepto se volverá más adelante para estudiar la importancia del número de ganglios analizados en este grupo de pacientes de riesgo en estadio II.

Otro interesante aspecto de los resultados analizados se encuentra en el porcentaje de ganglios positivos. De acuerdo con los resultados comunicados por otros autores,<sup>11, 97</sup> el porcentaje de ganglios positivos en relación con el número de ganglios analizados -denominado tasa de ganglios linfáticos (*lymphatic nodes ratio*) por unos<sup>11</sup> o índice de metástasis por otros<sup>97</sup>-, demostró su relevancia pronóstica, de modo que cuanto mayor era el porcentaje de ganglios positivos del total de ganglios analizados menor era la probabilidad de supervivencia a los 5 años. En concordancia con otros estudios realizados también en instituciones únicas,<sup>47, 100, 155, 204</sup> el presente trabajo demostró que cuantos más ganglios linfáticos se analizan mayor es la proporción de ganglios positivos o, lo que es lo mismo, la proporción de ganglios positivos es mayor en los pacientes en los que se han analizado más ganglios linfáticos. De forma contraria, algunos estudios poblacionales no fueron capaces de demostrar esta relación.<sup>20, 152, 185</sup> No obstante, en el análisis multivariante, la ratio ganglios positivos/total de ganglios analizados perdía valor pronóstico frente al número total de ganglios analizados. Una explicación a este fenómeno podría ser que, en algunos grupos de trabajo, el número de ganglios linfáticos obtenidos es significativamente mayor que en nuestra serie, por lo que la relación matemática entre unos y otros también se vería modificada, modificando a su vez el poder estadístico de los análisis en el sentido de incrementarlo.

En conclusión, aunque los pacientes con ganglios positivos no fueron el objetivo final del presente análisis, los resultados obtenidos demostraron, nuevamente y de acuerdo con la bibliografía consultada, que la afectación ganglionar en los pacientes sometidos a cirugía por cáncer de colon tiene fuertes implicaciones pronósticas y que, por tanto, la afectación ganglionar es un factor fundamental para determinar el pronóstico de estos enfermos.

### 3. IMPORTANCIA DEL NÚMERO DE GANGLIOS LINFÁTICOS ANALIZADOS TRAS LA CIRUGÍA DEL CÁNCER DE COLON

Aunque, como se ha visto en el apartado anterior, el número de ganglios analizados en los pacientes con ganglios positivos (pN1 o pN2) tenga importancia pronóstica, donde verdaderamente el número total de ganglios analizados alcanza su mayor trascendencia es en aquellos pacientes cuyo estudio ganglionar resulta negativo, es decir, en los pacientes que finalmente son clasificados como pN0. De hecho, el número total de ganglios analizados en los pacientes con ganglios negativos se ha demostrado, de manera constante en la literatura,<sup>1, 10, 21, 24, 40, 97, 101, 108, 111, 152, 166, 185, 204</sup> como uno de los principales factores pronóstico en el cáncer de colon. En nuestro estudio, según se aprecia en la tabla 27 y en la figura 43, el número de ganglios analizados se relacionó directamente con la supervivencia, de forma que cuantos más ganglios se analizaron mejor fue la supervivencia acumulada a los 5 años. No obstante, conviene recordar que, como otros autores habían ya observado,<sup>1, 70, 203</sup> a partir de cierto número de ganglios, esta supervivencia dejó de aumentar de forma significativa. El número de ganglios a partir del cual la probabilidad de supervivencia no se modificaba en nuestra serie fue de 18, cifra que contrasta con los 14 ganglios obtenidos por Wong y cols<sup>203</sup> y por Adell y cols,<sup>1</sup> los 17 ganglios de Goldstein y cols<sup>70</sup> o los 30-32 de Leibl y cols.<sup>110</sup> No se ha encontrado una explicación satisfactoria a estas diferencias aunque, posiblemente, intervengan los múltiples factores que modifican el número de ganglios linfáticos analizados, desde los factores dependientes de la anatomía y de las condiciones biológicas del paciente, hasta los factores relacionados con la cirugía y con el estudio anatomopatológico, sin poder descartarse la propia variabilidad estadística derivada de la utilización de muestras.

Cuando se hicieron, de forma arbitraria, 4 grupos de estudio en función del número de ganglios analizados (<6, 6-12, 13-20 y >20), pudieron observarse diferencias en la probabilidad de supervivencia, de modo que los pacientes con más de 20 ganglios analizados presentaron mayor probabilidad de supervivencia que los pacientes con 13-20 ganglios y éstos, a su vez, mejor que los pacientes con 6-12 ganglios y con menos de 6 ganglios analizados. Estas diferencias rozaron la significación estadística y, probablemente, con un discreto aumento del tamaño muestral éstas hubieran llegado a ser estadísticamente significativas, si bien tal significación no es aquí lo más importante, puesto que la tendencia parece clara. Este tipo de análisis, estableciendo grupos en función del número de ganglios analizados para su análisis como variables categóricas, ha sido utilizado frecuentemente por diversos autores, pero los resultados obtenidos han sido dispares.<sup>10, 99, 111, 124, 148, 152, 185, 188</sup> Asimismo, la descripción de los grupos de análisis ha variado notablemente de unos estudios a otros. A modo de ejemplo, Berbereglu<sup>10</sup> estableció 4 grupos, de 0-5, 6-10, 11-18 y  $\geq 19$  ganglios; Pheby y cols<sup>148</sup> definieron también 4 grupos pero de 1-9, 10-14, 15-19, >20 ganglios; Le Voyer y cols<sup>111</sup> utilizaron 3 grupos, de 1-10, 10-20, >20 ganglios, así como Swanson y cols<sup>185</sup> (1-7, 8-12, >13). En nuestro trabajo se decidió utilizar el valor de 6 ganglios linfáticos por ser el obtenido con el modelo matemático propuesto, el valor de 12 por ser el recomendado por la mayoría de sociedades científicas y el valor de 20, que definía los dos últimos grupos de pacientes, por ser considerado, a priori, como un valor de elevada seguridad. El principal inconveniente de este tipo de análisis es la dificultad para la comparación de los resultados pues, como se ha visto, los grupos de estudio, en número y en amplitud, son muy diferentes. Además, establecer estos grupos supone trabajar con márgenes de error de varios ganglios, desde los 2 ó 3 de Maurel y cols<sup>124</sup> (1-3, 4-7, 8-11, 12-15, >15) hasta los 10 de Le Voyer y cols,<sup>111</sup> con la falta de exactitud en los resultados que esto conlleva. No obstante, aunque con este tipo de estudios es difícil establecer unos límites concretos, con los resultados obtenidos en la mayoría de trabajos puede asegurarse que el número de ganglios analizados en los pacientes pN0 se correlacionan, de manera directa, con el pronóstico de los pacientes con cáncer de colon.

En conclusión, los resultados obtenidos con el presente trabajo corroboran lo publicado previamente por otros autores, de modo que cuantos más ganglios se analizan en los pacientes con cáncer de colon y sin ganglios positivos, aumenta la supervivencia,

es decir, el número de ganglios analizados es un factor pronóstico en los pacientes con estadio pN0.

#### 4. FACTORES QUE MODIFICAN EL NÚMERO DE GANGLIOS LINFÁTICOS OBTENIDOS

##### *4.1. La anatomía y las condiciones biológicas del paciente*

De las múltiples condiciones que se ha comunicado que pueden modificar el número de ganglios analizados en los pacientes con cáncer de colon, se comentarán las más importantes o aquéllas que, dado el carácter retrospectivo del estudio, pudieron analizarse con los datos disponibles. Cabe señalar, asimismo, que los tratamientos neoadyuvantes (quimioterapia o radioterapia preoperatorias), no fueron estudiados en este trabajo, pues ninguno de los pacientes sometidos a cirugía los habían recibido previamente.

La localización anatómica del tumor sí que demostró ciertas diferencias en cuanto al número de ganglios linfáticos analizados. Así, coincidiendo con los resultados del estudio británico ACPGBI,<sup>179</sup> del estudio italiano INTACC<sup>152</sup> y del estudio español de Herranz y cols,<sup>84</sup> entre otros,<sup>7, 10, 100</sup> en los tumores localizados en el lado derecho se obtuvieron, de manera estadísticamente significativa, mayor número de ganglios linfáticos que en los tumores localizados en el lado izquierdo. Posiblemente, las piezas de resección quirúrgica sean más grandes en las hemicolectomías derechas que en las izquierdas, por lo que el número de estaciones linfáticas y, en consecuencia, el número total de ganglios linfáticos analizados, sea también mayor. Además, en el presente estudio, las resecciones del colon sigmoide, evidentemente más limitadas que las hemicolectomías izquierdas propiamente dichas, fueron incluidas en el mismo grupo, contribuyendo, de este modo, a disminuir el número de ganglios linfáticos en las resecciones del lado izquierdo.

El tamaño tumoral, esto es, la categoría pT del sistema de estadificación TNM, demostró también tener influencia sobre el número de ganglios analizados. De este modo, en los pacientes con tumores más grandes se obtuvo, de media, mayor número de ganglios que en los tumores más pequeños, de forma que, en los tumores pT2, la media de ganglios analizados fue de 8,21 ganglios, mientras que, en los tumores pT3 y en los tumores pT4, la media fue casi de 11 ganglios analizados. Estos resultados coinciden con los que otros autores publicaron previamente<sup>7, 20, 89, 110</sup> y podrían ser explicados porque los tumores más grandes -y quizá más agresivos- desencadenarían una mayor respuesta inflamatoria/reactiva y los ganglios linfáticos alcanzarían un mayor tamaño y serían, por tanto, más fáciles de localizar que en los tumores más pequeños y/o menos agresivos.

Por otro lado, aunque algunos autores han publicado que la edad de los pacientes sería un factor que modificaría el número de ganglios analizados,<sup>7, 130, 152, 179</sup> de forma que en los pacientes más ancianos se obtendría menor número de ganglios negativos, estas diferencias no pudieron demostrarse en el presente estudio. Así, coincidiendo con los resultados de Berberoglu,<sup>10</sup> la edad no demostró ser un factor determinante del número de ganglios analizados.

Por último, el estudio llevado a cabo por Gorog y cols<sup>71</sup> demostró que la obesidad era un factor con repercusión en el número de ganglios analizados en los pacientes sometidos a cirugía por cáncer de recto, de forma que, en los pacientes obesos, se obtenía un menor número de ganglios linfáticos. Según nuestros resultados, en los pacientes con sobrepeso (IMC  $\geq 25$ ) se obtuvo, de media, casi 1 ganglio menos que en los pacientes con normopeso. No obstante, esta diferencia no fue estadísticamente significativa, por lo que no puede excluirse que este resultado se deba al azar. Asimismo, conviene recordar que el estudio citado corresponde a cirugía rectal y el presente se refiere únicamente a cáncer de colon, por lo que los resultados podrían no ser equiparables. Hasta la fecha no se ha realizado, según el conocimiento del autor, ningún estudio en el que se demuestre que la obesidad o el sobrepeso modifiquen, por sí mismos, el número de ganglios linfáticos analizados, por lo que no puede asumirse como un factor determinante del número de ganglios analizados.

En conclusión, de los factores relacionados con el paciente y que podrían tener influencia en el número de ganglios analizados en pacientes sometidos a cirugía por cáncer de colon, solamente demostraron su importancia de manera significativa la localización tumoral y el tamaño del tumor (categoría pT). Por el contrario, no se

consiguió demostrar que la edad o el IMC tuvieran influencia en el número total de ganglios analizados.

#### 4.2. *La técnica quirúrgica*

La cirugía, entendida en su sentido más amplio, es un arte que combina, por un lado, los conocimientos teóricos adquiridos con el estudio y con las experiencias propias de cada cirujano y, por otro, la habilidad técnica -innata o adquirida- de cada individuo. En consecuencia, las modificaciones en la técnica quirúrgica pueden alterar, de manera significativa, los resultados de cualquier acto operatorio.<sup>63, 76, 107, 115, 126</sup> El cáncer de colon no es una excepción a estas premisas y han sido muchos los estudios que han intentado demostrar que el factor cirujano es una variable independiente en el pronóstico de este cáncer.<sup>47, 59, 130, 157</sup> No obstante, aunque parece lógico pensar que los cirujanos con mayor interés por la cirugía colorrectal obtendrán piezas de resección quirúrgica más grandes y, en consecuencia, mayor número de ganglios linfáticos, en la práctica resulta extremadamente difícil la comparación de los resultados entre cirujanos, entre departamentos e incluso entre hospitales, debido, esencialmente, al gran número de factores que pueden influir de manera considerable en el grado de capacitación de un cirujano y/o de una institución. Asimismo, conviene considerar los factores de riesgo previos de cada paciente en particular, es decir, aquellos factores que el paciente presenta antes del acto quirúrgico y que pueden condicionar, indiscutiblemente, el resultado postoperatorio.<sup>51, 123</sup> Por este motivo, aunque se puede asegurar que la técnica quirúrgica fue altamente estandarizada en el Hospital General de Castellón durante el periodo que abarca el estudio, es inevitable asumir que existen diferencias entre cirujanos que, posiblemente, modifiquen también el número de ganglios analizados en el cáncer de colon. No obstante, a pesar de que, en el presente estudio, se recogió tanto el nombre del cirujano principal como el de los ayudantes para cada acto quirúrgico, el carácter retrospectivo del mismo impidió su análisis con la suficiente garantía de no presentar sesgos importantes que modificarían y falsearían el resultado. Por todo ello, aunque posiblemente el cirujano -o el equipo quirúrgico- sea un factor determinante del número de ganglios analizados en los pacientes sometidos a cirugía por cáncer de colon, este aspecto quedó fuera del ámbito de estudio del actual trabajo.

#### 4.3. *El estudio anatomopatológico*

Diversos estudios han demostrado, en mayor o menor medida, que el número de ganglios analizados puede verse modificado considerablemente cuando se utilizan técnicas especiales de detección ganglionar. Entre estas técnicas destacan el aclaramiento químico de la grasa (*chemical fat clearance*),<sup>19, 27, 65, 79, 121, 172</sup> el examen de la totalidad del tejido mesentérico residual (*ESMT: Entire Submission of Residual Mesenteric Tissue*),<sup>19, 104</sup> el mapeo linfático ex vivo (técnica del ganglio centinela)<sup>18, 42, 43, 77, 207</sup> o la sección múltiple del espécimen quirúrgico,<sup>155</sup> ya comentadas en el apartado correspondiente de la introducción.

Todas estas técnicas, evidentemente útiles en determinadas circunstancias, no se recomiendan de manera rutinaria en el análisis de los ganglios linfáticos en el cáncer de colon.<sup>37, 38</sup> De hecho, en el periodo de tiempo que comprende el presente estudio no se realizó ninguna de estas técnicas especiales y el análisis de todos los ganglios se llevó a cabo mediante la técnica clásica o manual de detección ganglionar. En consecuencia, la muestra obtenida resultó muy homogénea en cuanto a técnica anatomopatológica, ya que todos los especímenes habían sido analizados según las mismas técnicas. No obstante, igual que sucede en el análisis de la técnica quirúrgica, para valorar la influencia que pudiera tener el factor anatomatólogo, deberían tenerse en cuenta tantas variables que resulta más recomendable asumir ciertas diferencias y que los resultados obtenidos son los del grupo del laboratorio en su conjunto.

En conclusión, tampoco las diferencias en el análisis anatomopatológico fueron importantes durante el periodo de investigación; por tanto, aunque es posible que existieran algunas diferencias entre anatomatólogos, éstas no se consideraron relevantes y no fueron consideradas en el estudio.

### 5. NÚMERO MÍNIMO DE GANGLIOS QUE ES NECESARIO ANALIZAR EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE COLON

Como se ha comentado de manera exhaustiva en el apartado de la introducción, han sido muchos los estudios que, por diferentes mecanismos, han intentado dar respuesta a la cuestión de si existe un número mínimo de ganglios que es necesario analizar en los pacientes sometidos a cirugía por cáncer de colon. No obstante, los valores obtenidos por cada grupo de trabajo son tan dispares que resulta difícil -si no imposible- determinar si, realmente, existe este número mínimo de ganglios que se deberían analizar.<sup>122</sup>

Diversos autores han sido prudentes con los resultados obtenidos de sus respectivos estudios y han considerado que, posiblemente, el número de ganglios obtenidos debería ser, en todos los casos, tan alto como fuera posible y que, por lo tanto, no debería detenerse el análisis una vez analizado un número “x” de ganglios.<sup>67, 70, 75, 117, 193</sup> Sin embargo, muchos otros autores han sugerido, en repetidas ocasiones, obtener un determinado número de ganglios linfáticos, unas veces mayor y otras menor.<sup>1, 10, 21, 24, 26, 29, 72, 75, 84, 97, 98, 99, 103, 111, 116, 124, 129, 148, 152, 172, 185, 188, 203, 204</sup> Asimismo, la mayoría de sociedades científicas recomiendan obtener, al menos, 12 ganglios linfáticos para poder considerar que un paciente se encuentra libre de enfermedad ganglionar.<sup>38, 56, 57, 114, 138, 162, 181</sup> Este tipo de recomendaciones, aunque indudablemente pueden servir como orientación para la práctica clínica, a criterio del autor, presentan serios inconvenientes que se discuten a continuación.

### 5.1. *El problema de la uniformidad de los pacientes*

Como se ha visto en repetidas ocasiones y coincidiendo con los resultados del presente trabajo, el número de ganglios (positivos y negativos) puede variar de forma muy considerable según diferentes situaciones clínicas (edad, lado del tumor, tamaño tumoral, etc.). Por lo tanto, recomendar un número mínimo, constante y universal de ganglios que se deben analizar supone asumir que todos los pacientes y todos los tumores son iguales, es decir, que todos necesitan el mismo número de ganglios, cuando, como se ha demostrado, esto no es cierto. Por otro lado, ni todos los cirujanos ni todos los anatomopatólogos tienen la misma capacidad de detección ganglionar, es decir, existen diferencias entre los diferentes grupos de trabajo que son inevitables y que condicionan, indiscutiblemente, el número de ganglios que se deben analizar.

La ventaja de un modelo matemático como el presentado en este trabajo es que permite individualizar, de forma sencilla, el número mínimo de ganglios que se deben analizar en función de las características de cada paciente. Por ejemplo, puede determinarse cuántos ganglios se necesitan para un paciente con un tamaño tumoral determinado, para una determinada edad, para una localización tumoral concreta, etc. Este número será, posiblemente, distinto del de otro paciente con otra edad, con otra localización tumoral o con cualquier otra característica que se haya demostrado como modificadora del número de ganglios analizados. En este sentido, para considerar que las diferencias posibles entre unos y otros sean dignas de tener en cuenta, en opinión del autor, éstas deberían alcanzar cierta magnitud. Por ejemplo, diferencias de 1 solo ganglio pueden ser poco consistentes, mientras que diferencias de 3 o más merecerían ya otra consideración.

En nuestro estudio, por ejemplo, se calculó, de forma independiente, la PFE para la serie completa de 140 pacientes, para los distintos tamaños tumorales (pT), para la localización del tumor (derecho o izquierdo), para el IMC, para la edad mayor o menor de 65 años, para la intención de la cirugía (curativa o paliativa) y para los distintos tipos histológicos (mucinoso o no mucinoso). Asimismo, se efectuó, a modo de ejemplo, la combinación del tumor mucinoso con el tamaño pT3, poniendo de manifiesto que, con este modelo, pueden realizarse tantos cálculos como se deseen, eligiendo los grupos de estudio que se consideren más oportunos.

Por tanto, mediante el modelo matemático que se ha propuesto, el problema de la homogeneización de los pacientes queda, en parte, superado ya que, con una muestra

lo suficientemente grande, es posible “personalizar” la probabilidad de error en función de las características de cada paciente y para cada situación particular.

### *5.2. El problema de los pacientes con un número de ganglios obtenidos inferior al recomendado*

Una vez ha concluido el acto operatorio, el número de ganglios obtenidos es invariable, es decir, el cirujano es incapaz, lógicamente, de obtener más ganglios linfáticos sin someter al paciente a una reintervención quirúrgica, cosa que actualmente es inconcebible. Asimismo, durante el estudio anatomopatológico, el número de ganglios obtenidos, siempre que se haya realizado de forma exigente y por personal motivado y cualificado, será también invariable. Por lo tanto, existe un grupo de pacientes, más o menos numeroso según las series, en el que se obtiene un número de ganglios “inadecuado” -según las recomendaciones que se tengan en consideración-. De este modo, si se toma como referencia el valor de 12 ganglios, cuando se revisa la literatura, se puede comprobar que el número de ganglios obtenidos, de media, es muy inferior a dicha recomendación. En consecuencia, si la media es ya inferior a 12, quiere decir que un alto porcentaje de pacientes quedan muy por debajo de este número de ganglios (tabla 10 y tabla 11). Así, la media española de ganglios linfáticos obtenidos por paciente es de 10,19 (intervalo de confianza del 95% 9,46-10,92).<sup>163</sup> En un estudio del National Cancer Database<sup>185</sup> se demostró que solamente el 40% de los 31.515 pacientes diagnosticados entre 1985 y 1991 con enfermedad en estadio T3N0 habían recibido un análisis adecuado de sus ganglios linfáticos, entendiendo como tal el análisis de, al menos, 12 ganglios linfáticos. Los resultados de otros dos estudios poblacionales demostraron, incluso, peores resultados. En el estudio canadiense, que utilizó el registro de Ontario,<sup>209</sup> solamente el 27% de 1.789 pacientes diagnosticados con estadio II entre 1997 y 2000 tuvieron, al menos, 12 ganglios linfáticos analizados. En un estudio francés<sup>124</sup> solamente el 19% de los pacientes con ganglios linfáticos negativos recibieron un análisis adecuado. En nuestra serie, donde la media de ganglios obtenidos por paciente fue de 10,36 (11,04 en los N+ y 9,90 en los N-), solamente se obtuvieron 12 o más ganglios en el 35,6% de los casos (38,5% para los N+ y 33,6% para los N-), lo que quiere decir que más del 60% de los pacientes no reunían este requisito maximalista de 12 ganglios linfáticos analizados.

Así las cosas, existe un gran grupo de pacientes (más del 60% en la mayoría de las series) cuyos ganglios linfáticos son negativos, pero que no llegan a cumplir con el

número mínimo de ganglios recomendado por las asociaciones científicas más prestigiosas del mundo. En estos pacientes surge, de manera inmediata, la duda de si realmente han sido bien clasificados o, por el contrario, más del 60% son clasificados erróneamente. Asimismo, surge la cuestión de si deben ser considerados de igual modo los pacientes en los que se han analizado, por ejemplo, 5 ganglios o en los que se han analizado 11 ganglios.

La ventaja que supone el modelo matemático que se ha propuesto en este trabajo radica en que permite establecer la probabilidad de error con el número de ganglios del que se dispone, es decir, independientemente de si se alcanza el mínimo recomendado o no. Por ejemplo, según nuestros resultados, el mínimo de ganglios que se deberían analizar para obtener una baja probabilidad de error ( $PFE \leq 0,05$ ) ante un estadio ganglionar negativo era de 6; sin embargo, puede estimarse la probabilidad también en un paciente en el que se han analizado más o menos ganglios linfáticos. De este modo, se puede saber la probabilidad de error analizando, por ejemplo, 5 ganglios linfáticos ( $PFE = 0,06$ ), lo cual puede tener importantes implicaciones terapéuticas, como se verá después.

En conclusión, el modelo matemático propuesto permite calcular una probabilidad final de error para cada número de ganglios analizados y, aunque pueden determinarse ciertos límites de forma arbitraria ( $PFE \leq 0,05$ , con 6 ganglios analizados, en nuestro caso), este valor no debe asumirse como una constante, ya que la PFE puede ser calculada para cualquier número de ganglios analizados.

### *5.3. El problema de detener la búsqueda una vez alcanzado el número mínimo de ganglios recomendado*

Aunque la 6ª edición de la clasificación TNM deja claro que deben obtenerse tantos ganglios como sea posible,<sup>182</sup> una mala interpretación de estas recomendaciones puede suponer, para ciertos laboratorios de anatomía patológica, posiblemente saturados de trabajo, la detención del proceso de búsqueda una vez alcanzado el valor recomendado, es decir, una vez cumplidos los “mínimos exigibles”. No obstante, como se ha visto anteriormente, el número de ganglios analizados ha demostrado tener trascendencia pronóstica de manera continua, es decir, que cuantos más ganglios se analizan mejor es el pronóstico, incluso en aquéllos con un número de ganglios mayor del mínimo recomendado.<sup>67, 111, 188</sup> En nuestro estudio, de hecho, el pronóstico mejoró sensiblemente a medida que lo hacía el número de ganglios (tabla 27 y figura 43), hasta

un valor a partir del cual estas diferencias fueron mínimas (aproximadamente 18 ganglios, muy superior a algunas recomendaciones).

Entonces, si finalmente se recomienda obtener tantos ganglios como sea posible, surge la duda de si existe algún beneficio recomendando un número mínimo de ganglios. Según los resultados del presente estudio, la recomendación de 12 ganglios linfáticos que se deben analizar, basada en una recomendación de expertos formulada en Sydney hace más de 15 años,<sup>57</sup> puede ser exagerada en muchas ocasiones para obtener una seguridad mínima suficiente de estadio ganglionar negativo (pN0). En este caso lo fue, desde luego, y seguramente lo será también para muchos otros grupos. No obstante, en opinión del autor, ello no constituye, ni mucho menos, una incorrección en sí misma. Tal recomendación es general y universal y, como tal, es mejor que yerre por exceso que por defecto. El vicio puede sobrevenir si se considera de forma estricta, absoluta y excluyente. Viendo los propios resultados aquí presentados, bien se puede afirmar que quien obtenga 12 ganglios negativos tiene, indudablemente, una seguridad muy alta de que la estadificación ganglionar negativa sea correcta (PFE<0,001), pero, quizás, también pueda serlo con menos ganglios linfáticos analizados. Por el contrario, ni esta recomendación universal ni la cifra mínima de seguridad calculada pueden llegar a convertirse en una excusa para no continuar con el estudio ganglionar una vez cumplido con este valor mínimo.

En resumen, la recomendación de obtener un número mínimo de ganglios supone un triple riesgo para la estadificación tumoral ya que, por un lado, asume que todas las situaciones clínicas y todos los pacientes son iguales y necesitan, por tanto, el mismo número de ganglios; en segundo lugar, crea un amplio grupo de pacientes (>60% para la mayoría de series) cuya clasificación es “inadecuada”, con las consecuencias pronósticas y terapéuticas que esto supone, y, por último, puede suponer la detención del proceso de búsqueda una vez conseguido este mínimo de ganglios, lo cual también presenta enormes desventajas pronósticas.

El modelo matemático propuesto anteriormente supone una clara ventaja sobre estos tres inconvenientes, pues permite 1) individualizar el cálculo de la probabilidad final de error en cada paciente y para cada situación clínica, 2) calcular esta PFE para cada número de ganglios analizados, y 3) impide que se asuma un número mínimo de ganglios como el objetivo final del estudio, estimulando a obtener tantos ganglios como sea posible.

## 6. LA PROBABILIDAD Y LA INCERTIDUMBRE EN EL ESTUDIO GANGLIONAR

Como se ha dicho en repetidas ocasiones, la incertidumbre y la probabilidad rigen, inevitablemente, la mayoría de decisiones en la medicina y el estudio ganglionar en el cáncer de colon no es una excepción. Así, un científico no puede asumir que, analizando un número concreto de ganglios, la estadificación sea la correcta. Es decir, si se han analizado 40 ganglios -por poner un valor extremo- y todos ellos han sido negativos, no puede afirmarse que *es imposible* que haya un 41º ganglio no analizado y que pudiera ser positivo. Por tanto, esta posibilidad debe estar siempre presente en la mente del investigador y del clínico, debiendo considerar que, analizando 40 ganglios linfáticos negativos, existen pocas probabilidades de afectación ganglionar, pero nunca podrá descartarse, con el 100% de seguridad, esta posibilidad.

En el estudio actual, por ejemplo, al asegurar que la obtención de 6 ganglios linfáticos es adecuada para una correcta estadificación ganglionar no debe interpretarse que éste es el número óptimo de ganglios que se deben analizar, sino que, cuando se analizan 6 ganglios linfáticos, la probabilidad de que el análisis haya sido incorrecto es inferior al 5% (valor fijado, *a priori*, de forma arbitraria). Por lo tanto, si se analizan 7 ganglios la PFE es del 3%, lo cual es mejor que analizar solamente 6 ganglios, y, cuando se analizan 10 ganglios esta probabilidad es del 1%, todavía mejor. Por lo tanto y por definición, nunca podrá decirse que la probabilidad final de error es de 0, sino, como mucho, que ésta es próxima a 0.

Así, el modelo matemático propuesto permite cuantificar esta probabilidad de error, dando las herramientas necesarias para determinar, de una manera muy exacta, la probabilidad de que la estadificación ganglionar haya sido inadecuada. Es decir, este

modelo no permite eliminar la probabilidad de error, sino cuantificarla para poder tomar decisiones de la manera más objetiva posible, asumiendo siempre que esta probabilidad de error, por pequeña que sea, existe.

## 7. EL MODELO MATEMÁTICO EN LA TOMA DE DECISIONES TERAPÉUTICAS

Como se ha visto anteriormente, la afectación ganglionar es uno de los principales factores pronóstico en el cáncer de colon. De hecho, desde la década de 1980, diferentes ensayos clínicos demostraron que, en los pacientes con ganglios positivos (estadio III), los tratamientos quimioterápicos basados en el fluoracilo disminuían las probabilidades de muerte por tumor en un 30%, lo que suponía un aumento de la supervivencia total a los 5 años superior al 10%.<sup>8</sup> Como consecuencia de aquellos resultados, en 1990 el NIH (*National Institutes of Health*) estadounidense llegó al consenso de recomendar tratamientos quimioterápicos basados en el fluoracilo en los pacientes con cáncer de colon en estadio III.<sup>140</sup> En el estadio II (sin afectación ganglionar), la situación es más compleja. Algunos autores, basándose en el mal pronóstico de, aproximadamente, el 30% de los pacientes con cáncer de colon en estadio II, han afirmado que la quimioterapia adyuvante podría ser también útil, aunque el estudio ganglionar haya resultado negativo.<sup>119</sup> Así las cosas, aunque la evidencia científica actual no recomienda la administración de tratamiento adyuvante de forma generalizada en todos los pacientes con cáncer de colon en estadio II,<sup>8</sup> existe un grupo de pacientes con cáncer de colon en estadio II que podrían considerarse de riesgo y que podrían beneficiarse, por tanto, de la administración de algún tipo de terapia adyuvante.<sup>143</sup> Entre estos factores, la American Society of Clinical Oncology<sup>8</sup> ha citado los tumores T4, los tumores que se presentan con perforación intestinal, aquéllos con un patrón histológico pobremente diferenciado y, finalmente, aquéllos con un número de ganglios analizados inadecuado. No obstante, en las recomendaciones específicas no se fijó un límite exacto al número de ganglios que se deben considerar como adecuados o

como inadecuados, sino que el médico, en función del contexto clínico, debe ser quien tome la decisión. Por otro lado, conviene recordar aquí que la repercusión pronóstica de las micrometástasis ganglionares en los pacientes con cáncer de colon en estadio II (pN0), detectadas por técnicas inmunohistoquímicas o por biología molecular, continúa siendo objeto de estudio y de controversia.<sup>15, 53, 91, 144, 170, 211</sup>

En este punto de incertidumbre, donde resulta muy difícil determinar si un paciente con estadio II es realmente “de riesgo”, es donde el modelo matemático propuesto podría alcanzar una mayor importancia. Así, este modelo puede servir para determinar, en función del número de ganglios analizados en estos pacientes pN0, una PFE para un paciente en concreto y, en función de esta PFE, podría decidirse si es recomendable la administración de quimioterapia o, por el contrario, ésta supone someter al paciente a su toxicidad sin obtener beneficio alguno. De este modo, si esta PFE resulta muy alta, sería conveniente, posiblemente, administrar tratamientos adyuvantes en forma de quimioterapia, mientras que si esta probabilidad es similar, en magnitud, a la obtenida en nuestro estudio al analizar 6 o más ganglios linfáticos, podría asumirse como innecesaria. En el caso concreto de nuestra serie de 140 pacientes, como se aprecia en la tabla 35, analizando 6 ganglios la PFE es del 4% y, si se analizan 5 ganglios, es del 6%. La diferencia entre ambos es del 2%, lo cual, aunque se establezca de forma arbitraria un punto de corte -necesario para la toma de decisiones de forma general-, no debe hacer perder la idea de que la probabilidad de que esta estadificación sea errónea es sólo del 6%. Por el contrario, cuando solamente se analiza 1 ganglio linfático, la PFE es casi del 30%, lo cual es, a todas luces, excesivo. Por lo tanto, según este modelo matemático, el clínico y el paciente podrían determinar qué probabilidad de error están dispuestos a asumir, es decir, cuándo es conveniente asumir la morbimortalidad de la quimioterapia para mejorar el pronóstico de cada paciente. Dicho de otro modo, podría establecerse un equilibrio entre el riesgo de estadificación incorrecta y el beneficio de los tratamientos adyuvantes basándose en el valor de la PFE obtenida con el modelo matemático.

Por tanto, este modelo podría servir para la toma de decisiones basándose en la probabilidad de que el estadio ganglionar en un paciente en concreto sea erróneo. No obstante, se debe imponer la prudencia, ya que serán necesarios nuevos ensayos clínicos, preferiblemente multicéntricos, que cuenten con el número suficiente de pacientes y que permitan conocer si la administración de tratamiento adyuvante en estos pacientes de riesgo puede mejorar la supervivencia y el pronóstico a largo plazo.

### 8. LA SIMPLICIDAD DEL CÁLCULO DE LA PFE

En todos los ámbitos del saber, desde la matemática a la medicina, la simplicidad es una de las claves del éxito. Formular complicadas clasificaciones, ecuaciones interminables, enrevesadas cuestiones de planteamiento, etc., aptas únicamente para unos pocos eruditos, supone asegurar la poca perdurabilidad de la propuesta, estando abocada al olvido por su dificultad.

Una de las principales ventajas del modelo matemático propuesto es su simplicidad de aplicación. Así, aunque es inevitable para un trabajo de estas características entrar en los detalles matemáticos que lo justifican, en la práctica habitual el clínico puede obtener una gran cantidad de información a partir, tan solo, de unos sencillos datos. De este modo, conociendo el número de pacientes sometidos a cirugía por cáncer de colon en un periodo de tiempo concreto, el número de pacientes con algún ganglio positivo, el total de ganglios linfáticos positivos en este grupo de pacientes y el número de ganglios positivos en estos pacientes  $N^+$ , puede plantearse la tabla 19, de  $2 \times 7$ , y calcular la PFE en un paciente concreto.

Por tanto, no es necesario conocer los pormenores del modelo para poder aplicarlo, sino que, únicamente aplicando una sencilla tabla como la propuesta, es posible obtener la suficiente información sobre la PFE, pues, aunque esta información puede ser tan exhaustiva como se desee, la simplicidad del modelo es absoluta en su aplicación.

### 9. LA ADECUACIÓN DE LOS RESULTADOS AL GRUPO DE TRABAJO

Como se ha comentado ya, la capacidad de detección ganglionar es algo propio de cada grupo trabajo, de modo que cada cirujano (o técnica quirúrgica) y cada anatomopatólogo (o técnica anatomopatológica) tienen una capacidad de detección ganglionar. De hecho, no hay más que fijarse en la tabla 10 y en la tabla 11 para comprobar que cada grupo de trabajo -de los que han comunicado sus resultados- obtiene un número de ganglios por espécimen diferente. Además, como demostraron Goldstein y cols,<sup>70</sup> esta capacidad de detección ganglionar puede ser muy diferente en un mismo grupo de trabajo con el paso del tiempo. Por este motivo, la probabilidad final de error ante un estadio ganglionar negativo puede ser altamente variable de unos grupos a otros, incluso en un mismo grupo con los años. Así, por ejemplo, la PFE será diferente en los cirujanos que realicen resecciones más amplias o en los laboratorios de anatomía patológica en los que se utilicen técnicas especiales de detección ganglionar si se compara con centros en los que los cirujanos realicen resecciones menos extensas o estudios anatomopatológicos manuales o clásicos.

La principal novedad de este modelo matemático con respecto a otros modelos basados en el teorema de probabilidad de Bayes radica en que, al utilizar para los cálculos únicamente los datos de los pacientes con algún ganglio linfático afectado [lo referido a la Prevalencia de pacientes con ganglios positivos  $P(N+)$  y a la Insensibilidad o tasa de posibles falsos negativos  $P(n-/N+)$ ], permite la individualización de los resultados y su adaptación en el tiempo, si es que cambiaran las circunstancias operativas del grupo de trabajo. De este modo, un grupo de trabajo que, de forma habitual, detecte más ganglios linfáticos tendrá unos resultados, en cuanto a seguridad

diagnóstica, distintos de aquellos grupos en los que la capacidad de detección sea inferior.

La ventaja que supone esta forma de cálculo es que adapta la probabilidad final de error a la capacidad del equipo quirúrgico y del anatomopatológico, sin basarse en los resultados obtenidos en otras instituciones cuya capacidad de detección ganglionar o los rasgos de la población de pacientes sean diferentes, independientemente de si son mejores o peores de las del centro en el que se decida realizar este estudio.

En conclusión, este modelo permite la individualización del cálculo de la PFE en función de la capacidad de detección ganglionar de cada equipo de trabajo, tanto de cirujanos como de anatomopatólogos.

## 10. LIMITACIONES DEL MODELO MATEMÁTICO PROPUESTO

### 10.1. *Generalización de los resultados*

Siguiendo con el apartado anterior, donde se ha visto que el modelo matemático se adapta perfectamente y de manera idónea a las condiciones de trabajo de cada centro, incorporando la capacidad de detección ganglionar de cada grupo (cirujanos y patólogos), de manera inmediata surge la inevitable contrapartida: los resultados obtenidos no son extrapolables a cualquier población, pues cada grupo de trabajo tendrá una capacidad de detección ganglionar diferente a la del resto de hospitales. Esto, aunque no sea un concepto, por desgracia, demasiado conocido, es una constante universal aplicable a cualquier valor predictivo, positivo o negativo, que se publica en la literatura. De este modo, los resultados del presente estudio son aplicables, únicamente, a los pacientes sometidos a cirugía y al análisis de las piezas de resección quirúrgica por los miembros del Hospital General de Castellón. Lo importante de este estudio, en cuanto a su generalización o validez externa, no radica, pues, en el resultado en sí mismo, sino en la forma de obtenerlo.

De la misma manera, cuando, en este trabajo, se afirma que el número adecuado de ganglios es de 6 para la serie completa o de 4 ganglios para los tumores pT2, por ejemplo, debe asumirse que estas cifras son aplicables solamente a este centro, pues aplicarlo en otros supondría asumir que sus cirujanos y sus anatomopatólogos tienen la misma capacidad de detección que los del Hospital General de Castellón cuando, posiblemente, esto no sea cierto.

Por otra parte, aunque lo deseable sería poder efectuar los cálculos para cada cirujano y para cada anatomopatólogo, en la práctica esto es incalculable, pues, para alcanzar una precisión estadística suficiente, el número de pacientes debería ser

extremadamente alto, y en nuestro medio esto es difícil de alcanzar si no existe una dedicación profesional específica. Por tanto, no puede asumirse que los resultados obtenidos se adapten al cirujano o al anatomopatólogo, sino que han sido calculados para el grupo de trabajo en su conjunto, con las limitaciones que esto supone en cuanto a diferencias entre distintos profesionales.

En opinión del autor, para poder realizar un cálculo de las diferentes PFE que fuera extrapolable a la población general sería necesario efectuar un estudio multicéntrico a nivel mundial, controlando especialmente las diferencias en las distintas técnicas quirúrgicas y anatomopatológicas para comprobar que los valores obtenidos son realmente universales. No obstante, existen otros métodos que permiten realizar estas aproximaciones de una manera más sencilla, por lo que este modelo dejaría de tener justificación.

En conclusión, las características de este modelo impiden la generalización de los resultados obtenidos con un grupo de trabajo a otros centros y, por lo tanto, cada grupo de trabajo debe calcularse, según sus resultados, su PFE particular.

#### 10.2. *Un modelo basado en la probabilidad*

Aunque la realidad, en su sentido más amplio, se rige fundamentalmente por las leyes de la probabilidad, para el clínico, necesitado muchas veces de puntos de referencia y puntos de corte concretos, ésta resulta en ocasiones “incómoda”, pues maneja conceptos menos exactos que otras áreas de la matemática.

Como se ha comentado en repetidas ocasiones, el modelo aquí propuesto está basado en el teorema de las probabilidades condicionales de Bayes, cuyo principal objetivo es calcular la probabilidad de un suceso con las experiencias previas obtenidas, pero cuya capacidad para proporcionar valores de referencia es limitada. De este modo, el presente modelo, por estar basado en la probabilidad, no puede proporcionar números absolutos ni valores indiscutibles, sino que proporciona porcentajes de error o probabilidades de error, con la incertidumbre que eso supone. De este modo, aunque se establezcan puntos de corte -en nuestro caso  $PFE \leq 0,05$ -, podría considerarse que no son más que artificios matemáticos que intentan poner límites a la incertidumbre, estableciendo que más allá de ese valor -como podría ser cualquier otro- el resultado es inapropiado. El inconveniente que plantea un modelo de estas características es fácilmente comprensible con un ejemplo: si un paciente concreto tiene una PFE de 0,05, ésta será asumida como aceptable, pero si, por el contrario, es de 0,051 (superior al

límite establecido) no se considerará aceptable aunque, como se aprecia, las diferencias son ínfimas y, posiblemente, no tengan ninguna repercusión. Sin embargo, aunque los puntos de corte, como en tantos otros quehaceres de la vida, son imprescindibles para la toma de decisiones, no deben hacer olvidar el concepto de la probabilidad y, por tanto, el sentido común debe ayudar a interpretar las cifras que los análisis proporcionan. El hecho de que en este estudio se eligiera este corte en 0,05 deriva de la revisión de la bibliografía, en donde en otros terrenos similares, como pueda ser la seguridad de un diagnóstico negativo del ganglio centinela en el cáncer de mama, se admite, de modo prácticamente constante en la literatura, de forma explícita o implícita, que una tasa de falsos negativos menor del 5%, una exactitud diagnóstica o, lo que es más importante, un valor predictivo negativo del 95% o superior, es un buen nivel de seguridad diagnóstica para la validación de la prueba.

Por otra parte, en cualquier resultado proveniente de una muestra existe lo que se conoce como error aleatorio. En otras palabras, el resultado principal ofrecido (por ejemplo, 6 ganglios) es sólo una estimación concreta, sujeta a un cierto rango de variación en la población de la que procede la muestra, perfectamente compatible con ella misma. La expresión estadística de esta noción la constituyen los llamados Intervalos de Confianza. Según esto, podríamos afirmar, por ejemplo, que la cifra de 6 ganglios mínimos que es necesario analizar en la serie global podría oscilar entre 4 y 8, si la aplicásemos a toda nuestra propia población de pacientes. Aunque, en muchas circunstancias y tipos de estudio, proporcionar los valores del Intervalo de Confianza de la estimación puntual sea aconsejable -como una medida de la precisión de los cálculos realizados-, en este estudio, y en pos de la claridad, se ha evitado conscientemente calcular tales cifras. En primer lugar, porque lo que más interesa es tener una referencia clara, cuanto más clara, mejor; en segundo lugar, porque ya se ha comentado que el resultado no se puede extrapolar directamente a otros grupos de trabajo, por lo que comunicar nuestra propia variabilidad carecería de utilidad alguna; en tercer lugar, porque no hay un método formal, desde el punto de vista matemático, para obtener un Intervalo de Confianza exacto a partir de la fórmula utilizada -el Intervalo de Confianza es un parámetro propio de la estadística clásica o frecuentista, y no propiamente de la vía bayesiana-, siendo así que para obtener tal intervalo, o algo que se le pareciera, tan sólo se podría partir de cierto tipo de aproximaciones que, en ningún caso, añadirían información útil al lector, más allá de un mero ejercicio matemático.

En conclusión, trabajar con probabilidades es trabajar con incertidumbre y con artificios matemáticos que en ocasiones incomodan al científico. No obstante, ésta es una de las limitaciones insalvables para poder estudiar la realidad de la forma más objetiva posible.

### 10.3. La comprobación del modelo matemático

Actualmente no existe ninguna prueba que permita conocer el estado ganglionar del cáncer de colon con una sensibilidad y una especificidad superior al estudio histológico de la pieza de resección quirúrgica. Por tanto, la ausencia de un patrón de oro (*gold standard*, en inglés) ideal con el que comparar los resultados obtenidos con el modelo matemático condicionó tener que buscar métodos alternativos e indirectos de comprobación. También era necesario comprobar, a su vez, la validez interna del modelo, para lo que se eligió aquello que constituye la razón de ser de cualquier clasificación tumoral y que más preocupa al clínico y al paciente: cuál es el pronóstico de supervivencia y de recidiva de la enfermedad.

Así, la manera más sencilla de comprobación consistió en estudiar, como se ha visto en el apartado de resultados, la supervivencia de los 236 pacientes a los 5 años, poniendo como punto de corte el resultado obtenido con el análisis de probabilidades sobre 140 pacientes; en el caso de la serie completa, 6 ganglios linfáticos. De este modo, se vio que el modelo predecía correctamente un grupo de pacientes que, en principio, presentaban peor pronóstico: los pacientes con menos de 6 ganglios analizados. Este punto de corte fue más discriminativo para predecir la supervivencia que el valor aceptado universalmente de 12 ganglios, donde la significación estadística no pudo alcanzarse, aunque el resultado mostraba una tendencia similar: los pacientes N- con pocos ganglios analizados constituyen un grupo de peor pronóstico. A pesar de este primer resultado favorable al modelo, no puede descartarse de manera matemática que éste fuera debido a una simple coincidencia. Sin embargo, la simple presencia o ausencia de significación estadística no nos pareció suficiente para comprobar el buen funcionamiento del modelo. A fin de cuentas, no es más que una aproximación a la posible influencia del azar en el resultado que, en ningún caso, la descarta por completo, salvo a partir de un corte de significación estadística que se establece de forma artificial, y en donde el hecho de alcanzarlo depende demasiado el tamaño de la muestra utilizado.

Por este motivo, y dado que, en esta comprobación anterior, sí que se observó claramente la tendencia de que los pacientes N- con menos ganglios analizados

presentaban peor pronóstico, se decidió realizar las otras dos comprobaciones mediante la simulación de lo que sucedería si los pacientes con menos ganglios linfáticos de los que el modelo había determinado, es decir, con menos de 6 ganglios analizados negativos, fuesen considerados como N+. El espectacular resultado, donde la capacidad de predicción de supervivencia mejoró considerablemente, tanto para el estado ganglionar como para la clasificación TNM, sugiere, nuevamente, que los pacientes con menos de 6 ganglios linfáticos analizados suponen un grupo de riesgo con una alta probabilidad de ser diagnosticados de una manera errónea y, al “re-clasificarlos”, la predicción mejora y se sitúa en su justo término, es decir, desaparecen las incongruencias vistas con los datos reales, donde un estadio C de Dukes ofrecía mejor pronóstico que un estadio B. Así, siempre de forma indirecta, se comprobó dos veces más que el punto de corte obtenido con el modelo, efectivamente, servía para predecir un número de ganglios que se debía obtener para clasificar, con una baja probabilidad de error, a cualquier paciente con cáncer de colon como N-. Dicho de otra forma, los pacientes con menos de 6 ganglios tenían una PFE demasiado elevada y, con mucha probabilidad, eran mal clasificados inicialmente y, al considerarlos como positivos, mejoraba la capacidad de predicción.

Las principales ventajas y los principales inconvenientes de este modelo matemático se resumen en la tabla 44.

**Tabla 44. Principales ventajas e inconvenientes del modelo matemático propuesto**

<b>Ventajas</b>	<b>Inconvenientes</b>
Fácil aplicación práctica	Planteamiento teórico complejo
Muy ajustado al medio en el que se realiza	Resultados no generalizables a otras poblaciones ni a otros grupos
Permite cuantificar probabilidades de error	No obtiene cifras exactas sino probabilidades de error
Permite individualizar PFE para cada grupo de pacientes	Necesita conocer los resultados históricos de cada grupo
Permite fijar un límite para una PFE aceptable	Los límites fijados son siempre arbitrarios
Permite calcular la PFE postoperatoria para cualquier número de ganglios obtenidos en cada paciente	

PFE: Probabilidad Final de Error

## 12. APLICACIÓN PRÁCTICA Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

El modelo que se ha planteado, que se ha analizado de forma exhaustiva y que se ha demostrado útil para predecir el pronóstico de los pacientes con cáncer de colon diagnosticados, tras el estudio anatomopatológico, como pN0, puede ser aplicado, de manera inmediata, por cualquier otro equipo de trabajo que así lo desee. Para ello, únicamente es necesario disponer de una base de datos en la que se recoja el número de pacientes sometidos a cirugía por cáncer de colon en un periodo de tiempo concreto, el número de pacientes con algún ganglio positivo, el total de ganglios linfáticos positivos en este grupo de pacientes y el número de ganglios positivos en estos pacientes. Conociendo estos cuatro parámetros, será posible aplicar, como se ha visto anteriormente, la hoja de cálculo diseñada a tal efecto y calcular así las distintas probabilidades de error. Para ello, puede ser suficiente el informe anatomopatológico convencional. No obstante, los centros que decidan aplicar esta forma de cálculo de probabilidades deben tener presente que éste será solamente aplicable a su grupo de trabajo y que el cálculo debe ser actualizado con cierta frecuencia, pues los datos obtenidos, probablemente, sean diferentes con el transcurrir de los años. De hecho, lo más probable es que la capacidad de detección ganglionar, una vez puesto en marcha un sistema de evaluación y de control de calidad, se vea incrementada, al motivar a los profesionales involucrados en el proceso diagnóstico-terapéutico de estos pacientes para obtener el mayor número posible de ganglios linfáticos.

Por otro lado, las perspectivas de futuro con el presente modelo matemático son enormemente esperanzadoras. Primero, se abre una importante vía de investigación pues, como se ha comentado previamente, el cálculo de la PFE con este modelo matemático podría ser uno de los determinantes de la necesidad de administrar

tratamientos adyuvantes, de forma que aquellos pacientes con mayor riesgo de estadificación incorrecta serían los candidatos a recibirla. No obstante, si el tratamiento adyuvante se generaliza para cualquier caso de cáncer de colon -como ha ocurrido en otros tumores, como los de la mama- esta aplicación no procedería, aunque, hoy por hoy, ésta no es la situación del cáncer de colon, donde la mayoría de pacientes con estadio ganglionar negativo no reciben quimioterapia.<sup>8, 9</sup> Segundo, el cálculo de la PFE de los pacientes sometidos a cirugía por cáncer de colon puede tener importantes repercusiones como criterio de inclusión en ensayos clínicos, pues cabría cuestionarse si deben ser excluidos aquellos pacientes cuya probabilidad de estar mal clasificados sea demasiado elevada (PFE elevada); por ejemplo, en el caso de tratarse de un ensayo clínico sobre terapia adyuvante en pacientes con estadio II intervenidos en el Hospital General de Castellón, debería plantearse si deben ser excluidos aquellos individuos en los que se hayan obtenido menos de 6 ganglios linfáticos. Posiblemente, la capacidad de encontrar diferencias realmente fiables en la supervivencia entre dos esquemas de tratamiento será mucho mayor si estos pacientes de dudosa clasificación ganglionar son finalmente excluidos. Tercero, este estudio abre las puertas para una interesantísima cooperación entre los distintos centros que decidan aplicar este modelo, pues permitiría la comparación de los resultados obtenidos y añadiría mayor fiabilidad a los mismos, en un intento de mejorar su posible generalización al resto de la población, principal inconveniente de este modelo. Cuarto, no existe inconveniente para la aplicación de este modelo matemático para el cálculo de la PFE ante un estadio ganglionar negativo en cualquier tumor sólido con potencial afectación linfática.<sup>132, 197</sup> No obstante, conviene tener presente que este modelo se basa en la distribución homogénea de las células cancerígenas en los ganglios linfáticos regionales en cualquier dirección,<sup>88, 102, 118, 175, 184</sup> por lo que su aplicación en tumores como el cáncer de mama, donde se admite que la afectación de un nivel axilar depende, en gran medida, de la afectación del nivel anterior,<sup>141</sup> requieren importantes ajustes matemáticos. Así lo plantearon Kiricuta y cols<sup>105</sup> en un sensacional e innovador trabajo llevado a cabo con los datos del Istituto dei Tumori de Milán (Italia) y que sirvió como punto de partida y de inspiración para elaborar el presente modelo aplicado al colon. Por último, es necesario hacer mención al papel que podrían desempeñar las distintas técnicas de detección ganglionar, como el aclaramiento de la grasa o la biopsia del ganglio centinela, en la futura comprobación de este modelo matemático. De manera inversa, aunque la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de colon sigue siendo un procedimiento experimental,<sup>77</sup> puede plantearse

también la influencia que este modelo pudiera tener en la validación de dicha técnica, al estudiar las probabilidades de error en el análisis de un determinado número de ganglios linfáticos.

En conclusión, este modelo matemático podría ser considerado como una de las primeras piedras en la construcción de un ambicioso proyecto. Lo que aquí se presenta como una propuesta a escala reducida podría convertirse en uno de los mayores avances en el conocimiento científico sobre el análisis ganglionar en el cáncer de colon. Asimismo, no existen inconvenientes para su aplicación en otro tipo de tumores sólidos siempre que éstos cumplan con las características de diseminación ganglionar necesarias. El valor de la biopsia del ganglio centinela en el cáncer de colon podría ser también uno de los temas relacionados con el futuro de este modelo matemático en el sentido de dilucidar el número mínimo de ganglios que es necesario diseccionar y analizar para que la prueba cuente con las suficientes garantías.

## **VI. CONCLUSIONES**

1. La probabilidad final de error (PFE) ante un estadio ganglionar negativo en pacientes sometidos a cirugía por cáncer de colon puede calcularse mediante el modelo matemático propuesto, basado en el Teorema de Bayes. Esta probabilidad está relacionada, de manera directa, con el número de ganglios analizados, de forma que cuantos más ganglios se analizan menor es la PFE.

2. El modelo matemático propuesto es capaz de predecir un grupo de pacientes con peor pronóstico para supervivencia global y para intervalo libre de enfermedad en función del número de ganglios analizados, lo que permite comprobar su buen funcionamiento.

3. No puede establecerse un número mínimo de ganglios que se deben analizar en la cirugía del cáncer de colon para poder estadificar con seguridad a un paciente como pN0 pues, según los resultados del presente estudio, esta probabilidad depende de múltiples factores, relacionados, fundamentalmente, con tres aspectos: 1) la anatomía y las condiciones biológicas de cada paciente, 2) la técnica del equipo quirúrgico y 3) el estudio anatomopatológico.

4. Para la serie global de pacientes en el Hospital General de Castellón, el análisis de menos de 6 ganglios linfáticos supone un factor de riesgo de una mala estadificación ganglionar. El número mínimo de ganglios analizados para que la PFE sea suficientemente baja varía en función de determinadas situaciones clínicas.

5. Las características de este modelo matemático permiten el cálculo de la PFE ante un estadio ganglionar negativo de forma adaptada al centro en el que se realiza el estudio. Sin embargo, por estas mismas particularidades, no es posible la generalización de los resultados obtenidos al resto de la población.

6. Los pacientes con una mayor PFE y que, por tanto, constituyen un grupo de peor pronóstico podrían ser candidatos a recibir tratamiento quimioterápico adyuvante. No obstante, son necesarios nuevos estudios que clarifiquen esta cuestión.

## **VII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Adell-Carceller R, Segarra-Soria MA, Pellicer-Castell V et al. Impacto del número de ganglios negativos examinados en la evolución de los pacientes con cáncer colorrectal. *Cir Esp* 2004;76:16-19.

2. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2007. Atlanta: American Cancer Society; 2007.

3. Arav E, Picot M, De la Tour du Pin E, Yaziji et al. How to optimize lymph node dissection in colorectal cancers. A technique for simple and efficacious classification. *Ann Pathol* 1999;19:147-150.

4. Astler VR, Collier FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954;139:846-852.

5. Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K et al. Outcome of ratio of lymph nodes metastasis in gastric carcinoma. *Ann Sur Oncol* 2002;9:775-784.

6. Bannura G, Cumsille MA. Estimación de la supervivencia en pacientes operados por cáncer de colon: Método de Kaplan-Meier. *Rev Chilena Cir* 2004;56:263-268.

7. Baxter NN, Virnig DJ, Rothenberger DA et al. Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:219-225.

8. Benson AB, Schrag D, Somefield MR et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3408-3419.

9. Benson AB, Choti MA, Cohen AM et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) practice guidelines for colorectal cancer. *Oncology* 2000;14:203-212.

10. Berberoglu U. Prognostic significance of total lymph node number in patients with T1-4 N0 M0 colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2004;51:1689-1693.

11. Berger AC, Sigurdson ER, Le Voyer T et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol* 2005;23:8706-8712.

12. Berger AC, Watson JC, Ross EA et al. The metastatic/examined lymph node ratio is an important prognostic factor after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg* 2004;70:235-240.

13. Bermejo-Fraile B. Epidemiología clínica aplicada a la toma de decisiones en medicina. Anales del Sistema Sanitario de Navarra. Pamplona: Gobierno de Navarra. Departamento de Salud; 2001.

14. Bilchik A. More (nodes) + More (analysis) = Less (mortality): challenging the therapeutic equation for early-stage colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10:203-205.

15. Bilchik A, Nora DT, Sobin LH, et al. Effect of lymphatic mapping on the new tumor-node-metastasis classification for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:668-672.

16. Bolstad WM. Introduction to Bayesian statistics. New Jersey: John Wiley & Sons Ltd; 2004.

17. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005;16:481-488.
18. Broderick-Villa G, Amr D, Haigh PI et al. Ex vivo lymphatic mapping: a technique to improve pathologic staging in colorectal cancer. *Am Surg* 2004;70:937-941.
19. Brown HG, Luckasevic TM, Medich DS et al. Efficacy of manual dissection of lymph nodes in colon cancer resection. *Mod Pathol* 2004;17:402-406.
20. Bui L, Rempel E, Reeson D et al. Lymph node counts, rates of positive lymph nodes, and patient survival for colon cancer surgery in Ontario, Canada: A population-based study. *J Surg Oncol* 2006;93:439-445.
21. Burdy G, Panis Y, Alves A et al. Identifying patients with T3-T4 node negative colon cancer at high risk of recurrence. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1682-1688.
22. Bush ST. Minimum number of lymph nodes to be recovered from colorectal resection specimens. *Am J Clin Pathol* 1997;107:494.
23. Canessa CE, Miegge LM, Bado J et al. Anatomic study of lateral pelvic lymph nodes: implications in the treatment of rectal cancer *Dis Colon Rectum* 2004;47:297-303.
24. Caplin S, Cerottini JP, Bosman FT et al. For patients with Dukes' B (TNM stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer* 1998;83:666-672.
25. Carlon C, Fabris G, Arslan-Pagnini C et al. Prognostic correlations of operable carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1985;28:47-50.
26. Carloss H, Huang B, Cohen A et al. The impact of number of lymph nodes removed on five-years survival in stage II colon and rectal cancer. *J Ky Med Assoc* 2004;102:345-347.

27. Cawthorn SI, Gibbs NM. Clearance techniques for the detection of lymph nodes in colorectal cancer. *Br J Surg* 1986;73:58-60.

28. Chang GJ, Rodríguez-Bigas MA, Skibber JM et al. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: Systematic Review. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:433-441.

29. Cianchi F, Palomba A, Boddi V et al. Lymph node recovery from colorectal tumor specimen: recommendation for a minimum number of lymph nodes to be examined. *World J Surg* 2002;26:384-389.

30. Cohen AM, Shank B, Friedman MA. Colorectal cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer-principles and practice of oncology*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1989.

31. Cohen AM, Tremitterra S, Candela F et al. Prognosis of node-positive colon cancer. *Cancer* 1991;67:1859-1861.

32. Cohen SM, Wexner SD, Schmitt SL et al. Effect of xylene clearance of mesenteric fat on harvest lymph nodes after colonic resection. *Eur J Surg* 1994;160:693-697.

33. Cohen AM, Kelsen D, Saltz L et al. Adjuvant therapy for colorectal cancer. *Curr Probl Cancer* 1998;22:5-65.

34. Commission on cancer. *Cancer program standards 2004*. Chicago IL: American College of Surgeons; 2003.

35. Committee on Classification of regional lymph nodes of Japan Society of Clinical Oncology. Classification of regional lymph nodes in Japan. *Int J Clin Oncol* 2003;8:248-275.

36. Compton CC, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N et al. American Joint Committee on Cancer Prognostic factors consensus conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000;88:1739-1757.

37. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 2004;54:295-308.

38. Compton CC. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix. A basis for checklists. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1017-1025.

39. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists consensus statement. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-994.

40. Cserni G, Vinh-Hung V, Burzykowski T. Is there a minimum number of lymph nodes that should be histologically assessed for a reliable nodal staging of T3N0M0 colorectal carcinomas? *J Surg Oncol* 2002;81:63-69.

41. Cserni G. The influence of nodal size on the staging of colorectal carcinomas. *J Clin Pathol* 2002;55:386-390.

42. Cserni G. Nodal staging of colorectal carcinomas and sentinel nodes. *J Clin Pathol* 2003;56:327-335.

43. Cserni G, Vajda K, Tarján M et al. Nodal staging of colorectal carcinoma from quantitative and qualitative aspects. Can lymphatic mapping help staging? *Pathol Oncol Res* 1999;5:291-296.

44. David NC, Newland RC. Terminology and classification of colorectal adenocarcinoma: the Australian clinico-pathological staging system. *Aust N Z J Surg* 1983;53:211-221.

45. Davidson BR, Sams VR, Styles J et al. Detection of occult nodal metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 1990;65:967-970.

46. Doddoli C, Aragon A, Barlesi F et al. Does the extent of lymph node dissection influence outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:680-685.

47. Dorrance HR, Docherty GM, O'Dwyer PJ. Effect of surgeon specialty interest on patient outcome after potentially curative colorectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2000;43:492-498.

48. Doval HC. Acerca de la probabilidad, la probabilidad condicional y el teorema de Bayes. *Rev Arg Cardiol* 2004;72:1-12.

49. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol* 1932;35:323-332.

50. Durán-Sacristán H, Arcelus-Imaz I, García-Sancho L et al. Tratado de patología y clínicas quirúrgicas. Madrid: Editorial Interamericana; 1985.

51. Escrig-Sos J. El análisis de los resultados y el laberinto de la confusión. *Cir Esp* 2007;81:1-3.

52. Fawcett W. Bloom-Fawcett tratado de histología. 11ª Edición. Madrid: Interamericana McGraw-Hill; 1994.

53. Feezor RJ, Copeland EM, Hochwald SN. Significance of micrometastases in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9:944-953.

54. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med* 1985;312:1604-1608.

55. Ferlay J, Autier P, Boniol M et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581-592.

56. Fielding LP. Invited editorial. *Dis Colon Rectum* 1999;42:154-158.

57. Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PM et al. Clinicopathological staging for colorectal cancer: an international documentation system (IDS) and an international comprehensive anatomical terminology (ICAT). *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:325-344.

58. Fisher B, Slack NH. Number of lymph nodes examined and prognosis of breast carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1970;131:79-88.

59. Fleshman JW. The effect of the surgeon and the pathologist on patient survival after resection of colon and rectal cancer. *Ann Surg* 2002;464-465.

60. Frankel K. Minimum number of lymph nodes to be recovered from colorectal resection specimens. *Am J Clin Pathol* 1997;107:494.

61. Gabriel WB, Dukes C, Bussey HJR. Lymphatic spread in cancer of the rectum. *Br J Surg* 1935;23:395-413.

62. Gajra A, Newman N, Gamble GP et al. Effect of number of lymph nodes sampled on outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1029-1034.

63. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free survival in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985;312:1465-1472.

64. Generalitat Valenciana. Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana 2002-2006. Valencia: Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana; 2006.

65. Gilchrist R, David V. Lymphatic spread of carcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1938;108:621-642.

66. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-398.

67. Goldstein NS. Lymph node recoveries from 2427 pT3 colorectal specimens spanning 45 years. Recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities. *Am J Surg Pathol* 2002;26:179-189.

68. Goldstein NS. Lymph node recovery from colorectal resection specimens. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1107-1108.

69. Goldstein NS, Turner JR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+M0 colon adenocarcinomas. Markers of reduced disease free survival and intra-abdominal metastases and their implications for the TNM classification. *Cancer* 2000;88:2228-2238.

70. Goldstein NS, Sanford W, Coffey M, Layfield LJ. Lymph node recovery from colorectal specimens 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.

71. Görög D, Nagy P, Péter A et al. Influence of obesity on lymph node recovery from rectal resection specimens. *Path Oncol Res* 2003;9:180-183.

72. Greco P, Andreola S, Magro G et al. Potential pathological understaging of pT3 rectal cancer with less than 26 lymph nodes recovered: a prospective study based on resampling of 50 rectal specimens. *Virchows Arch* 2006;449:647-651.

73. Greene FL, Page DL, Fleming ID et al (Eds). AJCC cancer staging manual. 6<sup>th</sup> ed. New York: Springer; 2002.

74. Grinnell RS. The spread of carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1950;3:641-652.

75. Gumus M, Yumuk PF, Atalay G et al. What is the optimal number of lymph nodes to be dissected in colorectal cancer surgery? *Tumori* 2005;91:168-172.

76. Gunderson LL, Sosin H. Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following "curative surgery" for adenocarcinoma of the rectum. *Cancer* 1974;34:1278-1292.

77. Haas RJ, Wicherts DA, Hobbelink MGG et al. Sentinel lymph node mapping in colon cancer: current status. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1070-1080.

78. Haboubi NY, Clark P, Kaflan SM et al. The importance of combining xylene clearance and immunohistochemistry in accurate staging of colorectal carcinoma. *J R Soc Med* 1992;85:386-388.

79. Haboubi NY, Abdalla SA, Amini S et al. The novel combination of fat clearance and immunohistochemistry improves prediction of the outcome of patients with colorectal carcinomas: a preliminary study. *Int J Colorectal Dis* 1998;13:99-102.

80. Harmon JW, Tang DG, Gordon TA et al. Hospital volume can serve as a surrogate for surgeon volume for achieving excellent outcomes in colorectal resection. *Ann Surg* 1999;230:404-411.

81. Harris GJC, Church JM, Senagore AJ et al. Factors affecting local recurrence of colonic adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1029-1034.

82. Harrison JC, Dean PJ, el-Zeky F et al. From Dukes to Jass: pathological prognostic indicators in rectal cancer. *Hum Pathol* 1994;25:498-505.

83. Hayashi N, Ito I, Yanagisawa A et al. Genetic diagnosis of lymph node metastasis in colorectal cancer. *Lancet* 1995;345:1257-1259.

84. Hernanz F, Revuelta S, Redondo C et al. Colorectal adenocarcinoma: quality of the assessment of lymph node metastases. *Dis Colon Rectum* 1994;37:373-377.

85. Hermanek P. Oncologic surgery/pathologic-anatomic viewpoint. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1991;277-281.
86. Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G et al. Impact of the number of lymph nodes on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2002;167:1295-1298.
87. Herrera-Ornelas L, Justiniano J, Castillo N et al. Metastases in small lymph nodes from colon cancer. *Arch Surg* 1987;122:1253-1256.
88. Hida J, Okuno K, Yasutomi M et al. Number versus distribution in classifying regional lymph node metastases from colon cancer. *J Am Coll Surg* 2005;201:217-222.
89. Horzic M, Kopljar M. Minimal number of lymph nodes that need to be examined for adequate staging colorectal cancer.-factors influencing lymph node harvest. *Hepatogastroenterology* 2005;52:86-89.
90. Hyder JW, Talbott TM, Maycroft TC. A critical review of chemical lymph node clearance and staging of colon and rectal cancer at Ferguson Hospital, 1977 to 1982. *Dis Colon Rectum* 1990;33:923-925.
91. Iddings D, Ahmad A, Elashoff D et al. The prognostic effect of micrometastases in previously staged lymph node negative (N0) colorectal carcinoma: a metaanalysis. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1386-1392.
92. Inoue K, Nakane Y, Liyama H et al. The superiority of ratio-based lymph node staging in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:27-34.
93. Jagoditsch M, Lisborg PH, Jatzko GR 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;24:1264-1270.

94. Jan YJ, Huang PC, Chen JT et al. Lymph node retrieval solution and traditional 10% buffered formaldehyde for detecting nodes in colorectal carcinoma. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)* 2000;63:131-137.
95. Jass JR, Miller K, Northover JMA. Fat clearance methods vs. manual dissection of lymph nodes in specimens of rectal cancer. *Int J Colon Dis* 1986;1:155-156.
96. Jessup JM, McGinnis LS, Steele GD et al. The National Cancer Data Base Report on Colon Cancer. *Cancer* 1996;78:918-926.
97. Jestin P, Pålman L, Glimelius B et al. Cancer staging and survival in colon cancer is dependent on the quality of the pathologists' specimen examination. *Eur J Cancer* 2005;41:2071-2078.
98. Jha MK, Corbett WA, Wilson RG et al. Variance of surgeon versus pathologists in staging colorectal cancer. *Minerva Chir* 2006;61:385-391.
99. Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R et al. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3570-3575.
100. Johnson PM, Malatjalim D, Parker G. Adequacy of nodal harvest in colorectal cancer. A consecutive cohort study. *J Gastrointest Surg* 2002;6:883-890.
101. Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL 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.
102. Kawamura YJ, Umetani M, Sunami E et al. Effect of high ligation on the long-term results of patients with operable colon cancer, particularly those with limited nodal involvement. *Eur J Surg* 2000;166:803-807.

103. Kim J, Huynh R, Abraham I et al. Number of lymph nodes and its impact on colorectal cancer staging. *Am Surg* 2006;72:902-905.

104. Kim YM, Yoo SJ, Kim TS et al. Additional lymph node examination from entire submission of residual mesenteric tissue (ESMT) in colon cancer may not add clinical or pathologic relevance. *Mod Pathol (Suppl 1)* 2005;18:109A.

105. Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1992;69:2496-2501.

106. Kirklin JW, Dockerty MB, Waugh JM. The role of the retroperitoneal reflection in the prognosis of carcinoma of the rectum and sigmoid colon. *Surg Gynecol Obstet* 1949;88:326-331.

107. Lane R, Thomson M, Whatley P et al. Effect of specialization on outcome in patients having surgery for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999;42:A6.

108. Law CHL, Wright FC, Rapanos T et al. Impact of lymph node retrieval and pathological ultra-staging on the prognosis of stage II colon cancer. *J Surg Oncol* 2003;84:120-126.

109. Lee Y. Local and regional recurrence of carcinoma of the colon and rectum: I. Tumour-host factors and adjuvant therapy. *Surg Oncol* 1995;4:283-293.

110. Leibl S, Tsybrovskyy O, Denk H. How many lymph nodes are necessary to stage and advance adenocarcinoma of the sigmoid colon and upper rectum? *Virchow Arch* 2003;443:133-138.

111. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL 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.

112. Lieberman M, Killburn H, Lindsey M et al. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg* 1995;222:638-645.

113. Lippert H. Anatomía. Estructura y morfología del cuerpo humano. 4ª Edición. Madrid: Marbán Libros S.L.; 2003.

114. Lledó-Matoses S, editor. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía colorrectal. Madrid: Arán Ediciones, S.A.; 2000.

115. Luft H, Bunker J, Enthoven A. Should operations be regionalized? The empirical relation between surgical volume and mortality. *N Engl J Med* 1979;301:1364-1369.

116. Luna-Pérez P, Rodríguez-Ramírez S, Alvarado I et al. Prognostic significance of retrieval lymph nodes per specimen in resected rectal adenocarcinoma after chemoradiation therapy. *Arch Med Res* 2003;34:281-286.

117. Mainprize KS, Hewavisinthe J, Savage A et al. How many lymph nodes to stage colorectal carcinomas? *J Clin Pathol* 1998;51:165-166.

118. Malassagne B, Valleur P, Serra J et al. Relationship of apical lymph node involvement to survival in resected colon carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1993;36:645-653.

119. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1349-1345.

120. Marsoni S. Fluouracil and folinic acid in colon cancer. IMPACT investigators. *Lancet* 1995;345:1582-1583.

121. Marks CG, Reid FDA, Lewis CE et al. What determines the outcome after total mesorectal excision for rectal carcinoma. 15 years experience of a specialist surgical unit. *Colorectal Dis* 2000;2:270-276.

122. Martínez-Ramos D, Escrig-Sos J, Miralles-Tena JM et al. ¿Existe un número mínimo de ganglios linfáticos que se deben analizar en la cirugía del cáncer colorrectal? *Cir Esp* (en prensa).

123. Martínez-Ramos D, Escrig-Sos J, Miralles-Tena JM et al. Influencia de la especialización del cirujano en los resultados tras cirugía por cáncer de colon. Utilidad de los índices de propensión (Propensity scores). *Cir Esp* (en revisión).

124. Maurel J, Launoy G, Grosclaude P et al. Lymph node harvest reporting in patients with carcinoma of the large bowel. A French population-based study. *Cancer* 1998;82:1482-1486.

125. McArdle CS, Hole DJ. Influence of volume and specialization on survival following surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2004;91:610-617.

126. McArdle CS, Hole D. Impact of variability among surgeons on postoperative morbidity and mortality and ultimate survival. *Br Med J* 1991;302:1501-1505.

127. Mella J, Biffin A, Radcliffe AG et al. Population-based audit of colorectal cancer management in two UK health regions. Colorectal Cancer Working Group, Royal College of Surgeons of England, Clinical Epidemiology and audit Unit. *Br J Surg* 1997;84:1731-1736.

128. Michelassi F, Ayala J, Balestracci T et al. Verification of a new clinicopathologic staging system for colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1991;214:11-18.

129. Michiels C, Boutron MC, Chatelain N et al. Facteurs pronostiques des adenocarcinomes colorectaux de stade B de Dukes. Etude d'une serve de population. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:456-461.

130. Miller EA, Woosley J, Martin CF et al. Hospital-to-hospital variation in lymph nodes detection after colorectal resection. *Cancer* 2004;101:1065-1071.
131. Ministerio de Sanidad y Consumo. La situación del cáncer en España. Madrid: Cian, Proyectos y Producciones Editoriales, S.A.;2001.
132. Miralles-Tena JM, Escrig-Sos J, Martínez-Ramos D et al. Cáncer gástrico: valoración probabilística ante un estadio ganglionar negativo y sus consecuencias. *Cir Esp*. 2006;80:32-37.
133. Moertel CG, Fleming TR, McDonald JS et al. Fluouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage II colon carcinoma. A final report. *Ann Intern Med* 1995;122:321-326.
134. Monig SP, Baldus SE, Zirbes TK et al. Lymph node size and metastatic infiltration in colon cancer. *Ann Surg Oncol* 1999;6:579-581.
135. Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-399.
136. Mukai M, Ito I, Mukoyama S et al. Improvement of 10 year survival by japanese radical lymph node dissection in patients with Dukes' B and C colorectal cancer. A 17-year retrospective study. *Oncol Rep* 2003;10:927-934.
137. National Institutes of Health Consensus Statement. Adjuvant therapy for patients with colon and rectum cancer. Bethesda: National Institutes of Health; 1990.
138. Nelson H, Petrelli N, Carlin A et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Nat Cancer Ins* 2001;93:583-596.
139. Newland RC, Chapuis PH, Smyth EJ. The prognostic value of substaging colorectal carcinoma. A prospective study of 1117 cases with standardized pathology. *Cancer* 1987;60:852-857.

140. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1444-1450.
141. Okamoto T, Yamazaki K, Kanbe M et al. Probability of axillary lymph node metastasis when sentinel lymph node biopsy is negative in women with clinically node negative breast cancer: A bayesian approach. *Breast Cancer* 2005;12:203-210.
142. Oncoguía de colon y recto. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departamente de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya; 2003.
143. Oñate-Ocaña LF, Montesdeoca R, López-Graniel CM et al Identification of patients with high risk lymph node-negative colorectal cancer and potential benefit from adjuvant chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:323-328.
144. Pagès F, Berger A, Camus M et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Eng J Med* 2005; 353:2654-2666.
145. Parrilla-Paricio P, Jaurrieta-Mas E, Moreno-Azcoita. Cirugía AEC. Manual de la Asociación Española de Cirujanos. Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A.;2005.
146. Parry JM, Collins S, Mathers J et al. Influence of volume of work on the outcome of treatment for patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 1999;86:475-481.
147. Peschaud T, Benoist S, Julié C et al. Le rapport ganglions envahis sur ganglions examinés est un facteur pronostique majeur après chirurgie du cancer du rectum. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:A197.
148. Pheby DFH, Levine DF, Pitcher RW et al. Lymph node harvest directly influence the staging of colorectal cancer: evidence from a regional audit. *J Clin Pathol* 2004;57:43-47.

149. Pihl E, Hughes ESR, McDemott FT et al. Carcinoma of the rectum and rectosigmoid: cancer specific long-term survival. A series of 1061 cases treated by one surgeon. *Cancer* 1980;45:2902-2907.
150. Pihl E, Malahy MA, Khankhanion N et al. Immunopathological features of prognostic significance in Dukes' B colorectal carcinoma. *Cancer Res* 1977;37:4145-4149.
151. Poller DN. Method of specimen fixation and pathological dissection of colorectal cancer influences retrieval of lymph nodes and tumour nodal stage. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:758-762.
152. Prandi M, Lionetto R, Bini A et al. Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy. Results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *Ann Surg* 2002;235:458-463.
153. Putz R, Pabst R. Sobotta. Atlas de anatomía humana. 20ª Edición. Editorial Médica Panamericana, S.A.; 1994.
154. Rabeneck L, Davila JA, Thomson M et al. Surgical volume and long-term survival following surgery for colorectal cancer in the Veterans Affairs Health-Care System. *Am J Gastroenterol* 2004;99:668-675.
155. Ratto C, Sofo L, Ippoliti M et al. Accurate lymph-node detection in colorectal specimens resected for cancer is prognostic significance. *Dis Colon Rectum* 1999;42:143-158.
156. Read TE, Mutch MG, Chang BW. Locoregional recurrence and survival after curative resection of adenocarcinomas of the colon. *J Am Coll Surg* 2002;195:33-40.
157. Reinbach DH, McGregor JR, Murray GD et al. Effect of the surgeon's specialty on the type of resection performed for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1020-1023.

158. Rieger NA, Barnett FS, Moore JWE et al. Quality of pathologic reporting impacts on lymph node yield in colon cancer. *J Clin Oncol* 2006;463.

159. Rodríguez-Bigas MA, Maamoun S, Weber TK et al. Clinical significance of colorectal cancer: metastases in lymph nodes <5mm in size. *Ann Surg Oncol* 1996;3:124-130.

160. Roig JV, Solana A, Alós R. Tratamiento quirúrgico y resultados del cáncer de colon. *Cir Esp* 2003;73:20-24.

161. Rouvière H, Delmas A. Anatomía Humana. Descriptiva, topográfica y funcional. 10ª Edición. Barcelona: Masson, S.A.;2002.

162. Royal College of Pathologists Working Group on Cancer Services. Standards and minimum datasets for reporting common cancers. Minimum for colorectal cancer histopathology reports. London. United Kingdom: The Royal College of Pathologists; 1998.

163. Ruiz-López P, Alcalde-Escribano J, Rodríguez-Cuellar E. Proyecto nacional para la gestión clínica de procesos asistenciales. Tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal. Aspectos generales. *Cir Esp* 2002;71:173-180.

164. Sadler TW. Langman's medical embryology. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

165. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M et al. Consenso SEEDO para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2007;128:184-196.

166. 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.

167. Sermier A, Gervaz P, Egger JF et al. Lymph node retrieval in abdomioperineal surgical specimen is radiation time-dependent. *W J Surg Oncol* 2006;4:29-33.

168. Schofield JB, Mounter NA, Mallet R et al. The importance of accurate pathological assessment of node involvement in colorectal cancer. *Colorectal Disease* 2006;8:460-470.

169. Schrag D, Panageas KS, Riedel E et al. Surgeon volume compared to hospital volume as a predictor of outcome following primary colon cancer resection. *J Surg Oncol* 2003; 83:68-78.

170. Schulz S, Hyslop T, Haaf J et al. A validated quantitative assay to detect occult micrometastasis by reverse transcriptase-polymerase chain reaction of guanylyl cyclase C in patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:4545-4552.

171. Schwartz SI. Principles of Surgery. 7th Ed. New York: McGraw-Hill; 1999.

172. Scott KW, Grace RH. Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after fat clearance. *Br J Surg* 1989;76:1165-1167.

173. Scott KW, Grace RH, Gibbons P. Five years follow-up study of the fat clearance technique in colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1994;37:126-128.

174. Shepherd N, Baxter K, Love S. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. *Gastroenterology* 1997;112:1096-1102.

175. Shida H, Ban K, Matsumoto M et al. Prognostic significance of location of lymph node metastases in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1992;35:1046-1050.

176. Sierra A, Regueira FM, Hernández-Lizoain JL et al. Role of the extended lymphadenectomy in gastric cancer surgery: experience in a single institution. *Ann Surg Oncol* 2003;10:219-226.
177. Sigurdson ER. Lymph node dissection: is it diagnostic or therapeutic? *J Clin Oncol* 2003;21:965-967.
178. Smith JAE, King PM, Lane RHS et al. Evidence of the effect of “specialization” on the management, surgical outcome and survival from colorectal cancer in Wessex. *Br J Surg* 2003;90:583-592.
179. Smith JJ, Tekkins PP, Thompson MR et al. Report of the ACPGBI Bowel cancer study. The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland 2004;6:50-58.
180. Spiegelhalter DJ, Abrams KR, Myles JP. Bayesian approaches to clinical trials and health care evaluation. New Jersey: John Wiley & Sons Ltd; 2004.
181. Sobin LH, Greene FL. TNM classification. Clarification of number of regional nodes for pN0. *Cancer* 2001;452.
182. Sobin LH, Wittekind C (Eds) TNM: classification of malignant tumours. International Union Against Cancer. 6<sup>th</sup> Ed. New York: Wiley-Liss; 2002.
183. Steele GD. The National Cancer Data Base report on colorectal cancer. *Cancer* 1994;74:1979-1989.
184. Suzuki O, Sekishita Y, Shiono T et al. Number of lymph node metastases is better predictor of prognosis than level of lymph node metastases in patients with node-positive colon cancer. *J Am Coll Surg* 2006;202:732-736.
185. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK et al. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003;10:65-71.

186. Takebayashi Y, Akiyama S, Yamada K et al. Angiogenesis as an unfavorable prognostic factor in human colorectal carcinoma. *Cancer* 1996;78:226-231.

187. Talbot I, Ritchie S, Leighton MH et al. The clinical significance of invasion of vein by rectal cancer. *Br J Surg* 1980;67:439-442.

188. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:157-163.

189. The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Guidelines for the management of colorectal cancer (2001). London: The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland; 2001.

190. Thorn CC, Woodcock NP, Scott N et al. What factors affect lymph node yield in surgery for rectal cancer? *Colorectal Dis* 2004;6:356-361.

191. Topor B, Acland R, Kolodko V et al. Mesorectal lymph nodes: their location and distribution within the mesorectum. *Dis Colon Rectum* 2003;46:779-785.

192. Turnbull RB, Kyle K, Watson FR et al. Cancer of the colon: the influences of the no-touch isolation technique on survival rates. *Ann Surg* 1967;166:420-427.

193. Turner J, Vollmer RT. Lymph nodes in colorectal carcinoma. The Poisson probability paradigm. *Am J Clin Pathol* 2006;125:866-872.

194. Ustun MO, Onal B, Tugyan N et al. Lymph node revealing solution: is it effective on detecting minute lymph nodes? *Adv Clin Pathol* 1999;3:135-138.

195. Vaccaro CA, Bonadeo FA, Benati ML et al. Colorectal cancer staging: reappraisal of N/NP Classification. *Dis Colon Rectum* 2004;47:66-69.

196. Viñes JJ, Ardanaz E, Arrazola A et al. Epidemiología poblacional del cáncer colorectal: revisión de la causalidad. *Anales Sis San Navarra*;26:79-97.

197. Vollmer RT. Analysis of lymph nodal metastases in malignant melanoma using the poisson probability paradigm and Bayes rule. *Am J Clin Pathol* 2005;123:707-715.
198. Wei JT, Miller E, Woosley JT et al. Quality of colon carcinoma reporting: a process of care study. *Cancer* 2004;100:1262-1267.
199. Wilking N, Rutquist LE, Cartensen J et al. Prognostic significance of axillary nodal status in primary breast cancer in relation to the number of resected nodes. *Acta Oncol* 1992;31:25-29.
200. Wilkinson EJ, Hause L. Probability in lymph node sectioning. *Cancer* 1974;33:1269-1274.
201. Wittekind C, Greene FL, Henson DE (Eds) TNM supplement: a commentary on uniform use. 3<sup>rd</sup> ed. New York; Wiley-Liss; 2003.
202. Wittekind C, Compton CC, Greene FL et al. TNM residual tumor. Classification revisited. *Cancer* 2002;94:2511-2519.
203. Wong JH, Severino R, Honnebier MB et al. Number of nodes examined on staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2896-2900.
204. Wong JH, Bowles BJ, Bueno R et al. Impact of the number of negative nodes on disease free survival in colorectal cancer patients. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1341-1348.
205. Wong JH, Steinemann S, Tom P et al. Volume of lymphatic metastases does not independently influence prognosis in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1506-1511.
206. Wood DA, Robbins GF, Zippin C et al. Staging of cancer of the colon and cancer of the rectum. *Cancer* 1979;43:961-968.

207. Wood TF, Saha S, Morton DL et al. Validation of lymphatic mapping in colorectal cancer in vivo, ex vivo and laparoscopic techniques. *Ann Surg Oncol* 2001;8:150-157.

208. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 2000.

209. Wright FC, Law CHL, Last L et al. Lymph node retrieval and assessment in stage II colorectal cancer. A population-based study. *Ann Surg Oncol* 2003;10:903-909.

210. Yada H, Sawai K, Taniguchi H et al. Analysis of vascular anatomy and lymph node metastases warrants radical segmental bowel resection for colon cancer. *World J Surg* 1997;21:109-115.

211. Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N et al. Pattern of lymph node micrometastasis and prognosis of patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:300-304.

212. Yoshimatsu K, Ishibashi K, Umehara A et al. How many lymph nodes should be examined in Dukes' B colorectal cancer? Determination on the basis of cumulative survival rate. *Hepatogastroenterology* 2005;52:1703-1706.

213. Zeng Z, Cohen AM, Haejdu S et al. Serosal cytologic study to determine free mesothelial penetration of intraperitoneal colon cancer. *Cancer* 1992;70:737-740.