

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

“VALOR PRONÓSTICO DE LA RAZÓN GANGLIONAR
METASTÁSICA EN LA PROBABILIDAD DE SOBREVIDA A 5
AÑOS EN CARCINOMA COLORRECTAL RESECABLE”

AUTOR:

BACH. JOSÉ ANTONIO BURGOS CHÁVEZ

ASESOR:

DR. EDGAR FERMÍN YAN QUIROZ

TRUJILLO - PERÚ

2019

**“VALOR PRONÓSTICO DE LA RAZÓN GANGLIONAR
METASTÁSICA EN LA PROBABILIDAD DE SOBREVIDA A 5
AÑOS EN CARCINOMA COLORRECTAL RESECABLE”**

MIEMBROS DEL JURADO

**DR. Valencia Mariñas, Hugo
PRESIDENTE**

**DR. García Cabrera, Julio
SECRETARIO**

**DR. Romero Romero, Oswaldo
VOCAL**

DEDICATORIA

A mis padres quienes han sido siempre mi mejor motivación, el elemento fundamental en mi educación y formación como profesional. Por siempre estar a mi lado, guiándome con valores y dándome su apoyo incondicional en cada momento. Por ellos he podido llegar a esta gran meta.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitir que haya llegado hasta este punto de mi vida y por haberme bendecido con una gran familia y unos padres maravillosos.

A mi madre quien es una gran mujer, con un gran corazón, mi guía, siempre dándome grandes consejos y ayuda incondicional, a quién considero la mejor mujer del mundo. Mi agradecimiento por siempre.

A mi padre un gran hombre, respetable en todo sentido, mi ejemplo a seguir, a quién admiro mucho. Es mi mayor fortaleza y orgullo.

A mis hermanos quienes han sido un gran apoyo siempre, en especial durante mi carrera profesional y son un ejemplo a seguir. Me siento muy orgulloso de tenerlos.

A mi tía Luz y Yolanda, a quienes considero como mis segundas madres porque han sabido aconsejarme y guiarme por el sendero correcto en todo momento.

Al Dr. Yan Quiroz, por su tiempo, apoyo, orientación y gran dedicación en este trabajo de investigación.

ASESOR

Dr. Yan Quiroz, Edgar Fermín

Médico Especialista en Cirugía Oncológica

Docente de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor
Orrego

PRESENTACIÓN

Señores miembros del jurado:

Cumpliendo con los requisitos estipulados en el reglamento de las normas para inscripción de proyecto de investigación e informe de tesis de la Universidad Privada Antenor Orrego, para obtener el título de Médico Cirujano, pongo a vuestra disposición el presente tema de tesis titulado: **“VALOR PRONÓSTICO DE LA RAZÓN GANGLIONAR METASTÁSICA EN LA PROBABILIDAD DE SOBREVIVENCIA A 5 AÑOS EN CARCINOMA COLORRECTAL RESECABLE”**, para que sea analizado a vuestro criterio y consideración con la finalidad de ser sometido a evaluación y se emita el dictamen respectivo para subsanar los posibles errores que se hubiera cometido.

Trujillo, 17 de abril del 2019

Bach. JOSÉ ANTONIO BURGOS CHÁVEZ

INDICE

	<i>Página</i>
HOJAS PRELIMINARES.....	02
RESUMEN.....	08
ABSTRACT.....	09
INTRODUCCIÓN.....	10
PLAN DE INVESTIGACIÓN.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
RESULTADOS.....	22
DISCUSIÓN.....	34
CONCLUSIONES.....	38
RECOMENDACIONES.....	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
ANEXOS.....	45

RESUMEN

Objetivo: Determinar el valor pronóstico de la razón ganglionar metastásica en la probabilidad de sobrevida a 5 años de pacientes con carcinoma colorrectal resecable.

Material y métodos: El presente estudio de investigación de tipo observacional, analítico y prospectivo, mediante un diseño de tipo cohorte; estudió y analizó la información de 63 pacientes con diagnóstico de carcinoma colorrectal resecable atendidos en el Hospital EsSalud de Alta Complejidad Virgen de la Puerta de Trujillo durante el periodo de julio de 2015 hasta julio de 2018.

Resultados: La edad media de la serie total fue de 64.24 ± 12.8 años (rango: 37 – 89 años). La mayor parte de la población de estudio fue de sexo femenino (54%), con una mediana de tiempo de enfermedad de 06 meses (rango: 01 – 59 meses). El 57.1% de los pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia adyuvante. La localización más frecuente de las neoplasias colorrectales fueron en colon derecho (36.5%). El número de ganglios linfáticos metastásicos oscilaron entre 0 - 16 (mediana: 0) y el número total de ganglios linfáticos resecados comprendió los rangos de 12 - 40 (media: 23.3 ± 8.2). No hubo correlación significativa entre el número de ganglios linfáticos metastásicos y el número de ganglios linfáticos extirpados ($r = -0.073$, $p = 0.057$). La curva de sobrevida global a los 12, 36 y 60 meses de la serie total fue de 91.5%, 71.4% y 71.4% respectivamente. La sobrevida a los 5 años de pacientes con cáncer colorrectal según N0, N1a, N1b, N2a y N2b fueron de 76.6%, 85.7%, 0%, 75% y 50% respectivamente ($p = 0.006$). La sobrevida a los 5 años de pacientes con cáncer colorrectal según LNR1 (0 - < 0.06), LNR 2 (0.06 - 0.12), LNR 3 (> 0.12 - 0.24) y LNR 4 (≥ 0.25) fue de 75.6%, 58.3%, 75% y 50% respectivamente ($p = 0.021$).

Conclusiones: La razón ganglionar metastásica (LNR) constituye un sistema predictor de sobrevida a 5 años mucho más completo en comparación con el estado ganglionar regional (N) del sistema de clasificación TNM del Comité Conjunto Americano del Cáncer (AJCC).

Palabras claves: Carcinoma colorrectal resecable, sobrevida, razón ganglionar metastásica.

ABSTRACT

Objective: Determine the prognostic value of the metastatic lymph node ratio in the 5 years survival probability of patients with resectable colorectal carcinoma.

Material and methods: The present observational, analytical and prospective research study, by means of a cohort type design; studied and analyzed the information of 63 patients with a diagnosis of resectable colorectal carcinoma treated at the EsSalud Hospital of High Complexity Virgen de la Puerta of Trujillo during the period from July 2015 to July 2018.

Results: The average age of the total series was 64.24 ± 12.8 years (range: 37 - 89 years). The majority of the study population was female (54%), with a median time of illness of 06 months (range: 01 - 59 months). 57.1% of patients received treatment with adjuvant chemotherapy. The most frequent location of colorectal neoplasms was in the right colon (36.5%). The number of metastatic lymph nodes ranged from 0 - 16 (median: 0) and the total number of lymph nodes resected ranged from 12 - 40 (mean: 23.3 ± 8.2). There was no significant correlation between the number of metastatic lymph nodes and the number of lymph nodes excised ($r = -0.073$, $p = 0.057$). The global survival curve at 12, 36 and 60 months of the total series was 91.5%, 71.4% and 71.4% respectively. Survival at 5 years of patients with colorectal cancer according to N0, N1a, N1b, N2a and N2b were 76.6%, 85.7%, 0%, 75% and 50% respectively ($p = 0.006$). Survival at 5 years of patients with colorectal cancer according to LNR1 (0 - <0.06), LNR 2 (0.06 - 0.12), LNR 3 ($> 0.12 - 0.24$) and LNR 4 (≥ 0.25) was 75.6%, 58.3%, 75% and 50% respectively ($p = 0.021$).

Conclusions: The metastatic lymph node ratio (LNR) is a much more complete 5-years survival predictor compared to the regional nodal status (N) of the TNM classification system of the American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Key words: Resectable colorectal carcinoma, survival, lymph node ratio.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon es el segundo cáncer más letal en los Estados Unidos y el tercero en países de Latinoamérica con una incidencia de aproximadamente 471,000 casos por año y una mortalidad de 228,000 casos por año en Europa. La conducta a seguir para su tratamiento es determinada básicamente por la estadificación TNM. Este enfoque involucra el desarrollo actual de un sistema de puntaje histológico de pronóstico y predictivo de supervivencia. El pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal depende fundamentalmente del compromiso vertical de la pared colónica y del estado o compromiso ganglionar.¹⁻³

La afectación de los ganglios linfáticos es el factor pronóstico más directamente relacionado a la supervivencia y al intervalo libre de enfermedad. Así, los pacientes con enfermedad en estadio I o II tienen una tasa de supervivencia de 5 años de más del 75% en comparación con el 30-60% en pacientes en etapa III o IV. Hasta ahora, la etapa pN en la clasificación TNM ha sido el "estándar de oro" para la estadificación de los ganglios linfáticos de los carcinomas colorrectales, pero este sistema recomienda recolectar al menos 12 ganglios linfáticos para que la estadificación sea confiable y válida. Sin embargo, se han ideado nuevos sistemas de estadificación pronóstica, como los cocientes o razón de ganglios metastásicos (LNR), método cuyo objetivo es mejorar el establecimiento de grupos de riesgo dentro de la etapa de ganglios linfáticos de este tipo de tumor y, por lo tanto, proporcionar una mejor individualización de tratamientos oncológicos³.

La razón ganglionar metastásica, definida como el registro de la proporción entre el número de ganglios linfáticos positivos y el número total de ganglios resecados obtenidos de una pieza quirúrgica, se ha introducido recientemente como una herramienta adecuada para predecir el pronóstico de supervivencia a largo plazo en pacientes con cáncer colorrectal intervenidos quirúrgicamente^{4,5}.

Estudios recientes como Globocan, manifiestan que el cáncer colorrectal es la tercera neoplasia en hombres con 746 000 casos (10 % del total) y la segunda en mujeres con 614 000 casos (9,2 % del total); el 52 % de ellos se da en los países

menos desarrollados, con una menor sobrevida y un aumento de casos en la última década. ⁶⁻¹⁷.

Establecer un factor pronóstico de supervivencia es de vital importancia y repercusión, ya que nos permite identificar que variables influyen en la sobrevida a corto y largo plazo ⁷⁻⁸.

Dentro de la resección ganglionar en las neoplasias es importante hallar el ganglio centinela, pues es el primer ganglio que invade las células cancerosas y sirve para determinar el estadiaje posoperatorio y si el cáncer ha invadido otros órganos. Ayudando a trascender a la quimioterapia adyuvante en el seguimiento a fin de mejorar la supervivencia de estos enfermos ⁹⁻¹¹.

Para la sobrevida de los pacientes como seguimiento según la literatura también se utiliza el Antígeno Carcinoembrionario (CEA) en los pacientes con cáncer colorrectal antes del preoperatorio y después del tratamiento quirúrgico para investigar la presencia de recidivas ¹⁰.

Hasta la fecha, la razón ganglionar metastásica (LNR) está bien aceptada como uno de los determinantes pronósticos más importantes para pacientes con cáncer colorrectal, según lo reconocido en la última clasificación TNM de la AJCC. Además, se ha mencionado que el conteo de ganglios metastásicos regionales obtenidos del espécimen quirúrgico puede verse afectado por múltiples factores, incluida la técnica quirúrgica, la edad del paciente, la respuesta inmunitaria y el grado y ubicación del tumor. Así mismo, se ha demostrado que la distribución de los ganglios linfáticos metastásicos (LND) afecta los resultados clínicos de estos pacientes ¹².

Cada día se presentan casos en personas más jóvenes, de ahí la importancia de realizar un diagnóstico oportuno, lo que representa un gran reto para la oncología en la actualización de manejos adecuados, con la finalidad de aumentar la sobrevida y mejoraría en lo posible, de la calidad de vida de estos pacientes ¹³.

Para que la estadificación sea correcta, se debe resear un mínimo de ganglios contemplados, pues la linfadenectomía ganglionar condiciona el pronóstico y justifica los tratamientos médicos complementarios. Los pacientes que no son operados de forma apropiada y sin respetar los márgenes negativos pierden

muchas probabilidades de curación. Se puede utilizar como guía la RMN como método de elección para la valoración de la pelvis en pacientes con cáncer colorrectal, ya que permite la predicción adecuada de márgenes de resección negativos, la determinación de metástasis a ganglios linfáticos y el compromiso de órganos adyacentes ¹⁴⁻¹⁵.

Otro método de elección para la valoración de pelvis en pacientes con cáncer colorrectal, es la colonoscopia o endoscopia digestiva baja ^{16, 18, 19, 20}.

Actualmente, la razón ganglionar metastásica (LNR, por sus siglas en inglés) se considera un nuevo parámetro importante de pronóstico en el área oncológica sobre la supervivencia y tiempo de progresión en pacientes con cáncer colorrectal ²¹.

Fortea et al, ³ analizan a 548 pacientes con cáncer de colon que se sometieron a una cirugía con intención curativa y tuvieron un informe anatomopatológico completo en un estudio multicéntrico del Departamento de Cirugía del Hospital Provincial de Castellón, España entre el 2004 al 2007. Se excluyeron los pacientes con cáncer del recto o apéndice cecal con metástasis en el momento del diagnóstico. Se realizó análisis de supervivencia multivariante mediante regresión de Cox. Se observaron curvas de supervivencia en los tres grupos divididos: (0-24%), (25-60%) y (>60%); y allí hubo diferencias significativas ($p < 0,0001$) entre todos ellos. Sin embargo, para la sobrevida libre de enfermedad, la discriminación entre los grupos pN0 y pN1 del TNM fue pobre, pero este fenómeno se corrigió adecuadamente para el LNR que podría ser suficientemente capaz de estimar el pronóstico de supervivencia a 05 años.

Deng et al, ¹² investigan retrospectivamente a 154 pacientes con cáncer de colon con metástasis única hepática operados con intento curativo en el Departamento de Cirugía Colorrectal del Centro de Cáncer de la Universidad Sun Yat-sen, República de China entre el 2005 al 2015. Los pacientes se dividieron en 2 grupos como LNR ≤ 0.33 (n = 124) y LNR > 0.33 (n = 30). La LNR alta se asoció significativamente con tasas pobres de sobrevida libre de enfermedad a 03 años en comparación con

LNR baja (47.2% vs 16.7%, $p = 0,001$) y una sobrevida global promedio (72.8% vs 45.3%, $p = 0,003$).

Parnaby et al,²² evalúan a 922 casos con adenocarcinoma de colon operados en el Departamento de Cirugía del Aberdeen Royal Infirmary del Reino Unido desde el 2006 al 2012. Dividieron a los pacientes en 5 categorías: LNR 0 (sin ganglios linfáticos involucrados), LNR 1 (razón 0.01 - 0.17), LNR 2 (razón 0.18–0.41), LNR 3 (razón 0.42–0.69) y LNR 4 (razón > 0.70). La razón de riesgo encontrada para la sobrevida global para aquellos en las categorías 1, 2, 3 y 4 fue: 1.37 (1.03 - 1.82), 2.37 (1.70 - 3.30), 2.40 (1.57 - 3.65) y 5.51 (3.16 - 9.58) respectivamente ($p < 0.001$).

Vaccaro et al,²⁶ estudian a 362 pacientes con resección quirúrgica radical para adenocarcinoma de colon en estadio III entre 1980 y 2005, evaluados en el Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. Dividieron a los pacientes en LNR1 (> 0 y < 0.06); LNR 2 (0.06 y 0.12); LNR 3 (> 0.12 y < 0.25) y LNR 4 (≥ 0.25). Las tasas de supervivencia libre de enfermedad fueron: LNR1 (75.5%), LNR2 (74.2%), LNR3 (73.2%) y LNR 4 (40.1%). Encuentran además, que cuando el LNR es ≥ 0.25 , este fue un factor pronóstico independiente en el adenocarcinoma de colon en estadio III independientemente del número de ganglios linfáticos positivos, siendo la sobrevida global para LNR < 0.25 y ≥ 0.25 de 64.9% y 38.3% respectivamente ($p < 0.001$).

JUSTIFICACIÓN

La valoración de la eficacia del tratamiento es difícil de verificar desde el punto de vista clínico y el mejor método de evaluación es, en definitiva, la duración del tiempo de vida de los pacientes. El objetivo de este estudio es, por lo tanto, establecer y validar la capacidad predictiva y pronóstica de la razón ganglionar metastásica (LNR) y compararla con la clasificación nodal pN del sistema de estadificación TNM del AJCC/UICC como factor pronóstico en la sobrevida global, para de esta forma poder los médicos especialistas mejorar la toma de decisiones al permitir agrupar a

aquellos pacientes en subgrupos, beneficiándose así de una cirugía con intención curativa y que en el futuro tengan tratamientos adyuvantes a la cirugía a fin de prolongar y mejorar la sobrevida. Por ende la necesidad de observar el verdadero impacto de la LNR en pacientes de una institución de salud de gran referencia en nuestra región Norte.

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿Cuál es el valor pronóstico de la razón ganglionar metastásica en la probabilidad de sobrevida a 5 años en carcinoma colorrectal resecable de pacientes atendidos en el Servicio de Cirugía Oncológica del Hospital EsSalud Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo julio 2015 - julio 2018?

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo General:

Identificar el valor pronóstico de la razón ganglionar metastásica en la probabilidad de sobrevida a 5 años en carcinoma colorrectal resecable de pacientes atendidos en el Servicio de Cirugía Oncológica del Hospital EsSalud Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo julio 2015 - julio 2018.

Objetivos específicos:

- 1) Determinar la sobrevida a 5 años según el estado ganglionar regional de la clasificación TNM de la 8va edición de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y el Comité Conjunto Americano del Cáncer (AJCC).
- 2) Estimar y establecer el punto de corte de la razón ganglionar metastásica (LNR) en pacientes con carcinoma colorrectal resecable.
- 3) Precisar las tasas de sobrevida de los diferentes puntos de corte de la razón ganglionar metastásica (LNR) obtenida.

HIPÓTESIS

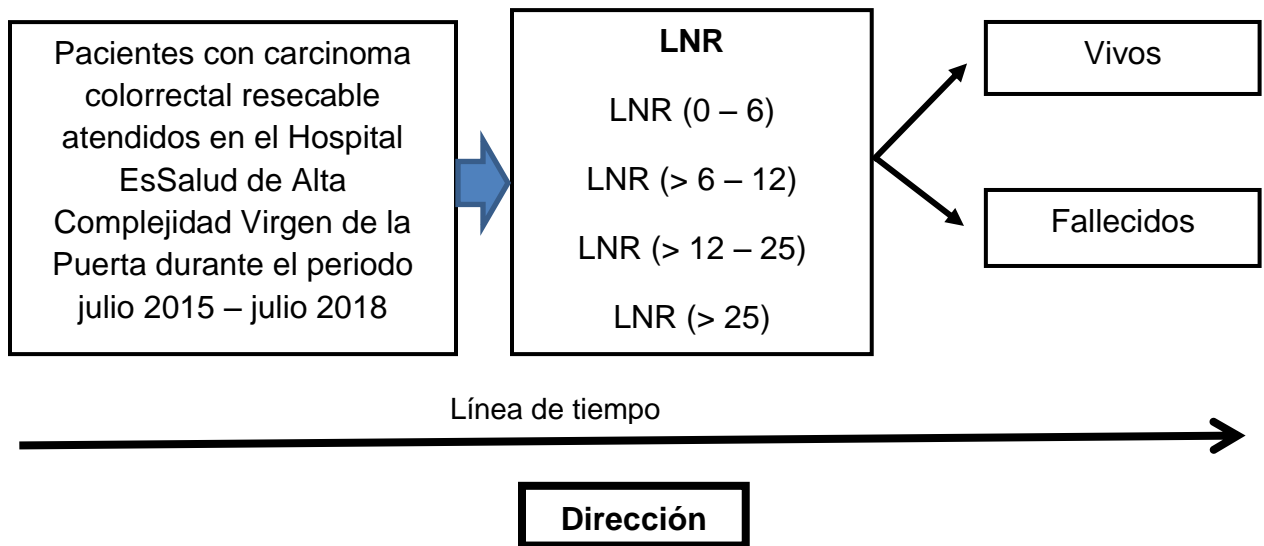
H0: La razón ganglionar metastásica no tiene valor pronóstico en la sobrevida a 5 años de pacientes con carcinoma colorrectal resecable atendidos en el Hospital EsSalud Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo julio 2015 - julio 2018.

H1: La razón ganglionar metastásica tiene valor pronóstico en la sobrevida a 5 años de pacientes con carcinoma colorrectal resecable atendidos en el Hospital EsSalud Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el periodo julio 2015 - julio 2018.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN: Estudio de tipo cohorte, prospectivo, observacional, analítico y longitudinal.

DISEÑO ESPECÍFICO:



POBLACIÓN DIANA O UNIVERSAL: Estuvo constituida por pacientes atendidos en el servicio de cirugía oncológica del Hospital EsSalud Alta Complejidad Virgen de la Puerta de Trujillo.

POBLACIÓN DE ESTUDIO: Estuvo constituida por pacientes con diagnóstico de carcinoma colorrectal resecable atendidos en el Hospital EsSalud Alta Complejidad Virgen de la Puerta de Trujillo durante el periodo de julio de 2015 hasta julio de 2018.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos, con una edad mayor o igual a 18 años, con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma de colon y de recto superior resecable.

Criterios de exclusión

- Pacientes con cáncer localizado a nivel del recto medio e inferior.
- Pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente e inicialmente en otra institución diferente al Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta EsSalud de Trujillo.
- Pacientes que no tuvieron un informe anatomopatológico completo.

MUESTRA. Se evaluaron las historias clínicas de 72 pacientes consecutivos atendidos durante todo el periodo de estudio y que cumplieron con los criterios de selección (censo muestra).

MUESTREO. Muestreo no probabilístico.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES:

Los cánceres de colon se clasificaron de acuerdo al Comité Conjunto Americano del Cáncer (AJCC) ², con confirmación histológica de carcinoma. Para evaluar las categorías: Tumor primario (T): examen físico, imágenes, endoscopia, biopsia y/o exploración quirúrgicas; Ganglios linfáticos regionales (N): examen, imágenes y/o exploración quirúrgica; y Metástasis a distancia (M): examen físico, imágenes y/o exploración quirúrgica.

Razón Ganglionar Metastásica: Para calcular la razón de metástasis ganglionar (LNR), se consideró la siguiente fórmula:

$$\text{LNR} = \frac{\text{Número de ganglios linfáticos metastásicos}}{\text{Número de ganglios resecados}}$$

Sobrevida a 5 años: Es la probabilidad, expresada en porcentaje, de que un paciente permanezca vivo luego de 5 años de ser expuesto a un evento. Se utilizó un método de cálculo estadístico de Kaplan Meier usado para obtener probabilidad de supervivencia observada, empleando información dada por individuos que fueron seguidos por un tiempo fijado por el investigador (ver plan de análisis estadístico).

• **Índice:** Censurado / Fallecido.

PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS:

1. Para poder desarrollar el proyecto de investigación hubo la necesidad de acudir al Hospital EsSalud de Alta Complejidad Virgen de la Puerta de Trujillo en donde se llevó a cabo el estudio, adjuntando una copia del Proyecto de Tesis y se solicitó permiso a la autoridad directiva correspondiente, mediante el empleo de una hoja de solicitud de permiso (**Anexo 1**).
2. Se revisaron los números de historias clínicas a través del sistema de informática de EsSalud para dicho hospital.
3. Luego se acudió al servicio de archivo de historias clínicas y de registros médicos para constatar si los pacientes luego de la operación ya dados de alta aún seguían vivos o habían fallecido.

4. Posteriormente se comprobaron a través del análisis de cada historia clínica los criterios de inclusión y de exclusión.
5. Se registró las variables en una hoja de recolección que incluyó información de apellidos y nombres del paciente, síntomas y signos, exámenes de laboratorio (incluyendo hematológicos y bioquímicos) e imagen, estadio clínico, tipo de cirugía realizada, día de la intervención quirúrgica, hallazgos operatorios, marcadores tumorales, seguimiento y estatus (**Anexo 2**).

PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS:

Análisis estadístico:

Posteriormente a la recolección de los datos, se creó y ordenó una base de datos en Microsoft Excel v.2013. Para llevar a cabo el procesamiento y análisis de los datos utilizamos como paquete estadístico el SPSS v.25.0. (Statistical Package for the Social Sciences 25). El equipo de informática usado consistió de una computadora portátil y de escritorio, ambas con base operativa de Windows v.10.

Estadística descriptiva:

Se clasificó de acuerdo al tipo de variables utilizadas en el estudio. En el caso de las variables cualitativas se calcularon los porcentajes mediante tablas de frecuencias y diagramas de barra. Para el caso de las variables cuantitativas, se calcularon las medidas de tendencia central y de dispersión: los datos numéricos fueron expresados en medias \pm desviación estándar. Los resultados fueron presentados a través de tablas, gráficos y figuras. En los gráficos se insertó la información en barras horizontales, permitiendo observar la distribución de cada categoría en ejes cartesianos que se distribuyeron en el eje "X" y en el eje

“Y” se colocó la escala de valores para facilitar la comprensión de los resultados.

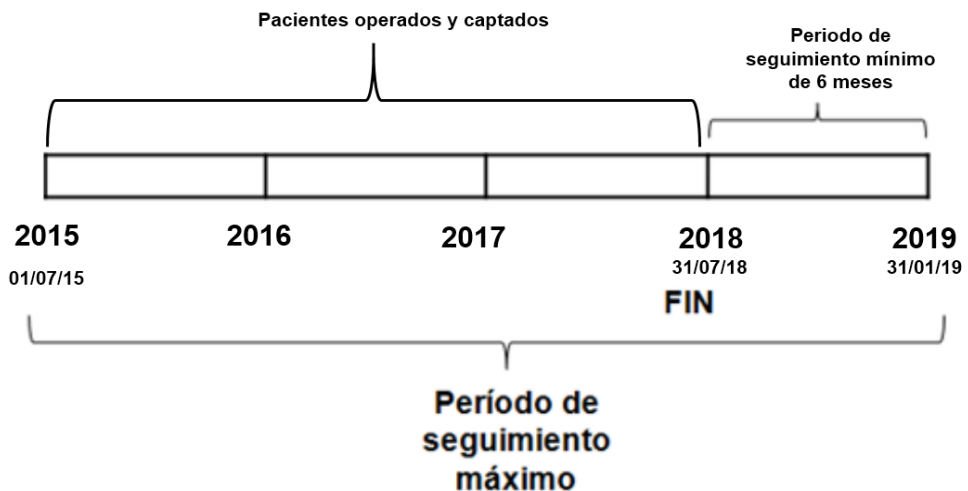
Estadística analítica:

Para determinar la relación entre los ganglios linfáticos metastásicos y la totalidad de los ganglios resecados se utilizó el análisis de correlación de Pearson. No se aplicó la prueba de Chi cuadrado para la comparación de las variables dependiente e independiente debido al tamaño de muestra.

Estadígrafo de estudio:

Para predecir el porcentaje de sobrevida (variable dependiente) a partir de la razón ganglionar metastásica (variable independiente) se empleó el método de Kaplan Meier. Para la comparación de curvas de sobrevida se empleó la prueba de Log Rank. El presente estudio evaluó a 72 pacientes sometidos a cirugía colorrectal entre el 1º de julio del 2015 hasta el 31 de julio del 2018 y para efectos del cálculo de la sobrevida global de Kaplan Meier, se fijó un período de seguimiento mínimo de 06 meses (31 de enero del 2019).

Se aceptó la hipótesis alterna debido a que el valor de p obtenido fue menor de 0.05 ($p < 0.05$).



ASPECTOS ÉTICOS:

- Se guardó absoluta reserva de los datos de los pacientes y únicamente se empleó para propósitos académicos de acuerdo con el principio de confidencialidad y resguardo de la intimidad, tal y como lo dicta el artículo N° 03 de la Declaración de Helsinki.
- El estudio estuvo sujeto a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales, según lo estipulado en la Declaración de Helsinki y en la sección B del informe Belmont.
- Este estudio tiene como único interés brindar apoyo científico a la investigación médica y promover nuevos conocimientos como parte de los principios básicos según el artículo N° 08 de la Declaración de Helsinki.
- Se tomó en cuenta la Ley General de Salud, del Título IV - artículos 15, 117 y 120, que explican el acceso hacia información requerida para la elaboración de este estudio. En la cual los datos fueron proporcionados de manera adecuada y oportuna.
- Se contó además, con la aprobación del Comité Permanente de Investigación y Bioética de la Universidad Privada Antenor Orrego, con resolución N° 161-2019-UPAO.
- Para la extracción de los datos necesarios en el mencionado estudio de investigación en relación con las historias clínicas, no se modificó el contenido de éstas para obtener algún beneficio indebido según lo estipulado en el artículo N° 93 del Título III - capítulo 01 del Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú.

IV. RESULTADOS

Población basal de estudio y características clínicas de pacientes con cáncer colorrectal resecable. El presente trabajo de investigación estuvo constituido por 72 pacientes con diagnóstico de carcinoma colorrectal resecable que fueron atendidos durante el período de julio del 2015 hasta julio del 2018. Fueron excluidos 09 pacientes en quienes no se resecaron la cantidad de ganglios linfáticos metastásicos mínima que era de 12. Al final, la población de estudio a evaluar fue de 63 casos que cumplieron con los criterios de inclusión estipulados. La edad media de la serie total fue de 64.24 ± 12.8 años (rango: 37 – 89 años). La mayor parte de la población de estudio fue de sexo femenino (54%), con una mediana de tiempo de enfermedad de 06 meses (rango: 01 – 59 meses). La mediana de hemoglobina sérica preoperatoria fue de 11.5 g/dl (rango: 4.9 – 10.3 g/dl), predominando la hemoglobina ≥ 10 g/dl (55.6%). El valor de la mediana del antígeno carcinoembrionario (CEA) preoperatorio fue 2.5 ng/ml. (rango: 0.8 – 1493). El 57.1% de los pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia adyuvante (**Tabla 1**).

Localización anatómica de las neoplasias colorrectales (ciego – recto superior). La localización más frecuente de las neoplasias fueron en el colon derecho (36.5%), seguido de sigmoides (23.8%), de la región rectosigmoidea (7.9%) y recto superior (7.9%). Las áreas menos frecuentes fueron en colon transversal distal y a nivel del ángulo esplénico con (1.6%) respectivamente (**Fig. 1**).

Características anatomopatológicas de pacientes con cáncer colorrectal resecable. El 63.5% (n = 40) de los casos presentaron compromiso hasta la capa subserosa (T3), seguido del compromiso de la capa muscular propia (n = 12.7%) y en menor proporción de la capa serosa expuesta e infiltrante (n = 12). El 71.4% de nuestros pacientes no presentaron compromiso del estado ganglionar. La metástasis a distancia se observó en el 88.9% (n = 56) de los pacientes. El estadio clínico más frecuente fue el II (50.8%), seguido del estadio III y el tipo histológico de

carcinoma de colon y recto que predominó fue el adenocarcinoma (98.4%). Teniendo solo un caso de carcinoma de células en anillo de sello (1.6%) (**Tabla 2**).

Características quirúrgicas de pacientes con cáncer colorrectal resecable. La cirugía más comúnmente realizada fue la hemicolectomía derecha (52.4%), seguida de resección anterior de recto sigmoides (17.5%) y la resección anterior de recto (14.3%). El tiempo operatorio promedio fue 161.6 ± 51.4 minutos (rango: 90 – 350 min). La morbilidad operatoria se observó en 14.3% de los pacientes y solo hubo una mortalidad postoperatoria (1.6%) (**Tabla 3**).

Correlación bivariada entre el número de ganglios resecados y el número de ganglios metastásicos. El número de ganglios linfáticos metastásicos oscilaron entre 0 - 16 (mediana: 0) y el número total de ganglios linfáticos resecados comprendió los rangos de 12 - 40 (media: 23.3 ± 8.2). No hubo correlación significativa entre el número de ganglios linfáticos metastásicos y el número de ganglios linfáticos extirpados ($r = -0.073$, $p = 0.057$). (**Fig. 2**).

Principales características clínicas y anatomopatológicas de pacientes con cáncer colorrectal resecable según LNR. Los pacientes fueron agrupados de acuerdo a LNR en LNR1 < 6 ($n = 49$), LNR2 $6 - 12$ ($n = 8$), LNR3 $> 12 - 24$ ($n = 4$) y LNR4 ≥ 25 ($n = 2$). El sexo femenino predominó en LNR1 (53.1%) y LNR 3 (75%). La localización tumoral más frecuente fue el lado izquierdo del colon en LNR1 (51%) y LNR4 (100.0%). El promedio de ganglios resecados en LNR1, LNR2, LNR3 y LNR4 fue 24.1 ± 8.5 , 18.5 ± 4.8 , 24.3 ± 9.0 y 19 (mediana) ganglios respectivamente. El promedio de ganglios metastásicos obtenidos fue 0.08 ± 0.277 , 1.5 ± 0.54 , 4.3 ± 1.7 y 12.0 ± 5.6 respectivamente. La profundidad de invasión en todas las series y grupos fue pT3 – pT4 (**Tabla 4**).

Curva de sobrevida global a 5 años. La curva de sobrevida global a los 12, 36 y 60 meses de la serie total fue de 91.5%, 71.4% y 71.4% respectivamente **(Fig. 3)**.

Curva de sobrevida de acuerdo al estado ganglionar regional (N) de la 8va edición del AJCC. La sobrevida a los 5 años de pacientes con cáncer colorrectal según N0, N1a, N1b, N2a y N2b fueron de 76.6%, 85.7%, 0%, 75% y 50% respectivamente ($p = 0.006$) **(Fig. 4)**.

Curva de sobrevida según la razón ganglionar metastásica (LNR) en la sobrevida a 5 años de pacientes con cáncer colorrectal resecable. La sobrevida a los 5 años de pacientes con cáncer colorrectal según LNR1 ($0 < 0.06$), LNR 2 ($0.06 - 0.12$), LNR 3 ($> 0.12 - 0.24$) y LNR 4 (≥ 0.25) fue de 75.6%, 58.3%, 75% y 50% respectivamente ($p = 0.021$) **(Fig. 5)**.

Tabla 1. Características clínicas de pacientes con cáncer colorrectal resecable

Característica clínica	n = 63	(%)
Edad, años($\bar{X} \pm DE$)	64.24 \pm 12.8 años (rango: 37 – 89 años)	
Sexo		
Masculino	29	(46.0)
Femenino	34	(54.0)
Tiempo de enfermedad, meses (mediana)	6 meses (rango: 1.0 – 59 meses)	
Hemoglobina sérica, g/dl (mediana)		
< 10	28	(44.4)
\geq 10	35	(55.6)
CEA (ng/ml) (mediana)	2.5 (rango: 0.8 – 1493)	
Quimioterapia		
No recibió	36	(42.9)
Recibió	27	(57.1)

Figura 1. Localización anatómica de las neoplasias colorrectales (ciego – recto superior)

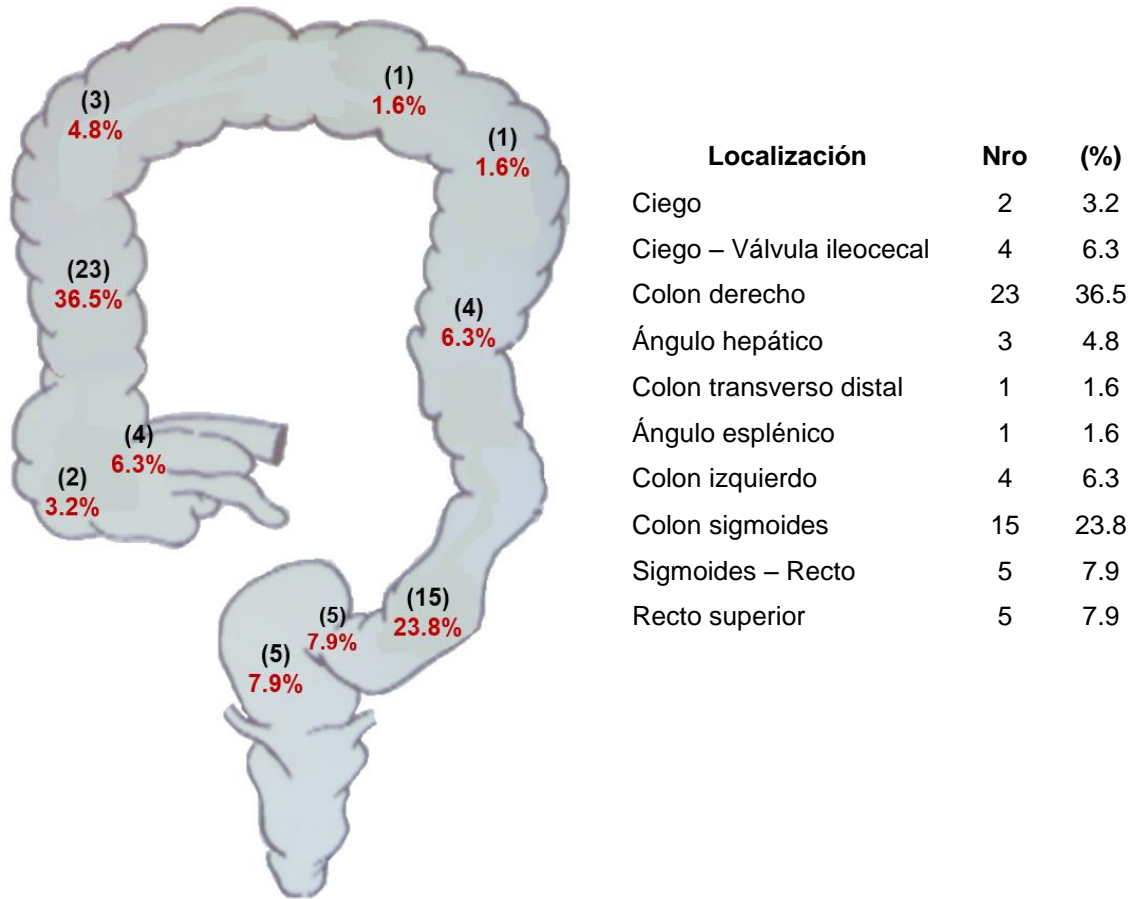


Tabla 2. Características anatomopatológicas de pacientes con cáncer colorrectal resecable

Característica clínica	n = 63	(%)
Tumor primario (T)		
Tis	1	1.6
T1	2	3.2
T2	8	12.7
T3	40	63.5
T4a	6	9.5
T4b	6	9.5
Estado ganglionar regional (N)		
N0 (0 ganglios)	45	71.4
N1a (1 – 2 ganglios)	8	12.7
N1b (3 – 6 ganglios)	4	6.3
N2a (7 – 15 ganglios)	4	6.3
N2b (> 15 ganglios)	2	3.2
Metástasis a distancia		
M0	7	11.1
M1	56	88.9
Estadio Clínico TNM		
0	1	1.6
I	8	12.7
II	32	50.8
III	15	23.8
IV	7	11.1
Tipo histológico		
Adenocarcinoma	62	98.4
Carcinoma de células en anillo de sello	1	1.6

Tabla 3. Características quirúrgicas de pacientes con cáncer colorrectal resecable

Características quirúrgicas	N = 69	(%)
Tipo de Cirugía		
Hemicolectomía derecha	33	52.4
Hemicolectomía izquierda	5	7.9
Sigmoidectomía	5	7.9
Resección anterior de recto	9	14.3
Resección anterior de recto sigmoides	11	17.5
Tiempo operatorio, minutos (X ± DE)	161.6 ± 51.4 (rango: 90 – 350)	
Morbilidad postoperatoria		
Presente	9	14.3
Ausente	54	85.7
Mortalidad postoperatoria		
Presente	1	(1.6)
Ausente	62	(98.4)

Figura 2. Correlación Bivariada entre el número de ganglios resecaados y el número de ganglios linfáticos metastásicos ($p = 0.057$)

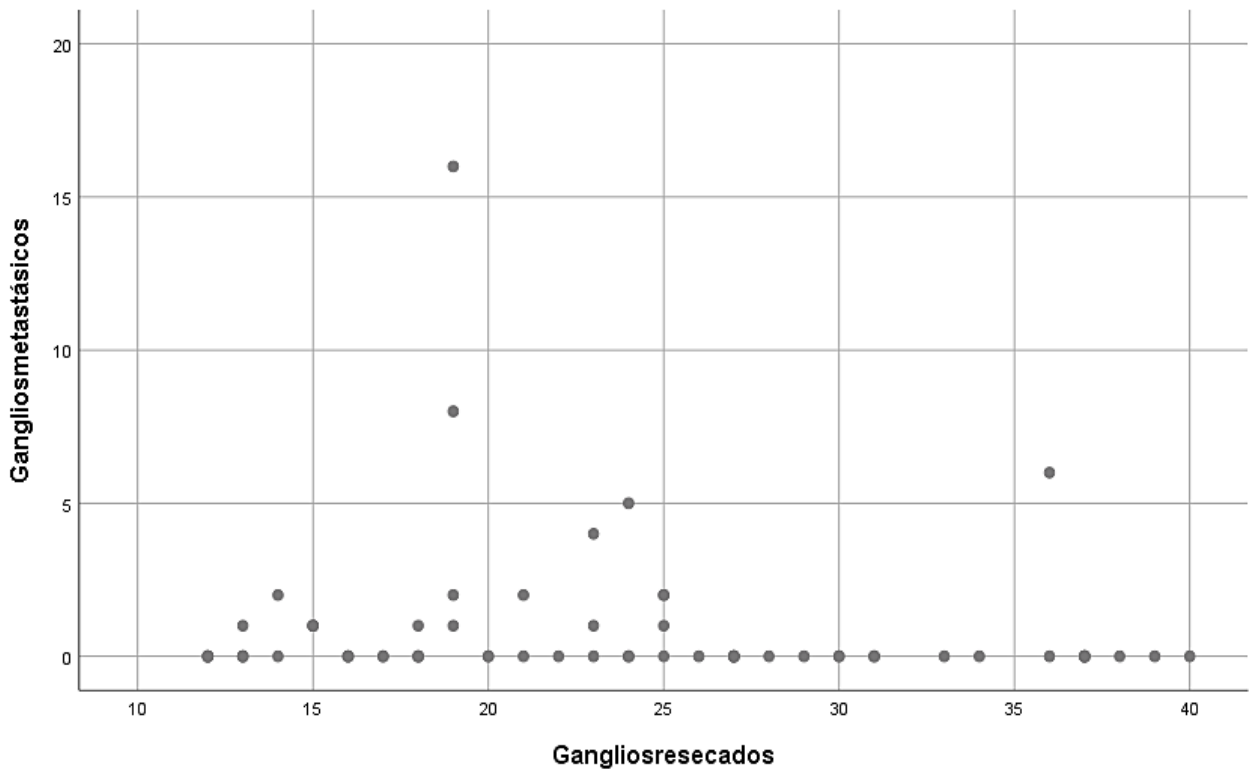
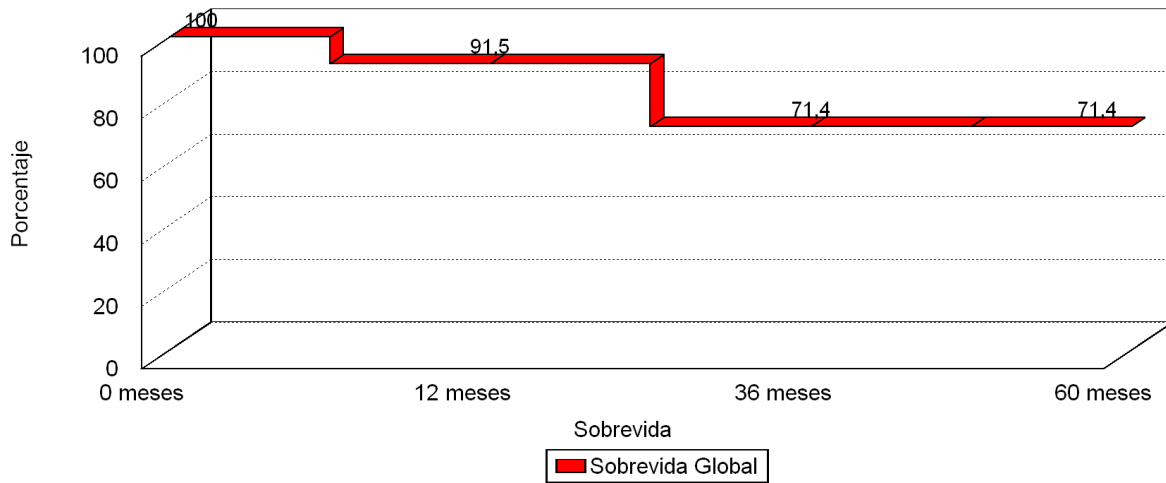


Tabla 4. Principales características clínicas y anatomopatológicas de pacientes con cáncer colorrectal resecable según LNR

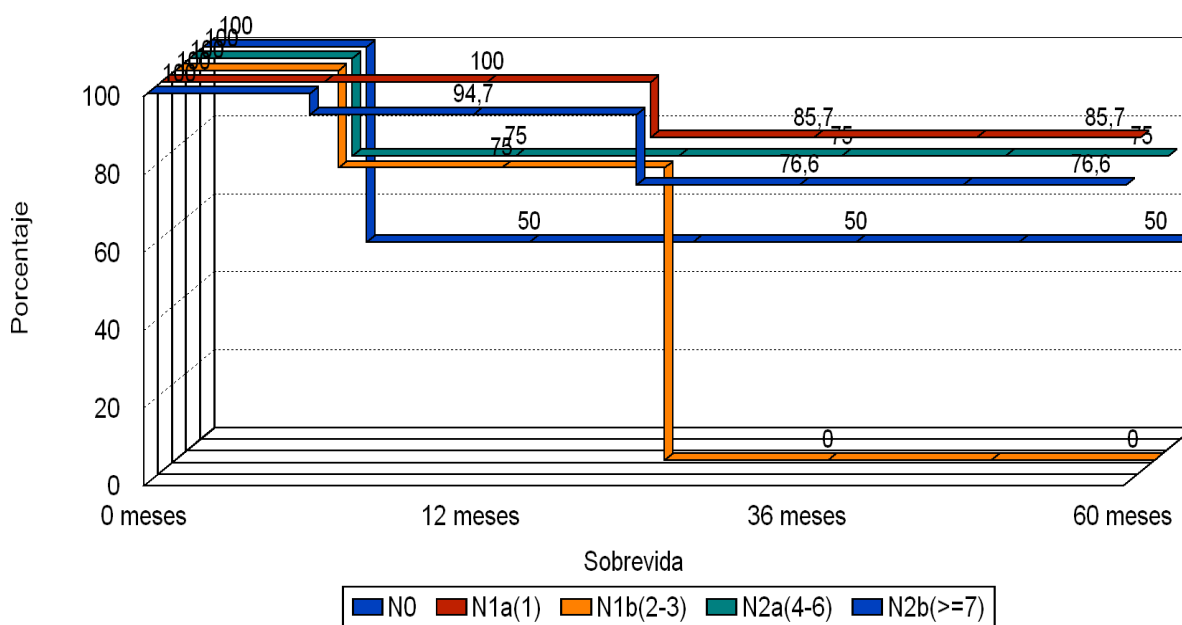
	LNR1 (LNR < 6)	LNR2 (LNR 6 - 12)	LNR3 (LNR > 12 – 24)	LNR4 (LNR ≥ 25)
Nro pacientes	49	8	4	2
Edad, media (años ± DE)	63.6 ± 12.9	70.5 ± 9.7	55.0 ± 14.2	64.2 ± 12.9
Sexo				
Masculino	23 (46.9)	4 (50.0)	1 (25.0)	1 (50.0)
Femenino	26 (53.1)	4 (50.0)	3 (75.0)	1 (50.0)
Localización				
Derecha	24 (49.0)	6 (75.0)	2 (50.0)	0 (0.0)
Izquierda/Recto superior	25 (51.0)	2 (25.0)	2 (50.0)	2 (100.0)
Nro ganglios resecados	24.1 ± 8.5	18.5 ± 4.8	24.3 ± 9.0	19
Nro ganglios metastásicos	0.08 ± 0.277	1.5 ± 0.54	4.3 ± 1.7	12.0 ± 5.6
Profundidad de invasión				
pT1 – pT2	9 (18.4)	1 (12.5)	0 (0.0)	11 (17.5)
pT3 – pT4	40 (81.6)	7 (87.5)	4 (100.0)	52 (82.5)

Figura 3. Curva de sobrevida global a 5 años



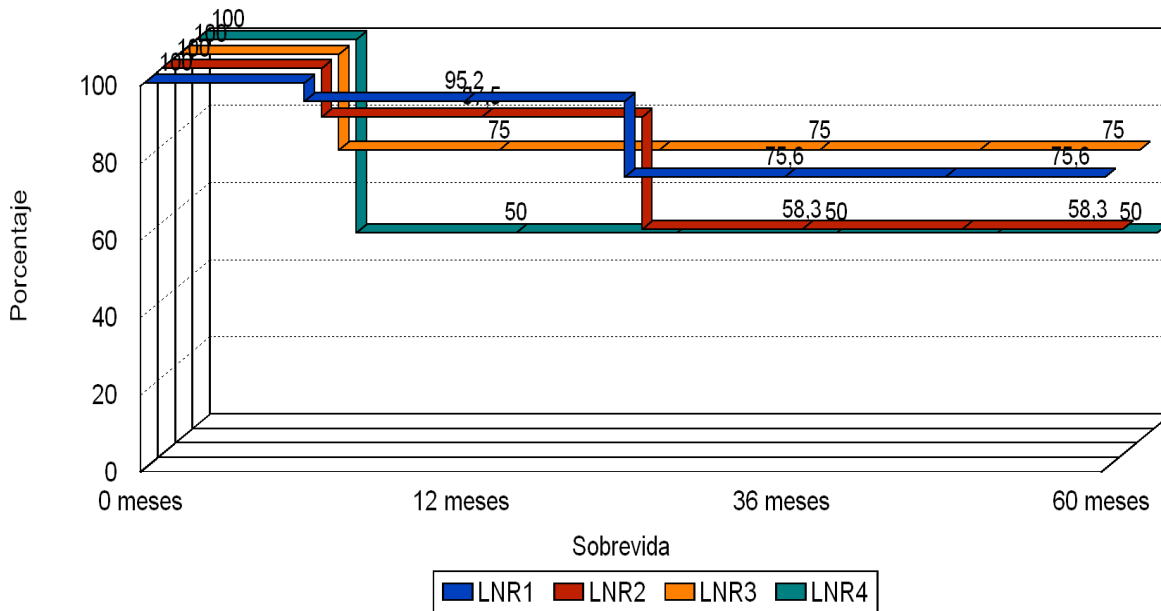
TIEMPO DE SOBREVIDA			
	12 MESES	36 MESES	60 MESES
GLOBAL	91,5%	71,4%	71,4%

Figura 4. Curva de sobrevida de acuerdo al estado ganglionar regional (N) de la 8va edición del AJCC ($p = 0.006$)



TIEMPO DE SOBREVIDA				
	Nº Pacientes	12 MESES	36 MESES	60 MESES
N0	45	94,7%	76,6%	76,6%
N1a (1)	8	100%	85,7%	85,7%
N1b (2 – 3)	4	75%	0%	0%
N2a (4 – 6)	4	75%	75%	75%
N2b (≥ 7)	2	50%	50%	50%

Figura 5. Curva de sobrevida según la razón ganglionar metastásica (LNR) en la sobrevida a 5 años de pacientes con cáncer colorrectal resecable ($p = 0.021$)



Razón ganglionar metastásica (LNR)	NºPacientes	12 meses	36 meses	60 meses
LNR 1 (0 - < 0.06)	49	95,2%	75,6%	75,6%
LNR 2 (0.06 – 0.12)	8	87,5%	58,3%	58,3%
LNR 3 (> 0.12 – 0.24)	4	75%	75%	75%
LNR 4 (≥ 0.25)	2	50%	50%	50%

V. DISCUSIÓN

El estadiaje es un componente crítico de la atención de los pacientes con cáncer. Esta categorización y clasificación precisa de los pacientes permite predecir la extensión de la enfermedad, su recurrencia y la supervivencia, eventos que impactan significativamente en las decisiones médicas dada su enorme importancia en términos pronósticos y terapéuticos. El propósito del presente trabajo es, que si al establecer una relación entre los ganglios linfáticos positivos con los ganglios extirpados totales, se podría mejorar, de manera más exacta, la predicción de la sobrevida a 5 años, evitando los sesgos que se puedan generar con la actual clasificación TNM del AJCC/UICC ².

La LNR como factor pronóstico de sobrevida para el cáncer de colorrectal fue primero reportada por Berger et al. ³³ en diciembre de 2005. En su estudio, la LNR se asoció con razones de riesgo más alto que los asociados con el número de ganglios resecaados y positivos, tomando en consideración asimismo la penetración tumoral, tamaño del tumor, grado de diferenciación, edad de paciente y género. El análisis realizado en cuartiles (< 0.05 , $0.05 - 0.19$, $0.2 - 0.39$, y $0.4 - 1.0$) reveló tasas de supervivencia decrecientes al aumentar la LNR. Mientras que las etapas pN1 y pN2 tenían un tiempo de sobrevida de cinco años con tasas de 54% y 29%, respectivamente, casos con LNR menor o superior a 0.4 tuvo tasas de supervivencia de 56% y 25%, respectivamente.

El valor de LNR parece ser ampliamente probado, nuestro análisis primario se basó para la determinación de los valores o puntos de corte de la LNR del trabajo de investigación según Vaccaro et al ²⁶; primero, porque no hay un consenso a nivel mundial para tal determinación del punto de corte, además sus puntos de corte tuvieron valores significativos ($p < 0,05$); y segundo porque fue realizado en el Hospital Italiano de Buenos Aires, ciudad latinoamericana con realidades muy similar a la nuestra. En el presente trabajo al estratificar a los pacientes con LNR1 ($0 - < 0.06$); LNR 2 ($0.06 - 0.12$); LNR 3 ($> 0.12 - 0.24$) y LNR 4 (≥ 0.25), se obtuvieron

probabilidad de tasas de supervivencia a los 5 años de 75.6%, 58.3%, 75% y 50% respectivamente ($p < 0,006$). A pesar de ello, los hallazgos del estudio Argentino y de nuestros resultados difieren de otras series ^{22,12}. Varios factores pueden explicar esta discrepancia (tipo de técnica quirúrgica, estudio patológico, análisis metodológico) y por lo que se requeriría de investigaciones adicionales.

Al comparar las curvas de supervivencia según el estado ganglionar regional (N) del AJCC, también encontramos diferencias estadísticamente significativas, pero estas son muy similares a las observadas al LNR. Cabe preguntarse entonces si ¿No es mejor quedarse con esta clasificación del AJCC en lugar de implementar la LNR? Uno de los principales argumentos que defienden la adaptación de la Razón Ganglionar Metastásica, por sus siglas en inglés LNR, es que no sólo mejora la estadificación del paciente sino también porque demarca un valor biológico propio de acuerdo a la reacción inmunológica de cada paciente como lo describe Yamashita et al. ³² en su estudio de investigación, en donde mencionan que la LNR se correlaciona con la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico con sus siglas en inglés (EGFR), siendo esta una molécula que afecta la reacción inmunológica para el desarrollo del cáncer en el paciente. Sin embargo, el estudio de Yamashita hace hincapié en el carcinoma gástrico, pero no abarca el colorrectal, por lo que la investigación sigue siendo abierta para estas lesiones colorrectales.

Además, otro punto a favor del LNR, es que en el cáncer colorrectal, el número total de ganglios analizados es un factor pronóstico totalmente demostrado. De hecho, este es el principal inconveniente de la clasificación TNM porque sólo se considera el número de ganglios linfáticos afectados e ignora la influencia asociada con el número total de los ganglios linfáticos resecados y analizados. Por lo tanto, con el nuevo sistema LNR, se adoptan nuevos sistemas de estadificación para intentar proporcionar una vista más detallada del estado de los ganglios linfáticos en pacientes oncológicos mediante el análisis tanto del número total de ganglios linfáticos analizados y el número total de ganglios afectados (metastásicos), como que evalúa si el número de ganglios resecados fue el adecuado ³.

Sin embargo, las principales limitaciones del trabajo de investigación es que al ser un estudio retrospectivo no se cuenta con información completa de los datos sobre todo a nivel de intervención quirúrgica. Si bien solo se ha seleccionado a los pacientes, que por lo menos se han resecado 12 ganglios para un adecuado estadiaje, es necesario aclarar que en la gran parte de los casos no se ha detallado el tipo de linfadenectomía realizada (D1, D2 o D3). Actualmente tanto la serie de Hohenberger et al ³⁰ y la Escuela Japonesa ³¹ proponen una linfadenectomía D3, es decir extirpar los ganglios desde el origen de los vasos mesentéricos superiores (ganglios apicales o principales). A diferencia de hacerlo solo a nivel de los ganglios intermedios. Los defensores de esta técnica quirúrgica radical plantean la hipótesis de que la resección o extirpación de estos ganglios apicales o principales es similar a la metastasectomía hepática u otra distante en términos de beneficio oncológico. Al no disponer de esos datos es probable que esto haya influenciado en el resultado de sobrevida a largo plazo por lo que es menester para futuros trabajos de investigación detallar el tipo de linfadenectomía que se realizó y detallar si hubo o no compromiso de los ganglios linfáticos apicales y no solo basarnos en el conteo ganglionar mínimo de 12 ganglios.

Factores que podrían alterar los resultados observados en nuestro estudio de investigación serían la distribución de los grupos o número de pacientes en cada grupo, la intervención de otras variables anatomopatológicas de las piezas resecadas y del tratamiento de acuerdo a los puntos de corte de la LNR que hemos adoptado del estudio de Vaccaro et al. Con respecto a la distribución, la mayor parte de nuestros pacientes tuvieron un estado ganglionar N0 (n = 49; 77.8%), de los cuales 41 (65.1%) correspondían o abarcan estadios 0 – II, 2 (3.2%) se correspondían con estadio III, por desarrollar compromiso de la serosa y los otros 2 (3.2%), a pesar de presentar ausencia de compromiso ganglionar regional, presentaron metástasis a distancia. Esto podría llevarnos a deducir que dichos pacientes podrían presentar un peor pronóstico y se alteraría el resultado obtenido en la sobrevida. El incluir a pacientes en estadio clínico IV (n = 7; 11.1%) fue para evaluar el efecto global de la razón ganglionar metastásica de manera univariada.

Además, al momento de finalizar el seguimiento de estos pacientes con estadio clínico IV, el 57.1% (n = 04) se encontraban censurados ya que 03 de ellos recibieron quimioterapia adyuvante, que se constituye en otro factor que influye, y en ocasiones podría “mejorar” también en su pronóstico; además las lesiones metastásicas correspondían a lesiones hepáticas no extensas por lo que muchas veces se indica reseca adecuadamente el tumor primario y continuar con tratamiento adyuvante, como lo es la quimioterapia.

En conclusión, la LNR fue un factor pronóstico para la sobrevida en pacientes con cáncer colorrectal. Su implementación modifica el resultado predicho por la categoría N del sistema TNM actual de la AJCC y debe ser considerado en el futuro para estudios mayores dentro del sistema de estadiaje de estos pacientes en ensayos que analicen subgrupos de pacientes de acuerdo a los estadios y verificar el tipo de linfadenectomía efectuada para considerar su real impacto en este grupo de pacientes oncológicos que cada día aumenta más su porcentaje de incidencia no sólo a nivel regional sino también a nivel nacional.

VI. CONCLUSIONES

1. La sobrevida a los 5 años de pacientes con cáncer colorrectal según el estado ganglionar regional de la clasificación TNM de la 8va edición de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y el Comité Conjunto Americano del Cáncer (AJCC) que considera N0, N1a, N1b, N2a y N2b fueron de 76.6%, 85.7%, 0%, 75% y 50% respectivamente ($p = 0.006$).
2. Los pacientes evaluados fueron agrupados de acuerdo al punto de corte para la determinación de la LNR en: LNR1 < 6 ($n = 49$), LNR2 $6 - 12$ ($n = 8$), LNR3 $> 12 - 24$ ($n = 4$) y LNR4 ($n = 2$), obtenido a partir de la significancia estadística ($p = 0.021$).
3. La sobrevida a los 5 años de pacientes con cáncer colorrectal según LNR1 ($0 - < 0.06$), LNR 2 ($0,06 - 0,12$), LNR 3 ($> 0,12 - 0,25$) y LNR 4 ($> 0,25$) fue de 75.6%, 58.3%, 75% y 50% respectivamente ($p = 0.021$).
4. La razón ganglionar metastásica constituye un sistema predictor de sobrevida a 5 años mucho más completo en comparación con el estado ganglionar regional (N) del sistema actual de clasificación del Comité Conjunto Americano del Cáncer (AJCC).

VII. RECOMENDACIONES

Se sugiere realizar más estudios de investigación, de preferencia multicéntricos, ya que como se ha evidenciado en los resultados de este trabajo si hay una significancia estadística para la evaluación de porcentajes de sobrevida a 5 años. Los cuales se podrían optimizar dentro de un marco de tiempo más prolongado, con lo cual aumentará también la cantidad de pacientes. Así, mayor será la probabilidad de obtener hallazgos más significativos y, por lo tanto, mayor será el poder estadístico.

Además se puede complementar con una serie prospectiva, el efecto de esta razón ganglionar en pacientes en quienes se realiza linfadenectomía D3 y compararla históricamente debido a que ésta técnica es asociada con una morbilidad aceptable y proporciona excelentes resultados oncológicos para el cáncer de colon en estadio II y III. Se necesita un seguimiento más largo para saber si puede ser un factor asociado con tasas mayores de sobrevida.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cervantes N.J. Valor del cociente ganglionar como factor pronóstico en el cáncer de recto. Comparación con otros parámetros habituales de supervivencia, Universidad Complutense de Madrid, España. 2018.
2. Jessup JM, Golberg RM, Asare EA, Benson AB, Brierley JD, Chang GJ, et al. En: Sano T, Gaspar LE, Erasmus JJ, Tang LH, et al. Colon and rectum. En: MBA, editor. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Chicago: Springer; 2017.p. 251-274.
3. Fortea C, Martinez D, Escrig J. The lymph node status as a prognostic factor in colon cancer: Comparative population study of classifications using the logarithm of the ratio between metastatic and nonmetastatic nodes (LODDS) versus the pN-TNM classification and ganglion ratio systems. BMC Cancer. 2018 (18): 1208.
4. Scarinci A, Di Cesare T, Cavaniglia D, Neri T, Colletti M, Cosenza G, et al. The impact of log odds of positive lymph nodes (LODDS) in colon and rectal cancer patient stratification: a single-center analysis of 323 patients. Updates in Surgery. 2018; 70(1): 23-31.
5. Campo SM, Camargo J, Calle JA, Gómez LR, Sánchez LA, García LI. Supervivencia de cáncer colorrectal en un centro oncológico de Colombia. Estudio de cohorte histórica. Revista de gastroenterología de México. 2018; (484): 1-11.
6. Villegas CR, Chacón JA, Villegas M, Villegas P. Cáncer de colon ¿una sola entidad? Consideraciones sobre lateralidad en una institución oncológica colombiana 2001-2016. Rev CES Medicina. 2018; 32(3): 191 - 202.

7. Fernández A. Estudio comparativo de los cánceres de colon derecho e izquierdo: morfología, marcadores pronósticos, y estadiaje. Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, España. 2018.
8. García M. Cáncer colorrectal estadio IV por metástasis hepáticas sincrónicas irresecables. Estudio de morbi-mortalidad y supervivencia tras resección del tumor primario. Universidad Complutense de Madrid, España. 2017.
9. Vargas JE. Prevalencia de exéresis ganglionar en el diagnóstico de cáncer primario desconocido. Universidad de Guayaquil, Ecuador. 2018.
10. Armele CA, et al. Asociación entre niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA) y variables pronósticas del adenocarcinoma de colon. Rev Cir Parag. 2017; 42 (1).
11. Rodríguez Z. Observaciones críticas en torno al ganglio centinela en el cáncer colorrectal. Revista Habanera de Ciencias Médicas, Cuba. 2018; 17 (1): 117-128.
12. Deng Y, Peng J, Zhao Y, Sui Q, Zhao Q, Lu Z. Lymph node ratio as a valuable prognostic factor for patients with colorectal liver-only metastasis undergoing curative resection. Cancer Management and Research. 2018; 10: 2083-2094.
13. León CA. Cáncer de colon en gastroenterología del hospital Abel Gilbert periodo 2014 - 2015. Universidad de Guayaquil, Ecuador. 2017.
14. Salvatierra M, González D, Perrone G, Campos N. Estudio descriptivo de la calidad de la linfadenectomía en el cáncer colorrectal en el Departamento de Salto - Uruguay. Rev Cir Urug. 2017; 1(1): 3-10.

15. Aluja Jaramillo F, Upegui Jiménez D. Estadificación del cáncer colorrectal mediante resonancia magnética. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2016; 31(3): 273-282.
16. Valencia EG. Comportamiento del cáncer colorrectal en el hospital regional docente y el hospital del instituto ecuatoriano de seguridad social del canton Ambato, periodo 2014 - 2015. Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Ecuador. 2016.
17. Bohorquez M, et al. Clinical manifestations of colorectal cancer patients from a large multicenter study in Colombia. *Rev Medicine Open*. 2016; 95(40).
18. Mañas J. Resección multivisceral en el cáncer de colon y recto: factores pronósticos. Universidad Autónoma de Barcelona, España. 2015.
19. Rodríguez Z, Bens JL, Lozada GA, Joubert G, Pineda J. Conocimientos vigentes acerca del cáncer de colon recurrente. *Rev MEDISAN, Cuba*. 2015; 19(6): 797.
20. Rodríguez Z, Bens JL, Lozada GA, Joubert G, Pineda J. Algunas especificidades sobre el diagnóstico del cáncer de colon recurrente. *Rev MEDISAN, Cuba*. 2015; 19(2): 169.
21. Ramos-Esquivel A, Juárez M, González I, Porras J, Rodriguez L. Prognosis Impact of the Lymph Node Ratio in Patients with Colon Adenocarcinoma: a Single-Centre Experience. *J Gastrointest Cancer*. 2015; 45(2): 133-136.
22. Parnaby CN, Scott NW, Ramsay G, Mackay C, Samuel L, Murray GI, et al. Prognostic value of lymph node ratio and extramural vascular invasion on survival for patients undergoing curative colon cancer resection. *British Journal of Cancer*. 2015; 113(2): 212 - 219.

23. Kotake K, Honjo S, Sugihara K, Hashiguchi Y, Kato T, Kodaira S, et al. Number of Lymph Nodes Retrieved is an Important Determinant of Survival of Patients with Stage II and Stage III Colorectal Cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2012; 42(1): 29-35.
24. Machado M, Rodríguez Z, González J, Rodríguez R. Relación diagnóstico y supervivencia en el cáncer de colon. *Rev MEDISAN, Cuba.* 2011; 15(11): 1566.
25. Bannura G, Cumsille M, et al. Resultados del tratamiento quirúrgico del cáncer de colon. Análisis de 439 pacientes. *Rev. Chilena de Cirugía.* 2010; 62(5): 491-496.
26. Vaccaro C, Im V, Rossi GL, Ojea G, Benati ML, Perez D. Lymph node ratio as prognosis factor for colon cancer treated by colorectal surgeons. *Rev. of diseases of the colon & rectum.* 2009; 52(7): 1244-1250.
27. Chin CC, Wang JY, Yeh CY, Kuo YH, Huang WS, Yeh CH. Metastatic lymph node ratio is a more precise predictor of prognosis than number of lymph node metastases in stage III colon cancer. *International Journal of Colorectal Disease.* 2009; 24(11): 1297-1302.
28. Calva M, Acevedo MT. Revisión y actualización general en cáncer colorrectal. *Anales de radiología, México.* 2009; 1: 99 - 115.
29. Vather R, Sammour T, Zargar-Shoshtari K, Metcalf P, Connolly A, Hill A. Lymph node examination as a predictor of long-term outcome in Dukes B colon cancer. *International Journal of Colorectal Disease.* 2009; 24(3): 283-288.

30. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation – technical notes and outcome. *Colorectal Dis.* 2009; 11: 354-365.
31. Paquette IM, Madoff RD, Sigurdson ER, Chang GJ. Impact of proximal vascular ligation on survival of patients with colon cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016; 25(1): 38 - 45.
32. Yamashita K, Hosoda K, Ema A, Watanabe M. Lymph node ratio as a novel and simple prognostic factor in advanced gastric cancer. *European Journal of Surgical Oncology.* 2016; 42(9): 1253 - 1260.
33. Shin JW et al. Complete mesocolic excision with D3 lymph node dissection in laparoscopic colectomy for stages II and III colon cancer: long-term oncologic outcomes in 168 patients. *Tech Coloproctol.* 2014; 18(9): 795 - 803.
34. Berger et al. Colon Cancer Survival is Associated with Decreasing Ratio of Metastatic to Examined Lymph Nodes. *Journal of clinical Oncology.* 2005; 23(34): 8706 - 8712.

ANEXO N° 01:

SOLICITO AUTORIZACIÓN

SEÑOR DIRECTOR DEL HOSPITAL ESSALUD DE ALTA COMPLEJIDAD VIRGEN DE LA PUERTA DE TRUJILLO

Yo, **José Antonio Burgos Chávez**, identificado con **DNI N° 47991588**, con domicilio en la Urb. Monserrate Mz K lote 14, de la ciudad de Trujillo, alumno de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego, ante usted me presento y expongo:

Que, con el propósito de realizar mi estudio de investigación, titulado: **“VALOR PRONÓSTICO DE LA RAZÓN GANGLIONAR METASTÁSICA EN LA PROBABILIDAD DE SOBREVIVIR A 05 AÑOS EN CARCINOMA COLORRECTAL RESECABLE”**; siendo de carácter profesional, y con autorización de parte del Comité Permanente de Investigación y de Ética de mi Institución, solicito se me otorgue el permiso correspondiente para obtener acceso al servicio de cirugía oncológica, y a su correspondiente archivo de historias clínicas para la recolección de datos.

Por lo expuesto:

Solicito acceder a mi petición, por ser de justicia.

Trujillo 20 de Noviembre del 2018.

José Antonio Burgos Chávez

N° de DNI: 47991588

1. N° de Historia Clínica:
2. Nombre y Apellidos:
3. Edad: Raza: Ocupación:
4. Lugar de nacimiento:
5. Procedencia:
6. Teléfono: Persona responsable:
7. **Examen físico:**
 - Talla: Peso: IMC:
 - Estado nutricional: Bueno Regular Malo
 - Estado de hidratación: Bueno Regular Malo
 - Linfáticos:
 - Abdomen:
 - Masa palpable SI NO
 - Localización:
 - Superficie: lisa pétrea nodular
 - Tamaño:
 - Metástasis a distancia:
8. **Exámenes auxiliares:**
 - Hematológicos:
 - Hb: Hto:
 - Hm:
 - Bioquímicos:
 - Glucosa: Urea: Creatinina:
 - Marcadores tumorales:
 - CEA Pre-operatorio:
 - Colonoscopia: SI NO
 - Dx:
 - Biopsia: SI NO
 - Dx anatomopatológico:
 - Ecografía: SI NO
 - Dx:
 - TAC: SI NO
 - Dx:
 - Otros:
9. **Cirugía:**
 - Tipo:
 - Hallazgos:
 -
 -
 - Fecha: Cirujano:
10. **Transfusión sanguínea:** SI () NO ()
 - Si fue si:
 - Preoperatoria () Intraoperatoria () Postoperatoria ()
 - ¿Cuánto? _____

11. Estadiaje:

- Tumor primario: T1 T2 T3 T4a T4b
- Estado ganglionar: N0 N1 N2a N2b
Ganglios resecaados:
Ganglios positivos:
Razón ganglionar metástasica:
- Metástasis a distancia: M0 M1
- Estadío Clínicoo: IB IIA IIB IIIA IIIC IV

12. Tratamiento adyuvante:

Quimioterapia/Radioterapia: SI NO
Protocolo usado:
Sobrevida:.....meses:.....
Fecha de última consulta:.....
Fecha de muerte:.....

ANEXO N° 03:

8VA EDICIÓN, REGLAS PARA LA CLASIFICACIÓN TNM AJCC

Etapa AJCC	Agrupamiento para establecer la etapa	Descripción de la etapa*
0	Tis N0 M0	El cáncer se encuentra en su etapa más temprana. Esta etapa también se conoce como carcinoma in situ o carcinoma intramucoso (Tis). No ha crecido más allá de la capa interna (mucosa) del colon o del recto.
I	T1 o T2 N0 M0	El cáncer ha crecido a través de la capa muscular de la mucosa (muscularis mucosae) hasta la submucosa (T1), y también es posible que haya crecido hasta la muscular propia (T2). No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
IIA	T3 N0 M0	El cáncer ha crecido hacia las capas más externas del colon o del recto, pero no ha atravesado estas capas (T3). No ha alcanzado órganos adyacentes. No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0).
IIB	T4a N0 M0	El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto, pero no ha crecido hacia otros tejidos u órganos adyacentes (T4a). El cáncer aún no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0) ni a sitios distantes (M0).
IIC	T4b N0 M0	El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto y está unido o crece hacia otros tejidos u órganos adyacentes (T4b). El cáncer aún no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0) ni a sitios distantes (M0).
	T1 o T2	El cáncer ha crecido a través de la mucosa hasta la submucosa (T1) y también es posible que haya crecido hasta la muscular propia (T2).

IIIA	N1/N1c M0	Se propagó a entre 1 y 3 ganglios linfáticos adyacentes (N1) o hacia áreas de grasa cercanas a los ganglios linfáticos, pero no a los ganglios en sí (N1c). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	O	
	T1 N2a M0	El cáncer ha atravesado la mucosa hasta la submucosa (T1). De 4 a 6 ganglios linfáticos cercanos están afectados por la propagación del cáncer (N2a). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
IIIB	T3 o T4a, N1/N1c M0	El cáncer ha crecido hacia las capas más externas del colon o del recto (T3), o a través del peritoneo visceral (T4a), pero no ha alcanzado los órganos adyacentes. Se propagó a entre 1 y 3 ganglios linfáticos adyacentes (N1a o N1b) o hacia áreas de grasa cercanas a los ganglios linfáticos, pero no a los ganglios en sí (N1c). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	O	
	T2 o T3 N2a M0	El cáncer ha crecido hacia la muscular propia (T2) o hacia las capas más externas del colon o del recto (T3). De 4 a 6 ganglios linfáticos cercanos están afectados por la propagación del cáncer (N2a). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	O	
	T1 o T2, N2b M0	El cáncer ha crecido a través de la mucosa hasta la submucosa (T1) y también es posible que haya crecido hasta la muscular propia (T2). Se propagó a siete o más ganglios linfáticos adyacentes (N2b). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	T4a N2a	El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto (incluyendo el peritoneo visceral), pero no ha alcanzado los órganos adyacentes (T4a). De 4 a 6 ganglios linfáticos cercanos están

IIIC	M0	afectados por la propagación del cáncer (N2a). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	O	
	T3 o T4a N2b M0	El cáncer ha crecido hacia las capas más externas del colon o del recto (T3), o a través del peritoneo visceral (T4a), pero no ha alcanzado los órganos adyacentes. Se propagó a siete o más ganglios linfáticos adyacentes (N2b). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	O	
	T4b N1 o N2 M0	El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto y está unido o crece hacia otros tejidos u órganos adyacentes (T4b). Se propagó por lo menos a un ganglio linfático cercano o hacia áreas de grasa cercanas a los ganglios linfáticos (N1 o N2). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
IVA	Cualquier T Cualquier N M1a	El cáncer pudo o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto (Cualquier T). Podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes. (Cualquier N). El cáncer se propagó a un órgano distante (tal como el hígado o el pulmón) o a un grupo de ganglios linfáticos distantes, pero no se ha propagado a partes distantes del peritoneo (el revestimiento de la cavidad abdominal) (M1a).
IVB	Cualquier T Cualquier N M1b	El cáncer pudo o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto (Cualquier T). Podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (Cualquier N). El cáncer se propagó a más de un órgano distante (tal como el hígado o el pulmón) o a un grupo de ganglios linfáticos distantes, pero no se ha propagado a partes distantes del peritoneo (el revestimiento de la cavidad abdominal) (M1b).

IVC	Cualquier T Cualquier N M1c	El cáncer pudo o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto (Cualquier T). Podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (Cualquier N). Se ha propagado a partes distantes del peritoneo (el revestimiento de la cavidad abdominal) y puede o no haberse propagado a órganos o a ganglios linfáticos distantes (M1c).
------------	--	---

* Las siguientes categorías adicionales no se enumeran en la tabla anterior:

- **TX:** No se puede evaluar el tumor principal debido a falta de información.
- **T0:** No hay evidencia de un tumor primario.
- **NX:** No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales debido a falta de información.