

Factores predictivos de la recidiva de cáncer colorrectal

F. García-Anguiano, J. Marchena, J.A. Martín, G. Gómez, E. Nogués y J. Hernández*

Servicio de Cirugía General y Digestiva. *Jefe de Servicio. Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

Resumen

Introducción. El seguimiento estrecho y no selectivo de todos los pacientes intervenidos de cáncer colorrectal (CCR) supone un gran consumo de recursos y tiempo, cuya necesidad se ha cuestionado. Sería ideal conocer *a priori* a aquellos pacientes con mayor probabilidad de recidiva que serían los que verdaderamente se van a beneficiar de una estrecha vigilancia.

Objetivos. Definir una población de alto riesgo de recidiva de CCR según parámetros comúnmente empleados en la clínica y laboratorio.

Pacientes y método. Estudio retrospectivo, descriptivo y longitudinal de 398 pacientes intervenidos de CCR en nuestra institución entre 1988 y 1995. Se recogieron los datos correspondientes a filiación, antecedentes personales, síntomas clínicos relevantes (masa palpable, anemia, perforación, oclusión); datos de laboratorio; marcadores tumorales, localización del tumor, tipo y carácter de la intervención, estadio TNM, grado de diferenciación, presencia de mucina, transfusiones perioperatorias, complicaciones postoperatorias, infecciones, recidiva y supervivencia libre de enfermedad. El tiempo medio de seguimiento fue de 33,6 meses. Se analizó la relación de estas variables con la supervivencia libre de recidiva mediante el test de rangos logarítmicos. Posteriormente, se introdujeron las variables significativas en un modelo de regresión de Cox para determinar los factores pronósticos independientes que se relacionaban con la recidiva.

Resultados. La muestra estudiada constaba de 398 pacientes, 204 varones (51,4%) y 194 mujeres (48,7%); edad media: 65,30 años (rango: 21-91) (DE: 13,46; IC del 95%: 63,98-66,63). Recidivaron 85 pacientes (21,4%), siendo la probabilidad de estar libre de recidiva a los 5 años del 63,47%. En el análisis bivariante se relacionaron con la recidiva de forma estadísticamente significativa los siguientes paráme-

tros: edad ($p = 0,007$); clínica de complicación (perforación/oclusión) ($p = 0,009$); valores de GGT ($p = 0,02$); CEA alterado ($p = 0,04$); localización rectal ($p = 0,03$); cirugía urgente ($p = 0,01$); penetración transmural ($p = 0,001$); ganglios afectados ($p = 0,0001$) y absceso de pared ($p = 0,0005$). El resto de los parámetros no se relacionó con la recidiva. En el análisis multivariante permanecieron como factores predictivos independientes los siguientes: edad ($p = 0,02$; OR = 0,98); valores de GGT ($p = 0,001$; OR = 3,15); localización en recto ($p = 0,04$; OR = 2,03); absceso de pared ($p = 0,04$; OR = 1,9), y afección ganglionar ($p = 0,0001$; OR = 4,72).

Conclusiones. La identificación de una población de alto riesgo de recidiva tumoral podría permitir un seguimiento postoperatorio más selectivo con vistas a disminuir recursos y costes.

Palabras clave: Cáncer colorrectal. Recidiva. Factores predictivos.

(Cir Esp 2001; 70: 267-273)

PREDICTIVE FACTORS FOR COLORECTAL CANCER RECURRENCE

Introduction. Close, non-selective postoperative follow-up of patients with colorectal cancer involves high resource use and is time-consuming and its necessity has been questioned. Patients at high risk of recurrence could be identified and undergo close surveillance.

Aim. To define a population at high risk for colorectal cancer recurrence based on commonly used clinical, laboratory and histologic parameters.

Patients and method. Retrospective, descriptive and longitudinal study of 398 patients who underwent surgery for colorectal neoplasm in our hospital between 1988 and 1995. Data on familial and personal antecedents, relevant clinical symptoms (palpable mass, anemia, perforation, occlusion), laboratory tests, tumor markers, tumor localization, type of surgery, tumor-node-metastasis classification, histologic grade of differentiation, presence of mucin, perioperative transfusions, postoperative complications, infections,

Correspondencia: Dr. F. García-Anguiano Duque.
Carvajal, 2, 1.º E. 35004 Las Palmas de Gran Canaria.
Correo electrónico: fidelgad@teleline.es

Aceptado para su publicación en julio de 2001.

recurrence and disease-free survival were recorded. Mean follow-up was 33.6 months. To determine the relationship between these variables and disease-free survival bivariate analysis using the Logrank test was performed. To determine the independent prognostic factors associated with recurrence, significant variables were subsequently introduced in multivariate analysis using Cox regression model.

Results. The sample consisted of 398 patients; 204 (51.4%) men and 194 (48.7%) women. Mean age was 65.3 years (21-91 years) (SD: 13.46; 95% CI: 63.98-66.63 years). Eighty five patients (21.4%) relapsed. The probability of disease-free survival at 5 years was 63.47%. In the bivariate analysis the following variables showed a statistically significant association with recurrence: age ($p = 0.007$, clinical complications (perforation or obstruction) ($p = 0.009$); gamma-glutamyl transferase (GGT) levels ($p = 0.02$); alterations in carcinoembryonic antigen levels ($p = 0.04$); localization in the rectum ($p = 0.03$); emergency surgery ($p = 0.01$); wall penetration ($p = 0.001$); ganglionic node involvement ($p = 0.0001$) and wall abscess ($p = 0.0005$). No relationship was found between the remaining variables and recurrence. In the multivariate analysis independent prognostic factors were age ($p = 0.02$; OR = 0.98); GGT levels ($p = 0.001$; OR = 3.15); localization in the rectum ($p = 0.04$; OR: 2.03); wall abscess ($p = 0.04$; OR = 1.9) and ganglionic node involvement ($p = 0.0001$; OR: 4.72).

Conclusions. Identification of patients at high risk for recurrence could allow more selective postoperative follow-up, thus reducing resource use and costs.

Key words: Colorectal cancer. Recurrence. Predictive factors.

Introducción

En el mundo occidental el cáncer colorrectal constituye un problema sanitario de primer orden. Resulta la segunda neoplasia visceral más diagnosticada en la mujer, después del cáncer de mama, y en el varón después del cáncer de pulmón y si se unen los dos sexos llega a ser la primera. La incidencia, en el mundo, aumenta cada año encontrándose en este momento alrededor de los 150.000 nuevos casos por año¹.

El seguimiento del paciente operado de un cáncer colorrectal se considera parte del tratamiento integral del enfermo². Queda por definir, y sigue siendo motivo de controversia, con qué frecuencia, intensidad y duración se debe realizar este seguimiento. En este sentido, predecir qué pacientes tienen mayores posibilidades de recidiva resultaría muy útil a la hora de rentabilizar estos recursos.

En el presente estudio nos planteamos definir una población de alto riesgo de recidiva de cáncer colorrectal utilizando para ello parámetros clinicopatológicos, lo que permitiría realizar en ellos un seguimiento más intensivo que en el resto de los pacientes.

Pacientes y método

Se realizó un estudio descriptivo longitudinal en el que se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de 398 pacientes, 204 varones y 194 mujeres, edad media: 65,30 años (rango: 21-91) (DE: $\pm 13,46$; IC del 95%: 63,98-66,63), que de forma consecutiva fueron intervenidos en el Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Nuestra Señora del Pino, hospital de referencia del Área Norte de Gran Canaria, entre los años 1986 y 1995, con el diagnóstico de adenocarcinoma colorrectal. El diagnóstico de cáncer colorrectal siempre se realizó preoperatoriamente mediante colonoscopia y biopsia, exceptuando aquellos casos que se presentaron con complicaciones que obligaban a realizar una intervención quirúrgica urgente. Preoperatoriamente, se realizaron radiografía de tórax, ecografía abdominal y/o TC. Se consideró la cirugía practicada como curativa cuando se conseguía eliminar el tumor y los ganglios linfáticos regionales, con márgenes suficientes y sin dejar enfermedad macroscópicamente visible. Se consideró que existía recidiva tumoral cuando se realizó cirugía curativa y tras un período libre de enfermedad se descubría la existencia de tumor local y/o metástasis del mismo a distancia. Tras la intervención fueron seguidos mediante controles periódicos cada 3 meses el primer año y cada 6 meses a partir del segundo año, basándose en la clínica, la analítica general, la determinación de marcadores tumorales, la radiografía de tórax, la ecografía abdominal y/o la TC abdominal y/o la ecografía endorrectal. El tiempo medio de seguimiento fue de 33,6 meses.

De los pacientes sometidos a cirugía con intención curativa se recogieron los datos correspondientes a edad, sexo, antecedentes personales de haber sido diagnosticado de otra neoplasia; signos clínicos relevantes (anemia, masa palpable, rectorragia, oclusión y perforación); datos de laboratorio (GOT, GPT, GGT, marcador tumoral CEA y CA 19.9) cuando se disponía de los mismos; localización del tumor (colon frente a localización rectal, considerándose esta última para aquellas neoplasias situadas hasta 15 cm de margen anal); carácter de la intervención (programada o urgente); transfusiones perioperatorias; penetración transmural (T1/T2 frente a T3/T4); afectación ganglionar (N0/N1); grado de diferenciación tumoral (G1 bien diferenciado, G2 moderadamente diferenciado y G3 pobemente diferenciado); producción de mucina; complicaciones postoperatorias (fistula, infección de la herida) y tiempo libre de supervivencia libre de enfermedad.

Todos los datos se introdujeron en una base de datos (MS Access 97) y se analizaron posteriormente en el programa informático SPSS 8.0 para Windows. En un primer momento se analizó la relación de las variables mencionadas de forma bivariante con la supervivencia libre de recidiva mediante el test de rangos logarítmicos cuando se trataba de variables categóricas. En caso de variables cuantitativas se recurrió a la regresión de Cox. Para obtener la curva del tiempo de supervivencia libre de enfermedad de los pacientes se utilizó el método actuarial. Posteriormente, se introdujeron las variables significativas en un modelo multivariante de regresión de Cox con el fin de determinar los factores pronósticos independientes que se relacionaban con la recidiva.

Resultados

De los 398 pacientes, en 318 (79,9%) se practicó cirugía con intención curativa, 161 varones (50,6%) y 157 mujeres (49,4%); edad media 64,29 años (rango: 21-89; DE: $\pm 64,29$; IC del 95%: 62,84-65,73). Cinco pacientes se perdieron durante el seguimiento, no incluyéndose en el análisis. La neoplasia recidivó en 85 enfermos (21,4% del total y 26,72% de los sometidos a cirugía curativa). Según la curva actuarial (fig. 1) se estimó la probabilidad de estar libre de recidiva a los 5 años del 63,47%.

En el análisis bivariante se relacionaron con la recidiva de forma estadísticamente significativa los parámetros siguientes: edad, tanto en valores numéricos ($p = 0,007$) como cuando se categorizó como variable dicotómica (mayores de 40 años frente a menores de 40 años) ($p = 0,005$); forma de presentación clínica como perforación u oclusión ($p = 0,009$); valores de GGT ($p = 0,02$); CEA alterado ($p = 0,04$); localización rectal ($p = 0,03$); cirugía ur-

gente ($p = 0,01$); penetración transmural (T) ($p = 0,001$); ganglios afectados ($p = 0,0001$) (N) y absceso de pared ($p = 0,0005$). El resto de los parámetros no se relacionaron con la recidiva (tabla 1). En el análisis multivariante permanecieron como factores predictivos independientes los siguientes: edad ($p = 0,02$; OR = 0,98); valores de GGT ($p = 0,001$; OR = 3,15); localización en recto ($p = 0,04$; OR: 2,03); el absceso de pared ($p = 0,04$; OR = 1,9) y la afección ganglionar ($p = 0,0001$; OR = 4,72) (tabla 2).

Discusión

No existe unanimidad respecto a los hallazgos de distintos autores cuando analizan los factores relacionados con la recidiva del cáncer colorrectal. Diversos estudios publicados con análisis bivariantes sugieren que la edad podría ser un factor pronóstico negativo, explicándose este hecho por el peor estado nutricional e inmunológico de los pacientes ancianos^{3,4}. Sin embargo, en nuestros pacientes hemos encontrado lo contrario, la edad se comporta como factor protector y de forma estadísticamente significativa en el análisis bivariante y en el multivariante. Por otro lado, cuando investigamos la recidiva en los mayores y menores de 40 años, descubrimos que, efectivamente, los menores de 40 años tenían peor pronóstico. Estos hallazgos coinciden con la mayoría de los autores⁵⁻⁸, los cuales relacionan este peor pronóstico con un estadio más avanzado por un diagnóstico más tardío y con un mayor porcentaje de tumores mal diferenciados y mucinosos en los jóvenes. No obstante, en recientes estudios con análisis multivariante^{9,10}, la edad no se ha comportado como factor pronóstico independiente. Esta discordancia se podría explicar porque las poblaciones estudiadas en las series más recientes incluyen numerosos pacientes a los que se les ha sometido, como individuos de alto riesgo, a un cribado de diagnóstico precoz, consiguiéndose así en ellos una detección más precoz de la enfermedad, con lo cual se igualaría el estadio y, con ello, el pronóstico.

En lo referente al sexo, aunque en algunas series se otorga al sexo femenino un carácter protector¹¹, son más abundantes los estudios que no encuentran una relación entre este aspecto y la recidiva, entre los que podría incluirse el nuestro. Por otro lado, hemos podido confirmar los hallazgos de otros autores^{12,13}, que encuentran que los pacientes con neoplasias primarias múltiples no tienen mayor número de recidivas, y no hemos encontrado ninguna relación entre signos clínicos relevantes, como masa palpable, anemia o rectorragia, y la recidiva. No pudimos constatar, pues, el papel de buen pronóstico que algunos autores otorgan a la rectorragia⁶.

Al igual que en la mayoría de las series¹⁴⁻¹⁶, se objetivó que los pacientes que se operan por oclusión o por perforación presentan de forma estadísticamente significativa un mayor riesgo de recidiva. Numerosas razones se han relacionado con esta circunstancia: a) la menor experiencia del cirujano de guardia que influiría en un mayor número de recidivas locales¹⁷⁻¹⁹; b) la posibilidad de siembra local en las neoplasias perforadas^{19,20}; c) la posibilidad de diseminación venosa y linfática por congestión en los pacientes ocluidos²¹⁻²⁴; d) el peor estado general

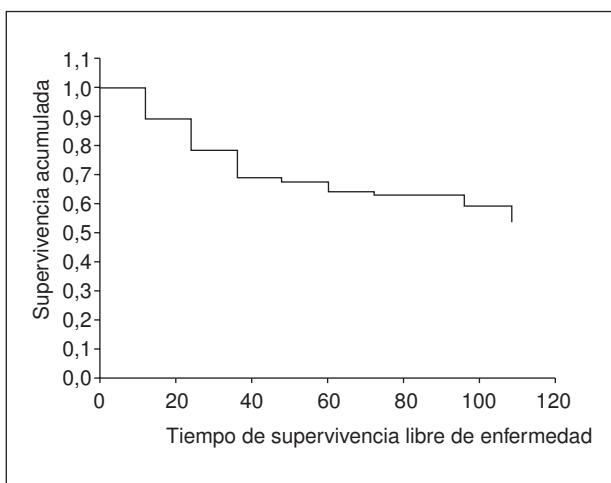


Fig. 1. Curva de supervivencia libre de enfermedad.

del enfermo que disminuiría su nivel inmunológico¹⁶, y e) las neoplasias que ocultan o se perforan habitualmente se encuentran en un estadio más avanzado y, por tanto, presentan un peor pronóstico^{5,25,26}. Sin embargo, en el análisis multivariante estas variables no resultaron factores pronósticos independientes. En la bibliografía revisada al respecto existen más autores que encuentran que son factores pronósticos independientes de recidiva^{20,22,27-30}. Aunque también hay autores que reconocen lo contrario^{5,25,26,31}.

Al revisar las distintas pruebas de laboratorio, observamos que prácticamente ninguna tenía valor pronóstico, incluyendo la hemoglobina, contrariamente a lo encontrado por algunos autores, que demostraron un peor pronóstico en los pacientes anémicos de sus series³². Únicamente destacó la elevación de la enzima hepática GGT: los pacientes con GGT alterada presentaron la recidiva de forma más precoz y más frecuentemente, en contraste con el resto de las pruebas hepáticas. Se podría explicar por el hecho de que al valorar la recidiva no se consideró a la mayoría de los pacientes portadores de metástasis hepáticas, puesto que habitualmente no se pudieron operar con intención curativa. No encontramos, sin embargo, explicación para la relación de la GGT con la recidiva, ni hemos visto reflejado este hallazgo en la bibliografía revisada. Sorprende, además, que al realizar el análisis multivariante la elevación de la GGT conservaba su valor como factor pronóstico independiente, con una odds ratio elevada, objetivándose que los pacientes con GGT elevada presentaban 3 veces más posibilidad de recidivar que los que tienen valores normales, siendo ésta más fuerte de la que existe con el CEA o con la penetración transmural. Cuando revisamos los marcadores tumorales preoperatorios, encontramos que en una gran cantidad de estudios la elevación del CEA aumentaba la posibilidad de recidiva^{1,33-38}, si bien algunos autores no confirman esta relación³⁹⁻⁴¹. En nuestro análisis únicamente el CEA, como variable dicotómica (normal/alterado) y no como variable numérica, se relacionó con la recidiva, perdiendo su significación en el análisis multivariante.

TABLA 1. Análisis bivariante

	N.º de pacientes	Recidiva n (%)	Libres de enfermedad n (%)	Tiempo medio de supervivencia libre de recidiva (± EE)	IC del 95%	p
Sexo						
Varón	160	49	111	110,58 (8,16)	94,59-126,58	
Mujer	153	36	117	89,95 (4,80)	80,54-99,37	NS
Edad						
< 40 años	10	7 (70)	3 (30)	45,7 (16)	14,3-77	
> 40 años	303	78 (25,7)	225 (74,3)	116,9 (6,4)	104,9-129,9	0,005
Antecedentes neoplásicos						
No	279	72	207 (74,2)	121,2 (6,07)	109,1-132,9	
Sí	34	13	21 (61,8)	70,67 (9,83)	51,4-89,9	NS
Anemia						
No	183	53	130 (71)	112,15 (8,28)	95,9-128,4	
Sí	130	32	98 (72,8)	87,67 (5,36)	77,2-98,2	NS
Masa palpable						
No	266	71	195 (73,3)	116,75 (6,71)	103,6-129,9	
Sí	47	14	33 (70,2)	83,57 (7,79)	68,3-98,8	NS
Rectorragia						
No	123	31	92 (74,8)	86,33 (5,56)	75,4-97,2	
Sí	190	54	136 (71,6)	114,29 (7,79)	99-129,6	NS
Oclusión/perforación						
No	257	63	194 (75,5)	120,62 (6,71)	107,5-133,8	
Sí	56	22	32 (60,7)	66,25 (7,68)	51,2-81,3	0,009
GOT						
Normal	261	66	195 (74,7)	120,85 (6,57)	108-133,7	
Alterado	10	2	8 (80)	52,75 (7,4)	38,3-67,3	NS
No consta	43					
GPT						
Normal	257	64	193 (75,1)	121,43 (6,61)	108,5-134,4	
Alterado	15	4	11 (73,3)	56,8 (8,17)	40,8-72,8	NS
No consta	43					
GGT						
Normal	237	56 (23,6)	181 (76,4)	124,1 (6,9)	110,6-137,7	
Alterado	33	13 (39,4)	20 (60,7)	61,7 (11,1)	39,7-83,6	0,02
No consta	43					
CEA						
Normal	155	33 (21,3)	122 (78,7)	126 (8,4)	109,6-142,6	
Alterado	70	24 (34,3)	46 (65,7)	89 (8,7)	72,3-106,5	0,04
No consta	58					
Localización						
Rectal	205	48 (23,4)	157 (76,7)	75,7 (6)	63,9-87,6	
No rectal	108	37 (34,2)	71 (65,8)	122,2 (7,7)	107,1-137,3	0,03
Carácter de la intervención						
Programada	272	28 (25)	204 (75)	118,7 (6,6)	106,4-132,1	
Urgente	41	17 (41,4)	24 (58,6)	64,6 (9)	47-82,2	0,01
Transfusión perioperatoria						
No	156	40	116 (74,4)	97,98 (6,20)	85,8-110,1	
Sí	157	45	112 (71,3)	114,36 (8,14)	98,4-130,3	NS
Penetración transmural						
T1-T2	65	9	56	118,87 (7,71)	103,8-134	
T3-T4	248	76	172	107,35 (7,09)	93,4-121,3	0,001
Afección ganglionar						
N0	188	34	154 (81,9)	11,13 (5,03)	101,3-121	
N1	125	51	74 (59,2)	85,1 (9,94)	65,6-104,5	0,0001
Producción de mucina						
No	292	78	214 (73,3)	117,11 (6,31)	194,7-129,5	
Sí	21	7	14 (66,7)	59,99 (12,86)	34,8-85,2	NS
Diferenciación						
G1	65	15	50 (76,9)	92,48 (7,02)	78,7-106,3	
G2	222	62	160 (72,1)	114,57 (7,05)	100,7-128,4	
G3	25	8	17 (68)	71,69 (9,85)	52,4-91	NS
Fuga de la anastomosis						
No	297	80	217 (73)	117,59 (6,12)	105,6-130	
Sí	16	5	11 (68,8)	72,26 (12,77)	47,2-97,3	NS
Absceso de la pared						
No	202	44 (21,8)	158 (78,2)	103,89 (5,22)	93,7-114,1	
Sí	111	41 (36,9)	70 (63,1)	96,78 (10,01)	77,2-116,4	0,0005

**TABLA 2. Análisis multivariante (modelo de regresión de Cox).
Factores pronósticos independientes**

	B	p	OR	IC del 95%
Edad	-0,0234	0,02	0,98	0,96-0,99
GGT	1,1464	0,001	3,15	1,56-6,37
Localización rectal	0,706	0,04	2,03	1,03-4,00
Absceso de pared	0,6419	0,04	1,90	1,02-3,32
Afección ganglionar	1,551	0,0001	4,72	2,50-8,90

riante, al igual que sucede con la mayoría de las series consultadas^{22,25,27,42-45}.

Al relacionar la localización del tumor en las distintas partes del intestino grueso con la recidiva no encontramos diferencias. Sin embargo, las recidivas del recto con respecto al resto del colon sí presentaban diferencias significativas. El análisis bivariante demostró que las recidivas en el recto aparecían antes y más frecuentemente que en el resto del colon. La explicación de esta mayor tasa de recidiva en las neoplasias rectales se ha relacionado con una mayor dificultad técnica a la hora de erradicar el tumor y todas las posibles vías de diseminación linfática, debida a las características especiales de la pelvis^{46,47}. Esta relación es tan fuerte que sigue permaneciendo como factor pronóstico independiente de recidiva en el análisis multivariante.

Cuando nuestros pacientes se intervinieron con carácter urgente observamos que empeoró el pronóstico de forma significativa: recidivarón antes y en mayor cantidad. Sin embargo, en el estudio multivariante, encontramos que esta relación perdía su significación estadística. Consideramos que esta pérdida de la significación estadística se debe relacionar con el estadio tumoral, que es la variable que tiene mayor tasa de riesgo del estudio multivariante. Es decir, los pacientes con estadios más avanzados se operan con carácter urgente más frecuentemente, por lo que es normal que los pacientes operados con carácter urgente tengan peor pronóstico.

La mayoría de los autores consultados ha encontrado que las transfusiones de hemoderivados perioperatorias empeoran el pronóstico con respecto a la recidiva⁴⁷. Algunos metaanálisis, como el de Amato y Pescatori³² o el de Vanvakas⁴⁸, llegan a conclusiones tales como que en algunos estudios posiblemente el peor pronóstico vendría dado, más que por la necesidad de transfundir al paciente, por la presencia de una enfermedad más avanzada. También han observado estos autores que los enfermos con cáncer rectal reciben más transfusiones que los de colon, teniendo ya por sí esta localización rectal peor pronóstico. Llegan a la conclusión de que es importante contabilizar la anemia preoperatoria, la duración de la operación, el volumen de sangre perdida durante ésta y la cantidad y el tipo de hemoderivado utilizado (heterólogo o autólogo), ya que todas estas variables podrían ir ligadas a la inmunodepresión y que ésta fuera la responsable de la recidiva más precoz^{49,50}. A pesar de todo esto, los citados autores refieren una leve asociación entre la recidiva y el uso de hemoderivados, que esta asociación se da tanto en pacientes con cáncer rectal como colónico y tanto en los estadios precoces como

en los avanzados de la enfermedad, independientemente del momento y de la cantidad de hemoderivados. Nosotros no hemos podido relacionar la transfusión con la recidiva, ni en el análisis bivariante ni en el multivariante. Esto coincide con la falta de unanimidad encontrada en el metaanálisis de Amato et al³², que engloba otros 32 estudios y 11.071 pacientes. Este autor demuestra que al realizar el análisis multivariante, la transfusión es un factor pronóstico de recidiva tumoral negativo en 11 de 19 estudios; en un estudio es protector y en otros 7 no tiene efecto. De estos 7, en 2, aunque no tienen efecto sobre la recidiva, sí se demuestra un efecto negativo sobre la supervivencia. De todo lo anterior se desprende que hacen falta más estudios prospectivos controlados que puedan aportar más claridad sobre este tema.

En cuanto a las complicaciones postoperatorias, distintos autores han encontrado que la fuga de la anastomosis aumenta la recidiva^{22,51}, hallazgo que no se confirmó en nuestra serie, en la que sí destacó sin embargo un mayor índice de recidivas en aquellos pacientes en que presentaron una infección de la herida. Es más, esta relación se mantuvo en el análisis multivariante como factor independiente. No hemos encontrado ninguna referencia bibliográfica al respecto. Creemos que la explicación más lógica habría que buscarla en relación con el estado inmunológico del paciente, siendo la infección de la herida el reflejo de un posible déficit inmunológico, que favorecería la recidiva, aspecto que no se recogió en la muestra estudiada. Por otro lado, destacar el alto número de infecciones que presentaron nuestros pacientes (35,9%, incluyendo la cirugía electiva y urgente), quizás el motivo que haya posibilitado obtener una significación estadística, que no ha estado presente en otras series con menor número de infecciones.

Considerando las características histológicas, diversos autores han encontrado que tanto el grado de diferenciación tumoral como la producción de mucina^{47,52-54} se relacionan con la recidiva en el análisis bivariante^{22,47,55}. Sin embargo, en otros estudios, incluido el nuestro, esta relación no se ha podido demostrar. En cuanto al estadio tumoral, según la clasificación TNM, observamos que los pacientes en estadio I recidivarón el 11%, en el estadio II el 19% y en el estadio III el 42%, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. El estadio IV no puede considerarse valorable pues lo constituyan muy pocos pacientes con metástasis hepáticas pequeñas y únicas resecadas con éxito en la cirugía curativa. Coincidimos, pues, con la práctica totalidad de los autores^{22,47,56} en que el estadio tumoral es uno de los factores pronósticos más importantes a valorar en el análisis bivariante y multivariante.

Cuando se analizaron por separado la penetración transmural (T) y la existencia de ganglios (N) se evidenció una estrecha relación con la recidiva en el análisis bivariante, pero la penetración transmural (T) perdió su significación en el análisis multivariante. En la bibliografía consultada existe también controversia²². Por el contrario, la presencia de adenopatías (N) sí conservó su significación estadística en el análisis multivariante, transformándose en el factor pronóstico independiente más importante para valorar la recidiva tumoral. Según el análisis, los pacientes que tenían adenopatías positivas presenta-

ban casi 5 veces mayor riesgo de presentar recidiva tumoral ($OR = 4,72$). Este resultado coincide con estudios revisados que asignan a la afección nodal el mayor valor pronóstico de recidiva^{22,28,56,57}.

El análisis multivariante nos permite, pues, alcanzar en parte nuestro objetivo. Es decir, nos podría permitir conocer qué riesgo de recidiva tiene un paciente operado de cáncer colorrectal, basándonos en variables que utilizamos comúnmente en el manejo de estos pacientes. Esto, a su vez, nos autorizaría a administrar de forma más rentable los métodos diagnósticos y a realizar un seguimiento más exhaustivo en aquellos pacientes en los que se prevea con una mayor probabilidad el futuro desarrollo de la recidiva, es decir, encaminar todos los esfuerzos disponibles a conseguir un diagnóstico precoz de la recidiva, lo cual se traduciría en una mayor supervivencia. Conviene aclarar, no obstante, y con vistas al futuro, que estas variables clínicas, histopatológicas, de laboratorio y/o radiológicas que hemos comentado pronto podrían ser sustituidas por una serie de variables biológicas y moleculares que determinarán el devenir del pronóstico del paciente con un cáncer colorrectal.

Bibliografía

- Jass JR. Subsite distribution and incidence of colorectal cancer in New Zealand, 1974-1983. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 56-59.
- Navascués E, Devesa J. Seguimiento del cáncer rectal tras resección curativa: resultados de una década. *Cir Esp* 1993; 54: 144-149.
- Moosa AR, Ree PC, Marks JE, Levin B, Platz CE, Skinner DB. Factors influencing local recurrence after abdominoperineal resection for cancer of the rectum and rectosigmoid. *Br J Surg* 1975; 62: 727-730.
- Rinnert-Gongora S, Tartter PL. Multivariate analysis of recurrence after anterior resection for colorectal carcinoma. *Am J Surg* 1989; 157: 573-576.
- Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, Newland RC, Pheils MT, Smyth E et al. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br J Surg* 1985; 72: 698-702.
- Ponz de Leon M, Sant M, Micheli A, Sacchetti C, Di Gregorio C, Fante R et al. Clinical and pathologic prognostic indicators in colorectal cancer. A Population based study. *Cancer* 1992; 69: 626-635.
- Gill PG, Morris PJ. The survival of patients with colorectal cancer treated in a regional hospital. *Br J Surg* 1978; 65: 17-20.
- Halvorsen TB, Seim E. Influence of mucinous components on survival in colorectal adenocarcinoma: a multivariate analysis. *J Clin Pathol* 1988; 41: 1068-1072.
- Durdey P, Williams NS. The effect of malignant and inflammatory fixation of rectal carcinoma on prognosis after rectal excision. *Br J Surg* 1984; 71: 787-90.
- Umpierrez HC, Williamson RC. Large bowel cancer in the young. *Ann Acad Med* 1987; 16: 456-461.
- Griffin PM, Liff JM, Greenberg RS, Clark WS. Adenocarcinomas of the colon and rectum in persons under 40 years old: a population-based study. *Gastroenterology* 1991; 100: 1033-1040.
- García-Anguiano F, Marchena J, Aguiar JA, Conde A, Cruz F. El cáncer colorrectal en el contexto de las neoplasias primarias malignas múltiples. *Rev Esp Enf Digest* 1995; 87: 369-374.
- Swaroop VS, Winawer SJ, Kurtz RC, Lipkin M. Multiple primary malignant tumors. *Gastroenterology* 1987; 93: 779-783.
- Anderson JH, Hole D, McArdle CS. Elective versus emergency surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1992; 79: 706-709.
- Chang AE, Schaner EG, Conkle DM, Flye MW, Doppmann JL, Rosenberg SA. Evaluation of computed tomography in the detection of pulmonary metastases. *Cancer* 1979; 43: 913-916.
- Toobaruela E, Camuñas J, Enríquez-Navascués JM, Díez M, Ratia T, Martín A et al. Factores médicos que influyen en la morbilidad y la mortalidad en pacientes operados de urgencia de cáncer colorrectal. *Rev Esp Enferm Dig* 1997; 89: 13-22.
- Bokey EL, Chapuis PH, Dent OF, Newland RC, Koorey SJ, Zelas PJ et al. Factors affecting survival after excision of the rectum for cancer. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 3-10.
- McArdle CS, Hole D. Impact of variability among surgeons on postoperative morbidity and mortality and ultimate survival. *BMJ* 1991; 302: 1501-1505.
- Phillips RKS. Adequate distal margin of resection for adenocarcinoma of the rectum. *World J Surg* 1992; 16: 463-466.
- Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stabile DM. Prognostic indicators of colon tumors. *Cancer* 1986; 57: 1866-1870.
- Glenn F, McSherry CK. Obstruction and perforation in colorectal cancer. *Ann Surg* 1971; 173: 983-992.
- Ratto C, Sofo L, Ippoliti M, Merico M, Doglietto GB, Crucitti F. Prognostic factors in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1033-1049.
- Weich JP, Donaldson GA. Management of severe obstruction of the large bowel due to malignant disease. *Am J Surg* 1974; 127: 492-499.
- Willet WC, Tepper JE, Cohen A, Orlow E, Weich C. Obstructive and perforative colonic carcinoma: patterns of failure. *J Clin Oncol* 1985; 3: 379-384.
- Crucitti F, Sofo L, Doglietto GB, Bellamonte R, Ratto C, Bossola M et al. Prognostic factors in colorectal cancer: Current status and new trends. *J Surg Oncol* 1991; 2: 76-82.
- Griffin MR, Bergstrahl EJ, Coffey RJ, Beart RW, Melton LJ. Predictors of survival after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1987; 60: 2318-2324.
- Albanes D, Jones DY, Schatzkin A, Micozzi MS, Taylor PR. Adult stature and risk of cancer. *Cancer Res* 1988; 48: 1658-1662.
- Fielding LP, Phillips RK, Fry JS, Hittinger R. Prediction of outcome after curative resection for large bowel cancer. *Lancet* 1986; 18: 904-906.
- García-Péche P, Vásquez-Prado A, Fabra-Ramis R, Trullenque-Perris R. Factors of prognostic value in long-term survival of colorectal cancer patients. *Hepatogastroenterology* 1991; 38: 438-443.
- Lasser P, Mankarios H, Elias D, Bognel C, Eschwege F, Wibaul P et al. Etude pronostique uni et multi-factorielle de 400 adenocarcinomes rectaux reseques. *J Chir* 1993; 2: 57-65.
- García-Valdecasas JC, Lloveras JM, DeLacy AM, Reverter JC, Grande JL, Fuster J et al. Obstructing colorectal carcinomas. Prospective study. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 759-762.
- Amato A, Pescatori M. Effect of perioperative blood transfusions on recurrence of colorectal cancer. Metaanalysis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 570-585.
- Band PR, Beck IT, Dinner PJ, Lentle BC, Amy R. Two years follow-up study of patients with known serum concentrations of carcinoembryonic antigen. *Can Med Assoc J* 1977; 117: 657-659.
- Chang WY, Burnett WE. Complete colonic obstruction due to adenocarcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1962; 114: 353-356.
- Evans JT, Mittelman A, Chu M, Holyoke ED. Pre and postoperative uses of CEA. *Cancer* 1978; 42: 1419-1421.
- Staab HJ, Anderer FA, Stump E, Hornung A, Fisher R, Keininger G. Eighty-four potential second-look operations based on sequential CEA determinations and clinical investigations in patients with recurrent gastrointestinal cancer. *Am J Surg* 1985; 149: 198-204.
- Onetto M, Paganuzzi M, Secco GB, Momparler RL, Momparler LF, Riverd GE. Preoperative carcinoembryonic antigen and prognosis in patients with colorectal cancer. *Biomed Pharmacother* 1985; 39: 392-395.
- Szymendera JJ, Nowacki MP, Szalowski AW, Kaminska JA. Predictive value of plasma CEA levels: preoperative prognosis and postoperative monitoring of patients with colorectal carcinoma. *Dis Col Rectum* 1982; 25: 46-52.
- Blake KE, Dalbow MH, Concannon JP, Hodgson SE, Brodmarkel GJ Jr, Panahade AH et al. Clinical significance of the preoperative plasma carcinoembryonic antigen (CEA) level in patients with carcinoma of the large bowel. *Dis Colon Rectum* 1982; 25: 24-32.
- Lewi H, Blumgart LH, Carter DC, Gillis CR, Hole D, Racliffe JG et al. Pre-operative carcinoembryonic antigen and survival in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 1984; 71: 206-208.
- Albe X, Vassilakos P, Helfer-Guamori K, Givel JC, De Quay N, Suardet C et al. Independent prognostic value of ploidy in colorectal cancer. *Cancer* 1990; 66: 1168-1175.

42. Arnaud JP, Koehl C, Adolff M. Carcinoembryonic antigen in the diagnosis and prognosis of colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1980; 23: 141-144.
43. Laurent-Puig P, Olschwang S, Delattre O, Renvikos Y, Asselain B, Melot T et al. Survival and acquired genetic alterations in colorectal cancer. *Gastroenterology* 1992; 102: 1136-1141.
44. Scott NA, Wieland HS, Moertel CG, Cha SS, Beart RW, Lieber MM. Colorectal cancer: Dukes stage, tumor site, preoperative plasma CEA level, and patient prognosis related to tumor DNA ploidy pattern. *Arch Surg* 1987; 122: 1375-1379.
45. Sener SF, Imperato JP, Chmiel J, Fremgen A, Sylvester J. The use of cancer register data to study preoperative carcinoembryonic antigen level as an indicator of survival in colorectal cancer. *CA* 1989; 6: 3951-3955.
46. Goligher JC. En: Goligher JC, editor. *Surgery of the anus, rectum and colon*. Londres: Baillière Tindall, 1984.
47. Pellicer E, Parrilla P, García D, Morales G, Ruiz J. Factores pronósticos del cáncer colorrectal. Estudio en una serie de 689 casos. *Cir Esp* 1993; 54: 320-323.
48. Vanvakas EC. Perioperative blood transfusion and cancer recurrence: meta-analysis for explanation. *Transfusion* 1995; 35: 760-768.
49. Juberth AV, Lee ET, Hresch EM, McBride CM. Effects of surgery, anesthesia and intraoperative blood loss on immunocompetence. *J Surg Res* 1973; 15: 399-403.
50. Ross WB. Blood transfusion and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1993; 329: 1354-1358.
51. Akyol AM, McGregor JR, Galloway DJ, Murray G, George WD. Anastomotic leaks in colorectal cancer surgery: a risk factor for recurrence? *Int J Colorectal Dis* 1991; 6: 179-183.
52. Symonds DA, Vickery AL Jr. Mucinous carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1976; 37: 1891-1900.
53. Umpleby HC, Ranson DL, Williamson RC. Peculiarities of mucinous colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1985; 72: 715-718.
54. Walton WW Jr, Hagihara PF, Griffen WO Jr. Colorectal adenocarcinoma in patients less than 40 years old. *Dis Colon Rectum* 1976; 19: 529-534.
55. Abad A, Font A, Martín C. Factores pronósticos del cáncer de colon y recto. *Rev Cancer* 1997; 11: 43-53.
56. Codina A, Ruiz B, Fernández F, Salva JA, Fernández-Llamazares J. Análisis de factores pronósticos en el cáncer colorrectal. *Cir Esp* 1990; 4: 403-409.
57. Hedrick L, Cho KR, Boyd J, Vogelstein B. The role of the DCC gene in tumorigenesis. *CRC* 1992; 1: 90-95.