

## Impacto del número de ganglios negativos examinados en la evolución de los pacientes con cáncer colorrectal

Raúl Adell-Carceller<sup>a</sup>, María Ángeles Segarra-Soria<sup>b</sup>, Vicente Pellicer-Castell<sup>a</sup>, Emilio Marcote-Valdivieso<sup>a</sup>, Rosa Gamón-Giner<sup>a</sup>, Ana M. Bayón-Lara<sup>a</sup>, Miguel A. Martín-Franco<sup>a</sup>, Fernando Ibáñez-Palacín<sup>a</sup> y Antonio Torner-Pardo<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cirugía General. Hospital Comarcal de Vinaròs. Servei Valencià de Salut. Castellón. España.

<sup>b</sup>Servicio de Urgencias. Hospital Comarcal de Vinaròs. Servei Valencià de Salut. Castellón. España.

### Resumen

**Objetivos.** El indicador pronóstico aislado más importante en el cáncer colorrectal (CCR) primario es la presencia o ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos en el momento de la intervención. El objetivo del presente estudio fue determinar el número de ganglios que necesitan ser examinados para reflejar con precisión la histología del CCR y el impacto del número de ganglios negativos en la supervivencia libre de enfermedad.

**Pacientes y método.** Entre los años 1993 y 2002 fueron intervenidos quirúrgicamente en nuestro servicio 275 pacientes con CCR. En el presente estudio se incluyó a los pacientes intervenidos con intención curativa que pudieron ser seguidos posteriormente. De los 199 pacientes que entraron en el estudio se analizaron de manera retrospectiva los datos anatomo-patológicos y de seguimiento. La edad media de los pacientes fue de 68 años (rango, 24-91 años) y el tiempo medio de seguimiento de 41 meses (rango, 1-125 meses).

**Resultados.** El número de ganglios extraídos fue significativamente mayor en el grupo con ganglios positivos (media,  $15,6 \pm 6,4$ ) que en el grupo con ganglios negativos (media,  $13,6 \pm 6,4$ ;  $p < 0,05$ ). Se definieron grupos de pacientes con un número determinado de ganglios obtenidos y se estimó la proporción de pacientes con al menos un ganglio positivo en cada grupo. Se observó que a medida que aumentaba el número de ganglios obtenidos también lo hacía la proporción de ganglios positivos, pero que dicha proporción no se incrementaba cuando el número de ganglios era mayor de 14. Al introducir las variables anatomo-patológicas en la regresión de

Cox, la invasión vascular fue la única variable que afectó a la supervivencia libre de enfermedad, si bien el estadio clínico y el número de ganglios obtenidos rozaron la significación estadística.

**Conclusiones.** El número de ganglios extraídos es mayor en los pacientes con ganglios positivos. A medida que aumenta el número de ganglios obtenidos también lo hace la proporción de positivos, hasta un punto de corte de 14 ganglios. El número de ganglios extraídos parece influir en la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con ganglios negativos.

**Palabras clave:** Cáncer colorrectal. Ganglios linfáticos. Supervivencia.

### IMPACT OF THE NUMBER OF NEGATIVE NODES EXAMINED ON OUTCOME IN COLORECTAL CANCER

**Objectives.** The single most important prognostic indicator in primary colorectal cancer (CRC) is the presence of metastases in the lymph nodes at surgery. The objective of this study was to determine the number of lymph nodes that need to be examined to accurately reflect the histology of the regional lymphatics and the impact of the number of negative nodes on disease-free survival.

**Patients and method.** Between 1993 and 2002, 275 patients with CRC underwent surgery in our department. Patients ( $n = 199$ ) who underwent surgery with curative intent and who were subsequently followed-up were included in the present study. Pathologic and follow-up data were retrospectively reviewed. The mean age of the patients was 68 years (range: 24-91) and the mean follow-up was 41 months (range: 1-125).

**Results.** The mean number of nodes obtained was significantly higher in the group with positive nodes (mean,  $15.6 \pm 6.4$ ) than in the group with negative nodes (mean,  $13.6 \pm 6.4$ ,  $p < 0.05$ ). Patients were classi-

Correspondencia: Dr. Raúl Adell Carceller.  
Avda. Pablo Béjar, 167-b. 12500 Vinaròs. Castellón. España.  
Correo electrónico: socadell@inicia.es

Manuscrito recibido el 19-12-2003 y aceptado el 27-2-2004.

fied into groups with a specific number of extracted nodes and the proportion of patients with at least one positive node in each group was calculated. We found that the greater the number of nodes recovered, the greater the proportion of patients with positive nodes, although this proportion did not increase when more than 14 nodes were recovered. When pathological variables were introduced into Cox regression analysis, the only variable significantly affecting disease-free survival was vascular invasion, although disease stage and the number of lymph nodes obtained were nearly statistically significant.

**Conclusions.** The number of lymph nodes obtained was higher in patients with positive nodes. The increase in the number of nodes recovered correlated with the increase in the proportion of patients with positive nodes up to a cut-off point of 14 nodes. The number of nodes retrieved seems to influence disease-free survival in patients with negative nodes.

**Key words:** Colorectal cancer. Lymph nodes. Survival.

## Introducción

El indicador pronóstico aislado más importante en el cáncer colorrectal (CCR) primario es la presencia o ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos en el momento de la intervención. Los pacientes con CCR en estadios I y II tienen una supervivencia que supera el 75%. Por el contrario, los pacientes con enfermedad en estadio N1 tienen una supervivencia a los 5 años del 45-60%<sup>1</sup>. La presencia de metástasis en los ganglios linfáticos es actualmente el factor más crítico para determinar si un individuo es candidato para la terapia adyuvante sistémica<sup>2</sup>.

El tratamiento curativo del CCR aparentemente localizado sigue siendo la resección del tumor primario, asegurando suficiente margen longitudinal y radial, con el drenaje linfático mesentérico correspondiente. A pesar de estas guías anatómicas bien aceptadas, puede haber variaciones en el número de ganglios obtenidos y en la estadificación de la pieza analizada. El número de ganglios extraídos de una pieza quirúrgica puede variar de un paciente a otro<sup>3</sup>, dependiendo también de la variabilidad en el tipo de resección realizada, así como de la extensión y diligencia del examen anatomicopatológico efectuado<sup>4</sup>. Debido esta variabilidad quirúrgica, anatómica y patológica, no es extraño que haya un amplio rango en el número de ganglios examinados tras la resección del CCR. Debido a que la presencia o ausencia de metástasis linfáticas es de importancia pronóstica crítica, resulta de interés determinar el número de ganglios que necesitan ser examinados para reflejar con precisión el estadio regional tras una resección curativa de un CCR. En la determinación del número de ganglios que necesitan ser examinados se ha suscitado una controversia entre los distintos autores, variando entre 6 y 17<sup>5,7</sup>.

El objetivo del presente estudio fue determinar el número de ganglios que necesitan ser examinados para re-

flejar con precisión la histología del CCR y el impacto del número de ganglios negativos en la supervivencia libre de enfermedad.

## Pacientes y método

Entre los años 1993 y 2002 fueron intervenidos quirúrgicamente en nuestro servicio 275 pacientes de CCR. En el presente estudio se incluyó a los pacientes intervenidos con intención curativa que pudieron ser seguidos posteriormente, de forma que se excluyó a los casos no resecables, en estadio M1 o IV y los fallecidos en el postoperatorio. De los 199 pacientes que entraron en el estudio se analizaron retrospectivamente los datos anatomicopatológicos y de seguimiento. Se administró quimioterapia adyuvante y radioterapia en los cánceres de recto en estadios II y III y quimioterapia en los cánceres de colon en estadio III. La edad media de los pacientes fue 68 años (rango, 24-91 años) y el tiempo medio de seguimiento de 41 meses (rango, 1-125 años).

## Estudio anatomicopatológico

La localización del tumor primario se recogió según la descripción del cirujano y el tumor se estudió macroscópicamente con anterioridad a la fijación con formaldehído. Tras la fijación se procedió al corte de la pieza. Los ganglios linfáticos se obtuvieron tras incisión del peritoneo del mesenterio y su cuidadosa palpación. Todo tejido firme que pudiera persistir tras la suave presión de la grasa mesentérica fue aislado de la grasa de alrededor y se remitió para su tinción con hematoxilina-eosina como ganglio linfático.

Las piezas fueron categorizadas por el sitio del tumor primario, el grado de su penetración en la pared, el número de ganglios obtenidos y el número de ganglios positivos.

## Estudio estadístico

Los datos se estudiaron utilizando el test de la "U" de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis para comparar las medias, el test de la  $\chi^2$  para valorar la asociación entre la situación de los ganglios y otras variables categóricas, y los tests de rangos logarítmicos y de regresión de Cox para el estudio de la supervivencia libre de enfermedad. El nivel de significación se fijó en 0,05 y el análisis se realizó con el programa SPSS 7.5 para Windows.

## Resultados

Hubo una gran variabilidad en el número de ganglios extraídos, que varió entre 3 y 49, con una media de 14,5 ± 6,9.

El número de ganglios extraídos no varió significativamente en las diferentes regiones anatómicas (tabla 1) en el test de Kruskal-Wallis ( $p = 0,14$ ).

El número de ganglios extraídos fue significativamente mayor en el grupo con ganglios positivos (media, 15,6 ± 6,4) que en el grupo con ganglios negativos (media, 13,6 ± 6,4;  $p < 0,05$ ).

TABLA 1. Número de ganglios obtenidos en las regiones anatómicas

	Media ± desviación estándar
Colon derecho	16,15 ± 7,7
Colon izquierdo	13,14 ± 5,7
Recto	14,86 ± 7,2

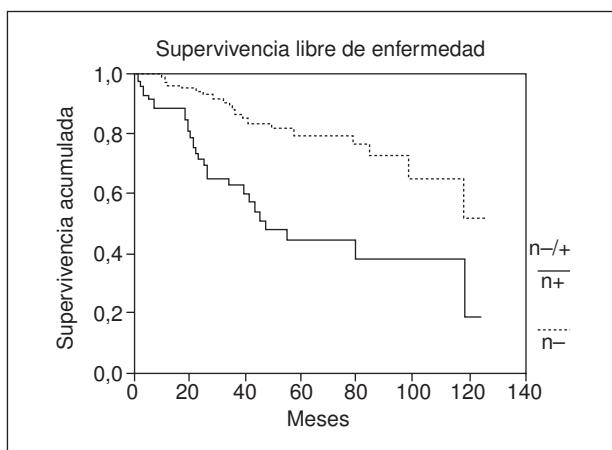


Fig. 1. Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad según la invasión ganglionar ( $p < 0,001$ , test de rangos logarítmicos).

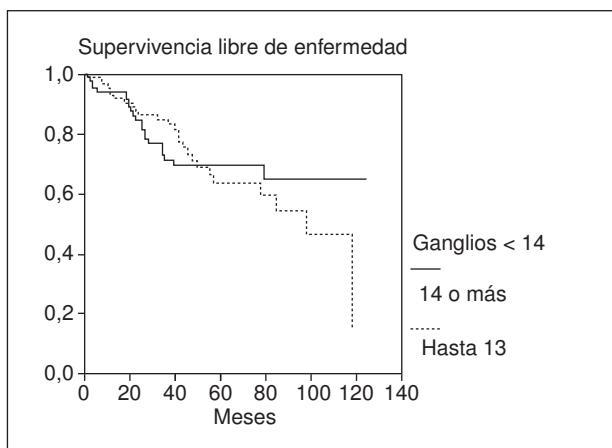


Fig. 2. Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad según los ganglios obtenidos de la pieza de resección ( $p > 0,05$ , test de rangos logarítmicos).

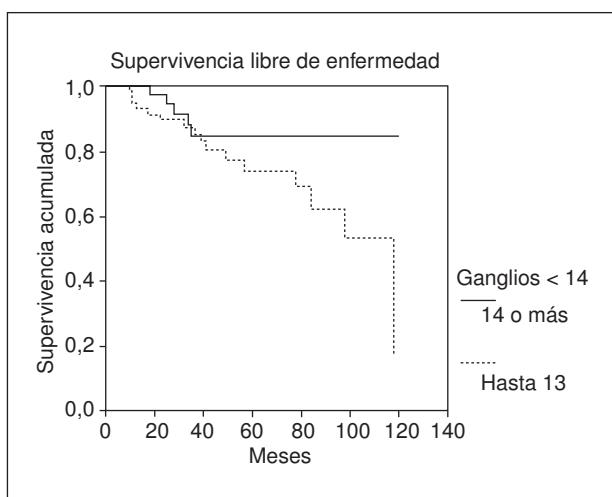


Fig. 3. Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad según los ganglios obtenidos de la pieza de resección en los pacientes con ganglios negativos ( $p = 0,08$ , test de rangos logarítmicos).

TABLA 2. Proporción de ganglios positivos en relación con el número de ganglios obtenidos

Ganglios obtenidos	N+ (%)
8 o más	43
10 o más	46
14 o más	51
17 o más	43

TABLA 3. Variables anatomo patológicas en el análisis de regresión de Cox

	Significación	Exp (B)
Grado histológico	0,43	1,34
Estadio codificado	0,08	0,42
Ganglios 14	0,08	0,36
Invasión vascular	0,03	0,26

Exp (B) = odds ratio de cada covariante.

Estadio codificado: tumor localizado en la pared/presencia de ganglios +; ganglios 14: número de ganglios codificado en menos de 14 ganglios y 14 o más.

De forma arbitraria definimos grupos de pacientes con un número determinado de ganglios obtenidos y estimamos la proporción de pacientes con al menos un ganglio positivo en cada grupo. Cada grupo sucesivo incluía a pacientes del grupo previo y se observó que a medida que aumentaba el número de ganglios obtenidos también lo hacía la proporción de los positivos, pero que la proporción de ganglios positivos ( $N+$ ) no se incrementaba cuando el punto de corte era superior a 14 ganglios (tabla 2), de lo que se deduce que 14 es el número mínimo de ganglios a obtener para evitar falsos negativos.

La supervivencia media libre de enfermedad cuando los ganglios fueron negativos fue de  $100 \pm 4,8$  meses, y de  $65,7 \pm 7,2$  meses cuando fueron positivos ( $p < 0,001$ , test de rangos logarítmicos; fig. 1).

Cuando el número de ganglios extraídos fue menor de 14, la supervivencia media libre de enfermedad fue de  $82,4 \pm 5,6$  meses, y de  $91 \pm 6$  meses cuando se obtuvieron 14 o más ( $p$  no significativa, test de rangos logarítmicos; fig. 2).

En la figura 3 se representa la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes estratificados por menos de 14 ganglios obtenidos que resultaron ser N negativos a la estadificación y de los pacientes con 14 o más ganglios que fueron N negativos. La supervivencia libre de enfermedad de estos pacientes fue, respectivamente, de  $89 \pm 6,1$  y  $106 \pm 5,6$  meses ( $p = 0,08$ , test de rangos logarítmicos).

Al introducir las variables anatomo patológicas en la regresión de Cox, la invasión vascular fue la única variable que afectó a la supervivencia libre de enfermedad, si bien el estadio clínico y el número de ganglios obtenidos rozaron la significación (tabla 3).

## Discusión

El indicador pronóstico aislado más importante en el CCR primario aparentemente localizado es la presencia o ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos en el momento de la intervención<sup>1</sup>. Además de su importancia

pronóstica, la presencia de tumor en los ganglios linfáticos supone un criterio de recomendación de terapia adyuvante sistémica<sup>2</sup>. A pesar de que los pacientes con ganglios negativos tienen en general una supervivencia mejor que los que los tienen positivos, un número de ellos presenta recidiva y finalmente fallece por la enfermedad, lo cual se explica, al menos en parte, por la infraestadificación de la enfermedad. En el presente trabajo se estudió el impacto del número de ganglios examinados en la estadificación de la enfermedad y en la supervivencia libre de enfermedad.

El número de ganglios extraídos fue significativamente mayor en el grupo con N+ ( $p < 0,05$ ), lo que suele ser lo habitual en las otras revisiones<sup>7-9</sup>.

Nuestros resultados coinciden con los de otros autores en que a medida que aumenta el número ganglios obtenidos también lo hace la proporción de positivos<sup>7,8,10</sup>. Nuestro análisis sugiere que el mínimo número de ganglios que debe ser analizado es de 14 y que el examen de menos nódulos puede dar lugar a una potencial menor tasa de ganglios positivos. Wong et al<sup>8</sup> obtuvieron el mismo punto de corte y observaron, al igual que nosotros, que el análisis de un mayor número de ganglios no aumenta el número de ganglios positivos. En su serie, al igual que en el Nacional Cancer Data Base<sup>9</sup>, se estimó que aproximadamente un tercio de los pacientes con tumor en estadios T1, T2 y T3 era N+, proporción que fue la mitad en nuestros pacientes. Goldstein et al<sup>7</sup> demostraron que, en los pacientes con ganglios positivos, el porcentaje de positivos aumentaba hasta que se llegaban a examinar 17 ganglios, lo que condujo a la recomendación de que se necesitaba examinar al menos 17 ganglios. Scott y Grace<sup>5</sup> utilizaron técnicas de aclaramiento de la grasa y encontraron que examinando un mínimo de 13 ganglios se detectaba un 90% de pacientes con metástasis linfáticas. Sin embargo, hacer recomendaciones sobre el número de ganglios que deberían ser examinados en el CCR basándose en las piezas con metástasis linfática podría sobreestimar el número de ganglios requeridos, ya que no se tiene en consideración a los pacientes con verdaderos ganglios negativos (N-) a pesar de que se les puede haber resecado un limitado número de ganglios.

En el Working Party Report del World Congress of Gastroenterology se recomendó que el mínimo número de ganglios que debe ser examinado para considerar a la pieza libre de metástasis es de 12<sup>11</sup>. Nuestras estimaciones y las de Wong et al<sup>8</sup> coinciden con las de Scott y Grace<sup>5</sup> y del Working Party Report<sup>11</sup>, pero están algo por debajo de las de Goldstein et al<sup>7</sup>.

Scott y Grace<sup>5</sup> utilizaron técnicas de aclaramiento para la disección de los ganglios linfáticos y obtuvieron una media de 18,5 ganglios, en contraste con los 9,8 obtenidos con Goldstein et al<sup>7</sup>; el promedio obtenido en nuestra muestra fue de 14,5 ganglios. La media nacional de ganglios publicada recientemente en el desarrollo de la vía clínica para el tratamiento del CCR es de 10,19 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 9,46-10,92). Por otra parte, la Union Internationale Centre le Cancer exige un mínimo número de 12 ganglios aislados para la correcta estadificación del cáncer de recto<sup>12</sup>.

Tepper et al<sup>13</sup> demostraron la importancia del número de nódulos linfáticos obtenidos en la supervivencia de

los pacientes con cáncer de recto, y en un estudio de Wong et al<sup>10</sup> se demuestra una supervivencia libre de enfermedad superior en los pacientes con ganglios negativos en los que se obtiene un mayor número de ganglios, lo cual se explicaría por una mejor estadificación de los pacientes. En nuestra serie, el valor de p se acercó al nivel de significación al comparar la supervivencia libre de enfermedad entre los pacientes con N- con menos de 14 ganglios obtenidos y los de 14 o más, tanto en el estudio univariable como en el multivariable, diferencia que hay que suponer que existiría con un mayor tamaño muestral.

Este trabajo demuestra que el número de ganglios extraídos es mayor en los pacientes N+, que a medida que aumenta el número de ganglios obtenidos también lo hace la proporción de positivos hasta un punto de corte de 14 ganglios, por lo que hay que hacer un esfuerzo para aumentar el número de ganglios obtenidos a un mínimo de 14 para estadificar adecuadamente a los pacientes, y que el número de ganglios extraídos parece influir en la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con ganglios negativos.

## Bibliografía

- Erhrlichman C, Fine S, Wong A, Elhakim T. A randomized trial of fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1988;6:469-74.
- National Institutes of Health Consensus Statement. Adjuvant therapy for patients with colon and rectum cancer. Bethesda: National Institutes of Health, 1990.
- Hida J, Mori N, Kubo R. Metastases from carcinoma of the colon and rectum detect in the small lymph nodes by the clearing method. *J Am Coll Surg* 1994;178:223-8.
- Geenson JK, Isenhart CE, Rice R. Identification of occult micrometastases in pericolic lymph nodes of Dukes B colorectal cancer patients using monoclonal antibodies against cytokeratin and CC49. *Cancer* 1994;73:563-8.
- Scott KW, Grace RH. Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after fat clearance. *Br J Surg* 1986;76: 1165-7.
- Hernanz F, Revuelta S, Redondo C. Colorectal adenocarcinoma: quality of the assessment of lymph node metastases. *Dis Colon Rectum* 1994;37:373-7.
- Goldstein NS, Weldon S, Coffey M, Layfield LJ. Lymph node recovery from colorectal resection specimens removed for adenocarcinoma: trends over time and recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered. *Am J Clin Path* 1996;106: 209-16.
- Wong JH, Severino R, Honnebier MB, Tom P, Namiki TS. Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2896-901.
- Jessup MJ, McGinnis LS, Steel GD. The National Cancer Data Base report on colon cancer. *Cancer* 1996;78:918-26.
- Wong JH, Bowles BJ, Bueno R, Shimizu R. Impact of the number of negative nodes on disease-free survival in colorectal cancer patients. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1341-8.
- Fielding LP, Aresnault PA, Chapuis PH. Working Party Report of Gastroenterology, Sydney 1990. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6: 325-44.
- Ruiz López P, Alcalde Escribano J, Rodríguez Cuellar, Landa García E, Jaurrieta Mata E. Proyecto nacional para la gestión clínica de procesos asistenciales. Tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal. Aspectos generales. *Cir Esp* 2002;71:173-80.
- Tepper JE, O'Connell MJ, Nietzwiecki D. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:157-73.