

EL PAPEL DEL GANGLIO CENTINELA EN LA EVOLUCION DEL CANCER DE COLON

Trabajo de investigación

**Programa de Doctorado
Año 2010-2011: convocatoria de Septiembre**

Departament de Cirurgia

Universitat Autònoma de Barcelona

Autor:

Jose Luis Pallarés Segura

Director:

Carmen Balagué Ponz

Prof. Asociado Departamento de Cirugía

Facultad de Medicina. UAB

Co-Director:

Eduard Targarona Soler

Prof. Titular Departamento de Cirugía

Facultad Medicina. UAB

Annex 2

CERTIFICAT DEL DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Carmen Balagué Ponz
Prof. Asociado Departamento de Cirugía
Facultad de Medicina. UAB

Co-Director:
Eduard Targarona Soler
Prof. Titular Departamento de Cirugía
Facultad Medicina. UAB

(nom i cognoms del director de la tesi), (categoria professor) del Departament de Cirurgia de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR:

que el treball titulat **EL PAPEL DEL GANGLIO CENTINELA EN LA EVOLUCION DEL CANCER DE COLON** ha estat realitzat sota la meva direcció pel llicenciat **Jose Luis Pallarés Segura**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Cirurgia (curs 2010-2011), a la convocatòria de juny (**o setembre**).

Barcelona, 5 de Setembre de 2011

ÍNDICE

1. Introducción.....	6
2. Revisión y actualización bibliográfica	
2.1. Epidemiología.....	7
2.2. Anatomía Patológica.....	8
2.3. Vías de diseminación.....	9
2.4. Estadificación.....	10
2.5. Tratamiento del cáncer de colon.....	14
2.6. Concepto del ganglio centinela y sus implicaciones.....	16
3. Hipótesis.....	23
4. Objetivo del trabajo.....	24
5. Material y métodos.....	25
6. Resultados.....	30
7. Discusión.....	35
8. Conclusiones.....	38
9. Bibliografía.....	39
10. Anexos:.....	43
Anexo 1: Hoja de consentimiento informados	
Anexo 2: Formulario de recogida de datos	
Anexo 3: Clasificación complicaciones postoperatorias DINDO	

1. INTRODUCCIÓN

El cancer colorectal es la tercera patología maligna más frecuente en los países desarrollados y la segunda causa de muerte secundaria a proceso neoplásico.

El tratamiento con intención curativa se basa en la resección quirúrgica, combinada o no con tratamiento adyuvante.

La afectación o no de los ganglios linfáticos influye en el pronóstico de los pacientes y en la decisión de realizar tratamiento adyuvante a la cirugía, en consecuencia, el estudio particular ganglionar podría aportar información que determinase cambios en el manejo de dichos pacientes. Hasta el 10-25% de los pacientes con presumible enfermedad localizada en el colon (AJCC, estadios I y II) desarrollarán progresión de su enfermedad y metástasis a distancia en los 5 años siguientes tras la realización de una cirugía con intención curativa. Aunque el motivo de este error es multifactorial, estos resultados obligan a plantearse la inexactitud de los actuales métodos de estadificación que pueden llevar a una infraestadificación. Es razonable asumir que muchos de estos pacientes presentaron micrometástasis ganglionares no detectadas con el examen histológico convencional de los ganglios linfáticos. Para llevar a cabo dicho estudio podría ayudarnos la determinación del ganglio centinela. El ganglio centinela fue introducido por Cabanas en 1.977 ¹ pero el método se abandonó hasta que Morton² lo redescubrió, modificó y aplicó en el Melanoma Maligno en 1.992. Su concepto surge a partir de la consideración de que la diseminación linfática de las células tumorales es un proceso cuya migración inicial se produce en un foco ganglionar inicial (ganglio centinela) antes de afectar al resto de territorios linfáticos. En consecuencia, la detección del ganglio centinela permitiría la identificación de un pequeño número de ganglios representativos del estado histopatológico del territorio ganglionar ³ y en ellos realizar un estudio más exhaustivo con el objetivo de conseguir un estadiaje más exacto de los pacientes, con posible trascendencia en el tratamiento adyuvante requerido.

2. REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. Epidemiología

El cáncer colorrectal es el tercer cáncer que se diagnostica con más frecuencia en los hombres y mujeres en Estados Unidos y Europa, después del cáncer de próstata y de pulmón, excluyendo a los cánceres de piel. La incidencia de esta enfermedad maligna tan frecuente no ha variado en los últimos 40 años. La Sociedad Americana del Cáncer estima que durante el año 2010 se diagnosticaron aproximadamente 105,500 casos nuevos de cáncer del colon (49,000 en hombres y 56,500 en mujeres) y 42,000 casos nuevos de cáncer de recto (23,800 en hombres y 18,200 en mujeres). El riesgo de padecer un cáncer de colon y recto a lo largo de la vida se aproxima al 6%, más del 90% de los casos se tienen lugar después de los 50 años.

El cáncer colorrectal es la segunda causa de muerte por cáncer, sólo superada por el cáncer de pulmón. Se estima que el cáncer colorrectal ocasione 57,100 muertes (28,300 hombres y 28,800 mujeres) durante el año 2010, en Estados Unidos. España es el país de la Unión Europea que menos casos por 100.000 habitantes tiene de cáncer colorrectal. En España el cáncer colorrectal es la segunda causa de mortalidad por cáncer tanto en hombres (tras el cáncer de pulmón) como en mujeres (tras el cáncer de mama).

Los tumores malignos del colon son más frecuentes en mujeres por debajo de los 60 años, edad en la que comienza a predominar en los varones.

La tasa de mortalidad del cáncer colorrectal ha disminuido en los últimos 15 años en un 1,8%, sobretodo en mujeres. Esto probablemente se deba a varias razones. Es posible que una de estas razones sea el hecho de que los pólipos se detectan antes de que se transformen en cáncer mediante las pruebas de detección precoz, cuando son más fáciles de tratar, y además los tratamientos han mejorado.

La tasa relativa de supervivencia a 5 años es de un 90% para aquellos pacientes cuyo cáncer colorrectal se diagnostica y trata en un estadio inicial. Sin embargo, sólo un 37% de los casos de cáncer colorrectal se detecta en esa etapa inicial. Una vez que el cáncer se ha extendido a los órganos vecinos o a los ganglios linfáticos, la tasa relativa de supervivencia a 5 años disminuye al 65%. En el caso de aquellos pacientes que presentan metástasis distantes en hígado o pulmonares, la tasa relativa de supervivencia a 5 años es de un 9%.

El cáncer de colon adopta formas hereditarias, esporádicas y familiares. Los cánceres hereditarios se han descrito ampliamente y se caracterizan por los antecedentes familiares, una edad temprana de inicio y la presencia de otros tumores y defectos conocidos. La poliposis adenomatosa familiar (PAF) y el cáncer hereditario de colon sin poliposis (CHCSP) han sido objeto de numerosas investigaciones recientes.

El cáncer esporádico de colon y recto aparece al margen de los antecedentes familiares y suele afectar a la población mayor de 50-60 años, manifestándose casi siempre como una lesión aislada de colon o del recto. Las mutaciones genéticas asociadas con el cáncer se limitan al propio tumor, a diferencia de la enfermedad hereditaria, donde la mutación específica se encuentra en todas las células de la persona afectada. De cualquier modo, la genética por la que se inicia y progresa el cáncer de colon sigue vías muy parecidas en las formas hereditarias y esporádicas.

El concepto de cáncer “familiar” de colon es bastante nuevo. El riesgo indefinido de cáncer de colon aumenta entre los miembros de familias con un caso índice temprano (antes de los 50 años) si existe un parentesco muy cercano (primer grado). El riesgo aumenta conforme lo hace el número de parientes con cáncer de colon

2.2. Anatomía patológica

Aproximadamente más del 90% de los tumores malignos colo-rectales son adenocarcinomas. Estos son tumores que se producen en las células glandulares de la mucosa colónica. Otro tipo de tumores que pueden presentarse, aunque son mucho menos frecuentes, son los tumores carcinoides y los estromales gastrointestinales. Los primeros se desarrollan a partir de células productoras de hormonas del intestino y los segundos, en el tejido conectivo y en las capas musculares de la pared del colon y del recto.

Los adenocarcinomas pueden presentar distintas formas, destacan las vegetantes, con crecimiento hacia el interior de la luz, las formas infiltrantes, que al ocupar la pared a la que infiltran producen estenosis y retracciones, y las formas ulcerantes.

2.3. Vías de diseminación

El cáncer colorrectal puede diseminarse de cinco formas diferentes:

1. **Directa:** por continuidad a la pared intestinal y a través de ella, a las estructuras adyacentes. En el caso del colon izquierdo, el lugar más frecuente de propagación directa es el uréter ipsilateral.
2. **Linfática:** es el tipo de diseminación más importante porque se trata de uno de los criterios fundamentales a la hora de decidir la amplitud de exéresis quirúrgica. Por ello, el cirujano debe realizar sistemáticamente la exéresis total de los trayectos y vías linfáticas correspondientes al segmento intestinal en que asienta el cáncer.

Cáncer de colon: las estaciones ganglionares se disponen en los siguientes grupos: ganglios paracólicos, ganglios intermedios, ganglios principales y ganglios lateroaórticos y preaórticos. Figura 1.

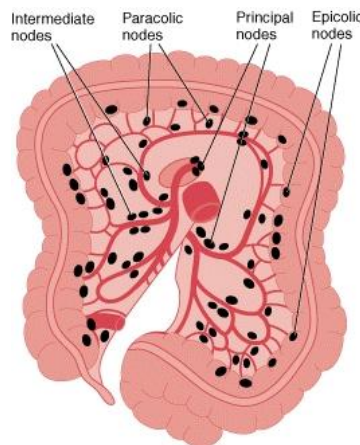


Figura 1

3. **Hemática:** las metástasis hemáticas son frecuentes y se localizan fundamentalmente en hígado (a través de la vena mesentérica y la porta) y en pulmón; también puede localizarse en las suprarrenales, huesos, riñones y, cerebro.
4. **Siembra peritoneal:** la carcinomatosis peritoneal es poco frecuente, aunque muy grave, ya que se considera como irreseccable. Inicialmente aparecen pequeños nódulos cerca del tumor primitivo, invadiendo en fases más avanzadas todo el peritoneo parietal, epiplón y el peritoneo de las vísceras vecinas pudiendo aparecer ascitis abundante, que puede o no ser hemorrágica.

5. **Intraluminal por implantación en otros puntos del intestino:** es muy frecuente que las recidivas locales ocurran en las líneas de sutura de la anastomosis intestinal, sugiriendo que se deban al injerto de células desprendidas en la luz intestinal.

2.4. Estadificación

La estadificación patológica es de máxima importancia. Los sistemas utilizados han de ser “estándar”, simples y reproducibles para comparar resultados, aunque no existe un sistema con una fiabilidad del 100%. La clasificación de Dukes y el sistema TNM son los sistemas de estadificación más usados y recomendados.

La clasificación patológica pronóstica de Dukes de los “años 30” en los estadios A, B y C, continua plenamente vigente y es la referencia actual, a pesar de las múltiples modificaciones posteriores que sólo han aportado confusión; excepto la adición del estadio “D” referido a la presencia de metástasis a distancia. Ambos sistemas tienen una validez demostrada para predecir la supervivencia aunque la fiabilidad de predicción de muerte por cáncer colorrectal para ambos sistemas es sólo del 68 al 71%.

Existen algunas limitaciones en la clasificación de Dukes. Así, el cáncer “precoz” limitado a la mucosa no puede identificarse de forma específica. Del mismo modo, esta clasificación no subdivide el estadio C en subgrupos en relación al número de ganglios o su localización; hechos que sí contempla el sistema TNM y que tienen gran repercusión pronóstica. Otras limitaciones importantes derivan de la calidad del espécimen, es decir de la resección, del procesado de la pieza y también existe una variabilidad ínter observador notable que puede hacer variar por ejemplo, el porcentaje del estadio A entre el 5 y el 30%. Por otro lado, el número promedio de ganglios aislados puede variar ampliamente y condicionar la posible migración de “B” a “C” o estadios “II” al “III”. Además del número de ganglios, es muy importante como factor pronóstico. Todo ello permite subdividir el “N” en “N0”, “N1” y “N2”. La presencia de 1 a 4 ganglios afectos supone una tasa de supervivencia del 50-55%, mientras que la presencia de 5 o más ganglios positivos desciende la supervivencia al 22-28%.

El sistema de clasificación por etapas del cáncer colorrectal es el que provee el American *Joint Committee on Cancer* (AJCC), última versión 2010. También se conoce algunas veces como el sistema TNM.

Categorías T de cáncer colorrectal (tabla 1)

Las categorías T describen la extensión de la propagación a través de las capas de la pared del colon y del recto. Estas capas, de la interior a la exterior, incluyen (fig.2):

- El revestimiento interno (mucosa).
- Una capa muscular delgada (mucosa muscularis).
- El tejido fibroso que se encuentra debajo de esta capa muscular (submucosa).
- Una capa gruesa de músculo (muscularis propria) .
- La capa más externa de tejido conectivo (la subserosa y la serosa) .

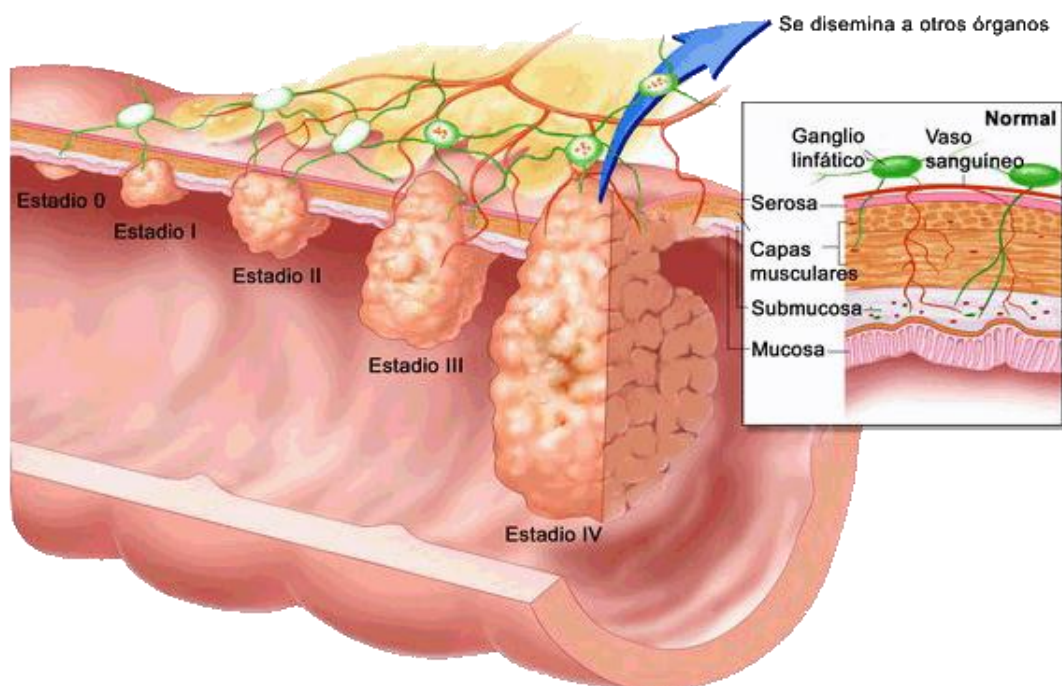


Fig 2. Capas de la pared del colon

TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No hay prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia.
T1	El tumor invade la submucosa.
T2	El tumor invade la muscularis propia.
T3	El tumor invade a través de la muscularis propia hacia los tejidos pericorrectales.
T4a	El tumor penetra la superficie del peritoneo visceral.
T4b	El tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras.

Tabla 1

Categorías N de cáncer colorrectal (tabla2)

Las categorías **N** indican la afectación de ganglios linfáticos y, cuántos están afectados. Para obtener una idea precisa, se recomiendan obtener al menos 12 ganglios linfáticos durante la cirugía.

NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1	Hay metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales.
N1a	Hay metástasis en un ganglio linfático regional.
N1b	Hay metástasis en 2 a 3 ganglios linfáticos regionales.
N1c	Hay depósito(s) tumoral(es) en la subserosa o en los tejidos mesentéricos o pericorrectales no peritonealizados, o en los tejidos perirectales, sin metástasis ganglionar regional.
N2	Hay metástasis en ≥ 4 ganglios linfáticos regionales.
N2a	Hay metástasis en 4 a 6 ganglios linfáticos regionales.
N2b	Hay metástasis en ≥ 7 ganglios linfáticos regionales.

Categorías M de cáncer colorrectal

Las categorías **M** indican las metástasis a distancia.

M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Hay metástasis a distancia.
M1a	La metástasis está confinada a un órgano o sitio (es decir, hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional).

M1b	Hay metástasis en >1 órgano o sitio, o el peritoneo.
-----	--

Agrupación de los estadios

Una vez se han determinado las categorías T, N y M, usualmente después de la cirugía, esta información se combina en un proceso llamado *agrupamiento por estadios*.

Tabla 3: comparación entre sistemas de estadiaje

Estadio	T	N	M	Dukes ^c	MAC ^c
0	Tis	N0	M0	--	--
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1–T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3–T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2–T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1–T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3–T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1–N2	M0	C	C3
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a	--	--
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b	--	--

Comparación de las etapas AJCC, Dukes y Astler-Coller

Como puede ver, los sistemas de clasificación Dukes y Astler-Coller frecuentemente combinan diferentes grupos de clasificación AJCC y no son tan precisos (tabla 3).

La supervivencia a cinco años se relaciona directamente con estas etapas (Dukes). Así si el paciente está en el estadio A tiene una probabilidad de supervivencia del 70%, en la

B, del 45%, en la C, el 20% y en la D, es nula.

Grado de diferenciación del cáncer colorrectal

Otro factor que puede afectar al pronóstico de supervivencia es el grado del cáncer. El grado es una descripción de cuán parecido es el cáncer al tejido colorrectal normal cuando se observa en un microscopio.

La escala utilizada para clasificar por grados a los cánceres colorrectales va desde G1 (bien diferenciado) hasta G4 (indiferenciado). Los grados G2 y G3 son grados intermedio. A menudo, el grado se simplifica como de “bajo grado” (G1 o G2) o de “alto grado” (G3 o G4).

2.5. Tratamiento del cáncer de colon

2.5.1. Tratamiento quirúrgico

El objetivo quirúrgico frente al cáncer de colon es la extirpación del tumor primario con bordes adecuados, una linfadenectomía regional y el establecimiento del tránsito intestinal. El grado de resección depende de la localización tumoral, de la perfusión sanguínea y del drenaje linfático, así como la presencia o ausencia de metástasis.

Según la localización de las lesiones las diferentes técnicas quirúrgicas son (fig. 3):

- Hemicolectomía derecha: lesiones que afectan al ciego, colon ascendente y flexura hepática. Resección de los últimos 4-6 cm de ileon distal hasta el colon transverso perfundido por la rama derecha de la arteria cólica media.
- Hemicolectomía derecha ampliada: para las lesiones de colon transverso, hasta la división de las arterias cólicas derecha y media en su origen.
- Hemicolectomía izquierda: tumores de colon descendente
- Sigmoidectomía: lesiones de sigma.

- Colectomía subtotal o total: para tumores primarios múltiples, cáncer hereditario de colon y recto sin poliposis y en ocasiones para pacientes afectados de cáncer de sigma estenosante.

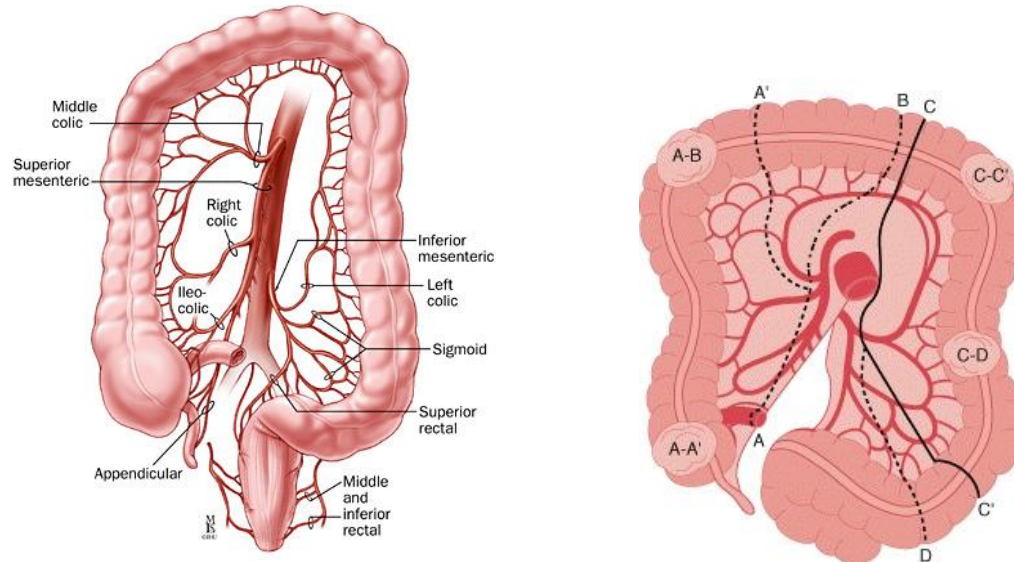


Fig. 3. Anatomía quirúrgica del colon

Hoy en día se califica la integridad de la resección de esta forma:

- R0: resección completa con todos los márgenes negativos
- R1: resección incompleta con afectación microscópica de márgenes
- R2: resección incompleta con tumor macroscópico.

2.5.2. Tratamiento adyuvante

Estadio 0 y 1. Seguimiento sin tratamiento adyuvante

Estadio 2. No se puede definir una estrategia estándar y existen diferentes alternativas. Con el tratamiento quimioterápico adyuvante, los resultados de los ensayos clínicos realizados no son concluyentes ya que en algunos se han observado beneficios respecto a la supervivencia global y tiempo libre de enfermedad, que en otros no se ha confirmado. La pauta más evaluada es la combinación de 5-fluorouracilo (5-FU) con ácido folínico (AF).

Estadio 3. El tratamiento quimioterápico adyuvante con 5-FU+AF es el tratamiento estándar. En ensayos clínicos controlados se ha documentado una mejora en la supervivencia global.

Estadio 4. Enfermedad hepática resecable. No se puede definir una estrategia estándar y existen varias alternativas. Solo hay un ensayo aleatorizado que compara la combinación de quimioterapia intraarterial hepática con fluorodesoxuridina y la quimioterapia sistémica con 5-FU y AF frente a la quimioterapia sistémica exclusiva tras la resección de metástasis hepáticas; en este ensayo se documentan unos resultados favorables a la combinación respecto a la supervivencia libre de enfermedad y global a los 2 años, pero no en la media de supervivencia.

Estadio 4. Enfermedad irreseccable. Existen como opciones de tratamiento quimioterápico la combinación de 5-FU+AF+Irinotecan o 5-FU+AF+Oxaliplatino, y la monoterapia con fluoropirimidinas. En ensayos clínicos controlados se ha documentado que la combinación con Irinotecan u Oxaliplatino, ofrecen una mejor tasa de respuestas y de supervivencia global.

2.6. CONCEPTO DEL GANGLIO CENTINELA

No fue hasta el siglo XIX que se desarrolló el concepto de metástasis celular desde una lesión local a través de ganglios regionales⁴. Los ganglios linfáticos regionales se consideraron barreras biológicas a la diseminación de la enfermedad y su exéresis ha formado parte del tratamiento quirúrgico sistemático en la mayoría de los tumores malignos sólidos. Aunque en general domina el concepto de que el cáncer es una enfermedad sistémica desde los inicios de su historia natural⁵⁻⁷, el tratamiento de los ganglios linfáticos regionales continúa siendo una parte integral del tratamiento quirúrgico del cáncer. Algunos lo argumentan según el valor pronóstico de una depurada estadificación y el control regional de la enfermedad obtenido con la linfadenectomía. El impacto en la supervivencia general, sin embargo, tras la linfadenectomía regional sigue generando considerable debate, sobre todo en el

melanoma y el cáncer de mama en los cuales la morbilidad asociada a la linfadenectomía puede no ser insignificante y el número de procedimientos “terapéuticos” son considerables. Ha sido dentro de este marco conceptual que se han desarrollado técnicas alternativas al tratamiento quirúrgico de los ganglios linfáticos regionales. El reconocimiento de que no todos los individuos con un melanoma se beneficiarán de una linfadenectomía regional inmediata ha llevado a la búsqueda de estrategias para maximizar la posibilidad de predecir de forma precisa si hay o no afección ganglionar.

Concepto del ganglio centinela y sus implicaciones

El concepto de ganglio centinela (GC) fue referido por Virchow a mitad del siglo XIX y Braithwaite utilizó este término en 1923. El concepto fisiológico de la detección del GC fue propuesto y descrito por Cabanas¹ en 1977 para el tratamiento del cáncer de pene. Pero el método se abandonó hasta que Morton et al² redefinieron y mejoraron la técnica aplicada en el melanoma maligno en 1992. Desde entonces, la validación del concepto ha sido confirmada en multitud de estudios realizados en diferentes centros en todo el mundo. Su concepto surge a partir de la consideración de que la diseminación linfática de las células tumorales se produce en un foco ganglionar inicial (GC) antes de afectar al resto de los territorios linfáticos. Ha quedado demostrado que la situación del GC refleja de forma muy exacta la situación general de los ganglios regionales, no sólo en pacientes con melanoma o cáncer de mama, sino también en un amplio abanico de lesiones malignas⁸. El GC es el primer ganglio que recibe el drenaje de células tumorales desde la lesión primaria. Aunque puede haber un GC único, frecuentemente se encuentran entre uno y tres o más⁹. El GC no siempre se encuentra en la región ganglionar más próxima y se define mejor como “cualquier ganglio linfático que recibe drenaje linfático directo desde el tumor primario”¹⁰. El desarrollo de la cirugía del GC en la última década ha inducido importantes cambios en el tratamiento quirúrgico de los territorios ganglionares correspondientes a un tumor sólido. El cirujano puede identificar, con un nivel de especificidad antes imposible, los ganglios regionales que más probablemente pueden estar afectados en cada individuo. Esta nueva posibilidad implica una revaloración de los principios que han guiado la extensión de la cirugía ganglionar. La extensión de la resección quirúrgica requerida para conseguir cada uno de los objetivos de la cirugía ganglionar (establecimiento del pronóstico, obtener un control regional, y mejoría de la supervivencia general) no puede basarse simplemente

en la idea de la “resección ganglionar regional” y puede variar según los objetivos clínicos. Además, la metodología utilizada para el estudio patológico de los GC es inseparable de esta nueva técnica quirúrgica. Es trascendental que tanto patólogos como clínicos lleven a cabo los estudios necesarios para definir el papel y el impacto de la cirugía de GC en cada uno de los objetivos quirúrgicos⁹.

Aplicabilidad en cirugía digestiva

Aunque el concepto de GC ha sido validado en melanoma maligno y en cáncer de mama, la aplicación de este concepto a otros tumores sólidos, incluidos los gastrointestinales, es todavía controvertida. Algunos autores¹¹ han demostrado la posibilidad técnica de la marcación radioguiada de los GC durante una laparotomía en pacientes con cáncer esofágico, gástrico y colorrectal. En 188 pacientes, Kitagawa et al¹¹ obtuvieron por dicha técnica una especificidad diagnóstica del 96% para las metástasis en ganglios linfáticos regionales identificados como GC. Este método también permite detectar los casos con un drenaje aberrante, denominado *skip* metastasis a partir de la lesión primaria. El progresivo aumento en la aplicación de la laparoscopia desde principios de los años noventa ha cambiado el pensamiento quirúrgico en el campo de la cirugía gastrointestinal y, recientemente, se ha realizado la determinación de los GC mediante abordaje laparoscópico. Una combinación de radiotrazador y tinta china optimiza su identificación en tumores gastrointestinales. Los resultados preliminares obtenidos indican que la identificación del GC por laparoscopia es una técnica válida para detectar micrometástasis en los ganglios linfáticos, y puede convertirse en un componente importante del tratamiento mínimamente invasivo de tumores gastrointestinales en estadios iniciales.

Aplicabilidad en cirugía colorrectal

El cancer colorrectal es la tercera enfermedad maligna más frecuente en los países desarrollados y la segunda causa de muerte secundaria a proceso neoplásico. El tratamiento con intención curativa se basa en la resección quirúrgica, combinada o no con tratamiento adyuvante y, como en la mayoría de los tumores malignos, la estadificación tumoral en el momento del diagnóstico es el factor pronóstico más importante para predecir la supervivencia. Aunque la cirugía sola se considera curativa en pacientes con enfermedad localizada en el colon (AJCC, estadios I y II), la supervivencia decrece dramáticamente a aproximadamente el 25-35% en caso de

diseminación más allá de la pared del colon con afección ganglionar (AJCC, estadio III). Está demostrado que la supervivencia aumenta en función del número de ganglios negativos analizados y, en el momento actual, el tratamiento adyuvante no se recomienda en pacientes sin afección neoplásica de los ganglios linfáticos (en ausencia de características desfavorables del tumor primario). Así pues, la afección o no de los ganglios linfáticos influye en el pronóstico de los pacientes y en la decisión de realizar quimioterapia adyuvante a la cirugía, ya que se ha mostrado curativo en más de la tercera parte de los pacientes con afección ganglionar¹²⁻¹³. Sin embargo, el 10-25% de los pacientes con presumible enfermedad localizada en el colon (AJCC, estadios I y II) desarrollarán progresión de su enfermedad y metástasis a distancia en los 5 años siguientes tras la realización de una cirugía con intención curativa. Aunque el motivo de este error es multifactorial, estos resultados obligan a plantearse la inexactitud de los actuales métodos de estadificación que pueden llevar a una infraestadificación. Es razonable asumir que muchos de estos pacientes presentaron micrometástasis ganglionares no detectadas con el examen histológico convencional de los ganglios linfáticos. Este grupo de pacientes es la base para que algunos autores estimen que hay un porcentaje de infraestadificación del 10-20% en pacientes con cáncer colorrectal cuando se realiza cirugía convencional sin determinación del ganglio centinela y con métodos histológicos convencionales¹⁴. Ello lleva a buscar métodos que ayuden a obtener una correcta estadificación del paciente¹⁵. En el caso del estudio histológico de los ganglios linfáticos, estos métodos incluyen la realización de secciones seriadas¹⁶, así como técnicas de inmunohistoquímica con citoqueratina¹⁷ y, más recientemente, mediante técnicas de RT-PCR. Estos métodos permiten una mayor detección de micrometástasis (inferiores a 2 mm), pero su realización puede ser impracticable en la clínica diaria debido al volumen de ganglios linfáticos existentes en la pieza operatoria. En consecuencia, la detección del ganglio centinela permitiría la identificación de un pequeño número de ganglios representativos del estado histopatológico del territorio ganglionar¹⁸, y en ellos se puede realizar un estudio más exhaustivo con el objetivo de conseguir una estadificación más exacta de los pacientes, con posible trascendencia en el tratamiento adyuvante requerido.

Métodos de detección de los ganglios centinelas en el cáncer colorrectal.

El marcador más frecuentemente utilizado para la determinación de GC en el cáncer colorrectal es el azul de isosulfán al 1% a dosis de 1-2 ml. Con la progresiva mayor

utilización de este marcador en la detección de GC se han descrito casos de reacciones anafilácticas¹⁹⁻²⁰, así como posibles interferencias con la monitorización del pulsioxímetro²¹⁻²². Por otra parte, en algunos lugares no es de fácil adquisición o bien tiene precios prohibitivos.

La fluoresceína 10% es más fácil de obtener y mucho más económica, además de no estar asociada a reacciones alérgicas conocidas. Su aplicación es comparable a la que se describe para el azul de isosulfán tanto en la forma de administración como en la cantidad administrada. Por ello, Saha et al¹⁴ intentaron validar la utilización de fluoresceína al 10% como marcador. La han utilizado en los últimos 120 pacientes de su serie con resultados comparables a los obtenidos con azul de isosulfán. El contraste llega rápidamente a los GC que se hacen fluorescentes y se puede identificarlos como nódulos de color amarillo brillante al dejar la sala oscura con la única iluminación de una luz de Wood. También se ha descrito la utilización de radioisótopos. Kitagawa et al¹¹ han utilizado tecnecio *tin colloid* con buenos resultados. La determinación del ganglio centinela se ha llevado a cabo en estudios tanto in vivo como ex vivo.

Estudios in vivo. Una de las ventajas observadas en los estudios in vivo en algunos pacientes ha sido la detección de ganglios aberrantes, fuera del territorio ganglionar tradicional, lo que ha permitido llevar a cabo exéresis del territorio linfático más amplias y apropiadas. En el cáncer de colon, Saha et al¹⁴, con una serie de 189 casos de cáncer de colon, describen la técnica in vivo utilizada, que consiste en la inoculación de 1-2 ml de azul de isosulfán (Lymphazurin®) al 1% de forma subserosa y circunferencial alrededor del tumor primario. A los 5-10 min de la inoculación comienzan a teñirse de azul los primeros ganglios y se marcan con un punto los cuatro primeros para que los identifique el patólogo, puesto que cuando éste revise la pieza, es posible que los verdaderos GC hayan perdido su color azul y otros ganglios sean los que en ese momento estén marcados con la tinción. Mediante este método se consigue la detección de los GC en el 100% de los casos con un 89% de sensibilidad, un 100% de especificidad y un valor predictivo negativo del 93,5%; se detectaron 4 casos de drenaje linfático aberrante que obligó a exéresis más amplia del territorio linfático. Waters et al²³, con la utilización de la técnica in vivo, también consiguen la detección de los ganglios centinelas en el 100% de los casos, con un 5% de sobreestadificación (casos en los que los ganglios centinelas fueron los únicos en los que se detectó células tumorales). En la unión rectosigmoidea, o bien en recto situado por encima de la

reflexión peritoneal, se puede utilizar la misma técnica descrita. En pacientes con cáncer de recto medio o bajo, por debajo de la reflexión peritoneal, a quienes se deberá practicar una escisión total del mesorrecto, se puede realizar la inoculación in vivo a través de proctoscopio¹⁴, o bien ex vivo en la submucosa, de 1-2 ml de azul de isosulfán (y cuya descripción técnica se presenta en el apartado siguiente). Los ganglios teñidos próximos al tumor se pueden considerar como los GC. Saha et al¹⁴ consiguen en el recto la identificación de GC en el 90,6% de los casos con un valor predictivo negativo del 100%.

Estudios ex vivo. Técnica descrita por Wong et al²⁴, consiste en la inoculación de 1 ml de azul de isosulfán al 1% en los cuatro cuadrantes donde se encuentra el tumor (0,25 ml por cuadrante) y en la submucosa una vez realizada la resección oncológica estándar y con la pieza abierta longitudinalmente en el área antimesentérica. Una vez realizada la inoculación, se lleva a cabo un masaje de la zona inoculada durante 5 min. Los ganglios teñidos de azul se designan como GC. La ventaja que defienden los estudios ex vivo es que el tumor se puede manipular y disecar los ganglios linfáticos para identificar los ganglios centinelas sin el riesgo de diseminación de células tumorales. Wong et al²⁴ consiguieron identificar el ganglio centinela en el 92,3% de los pacientes, con una media de 3 GC por paciente, y obtuvieron un 29% de sobreestadificación al identificar las micrometástasis; mientras que Fitzgerald et al²⁵ identificaron los ganglios centinelas en el 88% de los pacientes con cáncer colorrectal. En el estudio de Fitzgerald et al, se sobreestadificó al 8% de los pacientes. Otros estudios han llevado a cabo la detección del ganglio centinela mediante ambos métodos²⁶⁻²⁷, y se los identificó en un 94-100% de los casos. También se ha descrito la determinación de GC en el cáncer de colon con técnicas laparoscópicas²⁸. El marcador puede ser inoculado en la submucosa por endoscopia o bien en subserosa bajo visualización por laparoscopia. Kitagawa et al¹¹ han descrito la técnica con localización correcta de los GC con la utilización de una sonda gamma por laparoscopia, al igual que otros autores han utilizado azul de isosulfán 1% con resultados comparables. Wood et al²⁸ describen la detección de GC en el 100% de los casos con una precisión del 100% en una serie de 9 pacientes intervenidos por laparoscopia y con una media de 2 GC identificados por paciente.

Dificultades y contraindicaciones en la detección del ganglio centinela

El fallo en la detección de GC puede ser el resultado de la quimiorradioterapia neoadyuvante, como es el caso del cáncer de recto. Ello puede deberse a la fibrosis producida por la radioterapia. En casos de una intensa inflamación peritoneal, como puede ocurrir en caso de contaminación por un carcinoma perforado, el marcador puede no ser capaz de penetrar en los ganglios linfáticos inflamados. Además, en casos de tumores grandes y con invasión de estructuras adyacentes, puede alterarse la vía de drenaje linfático. Esto puede llevar a error en la identificación de GC. A menudo, en estos casos avanzados, algunos ganglios linfáticos pueden estar completamente reemplazados por tumor y el marcador no puede penetrar en estos ganglios. De todas formas, como se ha objetivado en las diferentes localizaciones, el objetivo de la determinación del GC suele remitirse a casos en estadios no evolucionados, bien sea para llevar a cabo intervenciones menos invasivas, como es el caso de cáncer esofagogástrico, o bien para mejorar la estadificación de pacientes en estadios I y II en el caso de cáncer colorrectal. Por otra parte, no tendrá indicación de detección de GC en los pacientes con metástasis a distancia o bien en caso de detección clínica de afección ganglionar.

3. HIPOTESIS DE TRABAJO:

Así pues, establecemos las siguientes hipótesis de trabajo en cada grupo de pacientes:

Pacientes con cáncer de colon

H0 - La presencia de micrometástasis ganglionares en el GC no constituye un peor pronóstico en el seguimiento. En consecuencia, la determinación de micrometástasis no implica el cambio de protocolo terapéutico respecto a los pacientes sin afectación ganglionar.

H1 –La presencia de micrometástasis ganglionares en GC se asocia a un peor pronóstico en el seguimiento. En consecuencia, ello determinaría la introducción de tratamiento adyuvante en dichos pacientes

4. OBJETIVO DEL TRABAJO

Objetivo principal:

- Valorar si las micrometástasis ganglionares en el GC influyen significativamente sobre la evolución de la enfermedad en pacientes con cancer colo-rectal.

Objetivos secundarios:

-Valorar la factibilidad del ganglio centinela mediante técnica exvivo con azul de metileno.

-Calcular la supraestadificación que se obtiene con el estudio del GC.

5. MATERIAL Y MÉTODO

SUJETOS DE ESTUDIO:

- Criterios de inclusión:

Estudio clínico prospectivo que incluye pacientes diagnosticados de neoplasia colon (por encima de promontorio según el Enema Opaco ó bien a más de 10 cm de margen anal según la RNM).

- Criterios de exclusión:

1. No aceptación del estudio.
2. Pacientes que presenten diseminación a distancia en el estudio de extensión.
3. Pacientes con cancer de colon y recto alto y que presenten afectación de los ganglios estirpados en la pieza operatoria según estudio histológico convencional.

Para que un paciente pueda ser incluido en el estudio debe reunir los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión.

DESCRIPCION DE LA TÉCNICA :

Pacientes con cancer de colon:

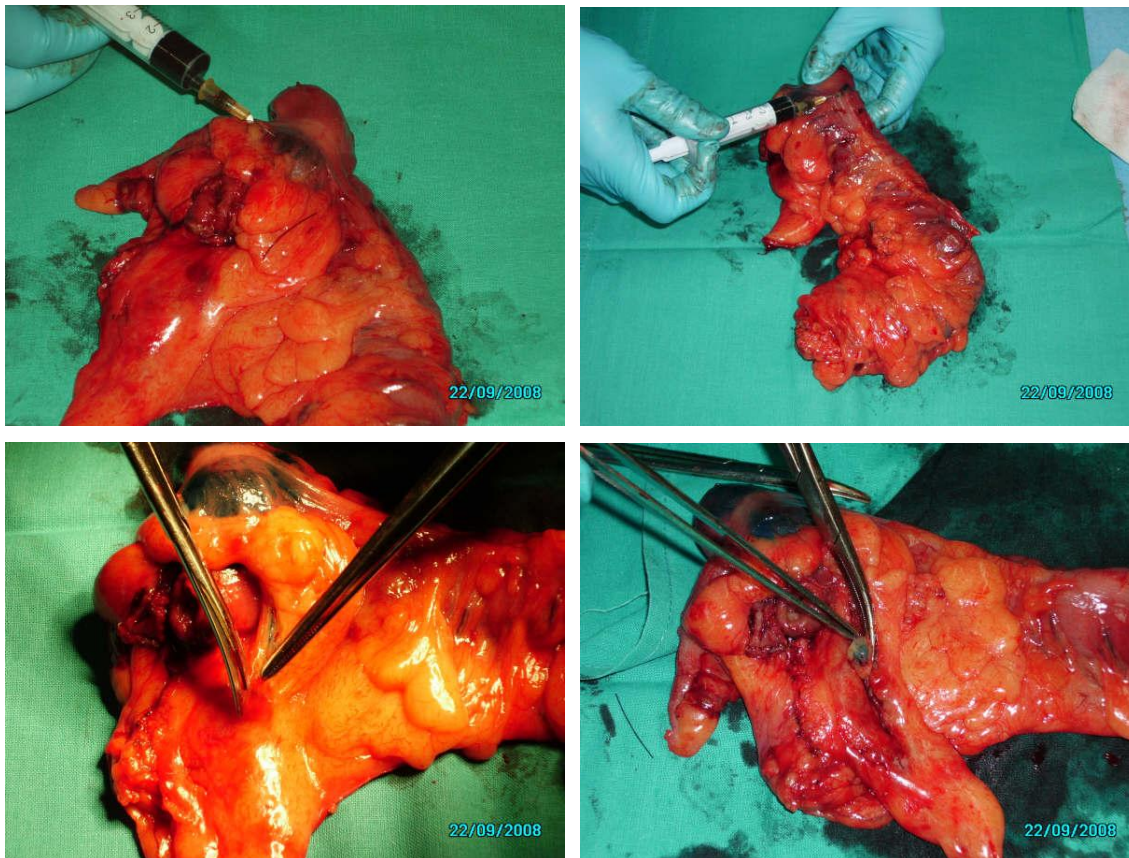
Estos pacientes ingresaron el día previo a la cirugía y se realizó la preparación según protocolo del servicio. La cirugía se llevó a cabo mediante técnica habitual y contemplando los aspectos oncológicos para una correcta exéresis de la pieza.

Técnica de marcaje 'ex vivo' y detección de los ganglios

Una vez realizada la resección establecida con linfadenectomía standard, se procedió al marcaje 'ex vivo' de la lesión mediante la inoculación peritumoral a nivel subseroso de 2 ml de azul de metileno distribuidos en 0,5 ml en cada cuadrante. Una vez inoculado se procedio al masaje de los puntos de infiltración durante unos 5 minutos hasta visualizar los primeros ganglios (en número entre 1 y 4 ganglios que correspondieron a los ganglios centinelas) **FIG 1**. En el caso de que la lesion no fuera palpable se procedió a la apertura de la pieza por el borde antimesenterico y la inoculacion submucosa **FIG 2**.

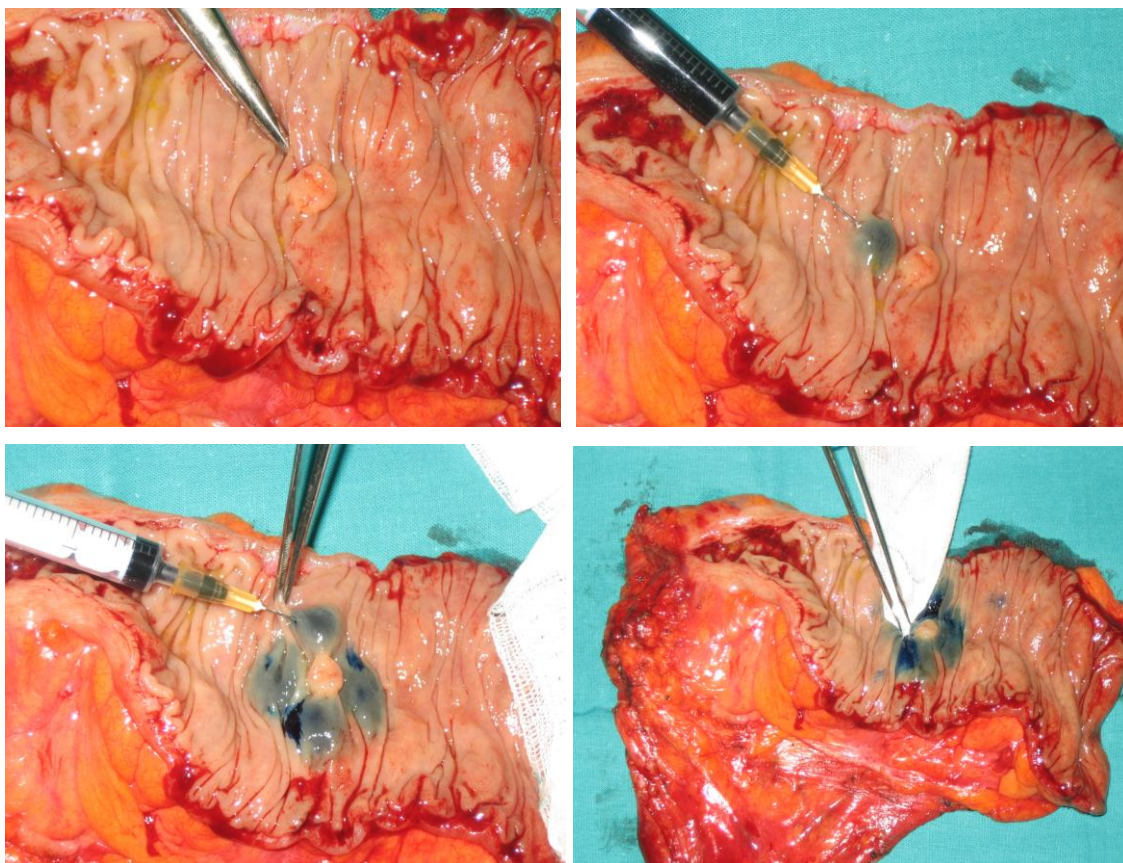
Los ganglios detectados se remitieron al Servicio de Anatomía Patológica separados de la pieza quirúrgica.

FIGURA 1



Inoculación subserosa de 0,5ml de azul de metileno por cada cuadrante. Masaje durante 5 minutos y disección del mesocolon.

FIGURA 2



Lesión no palpable. Inoculación submucosa por cuadrantes.

DETERMINACIONES:

Estudio anatomopatológico convencional de la pieza:

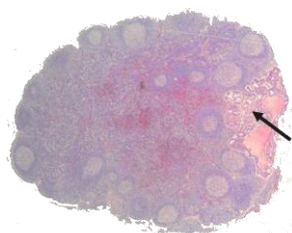
La descripción macroscópica incluyó identificación del espécimen, localización, tamaño y configuración del tumor especificando la distancia del mismo a los márgenes de resección.

El estudio microscópico indicó el tipo histológico y grado de diferenciación así como el nivel de invasión en la pared, afectación vascular y linfática, el número de ganglios metastásicos sobre el total de disecados y la invasión capsular. Se especificó la indemnidad o afectación de los límites tubulares y radial de resección.

Estudio de los ganglios centinela.

Se consideró como tales los que aparecieron teñidos con el marcador (cancer de colon-recto alto) ó bien con niveles significativos de radiotrazador (cancer de recto medio-bajo). Si su tamaño fue igual o inferior a 0,5 cm se incluyeron en su totalidad, si el tamaño fue superior se cortaron en secciones de aproximadamente 3 mm. Cada ganglio centinela o sus secciones se incluyo en bloques de parafina identificados según el procedimiento convencional. De cada bloque se cortaron secciones de 5 micras a tres niveles, de cada nivel se tiñeron dos secciones con hematoxilina y eosina y se reservó una tercera para el estudio inmunohistoquímico que se efectuó en caso de ser negativo el estudio convencional.

El estudio inmunohistoquímico consistió en la identificación de citoqueratinas CAM 5.2 (Becton-Diockinson) a dilución 1/5 y tratamiento con pepsina, utilizando un autoteñidor Horizon, técnica, material e instrumental de uso estandar en el laboratorio de inmunohistoquímica del servicio de Anatomía Patológica. Se considero micrometastasis como el deposito de celulas tumorales en tre 0,2-2 mm (FIG.3)



GC con micrometastasis (fig.3)

CONTROL DE LOS PACIENTES

Se llevó a cabo mediante:

- Control peroperatorio mediante anotación en una hoja de recogida de datos especialmente diseñada (ver Anexo) y en la cual constó la información clínica necesaria para el estudio hasta el momento del alta hospitalaria del paciente, así como la técnica quirúrgica utilizada, las incidencias objetivadas durante la determinación intraoperatoria de los ganglios, el estudio anatomopatológico convencional y estudio del ganglio centinela por inmunohistoquímica.

- Seguimiento a largo plazo: el seguimiento clínico se realizó cada 3 meses durante los dos primeros años y cada 6 meses en los años siguientes. Durante estos controles periódicos se realizaron las pruebas complementarias pertinentes conforme al protocolo de seguimiento de los pacientes con neoplasia colo-rectal que se lleva a cabo en nuestro centro.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se trata de un estudio clínico prospectivo en el que se estudio si las micrometastasis implican un peor pronostico en los pacientes con cáncer de colon mediante la utilización del GC. Se realizó estudio uni y multivariado de factores predictivos de la aparición de recidiva tumoral. Para la comparación de 2 proporciones se utilizó el test exacto de Fisher. Para comparar dos medias se utilizó la 'U' de Mann-Whitney en variables no normales y la 't' de Student para variables que sigan la distribución normal. Se realizó también un análisis de la supervivencia para la morbilidad, mortalidad y aparición de recidiva a lo largo del seguimiento de los pacientes. Se utilizó la regresión de Cox para valorar la diferente influencia de factores predictivos (según técnica quirúrgica utilizada, pacientes con micrometástasis vs pacientes sin micrometástasis). Para todos los tipos de análisis, una $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativa. Para realizar el análisis se utilizó el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versión 17.0).

6.RESULTADOS

ANALISIS DESCRIPTIVO DE LA SERIE

Entre enero '07 y febrero '11 se intervinieron 101 pacientes diagnosticados de cancer de colon (56 hombres y 45 mujeres) con una media de edad de 73 años. Media de IMC: 27,77 . En cuanto a las distribución de las cirugías, complicaciones y estancia media (TABLA 1.): Cirugías: 39 colectomías derecha, 13 colectomía izquierda, 37 sigmoidectomías, 7 resección anteriores. La tasa de conversión fue de 7,7%. El índice de morbilidad fue del 34%, con una estancia media de 7 días (mediana). La tasa de reoperación fue 5,8% (6 casos): hemoperitoneo en un caso y 5 casos de dehiscencia, con una mortalidad de 2,3% (2 pacientes).

Tabla 1: Cirugías, abordaje y complicaciones

Cirugía		Frecuencia	Porcentaje
	Colon Derecho	39	38.6
	Colon Transverso	5	5.0
	Colon Izquierdo	13	12.9
	Sigma	37	36.6
	Recto alto	7	6.9
	Total	101	100.0

Abordaje		Frecuencia	Porcentaje
	Laparoscopia	86	85.1
	Laparotomía	15	14.9
	Total	101	100.0

Complicaciones según clasificación de DINDO (Ver Anexo 2):

DINDO		Frecuencia	Porcentaje
	I	65	66.3
	II	7	6.9
	III	21	20.8
	IV	6	5.9
	V	2	2.3
	Total	101	100.0

Reintervención	6 (5,8%)
-Hemoperitoneo	1(1%)
-Dehiscencia	5 (5%)

ESTUDIO ANATOMO-PATOLOGICO

La tabla 2 muestra el estudio anatómico patológico de las muestras obtenidas de la cirugía. En cuanto al tamaño medio del tumor fue de 5,17 cm, sin afectación en ningún caso de los márgenes de resección. El resultado de la AP fue de adenocarcinoma en todos los casos. Según la clasificación TNM se distribuyen en :

-Tis: En dos casos la afectación fue in situ

-T1: 8 casos en los que no se objetivó afectación ganglionar excepto por la aparición de micrometastasis en el estudio del ganglio centinela.

-T2: 21 casos en los que en 17 no se objetivó afectación ganglionar pero en 4 casos fue por la afectación de un ganglio, no objetivándose micrometastasis en ninguno de los ganglios analizados.

-T3: 59 casos. 16 N1 y 2 N2. En este grupo se obtuvieron 6 afectaciones del ganglio centinela en forma de micrometastasis SIN afectación del resto de ganglios.

-T4: 11 casos en los que la afectación ganglionar fue de 7 N0 y 4 N+. A destacar 1 afectación ganglionar en forma de micrometastasis.

Tabla 2: TNM

AP	Estudio AP convencional			Estudio GC
	n	N0	N+	Nmic N0
Tis	2	0	0	0
T1	8	8	0	2
T2	21	17	4	0
T3	59	40	18	6
T4	11	7	4	1
Total	101			

N0: no afectación ganglionar por estudio convencional

N+: afectación ganglionar por estudio convencional

Nmic: afectación ganglionar en forma de micrometastasis

En cuanto al estudio ganglionar, se obtuvieron 1482 ganglios en total. El número medio de ganglios obtenidos por intervención fue de 15.

ESTUDIO DEL GANGLIO CENTINELA

El número total de ganglios centinela fue de 198 y el promedio en cada caso fue de 2. Su detección fue 'ex vivo' con azul de metileno en el 90% de los casos, en el resto no hubo migración del GC. Consideramos que podría ser atribuido a la curva de aprendizaje ya que se sitúan en los primeros casos estudiados o por el tamaño del tumor así como del estadiaje T que podría dificultar la migración como se postula en algún trabajo³¹, aunque no hemos encontrado diferencias significativas. ($p < 0.8842$). Tampoco hay diferencias con el IMC del paciente que podría dificultar la disección del mesenterio del colon en la identificación del GC. ($p < 0.52760$).

Se obtuvieron ganglios linfáticos centinelas positivo (GC+), es decir micrometástasis con el resto de los ganglios linfáticos negativos en el 14% (9 pacientes). En todos estos casos salvo en uno la afectación positiva se debió al aumento de las secciones de los ganglios realizadas por el anatómopatólogo, en el otro caso la afectación fue por el estudio inmunohistoquímico³².

Si comparamos el estudio convencional ganglionar con el estudio del ganglio centinela en aquellos casos en los que hemos obtenido dicho ganglio mediante una tabla de contingencia (TABLA 3), obtenemos que en 15 casos coincidimos en la afectación positiva tanto en el estudio convencional como el del GC. La incidencia de falsos negativos fue de 9 pacientes (10%), es decir el GC no estaba afectado pero sí en el estudio convencional.

En cuanto al valor predictivo negativo fue de 86% ($59 / 9 + 59$), es decir la probabilidad de que cuando el estudio del GC afirme que no estén afectados los ganglios sea cierto es del 86%.

TABLA 3. Tabla de contingencia

	ESTUDIO GANGLIONAR CONVENCIONAL			
		POSITIVO	NEGATIVO	
DETECCION GC	POSITIVO	15	9	24
	NEGATIVO	9	59	68
		24	68	92

Si nos centramos en los 9 casos en los que el estudio ganglionar no observa afectación pero a través del estudio del GC obtenemos afectación de micrometasis se podría considerar que somos capaces de supraestadificar un 14% (9/9+59).

SEGUIMIENTO

El estudio se inicio en febrero del 2007 aunque ha sido en el último año 2010-2011 donde se han introducido más de la mitad de los pacientes. El seguimiento clínico se realizó cada 3 meses durante los dos primeros años y cada 6 meses en los años siguientes según el protocolo de nuestro centro. Durante estos controles periódicos se realizaron las pruebas complementarias pertinentes basados en el TC-Abdominal, la fibrocolonoscopia y la analítica con marcadores. Se ha perdido un paciente en el seguimiento y se han producido 5 exitus: 2 en el postoperatorio inmediato y 3 por recidivas.

Del global de pacientes incluidos en nuestro estudio, disponemos del 55% (56 pacientes) con un seguimiento de más de un año para valorar las recidivas. 43 pacientes fueron considerados por el estudio convencional ganglionar como N0 y entre ellos en 9 casos se objetivaron micrometastasis en el GC. Analizamos la distribución de estas recidivas según el GC presentara o no micrometastasis. El grupo de pacientes (34 pacientes) con ganglios linfáticos negativos (ya sea por el estudio convencional como por el del ganglio centinela) se observa que el índice de recurrencia fue del 8,8% (3 pacientes) en lugar del 22,2% en el grupo de pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela y el resto de ganglios negativos. Dicho de otra forma, 3 pacientes que presentaron recidivas están dentro del grupo de pacientes con ganglios negativos tanto por el estudio convencional como por el del GC y esto corresponde a un índice de recurrencia de 8,8. Los otros dos pacientes que presentaron recurrencia pertenecían al

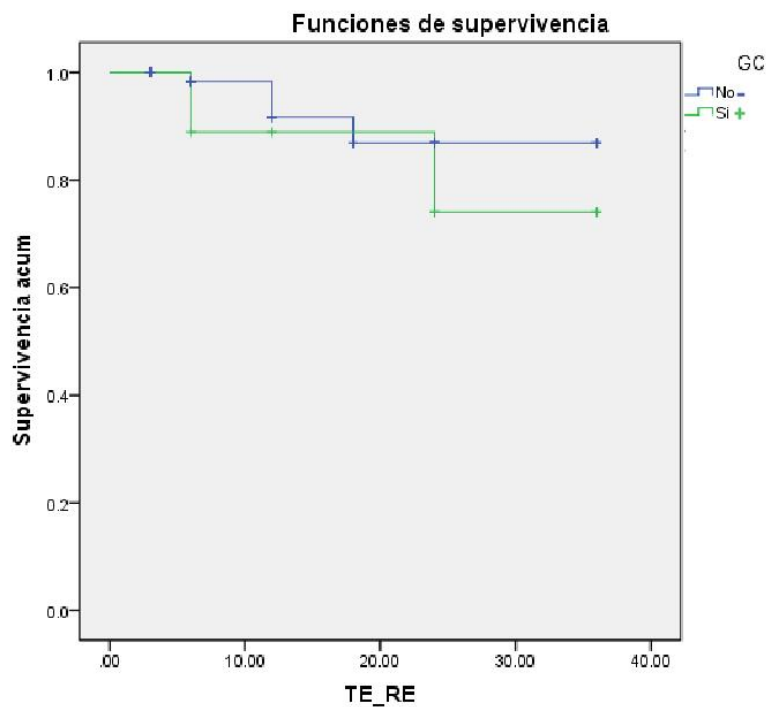
grupo de pacientes donde únicamente el GC fue positivo para micrometástasis con un recurrencia del 14,7%.

Tabla 4: RECIDIVA

RECIDIVA	AP	GC	Localización	Tiempo	
Paciente 1	pT3N0M0	Micromtts	Local	12 meses	
Paciente 2	pT3N0M0	Micromtts	Local	12 meses	
Paciente 3	pT3N0M0	Negativo	Local	18 meses	
Paciente 4	pT3N0M0	Negativo	Distancia	12 meses	
Paciente 5	pT4N0M0	Negativo	Distancia	18 meses	

Se ha analizado la supervivencia de los pacientes aplicando la regresión de Cox (TABLA 5) con una tendencia a la mayor supervivencia de los pacientes con GC negativo pero sin ser estadísticamente significativo ya que todavía el número de casos es insuficiente y el seguimiento de la mayoría de los pacientes introducidos en el estudio es a corto plazo.

Tabla 5: Supervivencia según GC



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.777	1	.378

7. DISCUSION

En el carcinoma colorrectal, la identificación precisa de las metástasis en los ganglios influye significativamente en la supervivencia a largo plazo. La subestadificación patológica de la enfermedad niega a los pacientes una oportunidad de beneficiarse de la quimioterapia adyuvante. Aunque las técnicas disponibles que pueden mejorar la detección de metástasis ganglionares existen, los grandes volúmenes de tejido ganglionar que acompañan a las resecciones de colon suponen una elevación en el coste y en tiempo si se tuviera que realizar el estudio de la micrometastasis en cada uno de ellos. El uso del ganglio centinela puede permitir un enfoque más centrado mediante la identificación de los ganglios que están en mayor riesgo de que contengan la enfermedad metastásica y así realizar un estudio más exhaustivo.

Año	Autores	n	Técnica	Región	IHQ	Ident %	FN %	GC solo +	Upstg
1999	Joosten et al ⁸⁷	50	PB	CR	Si	70	55	-	4
1999	Cserni et al ⁸⁸	25	PB	CR	No	96	38	8 (2/25)	-
2000	Saha et al ⁸⁹	86	L	CR	Si	99	9	17 (15/86)	8
2001	Merrie et al ⁹⁰	26	PB/L	C	No	88	45	-	8
2001	Wong et al	26	L	CR	Si	92	6	19 (5/26)	15
2001	Esser et al ⁹¹	31	L	CR	No	58	33	11 (2/18)	-
2001	Feig et al ⁹²	48	L	C	Si	98	38	0 (0/48)	-
2001	Saha et al	203	L	CR	Si	98	10	18 (36/203)	14
2002	Fitzgerald et al ⁹³	26	L	CR	Si	88	29	8 (2/26)	8
2002	Paramo et al	55	L	C	Si	82	7	16 (9/55)	11
2002	Bilchik et al	100	L	CR	Si	97	4	22 (22/100)	24
2002	Bendavid et al ⁹⁴	20	L	C	Si	90	0	25 (5/20)	25
2002	Kitagawa et al ⁹⁵	56	Tc-99	SR	No	91	18	-	-
2002	Broderick et al ⁹⁶	51	L	CR	Si	90	50	2 (1/51)	2
2003	Trocha et al	48	L/Tc-99	CR	Si	98	16	38	21
2003	Bembenek et al ⁹⁷	48	Tc-99	R	Si	96	56	39	23
2004	Bertoglio et al	26	PB	CR	No	92.3	22	-	29
2004	Saha et al	209	L	C	Si	100	9.4	38.8(33/85)	13
2004	Bertagnolli et al	72	L	C	No	94	54	3 (2/72)	-
2005	Cogdinolla et al ⁹⁸	56	PB	CR	Si	100	11	37,5(21/56)	37,5
2006	Saha et al ⁹⁹	500	PB	CR	Si	97.8	10.1	41,1(85/207)	26,1
2006	Redston et al	72	PB	C	Si	92	12-54	70 (26/37)	38 - 70
2007	Hernando et al	60	AM/N	Sigma	SI	100	20-77	9,7-26,8 (4 -11/41)	6,6-18

PB, Patent Blue; L, Lymphazurin; Tc-99, Tecnecio 99-m; AM, Azul de metileno; N, Nanocoll; Región, Región anatómica; C, Colon; CR, Colorrectal; SR, Sigma y Recto; R, Recto Ident, Tasa de identificación del GC; GC solo +, % GC positivos resto GL negativos; Upstg%, Incremento de la estadificación.

Extraído de la Tesis Doctoral UAB: Utilidad del GC en la estadificación del cáncer de colon izquierdo. Tesis doctoral. Ruben Hernando. UAB. Barcelona 2007.

La identificación de los GC en los diferentes estudios publicados oscila entre el 58-100%, alcanzándose un mayor porcentaje en las series con un mayor número de pacientes. Así mismo, la supraestadificación obtenida con el estudio de los GC es muy variable oscilando entre el 6-60%.

La variabilidad de estos resultados es debida a la heterogeneidad de los estudios ya que se han usado diferentes técnicas para identificar el GC, diferentes localizaciones de la neoplasia han sido comparadas entre sí (colon-recto), utilización de IH o PCR para definir la positividad del GC, etc.

En nuestro trabajo hemos optado por el uso de azul de metileno mediante la técnica exvivo debido a que la mayoría de cirugía oncológica del colon que realizamos en nuestro centro es por laparoscopia y aunque hay estudios que han descrito la detección del GC mediante técnica invivo inoculando el colorante subseroso³⁰, la punción por esta vía es complicada. Otra de las opciones planteadas es la inoculación submucosa mediante endoscopia el día previo, de radiotrazador nuclear para localizarlo mediante SPECT y con el uso de una gammacámara portátil en quirófano encontrarlo invivo, creemos que esta sería la opción más adecuada para reproducir el drenaje de los ganglios y así poder identificar trayectos aberrantes pero debido a la inclusión de nuestro centro en el protocolo Fastrack (no preparación mecánica del colon entre otras cosas) imposibilita su realización. Por lo tanto hemos optado por el uso de azul de metileno, muy económico y accesible en todos los hospitales así como la detección exvivo. Nuestro grado de detección es del 90% que se asemeja a lo publicado en la literatura. Creemos que la curva de aprendizaje ha tenido que ver en estos datos. Otra de nuestras hipótesis es el tamaño tumoral /T4 que dificulta y casi imposibilita la detección del GC, aunque no hemos encontrado significación estadística. Algunos autores se plantean solo aplicar la técnica del GC en lesiones iniciales evitando los T4 pero a veces resulta difícil identificarlos preoperatoriamente. Otra hipótesis es si el IMC elevado del paciente puede suponer una mayor dificultad en la identificación del GC por tener un mesocolon con mayor contenido graso que dificulte la migración y disección del GC pero tampoco lo hemos demostrado significativamente.

En cuanto a cómo identificar las micrometastasis en el GC desde el punto de vista anatómico patológico en nuestro caso la mayoría (8/9) han sido mediante el aumento de las secciones del ganglio, disminuyendo la importancia de la IH o PCR que otros trabajos destacan³².

En nuestra serie hemos obtenido 9 GC+ en los que el estudio convencional no daba afectación, es decir una supraestadificación del 14% pero también es verdad que tenemos una no desdeñable tasa de FN por lo que el estudio GC creemos que es un perfecto complemento para la estadificación ganglionar correcta de la neoplasia de colon.

Saha et al, que es el autor que dispone de la serie más grande sobre GC aplicado en el cáncer de colon ya que fue uno de los precursores, en un estudio multicentrico retrospectivo sobre un total de 868 pacientes con CCR y seguimiento mínimo de 2 años afirma que los pacientes estratificados con técnica de GC presentan significativamente una menor tasa de recurrencia neoplásica (7% vs 25%). Los autores atribuyen estos resultados a que los pacientes en los que eran detectadas micrometastasis recibían quimioterapia adyuvante, dado que la técnica quirúrgica y el seguimiento fue similar en ambos grupos.

En nuestro estudio estamos observando esta tendencia, los pacientes que tienen afectación en GC en forma de micrometastasis tienen una mayor incidencia de recidiva ya que en nuestro centro no se administra el tratamiento quimioterapico en estos casos, aunque en los últimos años está cambiando pero sin haber un consenso claro. A destacar el interés que está suscitando el tema con el inicio de estudios multicentricos³⁴.

8. CONCLUSIONES

Tras la realización de nuestro primeros 100 pacientes aplicando la técnica del ganglio centinela ex vivo, podemos concluir que es una práctica reproducible sin aumento significativo del tiempo y del dinero en el estudio ganglionar. Es una técnica que puede llegar a supraestadificar el 14% de pacientes que habían sido clasificados como N0 con técnica convencional. Lo que debemos seguir investigando si esto tiene repercusión en las recidivas y en la supervivencia de los pacientes para proponer un cambio en el tratamiento oncológico.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1.977, 39;456-466.
2. Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1.992, 127;392-399.
3. Thörn M. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy: Is the method applicable to patients with colorectal and gastric cancer?. *Eur J Surg* 2.000, 166;755-758.
4. Kardinal C, Yarbrow J. A conceptual history of cancer. *Semin Oncol.* 1979;6:396-408.
5. Fisher B, Jong-Hyeon J, Anderson S, et al. Twenty-five year followup of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med.* 2002;347:567-75.
6. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1233-41.
7. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002; 347:1227-32.
8. Thompson JF, Uren RF, Scolyer RA, Stretch JR. Selective sentinel lymphadenectomy: progress to date and prospects for the future. *Cancer Treat Res.* 2005;127:269-87.
9. Krag DN, Weaver DL. Pathological and molecular assessment of sentinel lymph nodes in solid tumours. *Semin Oncol.* 2002;29:274-9.
10. Uren RF, Howman-Giles RB, Chung D, Thompson JF. Role of lymphoscintigraphy for selective sentinel lymphadenectomy. *Cancer Treat Res.* 2005;127:15-38.

11. Kitagawa Y, Ohgami M, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Ando N, et al. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes in gastrointestinal cancer: a novel and minimally invasive approach. *Ann Surg Oncol*. 2001;8 Suppl 9:S86-9.
12. Cohen AM, Kelsen D, Saltz L, et al. Adjuvant therapy for colorectal cancer. *Curr Probl Cancer*. 1998;22:5-65.
13. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorinmodulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel protocol C-03. *J Clin Oncol*. 1993;11:1879-87.
14. Saha S, Dan AG, Viehl CT, Zuber M, Wiese D. Sentinel lymph node mapping in colon and rectal cancer: its impact on staging, limitations, and pitfalls. Chapter 5. En: Leong SPL, Kitagawa Y, Kitajima M, editores. *Selective sentinel lymphadenectomy for human solid cancer*. Nueva York: Springer; 2005. p. 105-22.
15. Mulrow J, Winter DC, O'Keane JC, O'Connell PR. Sentinel lymphnode mapping in colorectal cancer. *Br J Surg*. 2003;90:659-67.
16. Pickren JW. Significance of occult metastases, a study of breast cancer. *Cancer*. 1961;14:1261-71.
17. Greenson JK, Isenhardt CE, Rice R, et al. Identification of occult micrometastases in pericolic lymph nodes of Dukes B colorectal cancer patients using monoclonal antibodies against cytokeratin and CC49; correlation with long-term survival. *Cancer*. 1994;73:563-9.
18. Thörn M. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy: is the method applicable to patients with colorectal and gastric cancer? *Eur J Surg*. 2000;166:755-8.
19. Kuerer HM, Wayne JD, Ross MI. Anaphylaxis during breast cancer lymphatic mapping. *Surgery*. 2001;129:119-20.

20. Leong SP, Donegan E, Hefferson W, Dean S, Katz JA. Adverse reactions to isosulfan blue during selective sentinel lymph node dissection in melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2000;7:361-6.
21. Longnecker SM, Guzzardo MM, Van Voris LP. Life-threatening anaphylaxis following subcutaneous administration of isosulfan blue 1%. *Clin Pharmacol.* 1985;4:219-21.
22. Coleman RL, Whitten CW, O'Boyle J, Sidhu B. Unexplained decrease in measured oxygen saturation by pulse oxymetry following injection of lymphazurin 1% (Isosulfan blue) during a lymphatic mapping procedure. *J Surg Oncol.* 1999;70:126-9.
23. Waters GS, Geisenger KR, Garske DD, et al. Sentinel lymph node mapping for carcinoma of the colon: a pilot study. *Am Surg.* 2000; 66:943-5.
24. Wong JH, Steineman S, Calderia C, et al. Ex vivo sentinel node mapping in carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg.* 2001; 233:515-21.
25. Fitzgerald TL, Khalifa MA, Al Zahrani M, et al. Ex vivo sentinel lymph node biopsy in colorectal cancer: A feasibility study. *J Surg Oncol.* 2002;80:27-32.
26. Cox ED, Kellicut D, Adair C, et al. Sentinel lymph node evaluation is technically feasible and may improve staging in colorectal cancer. *Current Surgery.* 2002;59:301-6.
27. Wood TF, Tsioulis GJ, Rangel D, et al. Focused examination of sentinel lymph nodes upstages early colorectal carcinoma. *Am Surg.* 2000;66:998-1003.
28. Wood T, Saha S, Morton D, et al. Validation of lymphatic mapping in colorectal cancer: in vivo, ex vivo, and laparoscopic techniques. *Dis Colon Rectum.* 2001;8:150-7.
29. Balagué C et al. Utilización del ganglio centinela en patología digestiva *200 Cir Esp.* 2007;82(4):195-203

30. Bianchi PP, et al . Laparoscopic lymphatic mapping and sentinel lymph node detection in colon cancer: technical aspects and preliminary results. *Surg Endosc.* 2007 Sep;21(9):1567-71.
31. Carsten T. Viehl, M.D. Identification of Sentinel Lymph Nodes in Colon Cancer Depends on the Amount of Dye Injected Relative to Tumor Size.,*World J. Surg.* 27, 1285–1290, 2003
32. Douglas Iddings et al The Prognostic Effect of Micrometastases in Previously Staged Lymph Node Negative (N0) Colorectal Carcinoma: A Meta-analysis.
33. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC: Colon and rectum. Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 143–164
34. Lips et al. The influence of micrometastases on prognosis and survival in stage I-II colon cancer patients: the Enroute Study. *BMC Surgery* 2011, 11:11.

10. ANEXOS

ANEXO 1

Cancer de colon

HOJA DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

Por favor, lea detenidamente esta hoja de información al paciente y formule todas las preguntas que desee.

Solicitamos su colaboración para llevar a cabo un estudio de investigación en el que se pretende valorar la posible existencia de factores pronósticos que nos permitan mejorar el tratamiento de pacientes con la misma patología que usted. El comité ético de nuestro hospital ha dado su aprobación para la realización de este estudio.

¿Cuál es la razón de realizar este estudio?

El tratamiento del cancer de colon queda establecido que es quirúrgico, por vía abierta o laparoscópica y asociado o no a quimioterapia según los resultados histológicos del tumor. Pero en un porcentaje no despreciable de casos, a pesar de haber sido considerados que no precisan tratamiento adyuvante con quimioterapia, posteriormente desarrollan enfermedad a distancia, lo que hace sospechar que han quedado infravalorados inicialmente. El estudio que proponemos es la valoración de otros factores que nos puedan orientar previamente a la necesidad o no de tratamiento adyuvante en ese grupo de pacientes y comprobando si la técnica quirúrgica utilizada puede influir sobre dichos factores.

¿Qué implica participar en el estudio?

La inclusión en este estudio representa que su intervención se realizará por vía abierta o laparoscópica de forma aleatoria y se le realizará una maniobra durante la intervención que consistirá en la tinción del tumor y se le tomarán dos muestras de sangre. Ello no supone para usted una modificación en el tratamiento a seguir de su enfermedad.

Si usted decide participar en este estudio, siempre tendrá derecho a retirarse del mismo en cualquier momento siempre que comunique su decisión a su médico. Esta decisión de abandonar no tendrá ninguna consecuencia en el tratamiento que recibirá en el futuro ni en la relación que tendrá con su médico.

Los datos del estudio formarán parte de su Historia Clínica y mantendrán la misma confidencialidad que el resto de datos de la misma.

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ (Nombre _____ y _____ Apellidos)

.....
he leído la hoja de información que se me ha entregado

he podido hacer las preguntas sobre el estudio

he recibido suficiente información sobre el estudio

he hablado con _____ (Nombre _____ del _____ investigador)

.....
Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médico

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha:

Fdo:

Facultativo: Dr.

Fdo.:

Paciente: Dn./Dña.

Pérdidas hemáticas: _____ cc

Complicaciones

peroperatorias:

Conversión Cir. Laparoscópica – Cir. Abierta: Si / No

V. EVOLUCION

Complicaciones postoperatorias:

Locales: 0. No

1. Infecc. herida
2. Colecc. intrabd.
3. Dehisc. sutura.
4. Hemoperitoneo.
5. Otras ()

Generales: 0. No

1. Infecc. respirat.
2. Infecc. orina.
3. F.O.D.
4. TEP
5. IAM
6. IRA
7. Shock séptico.
8. Otras ().

Reintervención: SI / NO Fecha: ___ / ___ / ___ Causa:

Fecha alta: / / . Días estancia postop. :

CLASIFICACION DE DINDO: GRADOS.

VI. ANATOMIA PATOLOGICA

Tipo histológico: Bien dif. Mod. dif. Mal dif.

Tamaño tumor: _____ cm

Localización tumor:

Márgenes de resección: proximal: _____ cm distal: _____ cm

radial – afectación: si / no

Ganglios obtenidos totales: N° Ganglios centinela:

Ganglios afectados técnica anatomopatológica convencional: Si / No

Ganglios afectados técnica inmunohistoquímica: _____

Dukes: TNM:

Comentarios:

ANEXO 3:

Complicaciones postquirúrgicas según la clasificación de DINDO:

Definición de los grados:

Grado I: Cualquier desviación del curso postoperatorio normal, sin necesidad de tratamiento farmacológico o quirúrgico, endoscópico y radiológico intervencista. Está permitido como tratamiento: antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia. Este grado incluye también infecciones de la herida abierta que se desbridan a pie de cama del paciente.

Grado II: que requieren tratamiento farmacológico con fármacos que no sean los del grado I. Se incluyen las transfusiones de sangre y la nutrición parenteral total.

Grado III: que requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica:

- Grado IIIa: intervención que no requiera anestesia general
- Grado IIIb: intervención bajo anestesia general

Grado IV: Complicación potencialmente mortal (incluidas las complicaciones del SNC*) que requiera gestión en UCI:

- Grado IVa: grado de disfunción orgánica individual (incluyendo la diálisis)
- Grado IVb disfunción multiorgánica

Grado V: Muerte de un paciente

* Hemorragia cerebral, infarto cerebral, hemorragia subarahnoidal, pero con exclusión de los ataques isquémicos transitorios.

AGRADECIMIENTOS

El proyecto se está realizando en el Servicio de Cirugía General y Digestiva, Unidad de Endoscopia Digestiva, Servicio de Medicina Nuclear, Servicio de Anatomía Patológica y en el Departamento de Mediadores de la Inflamación del Hospital de la Sta. Creu i St Pau.