

TRABAJOS CIENTÍFICOS

Estimación de la supervivencia en pacientes operados por cáncer del colon: método de Kaplan-Meier

Dr. GUILLERMO BANNURA C, Sr. MIGUEL ÁNGEL CUMSILLE G

Servicio y Departamento de Cirugía, Hospital Clínico San Borja Arriarán, Campus Centro, Facultad de Medicina, Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile

RESUMEN

Objetivos: Comparar las estimaciones de la supervivencia efectuadas por el análisis estadístico en una cohorte de pacientes sometidos a una resección con intención curativa por un cáncer de colon con la sobrevida real de los mismos pacientes seguidos por un periodo prolongado de tiempo que razonablemente descarte el riesgo de recidiva. Secundariamente, evaluar si los posibles factores pronósticos involucrados en la supervivencia se modifican al duplicar el tiempo de observación. **Material y método:** El seguimiento se realizó en forma prospectiva al término del primer periodo de corte denominado censura 1. El periodo total de observación corresponde a la censura 2. La censura se define como vivo o muerto por cáncer colorrectal. Las estimaciones de la supervivencia se efectuaron en ambos periodos según el método de Kaplan-Meier. Para comparar curvas de supervivencia se empleó el test log-rank y para analizar el impacto de algunas variables en la supervivencia se utilizó el modelo de regresión de Cox. **Resultados:** Se trata de 83 pacientes (57 mujeres) con un promedio de edad de 64,6 años (extremos 22-92), con una distribución de los estadios clínicos A, B, C1 y C2 de 8%, 57%, 24% y 11% respectivamente (TNM I=8%, II=57%, III=35%). En la censura 1 el seguimiento promedio fue 38 meses (extremos 12-84) y en la censura 2 este promedio fue 74 meses (extremos 12-128). La recidiva en el primer periodo fue 11% con 4 fallecidos y en el segundo periodo 17% con 9 fallecidos. La sobrevida cruda, corregida y libre de enfermedad en ambos periodos de observación fue 88%, 78%, 95%, 89%, 86% y 72%, respectivamente. La supervivencia, estimada por el método de Kaplan-Meier fue 79% y 85% respectivamente. El único factor relevante en el análisis multivariado de la censura 1 fue el estadio clínico ($p=0.03$). En el segundo periodo, aparte del estadio ($p=0.01$), la permeación vascular logra una significación estadística independiente ($p=0.012$, RD:5,7. IC 95% 1.40-23.3). **Conclusión:** La estimación de la supervivencia por el método de Kaplan-Meier es muy cercana a la sobrevida real de los pacientes resecados por un cáncer de colon con intención curativa. Se requiere mayor evidencia para confirmar si el seguimiento prolongado de los pacientes puede modificar el análisis de los factores pronósticos del cáncer de colon.

PALABRAS CLAVES: *Cáncer de colon, curvas de supervivencia, Kaplan-Meier*

SUMMARY

Objetivos: The purpose of this study was to compare the statistically estimated survival rate in a cohort series of patients who underwent curative surgery for colon cancer, with the actual survival rate of the same patients who had a long follow-up period, thus reducing the risk of recurrence. The modification of prognostic

factors the follow-up period was double and also analyzed. *Material and method:* The follow-up period was done in a prospective manner at the end of the first cut-off period named censor. The censor is defined as patients alive or dead due to colorectal cancer. The estimates of survival rate were calculated in both period using the Kaplan-Meier method. The log-rank test was carried out to compare survival rates, and we used Cox's regression model to analyze the impact of any variables on survival rate. *Results:* The study involved 83 patients, 57 females, with a mean average age of 64.6 years. (Range: 22-29 years) with a distribution of clinical stage A, B, C1, C2 of 8%, 57%, 24% and 11% respectively (TNM I=8%, II= 57%, III=35%). During censor 1, the average follow-up period was 38 months (range: 12-84 months), and during censor 2 period it was 74 months (range: 12-128 months). There was a recurrence rate of 11% in the first period, with 4 deaths in the group, and in the second period the recurrence rate was 17%, with 9 deaths. The crude, free from disease and corrected survival rate in both periods of observation was 88%, 78%, 95%, 89%, 86% and 72% respectively. The estimated survival rate worked out by the Kaplan-Meier method was 79% and 85% in censor 1 and 2 respectively. The only relevant factor in the multivariate analysis of the censor 1 was the clinical stage ($p= 0,03$). In the second period apart from the clinical stage, ($p= 0,01$) vascular permeation was an independent statistically significant factor ($p= 0,012$), RD: 5.7, IC: 95% (1.40-23.3). *Conclusion:* The estimation of survival rate carried out by the Kaplan-Meier method is very close to the actual survival rate of patients who underwent surgery for colonic cancer with a curative approach. Additional evidence is required to confirm of a prolonged follow-up period can alter the analysis of prognostic factors for colon cancer.

KEY WORDS: *Colon cancer, survival rate, Kaplan-Meier method*

INTRODUCCIÓN

En epidemiología clínica, y especialmente en el caso de las enfermedades neoplásicas, conocer la sobrevida a largo plazo de los pacientes es considerado un criterio fundamental en la evaluación de la efectividad de la modalidad terapéutica empleada. En las técnicas de análisis de supervivencia el riesgo se estima mediante el cálculo de la probabilidad de estar libre del evento (por ejemplo morir) en un tiempo dado. El empleo para estos fines de una proporción (cuociente entre el número de pacientes vivos y el total de pacientes en riesgo en el lapso de tiempo previamente definido) o de una tasa (el denominador corresponde a la suma de los periodos de observación de los pacientes) no son válidos porque en estudios de carácter longitudinal los pacientes se reclutan en diferentes momentos del periodo de observación.¹ En otras palabras, el corte del estudio es único pero el tiempo de seguimiento es diferente y, naturalmente, los últimos pacientes tratados tienen un riesgo menor de morir en dicho periodo de observación. Por otra parte, puede ocurrir que algunos pacientes se pierdan del seguimiento por diversas causas o fallezcan por una causa ajena a la que se analiza (casos censurados). Por ello, se utiliza el método de Kaplan-Meier² que permite una estimación de la supervivencia en forma numérica, estableciendo intervalos de tiempo cada vez que ocurre un evento (por ejemplo, la muerte), lo que produce un cambio descendente en la curva.

Mientras más eventos ocurran en un momento dado, la caída de la curva es mayor. Si no hay más eventos, la curva se hace plana, lo que significa que la supervivencia se mantiene constante. En cada intervalo la probabilidad de supervivencia es calculada como el cuociente entre el número de pacientes vivos y el número de pacientes en riesgo de morir, que es variable en el periodo total de observación por las razones señaladas. Para comparar dos o más curvas de supervivencia y establecer si las diferencias observadas son significativas se utiliza generalmente el test de Mantel-Haenszel (test log-rank)³ que es muy potente excepto cuando las curvas se cruzan. Si queremos conocer el impacto sobre la variable dependiente (supervivencia) de algunas variables independientes (denominadas factores de riesgo, tales como la edad, el sexo, el estadio clínico, etc) en forma simultánea se emplea un tipo de análisis multivariado conocido como Regresión de Riesgos Proporcionales de Cox.⁴

La precisión de estas estimaciones estadísticas son aceptadas por los clínicos como un criterio confiable en la evaluación de los resultados de un tratamiento protocolizado en el ámbito de la oncología. El objetivo de este estudio es comparar las estimaciones de supervivencia efectuadas por el análisis estadístico con la sobrevida real en una cohorte de pacientes sometidos a una resección con intención curativa por un cáncer de colon. El segundo objetivo es evaluar si las asociaciones posibles entre algunos factores de riesgo y la su-

pervivencia se modifican al duplicar la media del periodo de observación.

MATERIAL Y MÉTODO

Se trata de una serie de 120 pacientes intervenidos por un cáncer de colon en forma consecutiva en un periodo de 6 años, de los cuales 83 fueron sometidos a una resección con intención curativa y que constituyen el universo del presente estudio (estadios A-C2 de Dukes-Turnbull, estadios I-III de la clasificación TNM).⁵ El tiempo de sobrevida se expresa en meses y la censura se define en forma dicotómica como vivo o muerto por cáncer de colon. Por el diseño del estudio, la censura 1 establece el periodo de seguimiento hasta el primer corte y se denomina censura 2 el segundo corte efectuado 48 meses después del primero. La recidiva se definió como locorregional (RLR) si ocurre en la anastomosis o en las vecindades de la cirugía y recidiva a distancia (RD) si se trata de metástasis al hígado, pulmón o carcinomatosis peritoneal. La sobrevida absoluta o cruda corresponde al número de pacientes vivos al corte del estudio independiente de la causa de muerte con o sin recidiva. La sobrevida libre de enfermedad es el porcentaje de pacientes vivos sin recidiva, independiente de la causa de muerte. La sobrevida corregida incluye los vivos al corte del estudio más los fallecidos por otra causa. Las estimaciones de la supervivencia se efectuaron en ambos periodos de seguimiento mediante el método de Kaplan-Meier. Para comparar curvas de supervivencia se empleó el test log-rank y para analizar posibles asociaciones entre algunas variables y la supervivencia se utilizó el análisis multivariado de regresión de Cox. Se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0.05$, señalando además la razón de disparidad (RD) y el intervalo de confianza (IC) cuando corresponda. Las variables consideradas fueron la edad, el género, la localización del tumor (colon derecho, colon izquierdo), el tamaño del tumor en cm (variable continua), el antígeno carcinoembrionario (CEA) preoperatorio (menor o mayor que 5), la presencia de mucina, la permeación vascular y el estadio clínico. Los datos fueron procesados en el paquete computacional STATA 7.0 de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Chile.

RESULTADOS

La muestra está constituida por 83 pacientes, 26 hombres y 57 mujeres, con un promedio de edad de 64,6 años (extremos 22-92). La distribución en los estadios A, B, C1 y C2 fue 8%, 57%,

24% y 11% respectivamente (estadios TNM: I= 8%, II= 57% y III= 35%). En la censura 1 el promedio de seguimiento fue 38 meses (extremos 12-84) mientras que en la censura 2 esta cifra alcanzó a 74 meses (extremos 12-128). En la censura 1 hubo 9 pacientes (11%) con recidiva y 4 fallecidos por cáncer. De los 5 pacientes vivos con recidiva en ese corte 3 estaban libres de enfermedad, falleciendo uno de ellos por cáncer a los 48 meses. Ambos pacientes vivos con recidiva en ese momento fallecen en el periodo de seguimiento posterior. En la censura 2 hubo 14 pacientes con recidiva (17%) y 9 fallecidos por cáncer, dos de los cuales fueron considerados libres de enfermedad en la primera evaluación. Los 5 pacientes vivos con recidiva en el segundo corte fueron reoperados con intención curativa y completan un periodo de seguimiento de 50, 60, 64, 67 y 112 meses respectivamente (Tabla 1). De ello se desprende que 5 recidivas aparecen en el segundo periodo de seguimiento y de los 14 casos con recidiva, 3 se diagnostican a los 54, 60 y 56 meses, respectivamente. La recidiva fue una RD en 11 casos (hepáticas en 6 casos, carcinomatosis peritoneal en 1, pulmonar en 2 y con más de una localización en 2), RLR exclusiva en 2 pacientes y RLR con metástasis a distancia en 1 caso.

Considerando el periodo total de observación (censura 2), fallecen 18 pacientes, 9 por cáncer de colon y 9 por causas no relacionadas (infarto del miocardio 1, accidente vascular encefálico 6, cáncer de la vesícula y de la vía biliar 2) y hay 65 pacientes vivos en control (incluyendo los 5 casos reoperados por una recidiva) con un seguimiento promedio de 77 meses (extremos 54-128) (Tabla 2).

La sobrevida global estimada según el método de Kaplan-Meier en el primer periodo de observación es de 79% a 5 años (IC 95%= 45% a 93%), cifra que alcanza a 85% a 10 años en el segundo periodo de seguimiento (IC 95%=72% a 92%). En la Figura 1 se aprecia la curva de supervivencia estimada para el primer periodo según el estadio clínico de Dukes-Turnbull, en la cual el test log-rank no reveló diferencias significativas ($p=0.061$). La figura 2 muestra la supervivencia estimada para el segundo periodo por estadios, en la cual el test log-rank reveló diferencias significativas ($p=0.01$). En el análisis multivariado al término del primer periodo el único factor pronóstico con significación estadística fue el estadio del tumor ($p = 0.03$), diferencia que es más marcada en la censura 2 ($p = 0.01$). Al comparar el estadio C2 con C1 y el estadio C2 con B en el segundo periodo según el modelo de regresión de Cox se aprecian diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes ($p=0.02$ y

Tabla 1
RECIDIVA Y SOBREVIDA EN 83 PACIENTES INTERVENIDOS POR UN CÁNCER DE COLON CON INTENCIÓN CURATIVA

Estadio D-T/TNM	Recidiva	Reoperación (meses)	Censura 1 V/F meses	Censura 2 V/F meses
B / II	Hepática	No	F 12	- -
C2/III	Pulmonar	No	F 15	- -
B / II	Hepática	Resección (5)	V see 22	V 70
C2/III	Hepática + RLR	No	F 24	- -
C1/III	Hepática	Resección (21)	V see 46	F 82
C1/III	CP + pulmonar	No	F 54	- -
C2/III	RLR	Resección (36)	V rd 60	F 62
C2/III	CP + hepática	No	V rd 60	F 66
C2/III	Hepática	Resección (10)	V see 64	V 112
C1/III	Hepática	Resección (28)	V see 12	V see 60
C2/III	Implante *	Resección (24)	V see 21	V see 69
B / II	RLR	Resección (56)	V see 12	V see 60
B / II	CP	No	V see 30	F 62
B / II	CP	No	V see 47	F 55

*Implante en antigua cicatriz perineal

CP: carcinomatosis peritoneal

See: sin evidencia de enfermedad

RLR: recidiva locorregional

rd: recidiva a distancia

F: fallecido

V: vivo

$p=0.006$, respectivamente). Controlando por edad y sexo, localización, tamaño del tumor, presencia de mucina y CEA preoperatorio, la variable permeación vascular también logra una significación estadística independiente en la censura 2 ($p=0.015$, RD=5.7, IC 95% =1.40 a 23.3).

Tabla 2
RECIDIVA, SOBREVIDA Y CENSURA

	Censura 1	Censura 2
Seguimiento promedio meses (extremos)	38 (12-84)	74 (12-128)
Recidiva global (%)	9 (11)	14 (17)
Fallecidos por cáncer (%)	4 (5)	9 (11)
Fallecidos por otra causa	6	3
Vivos al corte	73	65
Vivos con recidiva	2	5
Sobrevida cruda	88%	78%
Sobrevida corregida	95%	89%
Sobrevida libre de enfermedad	86%	72%
Supervivencia estimada Kaplan-Meier	79%	85%

DISCUSIÓN

El método de Kaplan-Meier es un análisis estadístico tan ampliamente utilizado en la epidemiología clínica, que a menudo las curvas de supervivencia son denominadas por los epónimos.⁶ Es un tipo de análisis actuarial, es decir, considera el tiempo como el factor primordial. Las curvas de supervivencia permiten efectuar una estimación de la sobrevida considerando el hecho natural que no

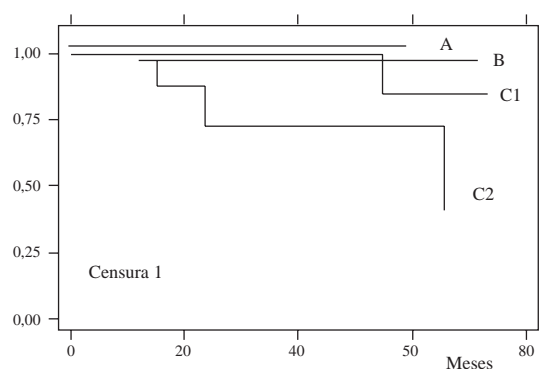


Figura 1. Estimación de la supervivencia según Kaplan-Meier y estadio clínico de Dukes-Turnbull. Censura 1.

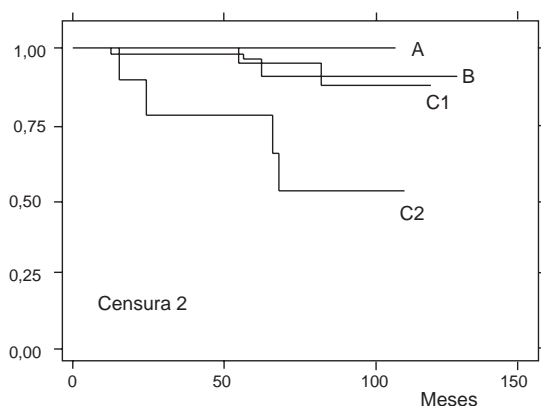


Figura 2. Estimación de la supervivencia según Kaplan-Meier y estadio clínico de Dukes-Turnbull. Censura 2.

todos los pacientes pueden ser observados desde el comienzo del estudio y no excluye los casos perdidos de seguimiento. Como una manera práctica de validar el método, se diseñó este estudio que permite comparar las estimaciones de supervivencia de las curvas de Kaplan-Meier con la sobrevida real de los mismos pacientes seguidos por un periodo tan prolongado de tiempo que el riesgo de recidiva sea muy escaso o nulo. Se ha excluido del análisis el cáncer de recto, puesto que la evidencia disponible aconseja analizar ambos tumores por separado.⁷⁻¹⁰ En el caso del cáncer de colon se sabe que la primera recidiva ocurre en más del 90% de los casos en el periodo de 36 meses que siguen a la intervención quirúrgica y es excepcional después de los 5 años, especialmente cuando la cirugía es la única alternativa empleada.¹¹ En nuestra serie, sólo un paciente libre de enfermedad en el primer corte del estudio con 12 meses de seguimiento, presenta una recidiva locoregional a los 56 meses de operado, por lo que parece razonable el periodo de observación mínimo de 54 meses elegido para cotejar la sobrevida 'real' con la estimada estadísticamente. Si asumiéramos que todos los pacientes vivos con recidiva en la censura 2 finalmente van a fallecer por el cáncer del colon (a pesar de que uno de ellos sobrepasa los 112 meses de seguimiento), la sobrevida corregida para la serie global sería de 83% y la sobrevida cruda de 72%, que es exactamente igual a la sobrevida libre de enfermedad.

El método de Kaplan-Meier realiza una estimación de la supervivencia 'corregida', puesto que considera a los muertos por otra causa como vivos e incluye los pacientes con recidiva al momento del corte, los cuales tienen una alta probabilidad de fallecer por cáncer en el seguimiento posterior. Por

este motivo es de interés conocer la confiabilidad y la precisión del método para estimar la supervivencia, considerando que los pacientes neoplásicos se incorporan al estudio en un periodo largo de tiempo y que, por lo tanto, algunos casos tienen un seguimiento corto. Dado que el periodo de observación es el doble en la censura 2 que en la censura 1, la supervivencia estimada en el segundo periodo es superior al primero, a pesar que el número de fallecidos ha aumentado de 4 a 9, lo que realza el hecho que en este tipo de análisis actuarial el tiempo es el factor fundamental.

La distribución de los pacientes por estadios en esta experiencia es similar a otras series nacionales¹² con un porcentaje de estadios I TNM (Dukes A) del 8 a 10% del total de pacientes intervenidos con intención curativa, lo que contrasta con el 23% de algunas series extranjeras.¹³ Sin embargo, la sobrevida global es muy similar a éstas, con cifras del 89% de sobrevida corregida a 10 años.¹⁰⁻¹⁴ La estimación de la supervivencia por el método de Kaplan-Meier en esta serie resultó muy cercana a la sobrevida real de los pacientes, especialmente en el segundo periodo de observación (85% y 89% respectivamente), lo que confirma su potencia estadística. Esta cifra es muy similar a otras series nacionales con seguimiento prolongado que señalan una sobrevida actuarial corregida de 73%.¹² Esto refuerza la importancia del seguimiento a largo plazo de los pacientes intervenidos por una neoplasia de colon, los cuales en nuestra opinión deben mantenerse en control después de los 5 años para efectuar una efectiva vigilancia de un eventual segundo primario.¹⁵

Al comparar las curvas de supervivencia, la invasión de la pared (que se refleja en el T de la clasificación TNM) y el compromiso ganglionar (N) aparecen como factores pronósticos independientes, confirmando estudios previos.^{7,9,10-13} Al comparar los estadios B con C1 y C2 queda de manifiesto que tanto la presencia de linfonodos comprometidos por cáncer, como la distancia y el número de ganglios afectados son relevantes en el pronóstico del cáncer de colon tratado con cirugía con intención curativa. Controlando por edad y sexo, la probabilidad de estar vivo a 10 años desciende de 88% para el estadio B/TNM II a 54% para el estadio C2 ($p=0.009$, $RD=7.56$, $IC\ 95\%=1,65$ a $34,63$). En otras palabras, un paciente con un tumor C2 tiene un riesgo de morir por cáncer de colon 7 veces mayor que un paciente con un tumor estadio B. En el modelo de regresión de Cox, la permeación vascular aparece como un factor pronóstico independiente en el periodo total de seguimiento, variable que ha sido destacado por algunos autores

como responsable de la diseminación a distancia.^{7,16} Sin embargo, esta variable no se encuentra incluida en ninguna clasificación pronóstica actualmente en uso y se requiere de un estudio con un número mayor de pacientes y quizás mayor tiempo de observación para confirmar si el tiempo de seguimiento puede modificar los factores pronósticos en el cáncer de colon.

Como conclusión, en esta serie de 83 pacientes con un seguimiento completo se efectuaron dos cortes para evaluar la supervivencia a los 38 y 74 meses de observación como promedio. La recidiva global en ambos periodos fue 11% y 17% respectivamente, la RLR global en el segundo corte fue 3,6% y la RLR exclusiva fue 2,4%, similar a otras series extranjeras recientes.^{11,13} Hubo 4 fallecidos por cáncer de colon en el primer corte, que aumenta a 9 en el periodo total de observación. El método de Kaplan-Meier permitió estimar en forma precisa y confiable la supervivencia de los pacientes tratados por un cáncer de colon con intención curativa, se expresa en forma numérica, tiene una representación gráfica en curvas que son para el clínico de interpretación y comprensión fácil. Al comparar las curvas de supervivencia en este estudio, la invasión de la pared del intestino y el compromiso ganglionar resultaron ser factores pronósticos independientes, los que están incorporados en todas las clasificaciones pronósticas vigentes. Al duplicar el tiempo de observación de los pacientes, la variable permeación vascular adquiere una significación pronóstica independiente,⁷ cuya relevancia clínica requiere mayor estudio. El método de Kaplan-Meier es una técnica de análisis estadístico universal, reproducible y permite comparar con otras series los resultados alejados del tratamiento quirúrgico del cáncer de colon.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee ET: Statistical methods for survival data analysis. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 1992.
2. Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
3. Mantel N: Evaluation of survival dates and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50: 163-72.
4. Cox DR: Regression models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc B* 1972; 34: 187-220.
5. Bannura G, Cumsille MA, Melo C, Barrera A, Contreras J: Tratamiento quirúrgico del cáncer de colon: análisis de 120 pacientes consecutivos. *Gastr Latinoam* 2000; 11: 253-61.
6. Lang TA, Secic M: How to report statistics in medicine: annotated guidelines for authors, editors, and reviewers. Philadelphia, Am Coll Phys 1997.
7. Bannura G, Cumsille MA, Contreras J, Melo C, Barrera A, Reiner M, Pardo L: Factores pronósticos del cáncer colorrectal: análisis multivariado de 224 pacientes. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 239-48.
8. Bannura G, Contreras J, Cumsille MA, Melo C, Valencia C: Resultados del tratamiento quirúrgico del cáncer de recto: análisis de 180 pacientes. *Rev Chil Cir* 1998; 50: 646-54.
9. Bannura G, Contreras J, Cumsille MA, García C, Portalier P: Resultados del tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal. Análisis de la recurrencia y supervivencia en 400 pacientes. *Rev Méd Chile* 1995; 123: 464-72.
10. Jagoditsch M, Lisborg PH, Jatzko GR, Wette V, Kropfisch G, Denk H *et al*: Long-term prognosis of colon cancer related to consistent radical surgery: multivariate analysis of clinical, surgical, and pathologic variables. *World J Surg* 2000; 24: 1264-70.
11. Harris GJC, Church JM, Senagore AJ, Lavery LC, Hull TL, Strong SA, Fazio VW: Factors affecting local recurrence of colonic adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1029-34.
12. Zúñiga A, López-K F, Boza C, Zúñiga A, Rahmer A y cols: Análisis de supervivencia en cáncer de colon: factores que pueden afectar el pronóstico. Resúmen LXXIV Congreso Chileno e Internacional de Cirugía. La Serena 18-22 de noviembre de 2001; 55-6.
13. Read TE, Mutch MG, Chang BW, McNevin MS, Fleshman JW, Birnbaum EH *et al*: Locoregional recurrence and survival after curative resection of adenocarcinoma of the colon. *J Am Coll Surg* 2002; 195: 33-40.
14. Faivre-Finn C, Bouvier-Benhamiche A-M, Phelip JM, Manfredi S, Dancourt V, Faivre J: Colon cancer in France: evidence for improvement in management and survival. *Gut* 2002; 51: 60-4.
15. Bannura G: Detección precoz del cáncer colorrectal. *Gastr Latinoam* 2002; 13: 30-6.
16. Sternberg A, Sibirsky O, Cohen D, Blumenson LE, Petrelli NJ: Validation of a new classification system for curatively resected colorectal adenocarcinoma. *Cancer* 1999; 86: 782-92.