

RESUMEN.-

El cáncer colorectal es una enfermedad común, con síntomas poco específicos al momento del diagnóstico y su supervivencia es altamente relacionada con el estadiaje inicial, definido por el TNM. El pronóstico de supervivencia se sustenta en parámetros como el tamaño tumoral, número de ganglios positivos, grado histológico y la invasión a vasos y nervios, que siguen siendo los factores predictores morfológicos más importantes.

En este trabajo, investigó la relación existente entre los factores antes mencionados y la supervivencia de los pacientes 5 años después de su diagnóstico en el Hospital de Solca Quito. Dentro de los criterios de inclusión se encontraban: que el paciente haya sido diagnosticado en Solca o en su defecto en otro lugar pero solo tratado en este hospital, además que se haya cumplido el tratamiento propuesto.

El análisis de la supervivencia, se calculó usando el programa SPSS 17, en el que se demuestra que existe una diferencia estadística en el número de meses que sobrevivieron los pacientes en los diferentes estadios, excepto entre los estadios II y III, en los que podemos observar una $p = 0,196$. La supervivencia por estadios para este grupo de estudio fue la siguiente: Estadio I 80%, estadio II 42%, Estadio III 21%, estadio IV 8,5%

Si tomamos en cuenta el número de ganglios positivos por histopatología, podemos decir que existe una diferencia estadística entre tener ganglios positivos y no tenerlos N0 vs N1 y N2, $p= 0,006$, pero no existen diferencias entre n1 y N2 $p=0,330$. Se encontró además una supervivencia más alta entre los pacientes que recibieron Radioterapia y los que no en estadio IV, $p < 0,05$.

Ninguna otra relación estadística significativa se halló como para ser ratificada como factor pronóstico

PALABRAS CLAVE.-

Cáncer de colon, supervivencia, estadiaje, ganglios positivos.

SUMMARY.

Colorectal cancer is a common disease without specific symptoms at diagnosis and survival is highly related to the initial staging, TNM defined. The prognosis for survival is based on parameters such as tumor size, number of positive nodes, histological grade and invasion of vessels and nerves, which remain the most important morphological predictors. This paper investigates the relationship between the above factors and survival of patients five years after diagnosis in Solca Hospital of Quito. Within models inclusion criteria were: the patient has been diagnosed in Solca or failing elsewhere but only treated in this hospital, and they had to complete the proposed treatment. The survival analysis was calculated using the program SPSS 17, which shows that there is a statistical difference in the number of months in the patients who survived estadias different, except between estadias II and III, which can observe a $p = 0.196$. The stages survival for the study group was as follows: Stage I 80%, stage II 42%, stage III 21%, stage IV 8.5% .

Considering the number of positive nodes by histopathology, we can say that there is a statistical difference between having and not having positive nodes N0 vs N1 and N2, $p=0.006$, but no difference between N1 and N2 $p = 0.330$. Patients treated with Radiotherapy in stage IV had better survival $p <0,05$ No other significant relationship was found to be ratified as a prognostic factor

KEYWORDS.

Colon cancer , stage, positive nodes, survival

INTRODUCCION

El cáncer colorectal es una enfermedad común, con síntomas poco específicos al momento del diagnóstico y su supervivencia es altamente relacionada con el estadiaje inicial, definido por el TNM de la American Joint Committee on Cancer Classifications. Además basándose en otros parámetros como el tamaño tumoral, número de ganglios positivos, grado histológico y la invasión a vasos y nervios, siguen siendo los factores predictores morfológicos más importantes en estudios extranjeros.

En este trabajo, se investigó la relación existente entre los factores antes mencionados y la supervivencia de los pacientes 5 años después de su diagnóstico en el Hospital de Solca Quito, tomando en cuenta para ello los criterios de inclusión y exclusión mencionados en materiales y métodos.

En el mundo occidental el cáncer colorectal es el segundo más común en mujeres luego del cáncer de mama y en los hombres el tercero luego del cáncer de pulmón y próstata.¹ Las tasas varían siendo mayores en Europa y menores en Africa y Asia. En el Reino Unido por ejemplo, la posibilidad de contraer cáncer durante la vida es del 5%, y la incidencia anual de cáncer de colon es del 43,4 por 100.000.²

En Ecuador es también prevalente, siendo considerado dentro de las principales causas de muerte, con una tasa anual de mortalidad de 4,9 por 10.000/hab, en el 2010.³

El cálculo de la supervivencia de los pacientes, determina si los avances en los tratamientos clínicos, radiológicos y las modificaciones en técnica quirúrgica han podido hacer que los pacientes obtengan un beneficio real en la sobrevida a través del tiempo.

PROBLEMA

La sobrevida global en cáncer colorectal es del 65% a 5 años, de acuerdo a las etapas de la AJCC, en etapa I fue de 93,2%, en etapa II del 82,5%, en etapa III del 59,5%, y en etapa IV del 8,1%⁶. Entre los resultados de este estudio se encuentra un dato interesante al desglosar las etapas de acuerdo a la sexta edición, los que fueron clasificados dentro de etapa IIIa tuvieron una sobrevida del 83,4% y los que fueron clasificados como IIb del 72,2%⁶. Lo que llama la atención, y al investigar, la diferencia radicó en que a los de etapa IIIa se les administró quimioterapia y a los IIb no⁶. Esto nos lleva a pensar que el cálculo de la sobrevida en estos pacientes fue útil al demostrar una evidencia a favor de un grupo y esto someta a revisión las clasificaciones y sus tratamientos.

Los modelos del cálculo de supervivencia se han revelado como una interesante herramienta de ayuda diagnóstica. Un modelo de supervivencia es una fórmula matemática que nos permite el cálculo de la supervivencia, determinando factores pronósticos entre la población analizada, que a la vez nos permite establecer el riesgo relativo del padecimiento de una enfermedad en relación a la muerte.

No tenemos una estadística nacional que nos indique cual es la tasa de supervivencia por estadiaje y tratamientos en nuestro país.

JUSTIFICACION

El cáncer colorectal ha tenido grandes avances en su manejo, tal es así que en resultados publicados con diferencia de 10 años en Europa, demuestran una disminución de la mortalidad a cinco años de hasta un 20%⁴. Estos cambios han hecho que pacientes quienes hubieran sido diagnosticados con una etapa más temprana, sean identificados como más avanzados y de esa forma tratados en la etapa a la que realmente pertenecen.

Uno de los mejores predictores de supervivencia, es la presencia de ganglios linfáticos positivos analizados en el posquirúrgico, este hallazgo hace que un paciente disminuya drásticamente su pronóstico vital hasta en un 40%⁴. Así como estos podríamos mencionar muchos datos que hacen visible la diferencia estadística y clínica, que los diferentes tratamientos han promovido en pacientes a nivel mundial.

Como hemos analizado durante este recuento, el cálculo de la supervivencia de un paciente es muy importante, sobre todo en la implementación y validación de nuevas ayudas diagnósticas y de tratamientos. De esta forma y paulatinamente se obtiene mejorías significativas medibles, que en último término significan un incremento en el pronóstico vital a nuestros pacientes y optimizan los recursos del sistema hospitalario.

La actual investigación tiene por objetivo demostrar que nuestros pacientes tienen una sobrevida equivalente a los estudios internacionales y que los

principales factores predictores están relacionados a los de la literatura mundial.

He seleccionado el Hospital oncológico Solca de Quito por ser un centro de referencia nacional, donde el tratamiento de los pacientes tiene una gran normatización y sus profesionales tienen gran experiencia. De lo que se desprende que los resultados, aún siendo iniciales para este tipo de patología en nuestro país, serían un ejemplo a seguir como estándar de sobriedad y como referente para nuevas investigaciones.

REVISION DE LITERATURA

INTRODUCCION

El Adenocarcinoma de colon y recto es uno de los más comunes a nivel mundial después del de próstata, mama y pulmón y en nuestro país del cáncer gástrico³. En Estados Unidos es el cáncer más diagnosticado y es la principal causa de muerte a causa de cáncer. En 2009 un estimado de 106100 casos de cáncer de colon y un estimado de 48700 casos de cáncer de recto ocurrieron. Y aproximadamente ocurrieron 50000 muertes a causa de cáncer de colon²⁵.

Si este es diagnosticado a tiempo su tratamiento tiene fines curativos con mínima morbilidad y mortalidad.

Las definiciones de población de riesgo y tamizaje de pacientes asintomáticos son consideraciones importantes.

El manejo multidisciplinario de estos pacientes ha demostrado aumentar la supervivencia y disminuir la morbilidad y mortalidad, para los casos recurrentes otros tratamientos también se han puesto en práctica⁸. Otro tipo de tumores como los sarcomas, linfomas, tumores del estroma gastrointestinal, y tumores carcinoides son distintos y deben ser tomados en cuenta en otra investigación⁹.

EPIDEMIOLOGIA

A nivel mundial el cáncer de colon es el tercero en frecuencia junto al cáncer de mama, después del cáncer gástrico y pulmonar³¹. Una característica importante es la gran variación que tiene en su incidencia dependiendo de la población (hasta 30 veces) Figura 1.

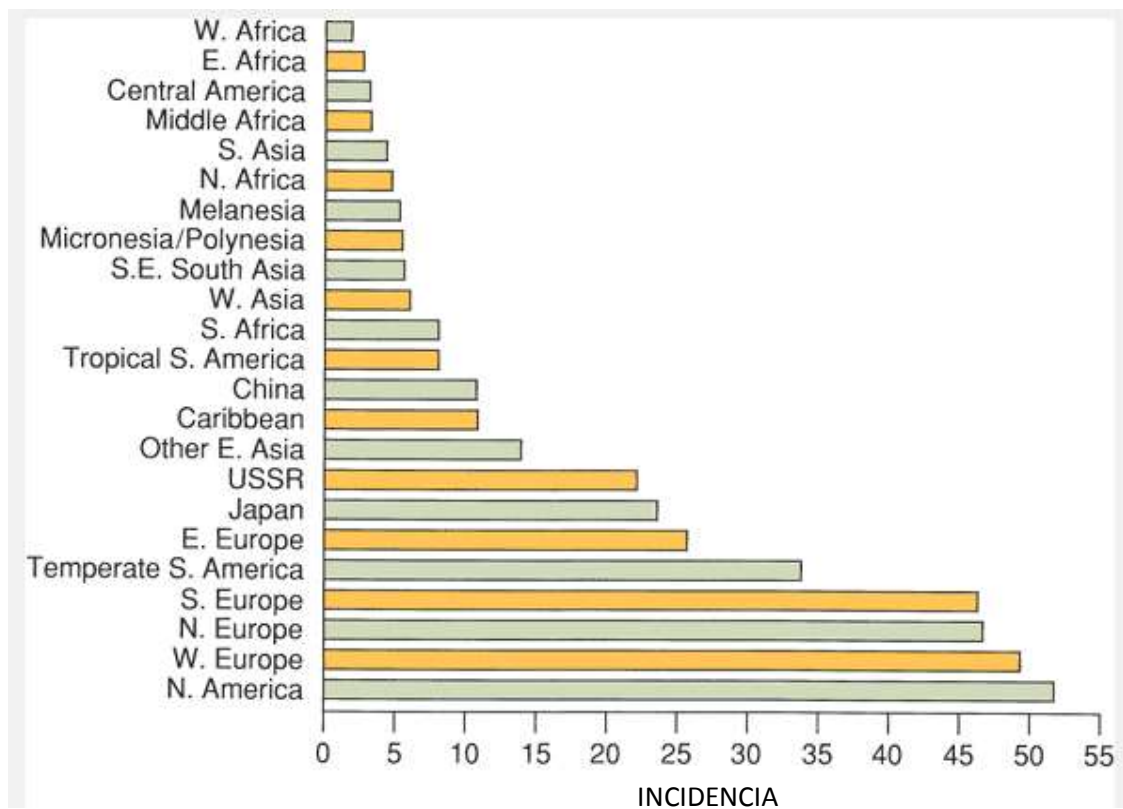


Figura 1. Incidencia de cáncer colorectal por 100.000 personas en 23 regiones geográficas durante 1980 (Tomado de Parkin DM, Laara E, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. Int J Cancer 1988;41:184)

Estas diferencias no aparecen solamente con referencia al factor genético, porque se ha visto que personas que migran de zonas de baja incidencia a otras de alta incidencia, incrementan su riesgo de cáncer colorectal. Así evidencia indirecta nos da una referencia de que los factores ambientales también están relacionados a la patogénesis de esta enfermedad⁹. Los países industrializados tienen una incidencia mucho mayor y la bibliografía ha relacionado los factores dietéticos con el desarrollo de cáncer colorectal. La evidencia sugiere que la manipulación alimenticia puede tener relación y por ese motivo la incidencia puede ser reductible.

ETIOLOGIA

FACTORES DIETETICOS.-

La evidencia de los estudios epidemiológicos señala que los factores dietéticos juegan un rol importante en la causalidad y en la protección contra el cáncer colorectal. La ingestión de grasas ha demostrado de forma consistente una asociación positiva y la fibra una inversamente proporcional⁴⁷. (Fig. 2)

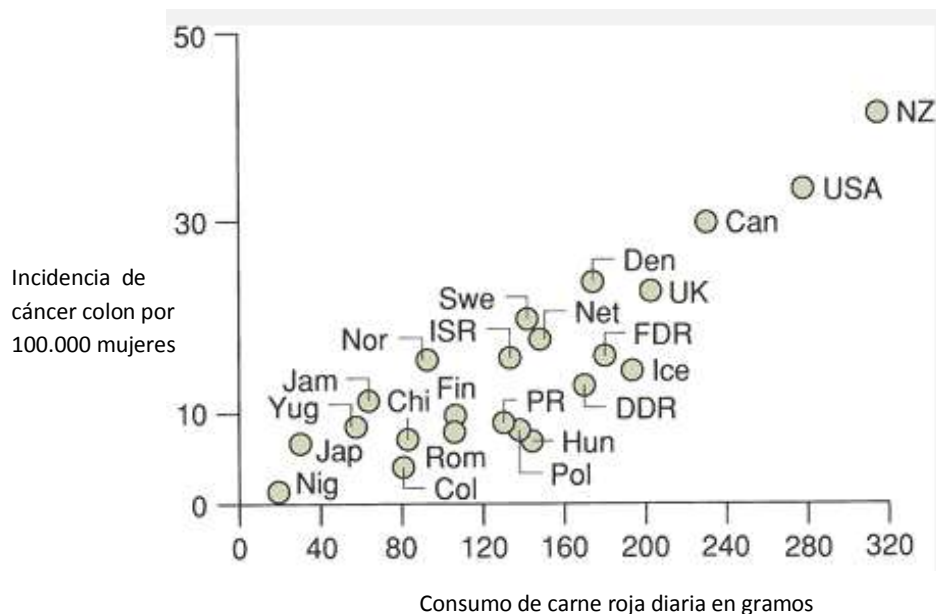


Figura 2. Correlación entre el consumo de carnes rojas y la incidencia de cáncer de colon en 23 países (tomado de Willett W. The search for the causes of breast and colon cancer. Nature 1989;338:389)

Las asociaciones del consumo por persona de grasa total, grasa saturada y colesterol y la incidencia de cáncer de colon están estrechamente relacionadas¹⁰. El mecanismo propuesto para que exista la relación entre el consumo de grasa y la aparición de cáncer de colon está relacionada con los ácidos biliares y se detallará más adelante. Además ha sido relacionado solo con el desarrollo del cáncer de colon distal pero no el proximal¹³. Esta última asociación podría estar relacionada al tiempo en que el colon distal permanece en contacto con los ácidos biliares, debido a su lento tránsito. La relación entre el consumo de grasas y el cáncer de colon fue inicialmente investigada por Burkitt⁴⁸, quien encontró bajas incidencias de cáncer de colon en la población africana, donde el consumo de fibra es alto y el bolo

fecal es voluminoso, lo cual se ha demostrado en múltiples estudios en países no industrializados. Sin embargo en países donde el consumo de fibra es alto, el consumo de grasa y la expectativa de vida también suelen ser menores, lo cual puede constituirse como una variable de confusión. El consumo de fibra se vio inicialmente como un proveedor de fibra que diluía los potenciales carcinógenos y daba un mejor y más rápido tránsito gastrointestinal. Datos recientes nos hacen pensar que esta relación es más compleja de lo que inicialmente parecía. Ciertos carcinógenos se ligan a las fibras dietéticas reduciendo su contacto con el epitelio colónico y de algunos casos cambian favorablemente el pH fecal y además participan en otras interacciones complejas.

La dificultad en establecer la relación del consumo de fibra con el apareamiento del cáncer de colon se encuentra en los múltiples tipos de fibras existentes. Fibras derivadas de los cereales, vegetales y frutas. La fibra dietética comprende diversos tipos de carbohidratos que son muy poco comunes, inclusive en sus efectos fisiológicos. Sin embargo su rol protector esta completamente definido, estudios recientes evidencian un efecto de entre el 20 y 50% de reducción en el riesgo, frecuentemente entre los que consumen vegetales verde oscuros.

FACTORES MUTAGENICOS.-

Carcinogénesis en el cáncer de colon y recto ha sido descrita en términos de iniciación y promoción basada en un modelo experimental observacional en animales de laboratorio. De acuerdo a este modelo, el primer paso engloba factores iniciadores, que actúan directamente con el ADN celular para introducir mutaciones al genoma. Posteriormente el proceso es conducido por los factores promotores, que no son mutagénicos por ellos mismos pero potencian la proliferación celular de las células previamente mutadas. Sin embargo este concepto representa una simplificación de un proceso complejo, de múltiples pasos, pero es un marco muy útil para entender los datos generados de los modelos animales examinados de la patogénesis del cáncer de colon. Uno puede mejorar o reducir la tumorogénesis en animales de experimentación por dos vías: por maniobras que modifiquen la tumorogénesis de un mutágeno (o carcinógeno) y por aquellas que alteran los factores promocionales mucho tiempo después de el agente iniciador.

La dieta humana contiene muy diversos mutágenos naturales o sustancias que pueden ser metabolizadas en mutágenos. Un amplio rango de estos son generados por su interacción con la dieta, flora microbiana y enzimas de la mucosa colónica. Adicionalmente mecanismos protectores están presentes en las mucosas para detoxificarlas de estos compuestos. La acción de los carcinógenos en el ADN parece no ser totalmente aleatorio. Los mutágenos

alquilan el ADN en residuos carbonados y causan malas lecturas de los nucleótidos durante el siguiente ciclo de replicación del ADN .

Una mutación comúnmente vista en las primeras etapas de la carcinogénesis resulta de la activación del protooncogen *ras*, que es uno de los muchos procesos que se presume ocurren durante la transformación maligna⁴⁹. La activación del gen *ras* está involucrada en la iniciación o en la promoción de la carcinogénesis. Debido a la presencia de mutágenos en todo el intestino, los intentos de interferir con la activación del cáncer deben ir encaminados a impedir la interacción de los mutágenos y las células colónicas.

En estudios animales, el rol de la grasa en la patogénesis del cáncer de colon, parece actuar como un factor promotor. Con un incremento en el consumo de grasas, la cantidad de ácidos biliares en las heces aumenta significativamente. Estudios recientes demuestran que los ácidos biliares estimulan la generación de metabolitos reactivos de oxígeno que mejoran la conversión de ácidos grasos a compuestos que promueven la proliferación celular. Teóricamente, esto puede facilitar la emergencia de un clon mutado de células neoplásicas. La proliferación mejorada de estas células transformadas puede también comprender el tiempo necesario para la carcinogénesis, o tal vez hace el proceso más eficiente. Una extensión de este concepto es la observación que el incremento del calcio dietético está relacionado con el descenso del riesgo de padecer de cáncer de colon.

Datos experimentales demuestran que un incremento en el calcio dietético tiende a disminuir los índices de proliferación colónicos.

GENETICA MOLECULAR.-

Los eventos moleculares genéticos que llevan al cáncer colónico, han servido como paradigma de los múltiples pasos en el proceso de la tumorigénesis. Este concepto nace de observaciones clínicas y patológicas de una progresión ordenada de transformación celular de un epitelio rectal o colónico normal a un pequeño adenoma y luego a un gran adenoma y finalmente a carcinoma. Estas etapas bastante distintas han permitido a los científicos dilucidar las alteraciones genéticas que pueden ser las responsables de la progresión del proceso neoplásico. Coincidente con esta línea de investigación fue el descubrimiento de las bases genéticas de múltiples síndromes familiares de cáncer colónico en las cuales el cáncer de colon es una cualidad prominente del fenotipo. Cuando aparecen juntos, la evidencia sugiere que los cánceres colorectales resultan de una serie de alteraciones que llevan a un desorden progresivo de mecanismos normales que controlan el crecimiento celular y la diferenciación. (Figura 3)

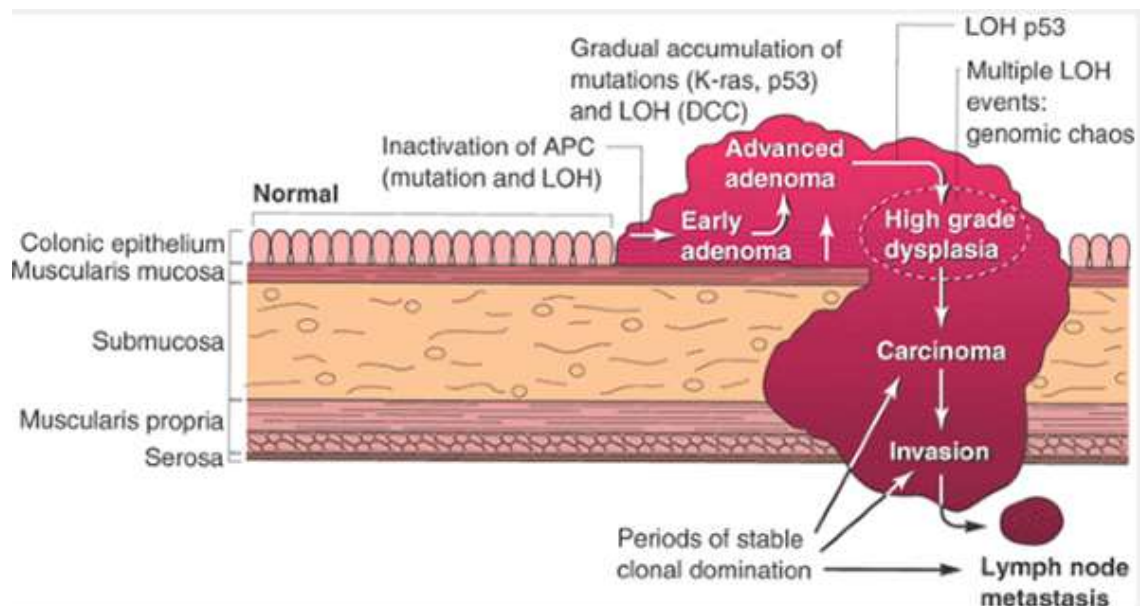


Figura 3. Modelo de eventos genéticos del cáncer de colon que median la progresión del proceso neoplásico en el colon. Tomado de Geenfield, Principles and practice of Surgery , 2006, Capítulo 70, pp1103

Se debe reconocer que no todos los tipos de cáncer de colon adquieren cada una de estas mutaciones y sufren esta serie de eventos descritos. Además, otros eventos genéticos comúnmente son necesarios para la formación del cáncer, y cada tipo de cáncer puede tener un perfil genético propio. Dentro de este paradigma, mutaciones en tres distintos tipos de genes son conocidos como contribuyentes a la formación cáncer colorectal: oncogenes, genes supresores de tumor y genes reparadores de errores de ADN.

Los dos mecanismos principales son la pérdida de heterocigocidad o vía de inestabilidad cromosómica, contribuye en un 85% en los tumores del colon. Mutaciones en genes reparadores, denominaron a los errores de

replicación o vía de inestabilidad microsatelital (MSI), que causan aproximadamente el 15% de los tumores del intestino grueso.

En el cáncer de colon, una importante alteración genética que ha sido demostrada es la alteración del protooncogen *K-ras*. Los protooncogenes *ras* son una familia normal de genes (N, H, K-*ras*) que son altamente conservados en la naturaleza y codifican la producción de proteínas ligadas a la guanosina trifosfato (proteínas G), que son importantes para la traducción de las señales en el cuerpo. Las proteínas G están involucradas en la diferenciación celular. El producto de la mutación de un gen *ras* es una proteína G anómala, que está persistentemente activado y se convierte en una estimulación constante para el crecimiento celular autónomo. Experimentalmente la transfección de fibroblastos normales por genes *ras* mutados confiere propiedades mutagénicas a esas células.

En casi el 50% de los carcinomas colorectales y un porcentaje similar de los adenomas mayores a 1 cm de diámetro, se han encontrado mutaciones del gen *ras*⁴⁹. En contrario menos del 10% de los adenomas de 1 cm o menos tienen esta mutación. La mutación del gen *ras* puede ser un evento iniciador en algunos carcinomas de colon, o a su vez puede promover la expansión clonal de una población celular mutada. Aparentemente la mutación del gen *ras* por sí sola, no es responsable de la tumorigénesis. Otros eventos moleculares son requeridos en adición a la mutación de este gen.

El concepto de genes supresores tumorales se desarrolla de múltiples observaciones. Estudios citogenéticos han demostrado que células

tumorales, a menudo pierden zonas cromosómicas específicas y sugieren que la pérdida de un gen o genes en particular puede contribuir a la formación y progresión tumoral. Controversialmente evidencia experimental ha documentado que el reemplazo de cromosomas específicos o de porciones de los mismos en células tumorales, puede resultar en inhibición del crecimiento.

Fue así deducido que los genes existen y que su función estaba relacionada con el crecimiento celular, y que su pérdida resulta en un crecimiento desregulado y transformación neoplásica. Un ejemplo de un tumor supresor de tumor relacionado al cáncer colorectal es el gen de la poliposis adenomatosa coli (APC), mutación que resulta en un síndrome canceroso familiar, la poliposis adenomatosa familiar (FAP). En personas afectadas con FAP, de cientos a miles de pólipos adenomatosos colorectales aparecen, y todos y cada uno de ellos con potencial de desarrollar cáncer. El riesgo durante la vida de desarrollar cáncer para uno de ellos es virtualmente el 100%⁵⁰.

Cuando los análisis se enlazaron con las familias FAP, el gen APC fue mapeado en el cromosoma 5q21 y fue subsecuentemente clonado por muchos grupos^{58,59}. El gen *apc* codifica una gran proteína de 2843 aminoácidos que contienen un número de dominios funcionantes. La función principal de la proteína es unir y así disminuir los niveles intracelulares de mutaciones de betacatenina de los genes APC que resultan en la pérdida de esta función de unión, lo que lleva al incremento de betacatenina libre que

finalmente activa la expresión de otros genes envueltos en el crecimiento celular^{60,61}

Las mutaciones del gen APC son comúnmente encontradas en casos esporádicos de cáncer colorectal. Aproximadamente el 70% de todos los casos esporádicos de cáncer colorectal tiene este tipo de mutaciones. Entre estos cánceres en los que el APC no está mutado, un buen

Número tiene mutaciones de betacatenina que interrumpen su habilidad para fijar la proteína APC, y de esta manera, son fenotípicamente similares a los cuales no tienen mutad el APC. Las mutaciones en el gen *apc* aparentemente son un evento iniciador en los cánceres colorectales esporádicos, como mutaciones en el gen han sido identificados en focos crípticos aberrantes uno de los eventos más tempranos en la proliferación neoplástica de la mucosa colónica.⁶²

La mutación o pérdida del gen supresor de tumor p53 localizado en el cromosoma 17p es otro evento genético común en el cáncer colorectal. Sin embargo las mutaciones del p53 han sido encontradas en el 75% de los cánceres colorectales esporádicos, han sido vistos poco frecuentemente en las lesiones tempranas, lo que sugiere que la inactivación del p53 es un evento importante en la transición de adenoma a carcinoma. El gen p53 codifica una fosfoproteína de 393 aminoácidos que tienen la habilidad de ligarse al ADN en una secuencia específica. Cuando ya está unido al ADN,

la proteína p53 puede activar la expresión de ciertos genes que se presume participan en la inhibición del crecimiento. Las mutaciones que interrumpen esta habilidad de ligarse al ADN resulta en un decremento en la expresión de los genes de inhibición de crecimiento, con la consiguiente proliferación celular. Las mutaciones en el p53 son responsables del síndrome Li-Fraumeni.

El cromosoma 18q21 que aparentemente tiene un rol importante en el desarrollo del cáncer colorectal, se ha observado en algunos casos con una pérdida alélica de esta región. La importancia clínica de esta pérdida es controversial; algunos reportes han identificado a la pérdida alélica del 18q21 como un factor pronóstico independientemente negativo en pacientes con tumores con estadio II. Mientras que otros no han podido establecer ninguna asociación ^{63,64}

Algunos genes de supresión de tumor han sido identificados como candidatos en el cromosoma 18q 21, incluyendo la delección en cáncer de colon (DCC) borrado en el cáncer pancreático locus 4 (DPC4) y en el relacionado al mad (SMAD 2).

El rol de estos genes y otros en la región 18q21 en la tumorigénesis colorectal no está muy bien definida. La investigación ha sido obstaculizada por la falta de habilidad al identificar un significativo número de mutaciones en alguno de estos genes de los cánceres esporádicos de colon y por la

pérdida de algunos de los síndromes familiares en lo que esta línea de mutaciones puede ser identificada.

Un tercer mecanismo que puede ser implicado en la tumorigénesis colorectal es la vía MSI, que implica la interrupción de la vigilancia normal de la reparación del ADN. El mantenimiento de la fidelidad del genoma durante la replicación del ADN y la división celular es de suprema importancia para el crecimiento normal y el desarrollo de un organismo. Ordinariamente las células tiene numerosos mecanismos que estudian el ADN en búsqueda de daños o replicación de errores y, si están presentes los reparan. De esta manera, la integridad del genoma está asegurada, y la acumulación y propagación de mutaciones es minimizada. Si este estudio y los mecanismos de reparación son defectuosos la inestabilidad genética inicia una tasa acelerada de mutaciones. Si estas mutaciones resultan en la activación de oncogenes o resultan en la inactivación de genes supresores de tumor las células afectadas pueden adquirir una gran capacidad de crecimiento.

En la décadas de los 90s, múltiples investigadores observaron que un subconjunto de los tumores colorectales había distribuido ampliamente la inestabilidad en repeticiones micro satelitales en un ADN tumoral, y esta inestabilidad está presente en los tumores de muchos pacientes afectados por los cánceres colorectales familiares no polipósicos, (HNPCC)^{65,66}

Simultáneamente, genetistas de bacterias y hongos describieron un grupo de enzimas que reparaban el ADN, denominadas enzimas reparadoras de desajustes de ADN, que funcionan eliminando y reparando estos desajustes que ocurren durante la replicación del ADN. La conexión entre las enzimas reparadoras de desajustes de ADN y el HNPCC se ha solidificado cuando se descubrió que las células tumorales de pacientes con HNPCC, tuvieron pérdida de actividad de las enzimas reparadoras de desajustes de ADN in vitro⁷⁴. Subsecuentemente, el primer gen humano homólogo de reparación de ADN, hMSH2, fue clonado y fue encontrado mutado en muchos de los pacientes con HNPCC. Poco tiempo después, un segundo gen humano homólogo de reparación enzimática del ADN, el hMLH1, fue clonado y así demostrando que se encontraba alterado en pacientes con HNPCC quienes tuvieron un hMSH2 normal^{76, 77}.

No está entendido aún si la reparación del ADN en las células eucariotas requiere de la participación al menos de otras cuatro enzimas, hPMS1, hPMS2, hMSH6 (también llamada GTBP), y hMSH3⁷⁸. Juntas estas enzimas forma dos complejos que se desarrollan en muchos aspectos de la reparación de los errores del ADN durante el proceso de reparación. Las inserciones de pares de bases simples o errores son reconocidos por un complejo MSH2-MSH6 llamado *heteroduplex*, que luego se liga al *heteroduplex* MLH1-PMS2 e inicia la escisión. De igual manera, largos fragmentos de ADN insertados o deleciones de asas enteras, son reconocidos por el *heteroduplex* MSH2-MSH3, el que nuevamente se liga al

heteroduplex MLH1-PMS2 e inicia la escisión. Entonces un fenotipo mutador de hMSH2 o hMLH1 resulta en una alta incidencia de MSI que que son más del 60% de las mutaciones de HNPCC. Adicionalmente, a la inactivación de los genes de reparación de errores del ADN vistos en el HNPCC, el desarrollo espontáneo de grandes tumores resultantes de MSI por hipermetilación del promotor de la región del MLH1.

La delineación de las alteraciones de la genética molecular responsable del cáncer colorectal y su desarrollo, ha definido mucho del entendimiento actual de los múltiples pasos de la tumorigénesis. Pero aún a pesar de estos descubrimientos, un número mucho mayor de preguntas está aún sin resolverse. Por ejemplo, entre los individuos que llevan mutaciones en el gen APC, hay una amplia variación en el fenotipo; los que preservan el dominio de ligadura de la beta – catenina pueden manifestar una muy atenuada, inexistente poliposis con una presentación más tardía y menos agresivas de los tumores. Similarmente, a pesar que los tumores asociados a MSI, son asociados con características desfavorables (pobre diferenciación, gran tamaño, subtipo mucinoso), comparados con tumores que tienen inestabilidad cromosómica, los que se originan de MSI, presentan una marcada ventaja en sobrevida. Entonces surgen las preguntas, que hace que exista esta variabilidad y como será su impacto en el tratamiento clínico? Claramente, hay múltiples factores que interactúan e intervienen para modificar otros factores, que finalmente contribuyen al fenotipo último, que será expresado en grados variables en los individuos afectados. Será

la dilucidación de estas vías de interacción lo que nos llevará a la comprensión total del cáncer colorectal y al diseño de tratamientos más específicos y estrategias preventivas.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Una fuerte asociación existe Entre la Enfermedad Inflamatoria Intestinal y el cáncer de colon para pacientes con colitis ulcerativa, la incidencia de malignidad es proporcional a la extensión, la edad de instauración, y la severidad y la duración de la enfermedad. La duración de la enfermedad inflamatoria intestinal es un factor crítico en la predicción de la aparición del adenocarcinoma. El cáncer se desarrolla en aproximadamente en 3% de los pacientes durante los primeros 10 años después del apareamiento de la colitis, y un 20% adicional durante cada una de las siguientes dos décadas. La tasa de curación de los pacientes con colitis ulcerativa que son tratados por cáncer es similar a los pacientes que no tienen colitis. ⁶⁷

Los pacientes con enfermedad de Crohn tienen un riesgo elevado de cáncer de colon y adicionalmente en el intestino delgado. El riesgo de malignidad es menor que la reportada con colitis ulcerativa. Como los cánceres asociados a la colitis ulcerativa los cánceres asociados con la enfermedad de Crohn tienden a ocurrir a edad más temprana que los pacientes que no tienen enfermedad inflamatoria intestinal.

PÓLIPOS

Tradicionalmente, los pólipos colorectales han sido divididos en dos grandes categorías: Neoplásicos y no neoplásicos. Los pólipos neoplásicos incluyendo los hiperplásicos inflamatorios juveniles, y hamartomatosos, ninguno de los cuales es considerado como precursor del cáncer colorectal. Los pólipos neoplásicos fueron adenomas y tuvieron el potencial de desarrollar en cánceres malignos. La incidencia de malignidad colorectal es 2 a 5 veces mayor en pacientes con pólipos adenomatosos que en lo que no los tienen.

EL carcinoma es 2 veces más común en pacientes con poliposis múltiple que en los pacientes con un pólipo simple. La evidencia sugiere la existencia de una susceptibilidad común aceptada hacia los pólipos adenomatosos colónicos esporádicos⁶⁸

La histología de un adenoma puede ser clasificada como tubular (75 a 100% de componentes tubulares), tubulovelloso (25 a 75% de componentes vellosos), o vellosos (75 a 100% de componente vellosos). Los adenomas tubulares, o pólipos adenomatosos, son el tipo más común y constituyen el 75% de los pólipos neoplásicos⁶⁹. Los adenomas tubulovelloso son aproximadamente el 15% y los puramente vellosos aproximadamente el 10% de los pólipos neoplásicos. Todos los adenomas contienen algún grado de displasia o atipia celular, que puede ser gradada de mediana a severa.

Los carcinomas *insitu* y la displasia severa pueden ser agrupados juntos bajo la clasificación de un alto grado de displasia. En contraste con el carcinoma invasivo, el carcinoma *insitu* no ha invadido la muscularis mucosae. La incidencia de un tumor invasivo difiere marcadamente en los tres subtipos histológicos. En general, la malignidad ha sido vista en el 5% de los pólipos adenomatoso en el 22% de los adenomas tubulovelloso y en el 40% de los vellosos. Sin embargo las lesiones vellosas son mucho menos comunes y representan mayor probabilidad de desarrollar malignidad.

El tamaño de un pólipo está también directamente relacionado con la presencia de displasia o malignidad⁷⁰. Los pólipos que son mayores a 10mm de diámetro o más han sido ampliamente considerados como de alto riesgo para desarrollar carcinoma invasivo, el que aparece en aproximadamente el 3%. Los pólipos de 5mm o menos de diámetro son considerados diminutos con una frecuencia de carcinoma entre el 0 y el 0,05% basados en estudios de cohorte muy extenso. Los pólipos de 6 a 9mm de diámetro pueden albergar displasia o malignidad pero no hay un consenso acerca del beneficio o riesgo asociado con su remoción. Recientes investigaciones han demostrado que el 3% de estos pólipos tienen displasia severa, pero solo el 0,05 al 0,15% contienen cáncer invasivo^{71,72}.

Recientemente una familia histológica adicional de pólipos neoplásicos ha sido propuesta, los pólipos aserrados. Los pólipos aserrados incluyen pólipos semejantes a los hiperplásicos, pólipos mixtos (parte hiperplásicos, parte displásicos), y los adenomas aserrados. Los pólipos aserrados

aparentemente son susceptibles a la iniciación por inactivación del MLH1 por metilación, que se piensa inicia una rápida adquisición de inestabilidad microsatelital del ADN. En contraste a la mayoría de pólipos hiperplásicos, que son vistos en el colon distal, los pólipos aserrados de tipo hiperplásico son encontrados en el colon proximal.

Otras características clínicas incluyen alta prevalencia entre mujeres y pacientes ancianos, rápido crecimiento, y gran tamaño al diagnóstico, todas las anteriores están también asociadas con el cáncer de colon proximal. Sin embargo esta vía alternativa no está universalmente aceptada, los datos que los soportan incluyen (A) la frecuencia de cánceres esporádicos con MSI pero escasos de pólipos adenomatosos con MSI, (B) la falta de expresión de MLH1 pero no MSH2 entre los pólipos aserrados y los cánceres esporádicos con MSI, y (C) la historia natural de la poliposis hiperplásica y su asociación con la prevalencia de cáncer de colon derecho ⁷³.

Tipo	Características Histológicas	Incidencia (%)	Malignidad (%)
Adenomatoso (Adenoma tubular)	Túbulos de ramificación incrustado en la lámina propia	75	5
Velloso (Adenoma velloso)	Proyecciones digitiformes de epitelio sobre la lámina propia	10	40
Intermedios (Adenomas tubulovelloso)	Mezcla de patrones adenomatosos y velloso	15	22

Tabla 1. Incidencia y malignidad de los pólipos neoplásicos

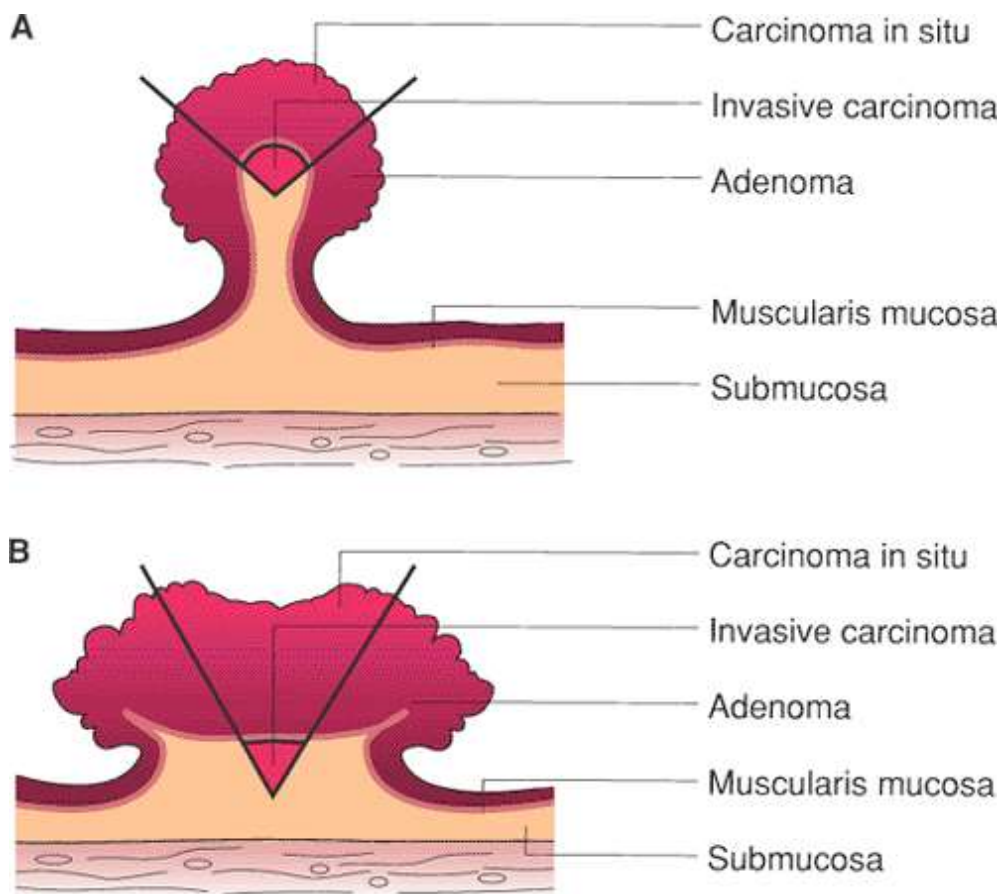


Figura 4.- Distinción anatómica entre un carcinoma in situ y un tumor maligno en un pólipo pedunculado (a) y en un sésil (b). El carcinoma in situ es caracterizado por la ausencia de invasión de la muscularis mucosae.

RIESGO FAMILIAR

La gran mayoría de los tumores, no son de carácter familiar, de esta manera, algunos de los mejores investigadores los consideran cánceres esporádicos, aunque aproximadamente el 20% de los cánceres colorectales están asociados a cambio genéticos familiares¹⁴ y los familiares en primer grado

de los paciente con canceres de colon recientemente diagnosticados, o canceres colorectales invasivos⁴². Estudios epidemiológicos sugieren que el 15% de todos los canceres colorectales, ocurren con un patrón dominante, y la susceptibilidad heredada de producir pólipos está involucrada en un 90% de estos. La susceptibilidad genética al cáncer colorectal incluye síndromes hereditarios bien definidos como el síndrome de Lynch (también conocido como el cáncer colorectal hereditario no polipósico y la poliposis familiar adenomatosa (FAP). Entonces está recomendado que a todos los pacientes de cáncer de colon se les investigue su historia familiar.

El síndrome de Lynch es la forma más común de cáncer hereditario, representa el 2 – 4% de los pacientes con cáncer de colon⁴³. Este síndrome hereditario proviene de mutaciones de la reparación del DNA (MMR) de inglés “*mismatch repair*”, en los genes (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2), Cuando una mutación es identificada en un gen MMR por secuenciación, se trata indefectiblemente de un síndrome de Lynch. Un paciente debe pasar dos rondas de tamizaje previo a realizarse secuenciación, la primera de la historia familiar y la segunda de una muestra del tejido tumoral. Hay dos pruebas iniciales que se deben realizar a los tejidos de tumores de cáncer de colon para identificar a quienes deben realizarse secuenciación: inmunohistoquímica (IHC), que es un análisis para la expresión proteica de un gen MMR, que esta habitualmente disminuida por mutaciones, y el análisis de inestabilidad microsatelital (IMS), derivado de la deficiencia por MMR y es detectada como alteraciones repetitivas de fragmentos cortos de

secuencias de ADN en el tejido tumoral, causadas por la inserción o delección de repeticiones⁴⁴.

La identificación del gen BRAF como mutación está indicada cuando la expresión del gen MLH1 está ausente en el test del IHC. Una mutación en el gen BRAF indica que la expresión del gen MLH1 se encuentra a la baja por metilación somática del promotor de esa región y no por una mutación de línea germinal⁴⁴.

Los expertos consideran que el tamizaje de la mutación de las proteínas de MMR debe ser altamente recomendado en pacientes con cáncer de colon menores a 50 años, basados en un incremento de la frecuencia de síndrome de Lynch en esta población⁴⁵.

En algunos centros se realiza tamizaje con IHC y en algunos casos con MSI, para todos los cánceres de colon para determinar cuales de ellos debe ir a búsqueda genética para síndrome de Lynch. Los costos y beneficios de realizar este tipo de pruebas como rutinarias se analiza en el documento de la "Evaluations of genomic Applications in prevention and practice" EGAPP⁴⁶ del CDC (Center for diseases control).

Una recopilación más sistemática de las familias y el análisis de sus genealogías se realizó por Henry Lynch et al. en la Universidad de Creighton. Se reconoció que, aunque el cáncer colorrectal es el cáncer más predominante en el síndrome de Down y estos tumores derivan de pólipos

adenomatosos, un fenotipo asociado poliposis no se ve, en contraste con los pacientes con FAP.

Por esta razón, el síndrome se le dio la denominación de no polipósico. Dos variantes fenotípicas del HNPCC se han descrito: Síndrome de Lynch I y II. El síndrome de Lynch en familias que manifiestan cáncer de colon solamente. El síndrome de Lynch II en familias que manifiestan de cáncer de colon, además de un número de otros cánceres, incluyendo endometrio, de ovario, gástrico, intestino delgado, hígado y el tracto biliar, tracto superior urológico y cánceres del sistema nervioso central. La edad media para el desarrollo de cualquiera de cáncer colorrectal o de endometrio en pacientes HNPCC es 39 a 46 años⁷⁹. La penetrancia de HNPCC no se conoce con precisión, pero se estima en 70% a 90% para el cáncer de colon. Una variante clínica inusual de HNPCC es el síndrome de Muir-Torre, en la que los miembros afectados tienen tumores sebáceos (tanto benignos como malignos) y queratoacantomas además del espectro de tumores que se encuentran en el síndrome de Lynch II.

Los criterios clínicos necesarios para la identificación de una familia con parientes con HNPCC, fueron establecidas por una reunión de un grupo de colaboración internacional en Amsterdam en 1990. Estos criterios, denominados los criterios de Ámsterdam, se incluyen los siguientes: (a) la exclusión de FAP; (b) al menos tres familiares con cáncer colorrectal verificado histológicamente, y al menos uno de ellos que sea un familiar de primer grado de los otros dos; (c) por lo menos dos generaciones sucesivas

afectadas, y (d) el diagnóstico de cáncer colorrectal en uno de los familiares antes de la edad de 50 años⁸⁰. Con un mayor estudio de los linajes HNPCC, los criterios de Amsterdam han sido modificadas a Amsterdam II, que incluye por lo menos tres familiares con HNPCC, cánceres asociados en lugar de los cánceres colorrectales solamente⁸⁰. Sin embargo, una proporción de individuos en riesgo de HNPCC todavía no cumplen los criterios de Amsterdam II. Para orientar mejor las recomendaciones para la evaluación genética, los criterios de Bethesda se han desarrollado y revisado recientemente como un sistema alternativo para la identificación de los linajes HNPCC⁸¹. Aunque estos sistemas proporcionan criterios aceptables de captura de los pacientes, las características de la prueba y la facilidad de uso son diferentes. Los tumores de los pacientes en familias que satisfacen a Amsterdam II o los criterios revisados de Bethesda deben ser probados para MSI (positivo dos de los cinco marcadores mononucleótidos incluyendo BAT25, BAT26, D2S123, D5S346, D17S250), y potencialmente expuesta a más análisis de línea germinal para anomalías MSH2/MLH1.

	Criterios	Sensibilidad	Especificidad	Fortalezas	Debilidades
AMSTERDAM ⁸⁰	Tres familiares con cáncer colorrectal, reunidos todos los criterios siguientes: (i) Uno de ellos es un familiar de primer grado de los otros dos, (ii) el cáncer colorrectal en por lo menos dos generaciones, (iii) uno o más casos de cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años	61%	67%	Fácil de recordar y aplicar, buena especificidad	Sensibilidad limitada
AMSTERDAM II ⁸¹	Tres familiares con cáncer asociado al HNPCC, reuniones de todos los criterios siguientes: (i) Uno de ellos es un familiar de primer grado de los otros dos, (ii) el cáncer colorrectal en por lo menos dos generaciones, (iii) uno o más casos de cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años	78%	61%	Fácil de recordar y aplicar	Sensibilidad aumentada pero aun limitada.

BETHESDA ⁸³	Cumplir alguno de los siguientes criterios: (i) Los sujetos con cáncer en las familias que cumplen los criterios de Ámsterdam, (ii) los sujetos con dos cánceres relacionados con HNPCC, (iii) los individuos con cáncer colorrectal y un familiar de primer grado con cáncer asociado al HNPCC y / o adenoma colorrectal, uno de los cánceres diagnosticados en la edad <45 años y el adenoma diagnosticado a la edad <40 años	94%	49%	Gran sensibilidad	Complejidad en la práctica clínica
BETHESDA REVISADO ⁸²	Cumplir alguno de los siguientes criterios: (i) el cáncer colorrectal diagnosticado en un paciente menor de 50 años de edad, (ii) la presencia de sincrónicas o metacrónicas asociados a tumores HNPCC, independientemente de su edad, (iii) el cáncer colorrectal con histología inestabilidad alta de microsatélites alta en un paciente menor de 60 años (iv) cáncer colorrectal en uno o más familiares de primer grado con un tumor asociado al HNPCC, con uno de los cánceres diagnosticados a edad menor a 50 años, o (v) cáncer colorrectal diagnosticados en dos o más familiares de primer o segundo familiares de primer grado con tumores asociados a HNPCC, sin importar la edad	Más fácil de aplicar en la práctica clínica		Debido al reciente desarrollo, los datos limitados con respecto a la prueba	
<p>a.- Después exclusión de la poliposis adenomatosa familiar.</p> <p>b.- Cánceres asociados a HNPCC son de los siguientes orígenes: colorrectal, endometrial, de ovario, estómago, intestino delgado, tracto biliar, uréter, pelvis renal, y los cánceres de cerebro, y adenomas de glándulas sebáceas y queratoacantomas en el síndrome de Muir-Torre.</p> <p>c.- Tres criterios adicionales originales de Bethesda no aumentaron la sensibilidad, pero su inclusión disminuyó de la especificidad de 25%: (iv) los sujetos con cáncer colorrectal o cáncer de endometrio <45 años, (v) los sujetos con cáncer colorrectal del lado derecho con un patrón histopatológico indiferenciado, con diagnóstico <45 años, (vi) los sujetos con cáncer colorrectal con células tipo en anillo de sello diagnosticado <45 años, (vii) los sujetos con adenomas diagnosticados <40 años.</p>					

Tabla 2. Comparación de los criterios clínicos para el cáncer colorrectal hereditario (HNPCC)

OTROS FACTORES DE RIESGO.-

Las personas mayores de 40 años tienen un mayor riesgo de cáncer colorrectal, y este riesgo aumenta proporcionalmente a la octava década. Los pacientes que han recibido irradiación para el cáncer ginecológico, tienen un riesgo dos a tres veces mayor para el desarrollo de cáncer colorrectal. Los pacientes con cáncer colorrectal previamente resecados tienen un riesgo tres veces mayor para desarrollar un segundo cáncer primario del intestino grueso. Las mujeres con cáncer de mama o del tracto genital también tienen un mayor riesgo de cáncer del intestino grueso.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico del cáncer colorrectal puede basarse en la evaluación de un paciente sintomático o en los resultados de los programas de cribado o de vigilancia para pacientes asintomáticos. Los síntomas del cáncer colorrectal pueden no ser específicos, tales como dolor intermitente, hemorragia, náuseas y vómitos. El sangrado puede presentarse como melena, que es más comúnmente asociado con el cáncer de colon del lado derecho, o como sangre roja, asociada comúnmente con cáncer del lado izquierdo del colon y del recto. Menores cantidades de sangrado pueden ser detectadas en una prueba de sangre oculta en heces. La anemia ferropénica asociada con la fatiga puede desarrollarse en pacientes con pérdida crónica de sangre.

La obstrucción maligna puede producir dolor abdominal con náuseas y vómitos. En presencia de obstrucción, una perforación puede desarrollarse en el sitio del tumor o en el intestino proximal no afectada. En los tumores de recto, el compromiso del reservorio rectal puede causar un cambio en los hábitos intestinales, como estreñimiento, disminución del calibre de las heces, o incluso diarrea y cambios en la continencia. En el cáncer rectal localmente avanzado, los síntomas de tenesmo, urgencia y dolor perineal pueden ocurrir.

PRUEBAS DE TAMIZAJE Y DIAGNÓSTICO.-

El cribado se refiere a las pruebas que se aplica a un grupo asintomático, sin enfermedad previa, con el fin de identificar los de mayor riesgo para la enfermedad. Las pruebas de detección deben demostrar sencillez, precisión y fiabilidad, seguridad, costo-efectividad y buen cumplimiento. Una amplia gama de cribado y estudios de diagnóstico se pueden emplear en la evaluación de una sospecha de cáncer del intestino grueso. El estudio más barato y potencialmente más informativo para los tumores rectales es el examen digital (tacto rectal). Esto permite la localización de los tumores distales rectales y anales. Además, las heces se pueden obtener para la evaluación de la hemorragia oculta.

La prueba de sangre oculta en materia fecal, es la prueba más comúnmente empleada de detección del cáncer colorrectal. Las muestras de heces se colocan en portaobjetos de papel impregnados con guayaco que cambian

de color en presencia de la actividad de la peroxidasa de la hemoglobina. Los pacientes son instruidos para probar dos muestras de tres deposiciones consecutivas. Varios factores afectan a la utilidad de esta prueba. En primer lugar, no todos los cánceres de colon o pólipos se asocian con hemorragia, e incluso en los que si, el sangrado suele ser intermitente. En segundo lugar, los pacientes deben ser instruidos para permanecer en las dietas bajas en peroxidasa (sin carne magra o picante) antes del ensayo para evitar resultados falsos positivos. En tercer lugar, ciertos medicamentos, tales como hierro, cimetidina, antiácidos, y ácido ascórbico, pueden interferir con la reacción de la peroxidasa y conducir a un resultado falso negativo.

La experiencia con el test anual, de sangre oculta en heces no rehidratada en poblaciones asintomáticas ha demostrado que alrededor del 2,5% de los pacientes evaluados tienen resultados positivos. Entre ellos, sólo el 10% y el 15% tienen cancer colorrectal⁸⁴. Por lo tanto, una prueba positiva de sangre oculta en heces, necesariamente conduciría a una prueba de diagnóstico más específica como la colonoscopia, lo que llevaría a su vez a la oportunidad para realizar una biopsia o polipectomía de ser necesaria. Tras 18 años de seguimiento, el "*Colón Minnesota Cancer Study*", ha determinado que, incluso con el cumplimiento de 50% a 75%, la prueba anual de sangre oculta en heces redujo la incidencia de cáncer colorrectal en un 20%.

La sigmoidoscopia rígida con un instrumento de 25-cm es relativamente barata, pero está limitada por la longitud del intestino que puede ser

examinada y por el cumplimiento del paciente. La sigmoidoscopia flexible de fibra óptica ha ganado más aceptación.

Instrumentos de medida 35 y 65 cm están disponibles, y un examen del colon sigmoide y el recto por lo general se pueden realizar después de que enemas de limpieza hayan sido administrados. La comodidad del paciente es mucho mayor con la sigmoidoscopia flexible que con la sigmoidoscopia rígida. Además, la capacidad para realizar esta prueba adecuadamente sin un catártico total del intestino y sin sedación tiene una influencia positiva sobre el cumplimiento del paciente. Debido al riesgo de gas metano retenido, la electrocauterización en la biopsia asistida no es segura.

La colonoscopia con el instrumento de fibra óptica de 180 cm es el estudio de diagnóstico más ampliamente utilizado para evaluar el colon. Un aspecto valioso de este procedimiento es la capacidad para obtener muestras de biopsia de la mucosa y realizar polipectomías. Así la colonoscopia proporciona un beneficio diagnóstico y terapéutico, por lo que es el gold estándar aceptado para la evaluación de tamizaje de pruebas diagnósticas. Datos de los pólipos estudios nacionales en USA, indican una menor tasa de cáncer entre los pacientes que han sido sometidos a polipectomía endoscópica, lo que implica que la colonoscopia es la única prueba de detección que puede llegar a prevenir el desarrollo del cáncer. Por desgracia, la colonoscopia es también la única prueba de detección del cáncer que tiene una tasa de mortalidad asociada. La incidencia de

complicaciones graves que requieren intervención quirúrgica (por ejemplo, hemorragia, perforación) es de 0,1% a 0,3%.

El enema de bario es el estudio tradicional para el diagnóstico de los pólipos de colon y cánceres colónicos. La técnica de doble contraste en el que se utiliza la insuflación de aire es superior a la estándar de enema de bario de contraste simple para detectar pólipos o cánceres tempranos. El clásico defecto núcleo de manzana se ha descrito para los cánceres de colon (Figura 5) La colonoscopia ha suplantado en gran parte el uso de enema de bario, pero el examen sigue siendo útil en el contexto de las estenosis o adherencias que no pueden ser liberados con un endoscopio flexible. Otra ventaja de enema de bario sobre la colonoscopia es la visualización rutinaria del colon derecho, lo que no es posible en% 5% a 10 de los exámenes endoscópicos.



Figura 5.- Pieza quirúrgica, relacionada con una exploración colónica con enema de bario en un carcinoma de colon sigmoide invasivo. (a) El tumor es la lesión circunferencial (b) El estudio con enema de bario demuestra características de “manzana cortada” señalado con las flechas.

Dos nuevas pruebas de detección bajo investigación activa son la colonoscopia virtual y la detección de ADN fecal. La colonoscopia virtual, también llamada colografía por tomografía, se introdujo en 1994 y se ha ido transformando en algo muy atractivo para el público, debido a su potencial para mejorar la comodidad del paciente, minimizar el riesgo y eliminar la necesidad de sedación⁸⁵. Después de insuflación de aire en el colon preparado, se realizan cortes finos axiales y las imágenes son recogidas por un escáner TAC multicorte de alta velocidad, ambas exploraciones prono y supino se obtienen en cuestión de minutos. Sobre la base de ambos conjuntos de imágenes, las dos imágenes dimensionales axiales se

reconstituyen en tres repeticiones dimensionales de todo el colon (Figura 6). Otra ventaja de esta técnica, es la buena visualización de todo el colon, incluyendo vistas anterógrada y retrógrada de pliegues de haustras que a veces escapan a la colonoscopia tradicional.

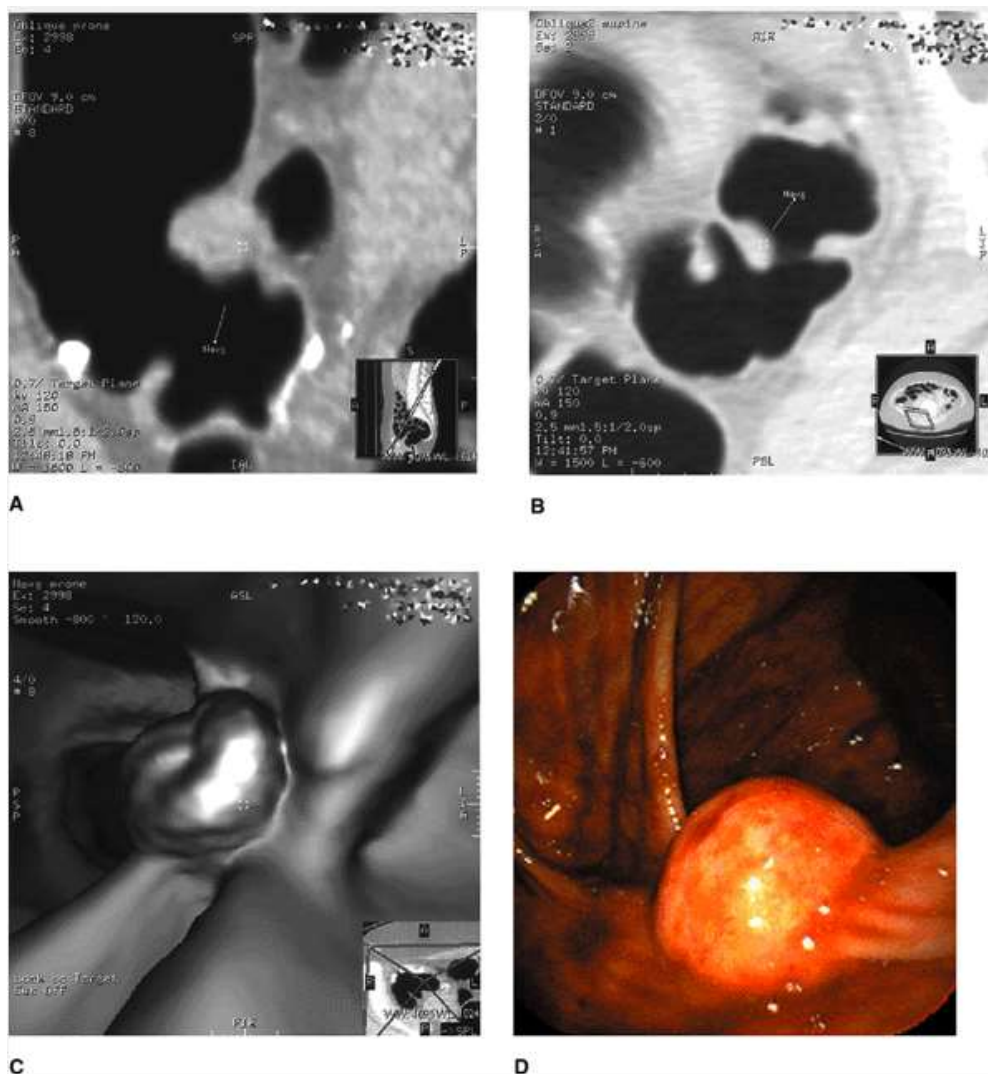


Figura 6.- Válvula ileocecal con un tumor asociado. (a) Identificación axial en dos dimensiones por tomografía computada, imagen sagital. (b) Identificación axial en dos dimensiones por tomografía computada, imagen coronal. (c) Lesión identificada en una imagen tridimensional de colonoscopia virtual. (d) Como se muestra en la colonoscopia realizada para biopsia.

Cabe señalar que la colonoscopia virtual no es diagnóstica, es decir, que pacientes con hallazgos positivos deben someterse a una colonoscopia tradicional para la biopsia o la polipectomía.

Entre los pacientes de alto riesgo, la sensibilidad y especificidad es de hasta el 92% y el 94% de los pacientes con pólipos o lesiones de 6 mm o más grandes que se han registrado en un solo centro de estudios⁸⁶. Para evaluar mejor la generalización de la técnica, un estudio multicéntrico examinó a pacientes de alto riesgo en nueve diferentes instituciones y reportó una sensibilidad combinada de sólo el 39% de las lesiones de 6 mm o más grandes con alta variación interobservador⁸⁷. Este estudio ha sido criticado por su dependencia de la tecnología más antigua y la variación alta interobservador. Sin embargo, estas cuestiones pueden reflejar con mayor precisión la generalización a gran escala.

Como regla, la precisión mejora a medida que aumentan de tamaño las lesiones, pero la precisión de las pruebas generalmente disminuye con la disminución de la prevalencia de la enfermedad. De ello se desprende que las características de la colonoscopia virtual puede ser menos positiva en la población de riesgo promedio. Un reciente estudio prospectivo, ciego sometida a colonoscopia virtual usando una combinación de los pacientes de riesgo alto y medio, seguido de una colonoscopia convencional, evidenció que la sensibilidad y la especificidad fueron del 84% y del 83% para los pólipos o lesiones de 6 mm o más grande. Más importante aún, utilizando un corte de lesión de 6-mm, el valor predictivo negativo del 95%.

Un fuerte valor predictivo negativo indica que un resultado negativo en la prueba fiable refleja un estado libre de lesión, es decir, los pacientes con un resultado negativo de la prueba de forma segura puede renunciar a la colonoscopia convencional invasiva. Los resultados falsos negativos y falsos positivos son principalmente el resultado de deposición retenida, que puede ser minimizada por un purgante. Técnicas de marcaje de heces, también pueden ayudar a distinguir las lesiones pequeñas de fecalitos que se adhieren a la mucosa a pesar del reposicionamiento.

Un reciente estudio de tres centros de la colonoscopia virtual entre 1201 pacientes de riesgo promedio mostró una sensibilidad y especificidad del 88,7% y del 79,6% para los adenomas más de 6 mm⁸⁸. Los autores atribuyeron sus excelentes resultados para el etiquetado de heces pre-procedimiento, experiencia de sus radiólogos observadores y la acción centrada principalmente en tres imágenes dimensionales reconstituidas de las dos imágenes axiales tridimensionales. Cuando la técnica pueda reproducirse con resultados ampliamente similares y características definitivas de la prueba sean conocidas por los individuos en riesgo, la colonoscopia virtual se convertirá en parte del arsenal de detección temprana del cáncer.

La detección de ADN en heces se refiere al análisis de reacción en cadena de la polimerasa de células descamadas de la mucosa en las heces, en busca de alteraciones genéticas asociadas con el cáncer colorrectal. A pesar de los contaminantes técnicamente desafiantes, las heces son un medio útil para el desarrollo de dichas pruebas, ya que reflejan células de la mucosa

del colon. Aunque la secuencia de los cambios genéticos en el cáncer colorrectal está bien documentada, la detección de alguno de estos marcadores individualmente puede ser un proceso laborioso, sin mejor precisión que el bien arraigado test de sangre oculta en heces. A la inversa, un método de cribado para una combinación óptima de marcadores genéticos podría ser muy útil.

Entre las muestras de pacientes con cáncer conocidos, pequeños estudios de viabilidad iniciales demostraron un 71% a un 91% de sensibilidad y más del 93% de especificidad en busca de una combinación de K-ras, p53, APC gen, BAT-26, y el ADN de largo segmento que indica apoptosis extinguida^{89,90}. En un estudio multicéntrico de cohorte reciente, de más de 4400 pacientes de riesgo promedio, con la detección de ADN fecal en comparación a las pruebas de sangre oculta en heces, utilizando una colonoscopia de seguimiento como una sensibilidad standard⁹¹, para el cáncer invasivo fue de 51,6% frente a 12,9%, respectivamente; especificidad 94,4% frente a 95,2%. En comparación con ninguna prueba, las pruebas de ADN fecal es el costo efectiva⁹². Sin embargo, el costo sustancialmente mayor y especificidad esencialmente idéntica, hace pensar que hacer la prueba de ADN fecal es menos ventajoso que las pruebas de sangre oculta en heces seguida por colonoscopia diagnóstica como se indica regularmente.

VIGILANCIA Y SCREENING

La sección anterior describe los objetivos y las características de las pruebas de detección. Los regímenes de detección, que son la aplicación periódica de pruebas de presunción, debe ser realizadas para las enfermedades que son graves, frecuentes, y que se pueden curar con un diagnóstico precoz.

El cáncer colorrectal es un problema de salud grave claramente, dio lugar a más de 57.000 muertes por año en lo EEUU. La mayor prevalencia está entre las personas mayores de 60 años lo que justifica las recomendaciones para comenzar la investigación a la edad de 50 años para personas de riesgo promedio. El tratamiento eficaz está disponible y mientras más temprano se haga el diagnóstico se asocia con un mejor resultado, lo que implica que la evaluación, los resultados del diagnóstico precoz y el inicio del tratamiento confieren un beneficio de supervivencia. El tamizado del cáncer colorectal, comienza con la estratificación de riesgo, con el fin de determinar la conveniencia o el momento de iniciación y seguimiento. La tabla 3 delinea las diferentes categorías de riesgo, riesgo medio, riesgo moderado y alto riesgo. Para personas de riesgo promedio, ninguna estrategia domina actualmente a las demás en combinación de costo-efectividad, seguridad del paciente, y flexibilidad. Por lo tanto, la sociedad laboral de los EE.UU. ha respaldado una variedad de pruebas de tamizaje sobre el Cáncer Colorectal en pacientes asintomáticos de riesgo promedio y comienzan a la edad de 50 años⁹³.

El examen anual o bienal de sangre oculta en heces, es el único régimen de tamizado que ha demostrado reducir directamente la mortalidad del cáncer colorrectal^{94, 95, 96, 97}.

Existen resultados de cuatro ensayos de este tema, usando más de 400.000 personas. El seguimiento fue substancial, variando entre 8 a 18 años. Todos los estudios reportaron un porcentaje mayor de etapas iniciales (etapa I) de cáncer de colon, en el grupo tamizado que en el grupo control. Sobre la base de intención de tratar (tamizar), la prueba anual de sangre oculta en heces se asoció con una disminución del 33% en la mortalidad por cáncer colorectal.

Si los pacientes no cumplidores del estudio de Minnesota se excluyen, se estima que una reducción del 50% en la mortalidad por cáncer colorectal se observaría. Está claro que mejorar el cumplimiento tendría un gran impacto en la mortalidad por cáncer colorectal. La eliminación de restricciones en la dieta puede mejorar el cumplimiento del paciente, al igual que con la nueva base de guayaco en heces tests de inmuno-química.

Las recomendaciones actualizadas para el régimen de pruebas de sangre oculta en heces entre los adultos con riesgo promedio de la USMSTF incluye (a) pruebas de sangre oculta en heces anuales, con restricción dietética o prueba fecal inmuno-química sin restricción (b) las pruebas de dos muestras

de tres deposiciones consecutivas y (CV), un resultado positivo de la prueba de cribado con colonoscopia diagnóstica.

Aunque los datos de los ensayos aleatorios controlados de detección endoscópica no están aún maduros, en tres grandes estudios de caso-control se demostró, que la sigmoidoscopia periódica reduce la mortalidad por cáncer colorectal distal entre el 60% y el 80%^{98,99}. Aproximadamente el 70 % de todos los pólipos del intestino grueso y los cánceres deben estar al alcance de un sigmoidoscopio flexible. Un estudio de 3.121 veteranos demostró que al realizar sigmoidoscopia flexible, seguida por colonoscopia completa, si un pólipo distal es encontrado, se identificara 70% a 80% de los pacientes con neoplasias proximales¹⁰⁰.

Las recomendaciones actuales para personas con riesgo promedio incluyen sigmoidoscopia flexible cada 5 años. Una recomendación alternativa combina la realización de sangre oculta en heces cosechadoras (que debe realizarse primero) anual con sigmoidoscopia flexible cada 5 años, lo cual aumenta la tasa de detección del 70% al 76%¹⁰¹.

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO PARA EL CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL
Riesgo promedio de cáncer colorectal (debe cumplir con todos los criterios más abajo) Edad 50 años o más Sin antecedentes personales de pólipos o cáncer colorrectal No hay parientes de primer grado con cáncer colorrectal o pólipos Menos de dos familiares de segundo grado con cáncer colorrectal
Riesgo moderado de cáncer colorectal (ningún criterio de abajo)

En primer grado con cáncer colorectal o pólipos a la edad de menores de 60 años
En primer grado con cáncer colorectal o pólipos a la edad de 60 años o más
Dos o más parientes de segundo grado con cáncer colorrectal

Mayor riesgo de cáncer colorectal (ningún criterio de abajo)

Gen portador o en riesgo de poliposis adenomatosa familiar
Gen portador o en riesgo de cáncer colorectal hereditario sin poliposis

Antecedentes personales de pólipos colorectales Vigilancia (ningún criterio de abajo)

Antecedentes personales de cáncer colorectal
Antecedentes personales de enfermedad inflamatoria intestinal

Tabla 3. Estratificación del riesgo para el cribado del cáncer colorectal

Los datos de estudios de colonoscopias, sugieren que este procedimiento puede ser una herramienta efectiva de revisión. En el “National Polyp Study”, los pacientes que se realizaron colonoscopia y posterior remoción de pólipos benignos fueron seguidos con colonoscopia periódica un tiempo promedio de 6 años. Se observó una disminución del 90% en el cáncer colorrectal en los pacientes que participaron en el Estudio Nacional de Pólipos, en comparación con un registro de la población general. Estos datos indican que la colonoscopia Eso puede ser una herramienta muy eficaz en la reducción de la incidencia de cáncer colorrectal¹⁰². El *USMSTF* recomienda la revisión cada 10 años, que es el tiempo estimado para la transformación de un adenoma a cáncer invasivo. Los recientes cambios en *Medicare* de los EUA que incluyen colonoscopia de tamizaje, han fomentado el uso de esta modalidad. E inclusive es una práctica que se realiza en el Hospital de Solca Quito y algunos hospitales y seguros privados en nuestro país.

El enema de doble contraste de bario se usa con menos frecuencia, pero sigue siendo una opción entre los regímenes de selección. El enema de bario de doble contraste es un examen estructural de todo el colon, y se asocia con un menor número de complicaciones a 0,0001%. La precisión de este examen es marcadamente menor que el examen de colonoscopia convencional y de gran alcance tanto los intervalos recomendados se han acortado a cada 5 años.

La Tabla 3 resume las opciones de detección régimen detallados anteriormente para riesgo promedio pacientes. Actualmente, al menos de la mitad de los estadounidenses mayores de 50 años se han sometido a cualquier tipo de prueba de tamizaje de cáncer colorrectal¹⁰³. Se espera que la elección de un régimen de selección basado en las preferencias de los pacientes y proveedores, mejorará el cumplimiento del tamizaje. Aunque la mortalidad por cáncer colorrectal disminuye con la investigación, no está claro si la mortalidad global de las poblaciones sometidas a cribado es diferente de la de los grupos de control. La mortalidad puede ser desplazada a otras causas (por ejemplo, muertes cardiovasculares) en la población estudiada. Rentable si se analiza que sí se indican todas las pruebas de tamizaje recomendadas del cáncer colorrectal estrategias cuestan entre \$ 10.000 y \$ 25.000 por año de vida, que es sustancialmente menor que el costo de otras medidas de detección recomendadas actualmente (es decir, la mamografía)¹⁰⁴.

Individuos de Alto riesgo		
Prueba	Intervalo	Observación
Sangre oculta en heces	Anual	Sin rehidratación
Sigmoideoscopia flexible	Cada 5 años	
Sangre oculta en heces y sigmoideoscopia flexible	SOH Anual Sigmoideoscopia flex. c/5 a.	Primero SOH, si es positivo directo a colonoscopia
Colonoscopia	Cada 10 años	
Enema de bario doble contraste	Cada 5 años	
Riesgo moderado		
Riesgo	Inicio del tamizaje	Observaciones
Familiares de primer grado con cáncer colorectal o un pólipo antes de los 60 años, o dos familiares en segundo grado con cáncer colorectal	40 años	Igual régimen de los de riesgo alto
Familiares de primer grado con cáncer colorectal o un pólipo antes de los 60 años, o dos familiares en primer grado con cáncer colorectal	A los 40 años o 10 años antes que el familiar más joven con cáncer de colon	Colonoscopia c/5 años.
Individuos con riesgo incrementado, solo colonoscopia		
Poliposis adenomatosa familiar; considerar consejo genético y pruebas; colectomía si el test es positivo.	Edad de 10 a 12 años	Sigmoideoscopia anual, se suspende si es normal a los 40 años
Poliposis adenomatosa coli atenuada	Adolescencia tardía	Colonoscopia anual, sin suspender a los 40 años
Cáncer de colon hereditario no polipósico	Edad entre 20 y 25 años o 10 años más joven que el familiar con diagnóstico más temprano.	Colonoscopia bianual hasta los 40 y luego anual.
<p>a. Avalado por la Sociedad Americana del Cáncer, el Colegio Americano de Gastroenterología, Sociedad Americana de Cirujanos de Colon y Recto, Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal, Oncology Nursing Society y la Sociedad Americana de Cirujanos Endoscópicos Gastrointestinales</p> <p>b. La evaluación del diagnóstico con colonoscopia debe ser realizada para cualquier paciente con alteraciones en el tamizaje con la prueba de sangre oculta en heces positiva o síntomas sugestivos de cáncer colorectal o pólipos.</p>		

Tabla 4.- Guía clínica para tamizaje del cáncer colorectal

Los pacientes con enfermedad conocida o antecedentes personales de pólipos o cáncer están en una categoría aparte vigilancia. La vigilancia se define como la recogida sistemática de datos de una población sabe que están en alto riesgo de contraer enfermedades. A los efectos del cáncer colorrectal, esta población incluye a los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal o antecedentes personales de pólipos o cáncer. Las directrices para la vigilancia periódica *USMSTF* se aprecian en la tabla 4

GUIA PARA LA VIGILANCIA ENDOSCÓPICA DEL CANCER COLORECTAL		
Historia personal de riesgo	Iniciar Vigilancia	Intervalo
Luego de la resección de un adenoma menor a 1 cm	5 años luego de la polipectomía	Si la colonoscopia es normal, referirse al cuadro de riesgo alto
Luego de la resección de un adenoma mayor a 1 cm	5 años luego de la polipectomía	Repetir en 3 años, luego en 5 años
Luego de una cirugía curativa de cáncer colorrectal	Luego de 1 año de posoperatorio	Repetir en 3 años, luego en 5 años
Enfermedad inflamatoria intestinal	Luego de 8 años del diagnóstico	Vigilar c/2 años si se encuentran displasias.
Apoyado por la Sociedad Americana del Cáncer, el Colegio Americano de Gastroenterología, Sociedad Americana de Cirujanos de Colon y Recto, Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal, Oncology Nursing Society y la Sociedad Americana de Cirujanos Endoscópicos Gastrointestinales		

Tabla 5.- Guía para la vigilancia endoscópica del cáncer colorrectal

REVISION DE ANATOMÍA PATOLOGICA

De todos los tipos de cáncer de intestino grueso, el 90% a 95% son adenocarcinomas, los tipos histológicos restantes son carcinomas de células escamosas, carcinomas adenoescamosos, linfomas, sarcomas, y los

tumores carcinoides. La mayoría de los adenocarcinomas de colon son tumores bien diferenciados o moderadamente diferenciados. Alrededor del 20% de los adenocarcinomas son pobremente diferenciadas o no diferenciadas, y estos se asocian con un peor pronóstico. Otra característica comúnmente descrita de los adenocarcinomas es la cantidad relativa de mucina que se produce. El 10 a 20% de los tumores se describen como carcinomas mucinosos o coloides basado en la abundante producción de mucina. Estos tumores están asociados con una tasa de supervivencia a 5 años más pobre en comparación con los tumores no mucinosos. Otras características histológicas asociadas con un peor pronóstico incluyen la invasión de los vasos sanguíneos, invasión de los vasos linfáticos, y la ausencia de una respuesta linfocítica al tumor.

PRINCIPIOS DE LA REVISION PATOLOGICA DE LOS TEJIDOS SOSPECHOSOS DE MALIGNIDAD

Pólipos malignos removidos endoscópicamente

- Un pólipo maligno es definido como aquel que esta infiltrado por tejido cancerígeno hasta la submucosa, a través de la muscularis mucosae (pT1). (pTis) no está considerado como un pólipo maligno.
- Características histológicas favorables: grado 1 o 2, no invasión angiolinfática y márgenes de resección negativos. No hay un consenso en la definición en lo que constituye un margen positivo en la resección. Pero un margen positivo ha sido definido como: 1)

Existencia de tumor < 1 mm desde el margen de resección. 2)

Existencia de tumor < 2 mm desde el margen de resección. 3)

Preencia de células tumorales en el diámetro del margen reseado.

- Características histológicas desfavorables: grado 3 o 4 o invasión angiolinfática, o un margen positivo.
- Hay controversia en que, los pólipos colorectales malignos sésiles sean tratables por resección endoscópica. La literatura aparentemente refleja que los pólipos sésiles malignos removidos endoscópicamente tienen una significativa mayor diferencia en la perspectiva de vida (enfermedad residual, enfermedad recurrente, mortalidad, metástasis hematógenas, pero no metástasis linfáticas) que los pólipos pediculados. De cualquier forma cuando se observa detenidamente los datos, la confisuración por si misma no es una variable significativa en el resultado a largo plazo, y los pólipos sésiles malignos removidos endoscópicamente con grado histológicos I y II, con márgenes negativos, y sin invasión linfovascular pueden ser tratados endoscópicamente³².

Cáncer de colon apropiado para resección

- Confirmación histológica de la neoplasia maligna primaria del colon

Estadaje patológico

- Deben ser reportados los siguientes parámetros
 - Grado de cáncer

- Profundidad de la penetración, (T)
- Número de nódulos linfático evaluados y número de positivos (N)
- Márgenes proximal, distal y radiales³³.

Evaluación de los ganglios linfáticos

- La AJCC y el colegio Americano de Patólogos recomienda la evaluación de un mínimo de 12 ganglios linfáticos para tener una certeza en la identificación del estadio II de los cánceres colorectales³³. La literatura carece de consensos acerca de cual es el mínimo de ganglios linfáticos para identificar adecuadamente el estadio II del cáncer. El menor número de ganglios que han sido reportados es >7, >9, >13, >20, >30³⁴⁻³⁹. Para el estadio II (pNo) del cáncer de colon, si son identificados inicialmente menos de 12 ganglios, es necesario que el patólogo regrese a la muestra y revise si existe más tejido que pueda contener ganglios linfáticos. Si a pesar de esto no se encuentran por lo menos 12 ganglios, debe existir una nota en el reporte patológico que debería realizarse un nuevo examen patológico con mayor cantidad de tejido. El patólogo debe intenta obtener la mayor cantidad posible de ganglios linfáticos que le sea posible. Ha sido demostrado que el número de ganglios positivos es un factor pronóstico independiente para pacientes en estadio IIIB y IIIC del cáncer de colon⁴⁰.

Ganglio centinela y la detección de micrometástasis por inmunohistoquímica.

- La examinación del ganglio centinela nos permite una intensa investigación histológica e inmunohistoquímica, para detectar la presencia de carcinoma metastásico. Estudios en la literatura han reportado múltiples secciones para el uso de la inmunohistoquímica para detectar células positivas para citokeratina. Mientras los estudios hasta la fecha se ven prometedores, no hay un consenso en la definición de lo que sería en verdad una metástasis de carcinoma. La confusión se presenta cuando las células tumorales aisladas (CTA) han sido consideradas como micrometástasis en divergencia del concepto anterior de micrometástasis (agregado tumoral de >0,2 mm hasta <22 mm en tamaño). El significado de la detección de células solas por la inmunohistoquímica aún es discutido. Algunos estudios han considerado a estas células como micrometástasis, sin embargo los consensos no las reconocen como tal.⁴¹

TEST para la mutación KRAS.

Mutaciones en los codones 12 y 13 del Exón 2 de la región que codifica el gen KRAS predice la pérdida de respuesta a la terapia con anticuerpos dirigidos a los factores de crecimiento epidérmico.

TEST para la mutación BRAF

Pacientes con la mutación V600 BRAF aparentemente tienen un peor pronóstico. Un análisis retrospectivo sugiere un beneficio en anticuerpos

monoclonales anti – EGFR como quimioterapia de primera línea cuando esta mutación es encontrada.

ESTADIAJE

LA relación existente entre la presencia de poliposis intestinal y el cáncer de colon es tan estrecha, que ha hecho que el tamizaje sea cada vez más importante y sea también un factor reductor de incidencia de cáncer colorectal en ciertas poblaciones⁹. Un tercio de los cánceres de colon en USA están relacionados a mutaciones familiares¹⁴.

A sí mismo, se ha observado que no solo el factor hereditario es importante, sino también el medio ambiente para el diagnóstico de este tipo de tumor, especialmente relacionado al consumo de grasa de origen animal¹⁰ y carne especialmente en el colon distal^{11,12,13}.

Este tipo de cáncer generalmente se estadifica después de la cirugía y el examen histopatológico, para lo cual la AJCC sugiere que se estudien por lo menos 12 ganglios regionales.

En ciertos aspectos el cáncer de colon y recto pueden ser estudiados por separado, pero por su etiología conjunta, origen embriológico, estirpe tumoral y tratamiento oncológico se estadifican bajo el mismo TNM.

DEFINICIONES DE LAS SIGLAS DEL TNM

Tumor primario (T)

TX	Tumor primario no puede ser estudiado
T0	No se evidencia tumor primario
Tis	Carcinoma in situ. Intraepitelial o invasión a la lámina propia
T1	Tumor invade a la submucosa
T2	Tumor invade a la muscularis propia
T3	Tumor invade dentro de la muscularis propia dentro de el tejido pericorectal
T4a	Tumor penetra a la superficie visceral del peritoneo ^a
T4b	Tumor está adherido o penetra en estructuras adyacentes ^{b,c} .

Nódulos regionales(N)

NX	Nódulos regionales no pueden ser investigados
N0	No hay evidencia de nódulos regionales
N1	Metástasis en 1 a 3 nódulos regionales
N1a	Metástasis en 1 nódulo regional
N1b	Metástasis en 2 a 3 nódulos regionales
N1c	Tumores encontrados en la submucosa, mesenterio o en la zona no peritonizada de los tejidos pericólicos o perirectales sin nódulos regionales metastásicos
N2	Metástasis en 4 o más nódulos regionales
N2a	Metástasis en 4 a 6 nódulos regionales
N2b	Metástasis en 7 ó más nódulos regionales

Metástasis distales (M)

M0	No hay metástasis evidentes
M1	Metástasis distales
M1a	Metástasis confinada a un solo órgano o sitio
M1b	Metástasis en más de un órgano o sitio e el peritoneo

^a Incluye células que se encuentren en la membrana basal glandular o lámina propia sin extensión a través de la muscularis mucosae a la submucosa

^b Toma en cuenta a otros órganos u otros segmentos del colon como resultado de la extensión del tumor a través de la serosa confirmada con histopatología.

^c Si el tumor invade groseramente el tejido adyacente será clasificado como cT4b.

Estadíaaje anatómico y grupos pronósticos⁷					
Estadíaaje	T	N	M	Dukes	MAC*
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	-	-

*Clasificación Modificada de Astler - Coller

Tabla 6.- Clasificación del TNM de cáncer de colon y recto según NCCN 2012

La clasificación tumoral también debe ser genotípica para la identificación del gen *KRAS*, mismo que por si solo ha demostrado ser factor pronóstico de respuesta al tratamiento con quimioterápicos^{15, 16}.

El cáncer colorectal se presenta como enfermedad desde el apareamiento de un pólipo maligno, que tiene histología adenomatosa, el cual debe ser resecado mediante técnicas endoscópicas y estudiado para completar el tratamiento en caso de ser necesario de acuerdo a las características histológicas. Se tomarán como desfavorables a la invasión neurovascular, grado histológico 3 ó 4 y márgenes de resección positivos¹⁷.

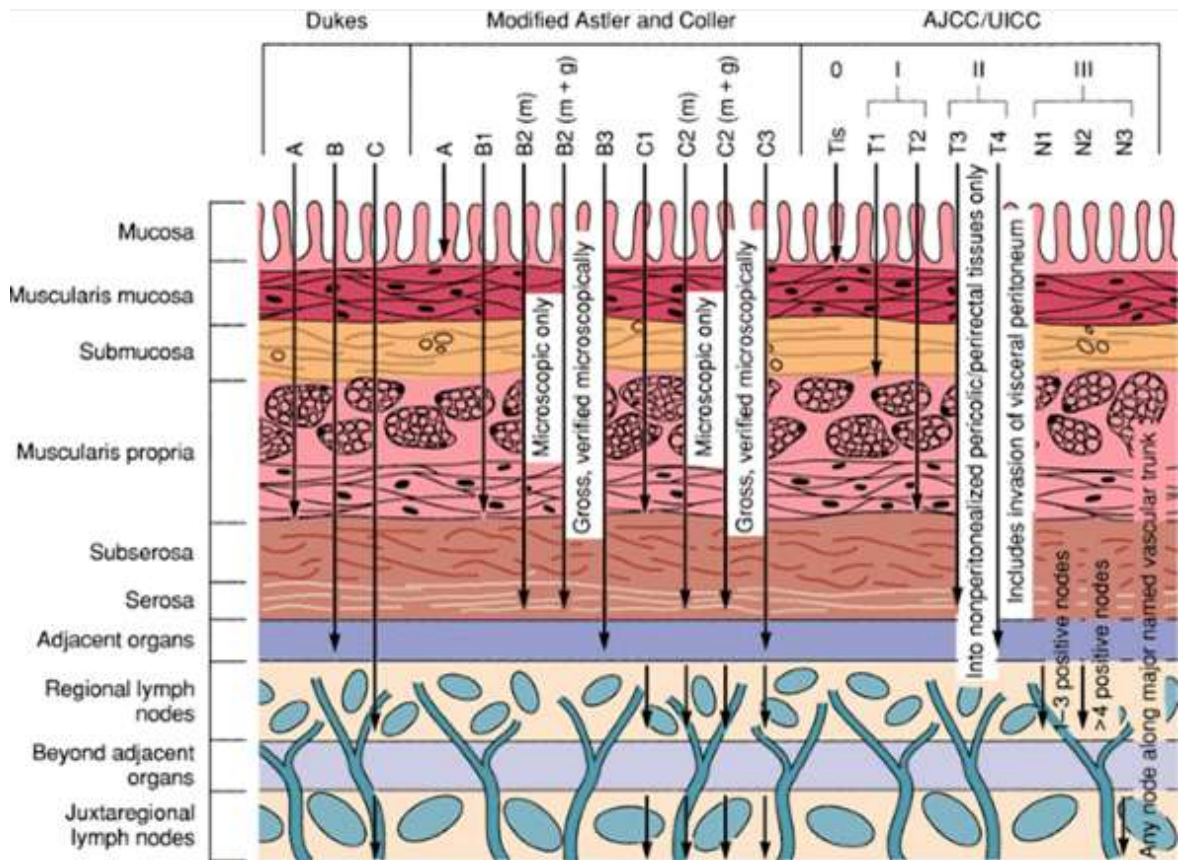


Figura 7.- Comparación gráfica de los estadios clínico-patológicos del cáncer de colon, con énfasis en la profundidad de las lesiones.

Luego del diagnóstico inicial el paciente debe ser estudiado con Antígeno Carcinógeno Embrionario (CEA), colonoscopia total, Tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis, biometría hemática y recuentos celulares para su completa estadificación y control¹⁸.

El Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer y la Unión Internacional Contra el Cáncer (AJCC / UICC) han propuesto un sistema de clasificación alternativo basado en la extensión del tumor primario (T), la afectación ganglionar regional (N) y metástasis (M). El sistema TNM se correlaciona

con Dukes y su equivalente en etapas, los modificados Astler- Coller (Figura 7).

El método TNM ha sido ampliamente adoptadas en el ámbito de la oncología como el sistema universal de la estadificación del cáncer colorectal, y está sometido a continuas modificaciones, basadas en datos críticos para mejorar la calidad. En contraste con la Astler-Coller, el sistema TNM incluye carcinoma in situ (Tis) y estratifica de acuerdo al número de ganglios positivos. Estadio 0 Tis representa tumores que de entrada no metastatizan, en estadio I incluye los tumores T1 y T2, etapa II se incluyen los tumores T3 y T4, y la etapa III incluye los tumores con afectación ganglionar (N1 a N3). El estadio IV incluye cualquier tipo de cáncer con metástasis a distancia (Figura 7).

En 2002, el sistema de estadificación TNM para el cáncer colorectal se actualizó para reflejar mejor el impacto de la profundidad de la penetración y el número de ganglios linfáticos involucrados. Evidencia de la base de Datos Nacional del Cáncer de EEUU o el tiempo de supervivencia significativamente diferentes entre más de 50 000 pacientes con cáncer de ganglios positivos condujo a la expansión en subcategorías A, B, y C.

La validez pronóstica de esta subclasificación (TNM sexta edición), se ha demostrado usando los datos de la (SEER) “*Surveillance, Epidemiology, and End Results*”. Se toma los datos de más de 100.000 pacientes del registro SEER, la 5^a edición del TNM sistema de revelado global a los 5

años de colon las tasas de cáncer de supervivencia de 93,2% para el estadio I, el 82,5% para el estadio II, el 59,5% para el estadio III, y del 8,1% para el estadio IV. La 6ª edición del AJCC TNM revisado sistema de revelado cáncer de colon 5 años las tasas de supervivencia de 93,2% para el estadio I, el 84,7% para el estadio IIA, el 72,2% para el estadio IIB, el 83,4% para el estadio IIIA, el 64,1% para el estadio IIIB, el 44,3% para el estadio IIIC, y el 8,1% para el estadio IV.

De acuerdo a las etapas definidas por la sexta edición del AJCC del sistema, a los 5 años de supervivencia a los estadios específicos fueron 93,2% para el estadio I, 84,7% para el estadio IIa, el 72,2% para el estadio IIb, el 83,4% para el estadio IIIa, el 64,1% para el estadio IIIb, el 44,3% para el estadio IIIc, y el 8,1% para etapa IV. Bajo el sistema de la sexta edición, la supervivencia a 5 años fue significativa y estadísticamente mejor para los pacientes con estadio IIIa cáncer de colon (83,4%) que en los pacientes con enfermedad en estadio IIb (72,2%) ($p < 0,001$). El sistema AJCC en su sexta edición para el cáncer de colon, estratifica supervivencia más claramente que la quinta edición del sistema al proporcionar más subetapas. La asociación de mejor supervivencia cáncer de colon en estadio IIIa que la etapa IIb en el nuevo sistema puede reflejar que en la práctica clínica actual, los pacientes en estadio III reciben quimioterapia, pero los de etapa II no⁵⁴. Aunque también se ha propuesto, que el estadiaje puede ser inexacto, debido a un número insuficiente de nodos recuperados durante la

intervención. Un número mínimo de 12 ganglios linfáticos deben ser examinados para la designación confiable o estado negativo de nodo. Sin embargo, una revisión de más de 100 000 pacientes con cáncer colorectal estadio III encontró que sólo el 41% de las muestras de los pacientes en estadio II tuvieron un ganglio linfático adecuado para evaluación.

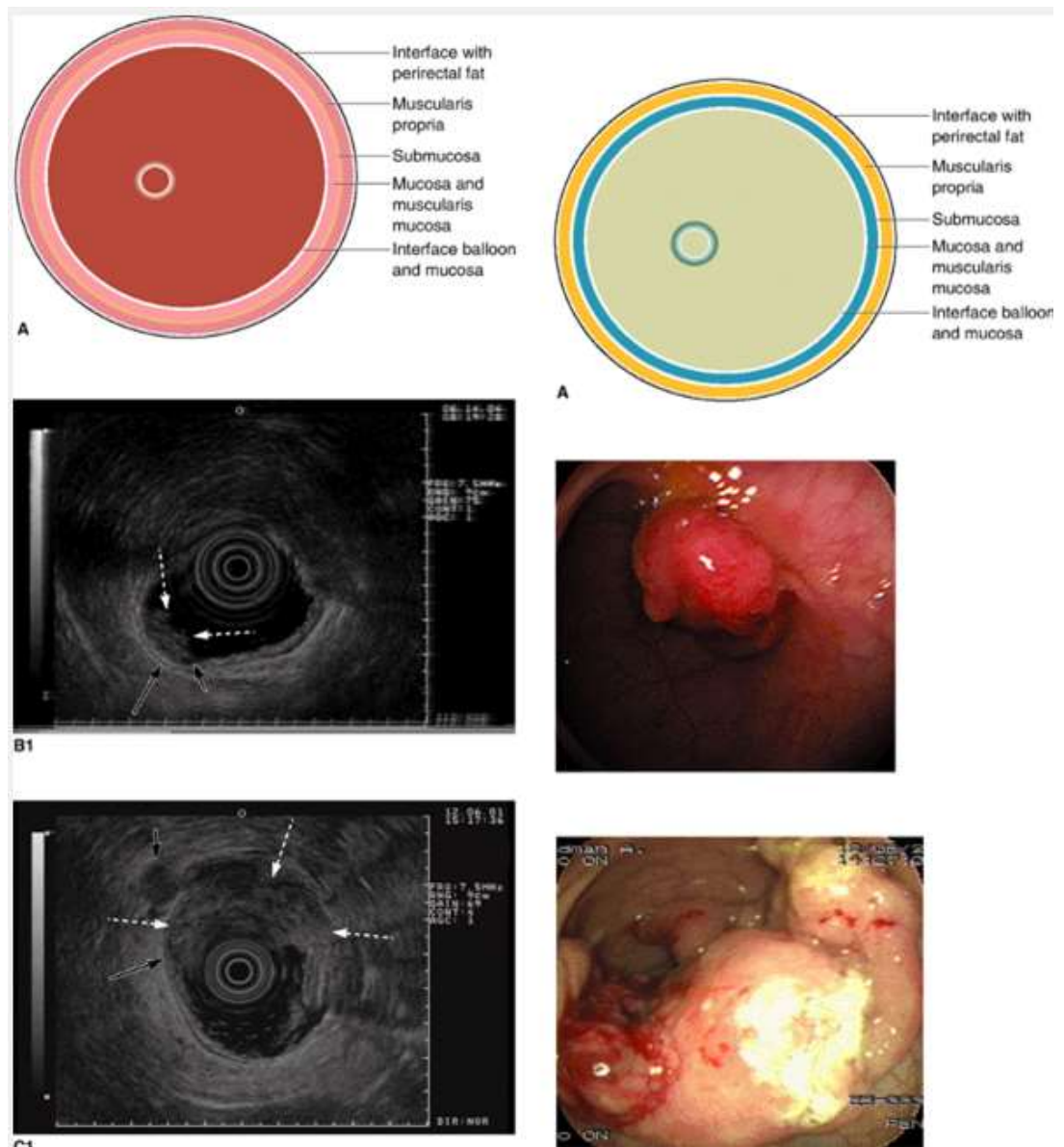


Figura 8. La ecoendoscopia en la estadificación del cáncer rectal. (A) Vista esquemática de estructuras de la pared. (B y C) pólipo rectal (sin invasión de la mucosa). (D y E) El tumor en estadio X, invasivo

HISTORIA NATURAL

La progresión natural del cáncer colorectal comprende tres procesos: invasión local, diseminación linfática y hematogena. Los estudios descritos por Duke en la década de 1930 condujo a la teoría de la evolución ordenada de la invasión local del tumor y la diseminación hematogena ó linfático posterior después de que el tumor había penetrado en la pared intestinal. Hoy en día, sabemos que esas observaciones no fueron del todo correctas, porque en algunos subgrupos de pacientes con tumores que no invaden a través de la pared intestinal, se desarrollan metástasis linfáticas o enfermedad a distancia, no obstante, en este sentido, ya que los pacientes que se someten a resección curativa del cáncer colorectal aparentemente localizada debe ser visto como albergantes potenciales de metástasis transmitidas por la sangre. El riesgo para el desarrollo de la enfermedad diseminada, puede ser predicha por la profundidad de la invasión tumoral en la pared intestinal y el involucramiento de los ganglios linfáticos de drenaje.

El crecimiento local de un adenocarcinoma se caracteriza inicialmente por la expansión intramural del tumor en el lumen intestinal. Posterior invasión lateral en la pared intestinal que usualmente avanza en una dirección transversal más bien que longitudinalmente y por lo tanto conduce a una participación circunferencial del intestino.

La incidencia de metástasis linfáticas Aumenta con la extensión de invasión local a través de la pared intestinal, sin embargo, el 10% a 20% de los

pacientes con cáncer limitado a la pared intestinal se encuentra que tienen ganglios linfáticos positivos.

El hígado es el sitio más común de diseminación hematológica o cáncer colorectal, las metástasis hepáticas se producen en aproximadamente la mitad de todos los casos. El hígado es la primera red capilar expuesta a émbolos tumorales que viajan a través del sistema portal y representa el principal sitio de entrada del drenaje venoso del colon y el recto superior. El hígado puede ser el único sitio de metástasis de tumores, como se evidencia por la resección de metástasis hepáticas con éxito para la curación en pacientes seleccionados. Por el contrario, la parte inferior del recto tiene un sistema de drenaje dual, que drena en el sistema portal y la vena cava a través de las venas hemorroidales media e inferior, respectivamente. Es así que las metástasis pulmonares aisladas pueden desarrollarse a partir de los tumores de recto inferior. Cuando el viaje de émbolos tumorales a través del sistema de drenaje venoso sistémico. El pulmón es el segundo sitio más común de metástasis de los tumores colorectales. La extensión del tumor a otros sitios en la ausencia de metástasis en el hígado y el pulmón es inusual. En circunstancias precisas, las metástasis óseas aisladas en el sacro o cuerpos vertebrales pueden surgir cuando émbolos tumorales viajan por las comunicaciones venosas vertebrales conocido como plexo de Batson.

Otro modo potencial de propagación es por las células tumorales intraluminal o extraluminal con la exfoliación o la implantación posterior. La implantación del tumor puede ocurrir cuando se ha sometido a resección quirúrgica

constantemente; las células derrames o de tumor pueden causar recurrencias en anastomosis intestinal, incisiones abdominales, u otros sitios intraabdominales. Cuando los tumores penetran la pared intestinal, los tumores pueden implantarse por vía intraperitoneal y causar carcinomatosis peritoneal.

Por cada 100 pacientes inicialmente evaluados, 30 tienen propagación a distancia clínicamente evidente, y el restante 70 se sometieron a resección para la enfermedad localizada. Entre estos 70 pacientes, 45 se curan y reaparece la enfermedad en el resto. La extrapolación de los datos a la tesis Aproximadamente 146.000 pacientes en los que se les diagnostica cáncer colorrectal cada año en los Estados Unidos, implica que 65.700 pacientes puede curarse con resección quirúrgica sola; enfermedad reaparece en los restantes 80 300 pacientes después de la resección, o se han diseminado del tumor en el momento del diagnóstico.

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO DE LOS TUMORES PRIMARIOS DEL COLON

TRATAMIENTO DE LOS PÓLIPOS NEOPLÁSICOS

Con la disponibilidad de la colonoscopia, polipectomía endoscópica se ha convertido en el método estándar para el tratamiento de pólipos neoplásicos a menos que sea médicamente contraindicado. El riesgo de este procedimiento es extremadamente bajo, con una tasa de complicación de menos de 1%. Los pólipos pediculados se pueden quitar casi todos

endoscópicamente con un lazo. Lesiones sésiles con frecuencia se pueden quitar poco a poco, pero varias sesiones pueden ser requeridas. Ha existido un dilema en el tratamiento de los pólipos de colon si una lesión reseada contiene un foco maligno.

La decisión debe ser tomada sobre la necesidad de una colectomía. Si la lesión no penetra en la mucosa muscular, se debe considerar una malignidad in situ que no tiene la propensión a metástasis y por lo tanto no requiere cirugía adicional. Si la lesión penetra en la muscular de la mucosa, es un cáncer invasivo y puede requerir cirugía. En general, si se encuentra evidencia de invasión, se indica la colectomía con la resección de ganglios linfáticos paracolónicos. En algunos casos los pólipos pediculados, pueden llevarse a cabo tratamiento conservador sin colectomía, si la lesión no contiene poco diferenciadas las células tumorales o mostraran evidencia de invasión vascular y si se ha obtenido un margen de resección negativo a nivel del tallo.

Las lesiones que son poco diferenciados o tienen evidencia de invasión vascular, independientemente del margen quirúrgico negativo, es decir características histológicas desfavorables (Tabla 7) debe ser tratado con colectomía¹¹¹. Cuando un pólipo maligno se encuentra fragmentado o los bordes no son definibles se debe realizar una colectomía total, con resección de ganglios linfáticos en bloque. Los tumores vellosos grandes del recto pueden suponer un reto, se debe realizar una escisión transanal total para evaluar la presencia de cáncer invasivo con precisión.

Se prefiere una escisión transanal de todo el espesor con el músculo del esfínter y la mucosa, sin embargo, otros enfoques, como la resección anterior baja, los procedimientos coloanales o resección abdominoperineal, pueden tener que ser empleados para extirpar totalmente extensas lesiones benignas del recto.

FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD DE CANCER COLORECTAL PRIMARIO	
Edad	Pacientes menores de 40 presentan estadios más avanzados
Obstrucción y perforación	Pronóstico pobre a su presentación
Localización del primario	Cánceres rectosigmoideos y rectales tienen mejores tasas de curación comparados con cánceres de otras partes del colon
Tipo tumoral	Tumores exofíticos son asociados con menor avance de su estadio comparados con los ulcerativos.
Invasión de vasos sanguíneos	Pronóstico pobre a su presentación
Invasión linfática	Pronóstico pobre a su presentación
Invasión perineural	Pronóstico pobre a su presentación
Infiltración linfocítica	Pronóstico mejorado cuando esta presente
Antígeno Carcinoembrionario	Peor pronóstico cuando está elevado previo a resecciones quirúrgicas.
Aneuploidia	Pronóstico pobre cuando está presente

Tabla 7.- Factores de riesgo de mortalidad de cáncer colorectal primario

MANEJO DEL CÁNCER INVASOR NO METASTÁSICO.-

Opciones quirúrgicas.-

Las opciones quirúrgicas para el cáncer colorrectal dependen de la localización del tumor primario.

Antes de la resección quirúrgica, una evaluación exhaustiva de los sitios de enfermedad metastásica es importante. Un examen físico cuidadoso determina la presencia de hepatomegalia, ascitis, o adenopatía. Para los tumores de recto, la distancia del tumor desde el margen anal y su movilidad son importantes para evaluar la resecabilidad y el tipo de operación requerida.

La ecografía rectal es el método más preciso para evaluar el grado de invasión local preoperatoriamente, la participación del esfínter, y la presencia de ganglios linfáticos agrandados en el mesorecto. Los estudios de laboratorio deben incluir un hemograma completo, determinación de enzimas hepáticas en suero, y una prueba de antígeno carcinoembrionario (CEA). Determinación de un nivel de referencia CEA pueden ser útiles en el seguimiento posterior del paciente.

Los resultados anormales de los estudios de la función hepática pueden indicar la necesidad de realizar una tomografía computarizada (TC) para evaluar la presencia de metástasis hepáticas. No es razonable realizar TC abdominal preoperatoria en todos los pacientes con cáncer colorectal.

La presencia de enfermedad metastásica puede alterar el procedimiento quirúrgico, es decir, por ejemplo, un cáncer rectal bajo con evidencia de metástasis hepáticas, puede ser mejor paliado con fulguración que con resección abdominoperineal. La colonoscopia completa o enema de bario contrastado con aire se deben realizar para descartar la presencia de otros pólipos colorectales u otro cáncer primario.

CRITERIOS PARA INTERVENCIÓN QUIRURGICA (NCCN 2012)

COLECTOMIA:

Linfadenectomía.

- Los ganglios linfáticos en el origen de los vasos deben ser identificados mediante un examen patológico
- Los nódulos clínicamente positivos fuera del campo de resección deben ser considerados como sospechosos y se deben considerar la remoción o la biopsia si es posible.
- Si se dejan nódulos positivos en el campo quirúrgico, indica que se realizó un R2 incompleto.
- Un mínimo de 12 ganglios deben ser examinados para realizar un estadiaje N completo.

COLECTOMIA LAPAROSCÓPICA – ASISTIDA (Se considera en los siguientes casos)

- Un cirujano con experiencia en cirugías asistidas laparoscópicamente
- Que no existan lesiones en el recto ni tampoco adherencias

- Que no exista avance local de la enfermedad
- Que no exista obstrucción intestinal distal o perforación por cáncer
- Si se requiere exploración abdominal minuciosa

MANEJO DE PACIENTES CON HNPCC

- Considerar una exploración muy extensa para pacientes con historia familiar amplia y son menores de 50 años.
- La resección tiene que ser completa para ser curativa

Los objetivos quirúrgicos en la resección de un cáncer colorectal primario son: conseguir una resección en bloque que comprende una cantidad adecuada de colon normal proximal y distal al tumor, para obtener adecuados márgenes laterales si el tumor es adherente a las estructuras contiguas, y remover los ganglios linfáticos regionales. El cumplimiento de los objetivos optimiza las posibilidades de prevención de la recurrencia loco-regional de la enfermedad.

La extensión de la resección intestinal ha sido objeto de numerosos debates. En estudios patológicos, los tumores rara vez se extienden intramuralmente 2 cm más allá del área de afectación grave. Tradicionalmente, se ha defendido que una resección de 5 cm de intestino normal proximal y distal al tumor son un buen margen para abarcar la difusión intramural completamente. El margen real de extirpación del intestino, a menudo está determinada por la extensión de la linfadenectomía. Los paracólicos

intermedios y los ganglios linfáticos de drenaje deben ser eliminados como parte de una resección curativa. Las resecciones amplias de intestino junto con los ganglios linfáticos retroperitoneales o más centrales no están indicadas, ya que añaden un mínimo beneficio oncológico y aumentar sustancialmente las complicaciones operatorias.

En el momento de la resección quirúrgica, las vísceras abdominales, en particular las superficies de hígado y peritoneal, debe ser investigado a fondo. Si hay evidencia de enfermedad diseminada, podría ser realizada una resección menos extensa de la lesión primaria como paliativa, para evitar las complicaciones de la obstrucción o hemorragia.

Colon intraperitoneal y tercio proximal del recto

La resección quirúrgica de los cánceres en diferentes sitios en el colon requiere la atención a los detalles anatómicos más específicos. La resección más anastomosis primaria es el procedimiento quirúrgico de elección para el cáncer de colon y el tercio superior del recto. Siempre que sea posible, debe ser instituido antes de la cirugía una preparación mecánica del intestino, junto con los antibióticos orales, para reducir las complicaciones infecciosas. La elección de la técnica de anastomosis (es decir, el grapado versus la sutura a mano) depende de la preferencia del cirujano.

Los tumores del intestino ciego y colon ascendente deben ser resecado por una hemicolectomía derecha. La ligadura del cólico ileocólica, derecha y

ramas derecha de la arteria cólica media se requiere (Figura 9). Para los tumores del ángulo hepático, se podría realizar la extensión de una hemicolectomía derecha con la ligadura de la arteria cólica media cerca de su origen. Se debe tener cuidado durante la movilización del colon ascendente y el ángulo hepático debido al uréter derecho y los vasos testiculares u ováricos, la vena cava inferior, la vena mesentérica superior y el duodeno, que se encuentran muy cercanos.

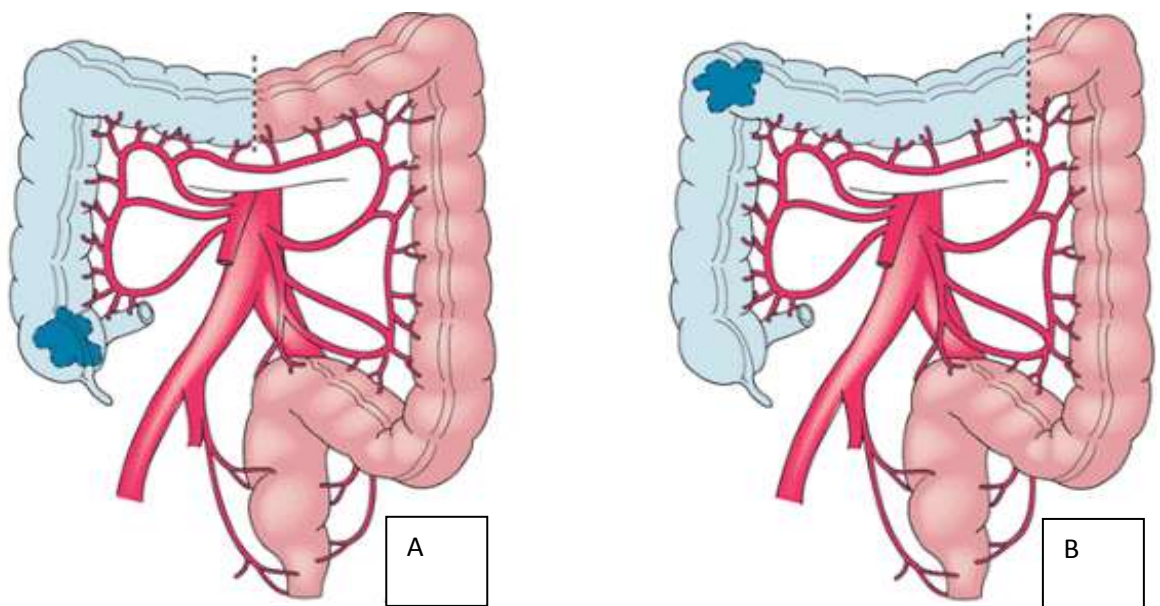


Figura 9.- (a) Hemicolectomía derecha (b) Hemicolectomía derecha extendida

Para las lesiones del colon transversal, se puede realizar una colectomía transversal, mediante ligadura proximal de la arteria cólica media (Figura 10). El cáncer del ángulo esplénico puede ser tratado con una resección segmentaria, en la que se anastomosa el colon transversal medio con el colon descendente medio. Para este procedimiento, la arteria cólica izquierda se divide y la arteria cólica media se conserva. La movilización del ángulo esplénico requiere mucho cuidado para evitar lesiones en el bazo.

La hemicolectomía izquierda con excéresis de intestino desde el colon transversal al colon sigmoide distal, se puede utilizar para los tumores del colon descendente (Figura 10). La ligadura alta de la arteria mesentérica inferior es necesaria en esta operación. Para el cáncer de colon sigmoide, una resección segmentaria se puede realizar con la ligadura de la arteria sigmoidea cerca de su origen.

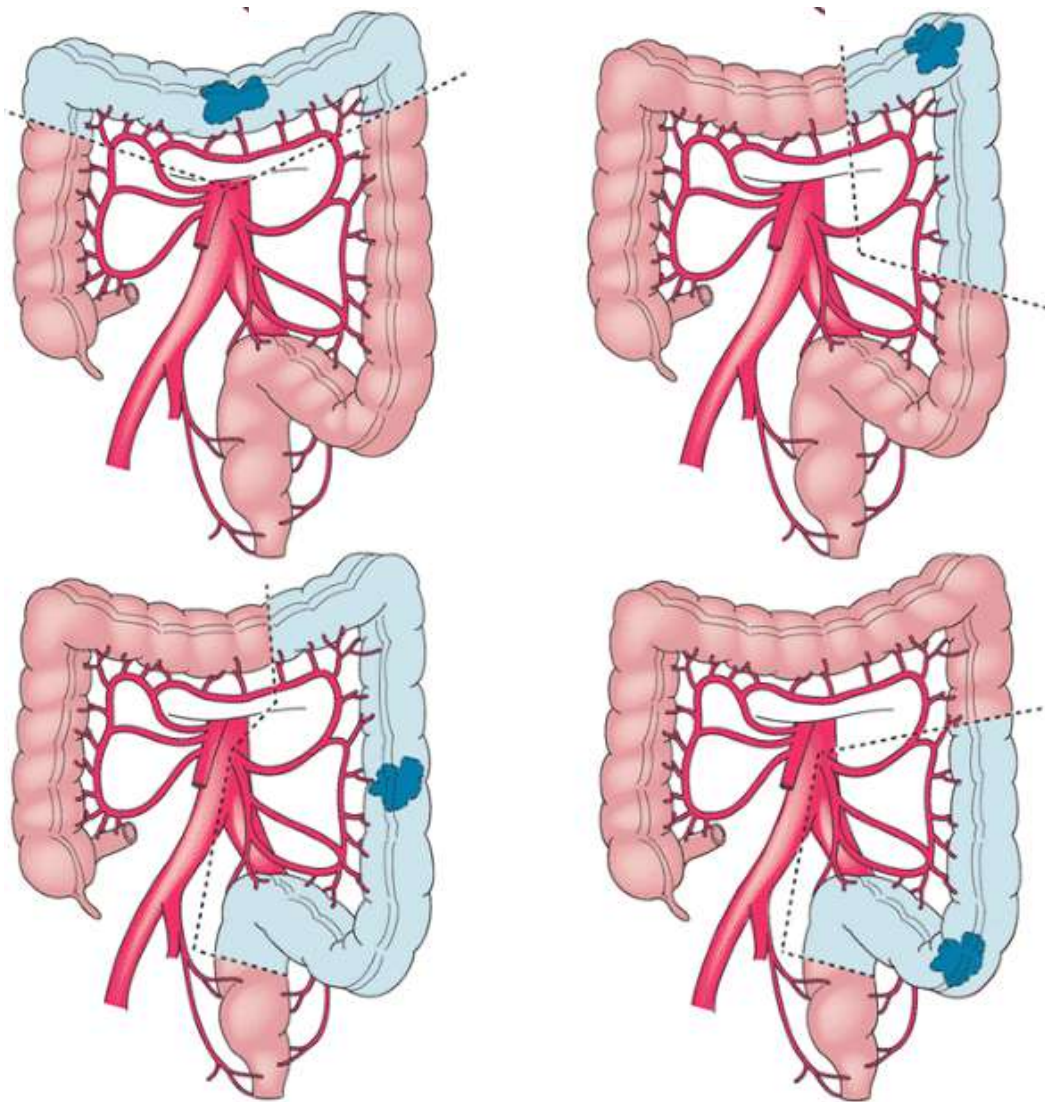


Figura 10.- Tipos de hemicolectomía izquierda

Los cánceres de recto y colon sigmoide y además los tumores confinados en el tercio superior del recto se eliminan mediante una resección anterior. En el tercio superior del recto se encuentra a unos 12 a 16 cm del margen anal y se ubica por encima de la reflexión peritoneal proximal donde termina

(Figura 11). Se realiza una incisión circunferencial en el peritoneo pélvico alrededor del recto y el intestino se moviliza a partir de la fascia presacra. Lateralmente, los vasos hemorroidales medios se ligan, y anteriormente, el recto se moviliza desde las vesículas seminales y la próstata o la vagina. Los vasos mesentéricos se dividen en el origen de la arteria sigmoidea o superiormente, en el origen de la arteria mesentérica inferior, además la movilización del ángulo esplénico se requiere para obtener una anastomosis sin tensión.

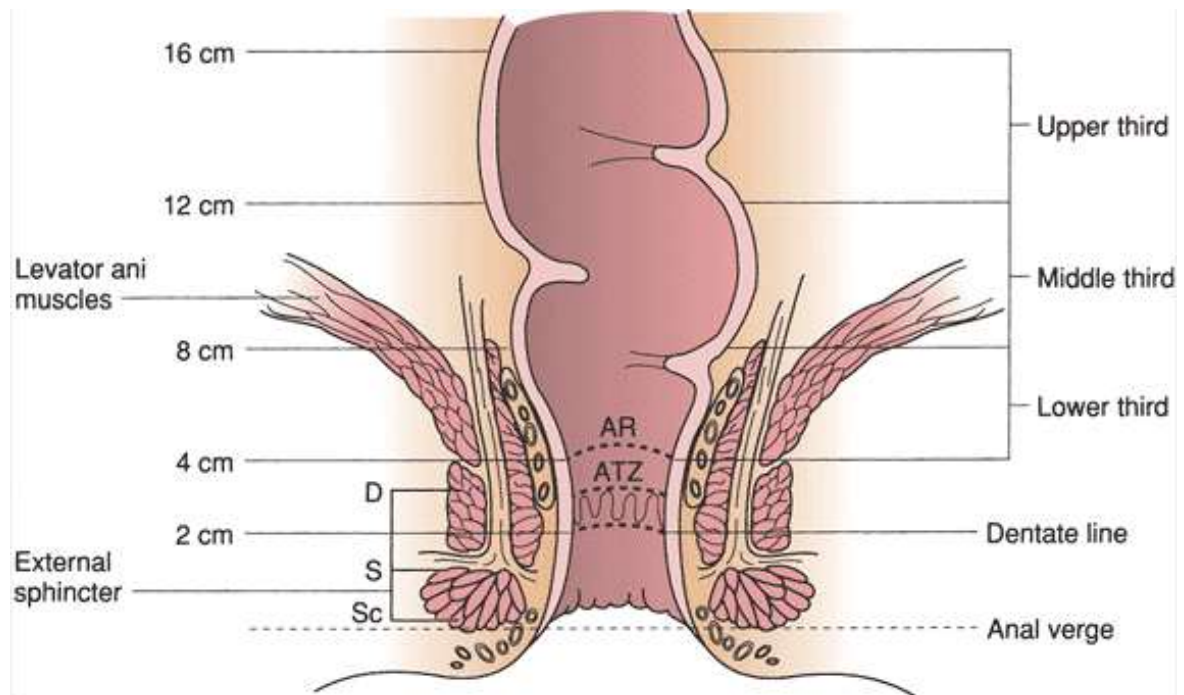


Figura 11.- Anatomía anorrectal con líneas importantes. Las medidas aproximadas son relativas al margen anal. D, en el fondo, S, superficial, Sc, subcutánea, AR, anillo anorrectal; ATZ, zona de transición anal

La laparoscopia ofrece una nueva técnica para la resección de los cánceres de colon y de recto superior. A pesar de las grandes medidas operativas y de que los principios quirúrgicos son idénticos, la resección laparoscópica del cáncer colorectal fue recibida al principio con escepticismo. Los críticos cuestionaron el potencial de metástasizar por la incisión de acceso, de la posible insuficiencia de la resección, el compromiso de la seguridad del paciente, y el aumento de costo de inversión y tiempo para beneficio cuestionable. Los resultados clínicos y tratamiento quirúrgico del Grupo de estudio (COST) informó recientemente a mediano plazo los datos de un estudio multicéntrico de 872 pacientes de cáncer de colon al azar, que se sometieron a resección laparoscópica versus convencional resection¹⁰⁵. Con 3 años de seguimiento, no hubo diferencia en la tasa de recurrencia, la tasa de recurrencia en la herida, la supervivencia general, las complicaciones perioperatorias, la readmisión y reoperación. El grupo laparoscópico tuvo una estancia hospitalaria promedio ligeramente más corto y más breve uso de analgésicos. Este estudio de no inferioridad sugiere que la resección laparoscópica en pacientes apropiados es una alternativa viable a la cirugía abierta convencional

Tercio medio e inferior del recto

Los cánceres localizados en el tercio inferior del recto, entre el anillo anorrectal y de 7 a 8 cm del margen anal, son tratados de forma fiable mediante resección abdominoperineal. El procedimiento implica la extirpación amplia del recto incluyendo las inserciones laterales y el

mesocolon pélvico, con el establecimiento de una colostomía. La extensión de la cirugía para una resección abdominoperineal se ilustra en la (Figura 12). Con el paciente en posición de litotomía modificada, los procedimientos abdominales y perineal se pueden realizar simultáneamente por dos equipos o secuencialmente por un equipo. Alternativamente, el procedimiento abdominal se puede completar con el paciente en posición supina, y la porción perineal completado después, con el paciente volvió a la posición lateral. Al abrir el abdomen, la evidencia de diseminación intraabdominal detectadas. El descubrimiento de la enfermedad diseminada extensa puede eliminar la necesidad de una resección abdominoperineal, porque una escisión local o fulguración para preservar la función anal puede ser más apropiado para la paliación.

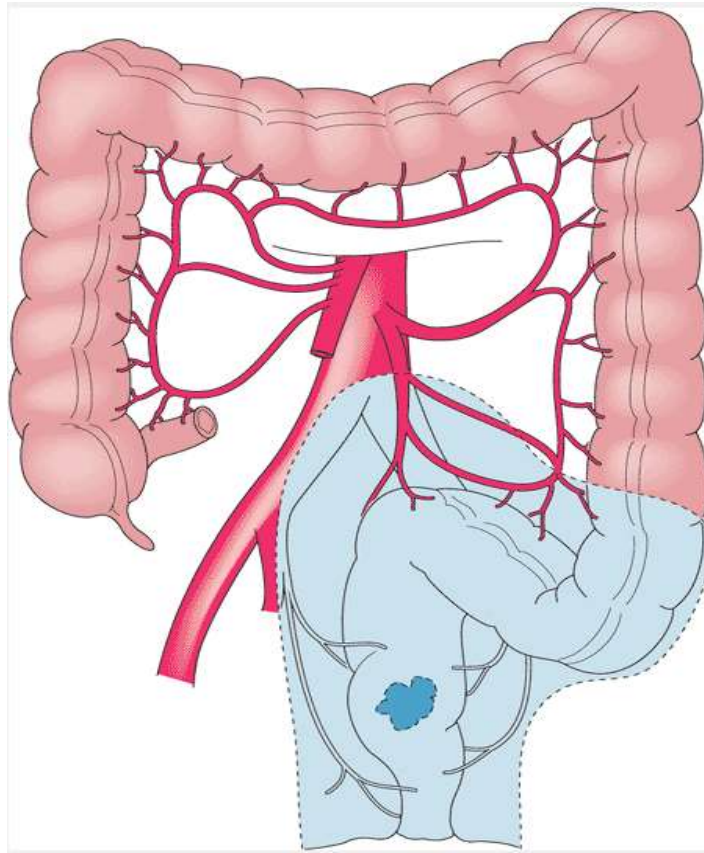


Figura 12 .- Extensión de la resección abdominoperineal

Si se lleva a cabo una resección abdominoperineal, se requiere la ligadura de los vasos hemorroidales superior a su origen en la arteria cólica izquierda. Ocasionalmente, si está presente enfermedad nodal extensa, la ligadura arterial superior puede ser necesaria. El recto es movilizado en una manera similar a la descrita para una resección anterior, pero la disección se realiza en los músculos del suelo pélvico, que se escinden en bloque con el ano. Se lleva a cabo una colostomía sigmoidea final a través de la vaina del recto. Se deben realizar los esfuerzos necesarios para excluir el intestino delgado de un campo de radiación futuro, el uso del útero, malla omento,

peritoneo, o absorbibles son válidos. El cierre primario de la herida perineal sobre los drenajes puede lograrse normalmente sin complicaciones.

Cáncer del tercio medio del recto, entre 8 y 12 cm desde el borde anal (Figura 11) puede ser manejado por una variedad de técnicas. Para estos tumores, la resección abdominoperineal no produce resultados superiores a los de otros procedimientos que van más allá del esfínter anal. Por lo tanto, se debe hacer un esfuerzo para mantener la continuidad intestinal. Resección anterior baja es una técnica de uso común que consiste en la resección del recto medio con anastomosis primaria. La introducción de la grapadora de anastomosis de extremo a extremo ha incrementado el uso de este procedimiento para preservar el esfínter (Figura 13 A).

Si se contempla una reconstrucción transanal con una grapadora, el paciente debe ser colocado en posición de litotomía. Las etapas iniciales de la operación, con la movilización completa del recto para a nivel del suelo de la pelvis, son idénticas a las de una resección abdominoperineal. Después de la eliminación del tumor, la anastomosis, que puede ser de extremo a extremo o extremo a lateral, se une con suturas o grapas (Figura 13 B). Una colostomía o ileostomía temporal transversal con bucle se debe emplear si la integridad de la anastomosis esta en duda.

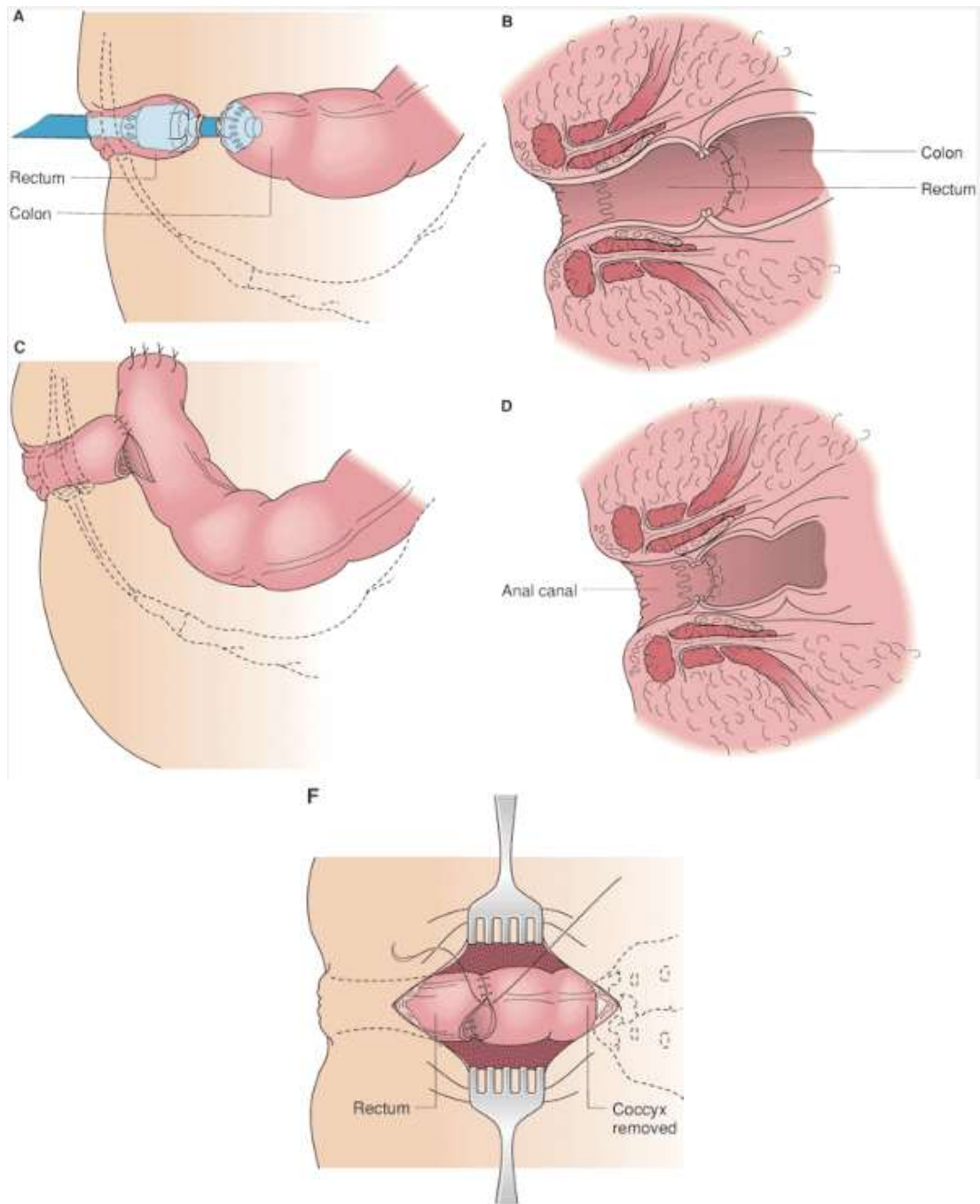


Figura 13.- Las técnicas para resecciones anteriores bajas. (A) de extremo a extremo de la grapadora. (B) de una sola capa con puntos de sutura. (C) anastomosis termino - lateral. (D) Bajamiento colónico. (E) bolsa en J (bolsa 5 a 6-cm). (F) resección Transanal.

Otros procedimientos con conservación del esfínter se han descrito para los cánceres rectales medios. La anastomosis colo-anal consiste en restaurar la continuidad intestinal por lo que se une el colon a nivel de la línea dentada y ano (Figura 13D). Una anastomosis colo-anal recta comúnmente resulta en aumento de frecuencia de las deposiciones, además de la urgencia y la incontinencia, que pueden ser atenuadas por una anastomosis término-lateral o la formación de una bolsa tipo J.

La creación de un depósito adecuado pero no demasiado grande, es un punto importante en la técnica a fin de evitar dificultades futuras con la evacuación. Resecciones sacroabdominales se describieron en la década de 1940 y se permitió la visualización baja directa de los cirujanos, realizando anastomosis manuales. El recto se moviliza a través de un abordaje abdominal, y una segunda incisión se realiza por encima del ano, con resección del cóccix para la visualización de la pelvis. Una anastomosis manual se completa a través de la incisión transsacral (Figura 13F). Este procedimiento ha sido ampliamente suplantado por el uso de dispositivos de grapado.

Una de las controversias relativas a los procedimientos de conservación del esfínter (Figura 14) para tumores rectales se refiere a una longitud adecuada del margen de la mucosa distal. El dicho tradicional de que 5 cm de margen no se fundamenta en ningún estudio. Sólo el 2,5% de los pacientes presentan diseminación intramural más allá de 2 cm del tumor palpable, y estos pacientes suelen tener diseminación del tumor a pesar de

la terapia local agresiva. No se ha encontrado correlación entre la recurrencia local y extensión del margen distal cuando es mayor que 2 cm. Idealmente, se debe lograr un margen quirúrgico de 3 cm medidos en la muestra fresca. Si la grapadora de anastomosis termino-terminal es usada, entonces se debe adicionar un margen anexo de 2 cm en el espécimen obtenido. Si, a juicio del cirujano, esta longitud de margen no se puede conseguir, se debe realizar una resección abdominoperineal. El segmento de recto situado entre el tumor y el suelo pélvico, deb ser determinado antes de la operación, si el recto se moviliza de sus adherencias pélvicas, puede alargarse tanto como 4 cm (Figura 15)

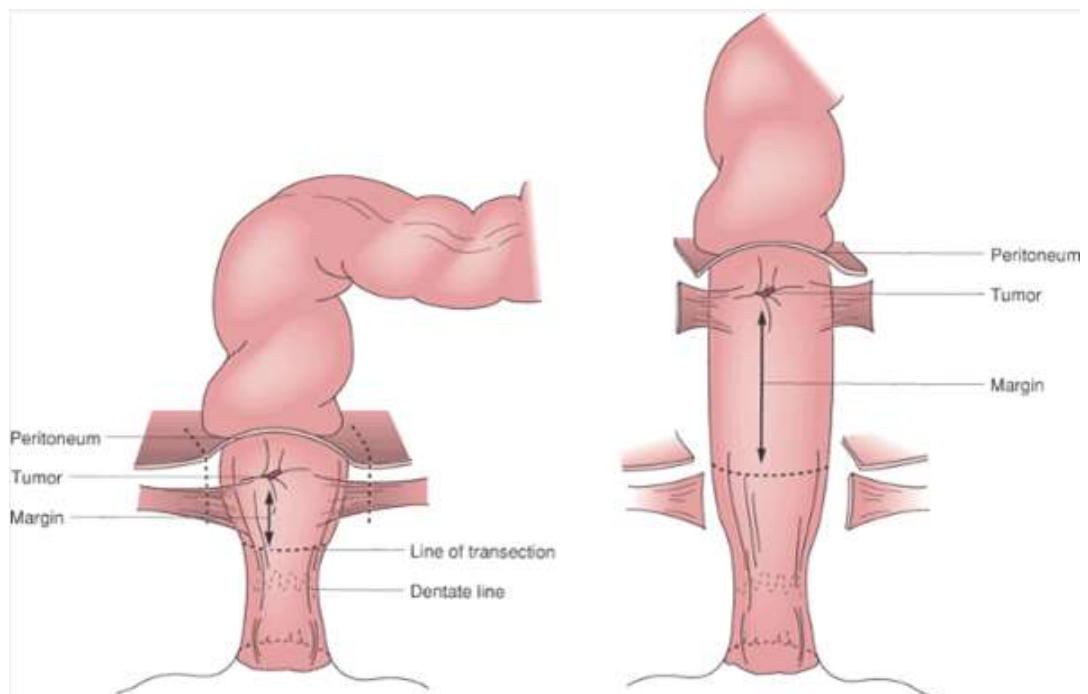


Figura 14.- La disección del recto de las adherencias pélvicas distales alarga los márgenes libres de tumor y puede permitir un procedimiento para preservar el esfínter.

Los márgenes radiales son más relevantes que los márgenes longitudinales para el control local del cáncer de recto bajo. La importancia práctica de la propagación lateral se demuestra por los resultados de la escisión total del mesorrecto (ETM) en bloque con el espécimen rectal. Por medio de TME, el grupo Basingstoke inicialmente informaron de una reducción dramática en la recurrencia local de la norma de 30% a 40% a 3,7% en un periodo de 4 años de seguimiento¹⁰⁶. Estudios posteriores demostraron consistentemente una disminución de la recurrencia local de 15% a 40% usando técnicas convencionales y de 4% a 11% usando TME^{107, 108}. La técnica de TME incluye disección cortante posterior en el plano avascular presacro de los vasos hemorroidales, superiores al elevador del ano, lateralmente abarca la reflexión peritoneal entera, y anteriormente incluye la fascia Denonvilliers en la muestra (Figura 16)

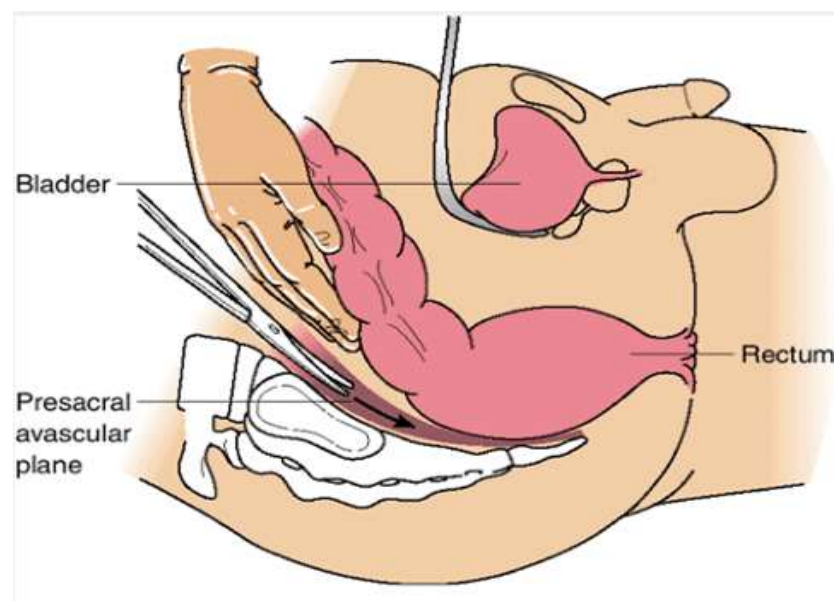


Figura 15.- Técnica de escisión total del mesorrecto, disección posterior agudo en el plano avascular presacro.

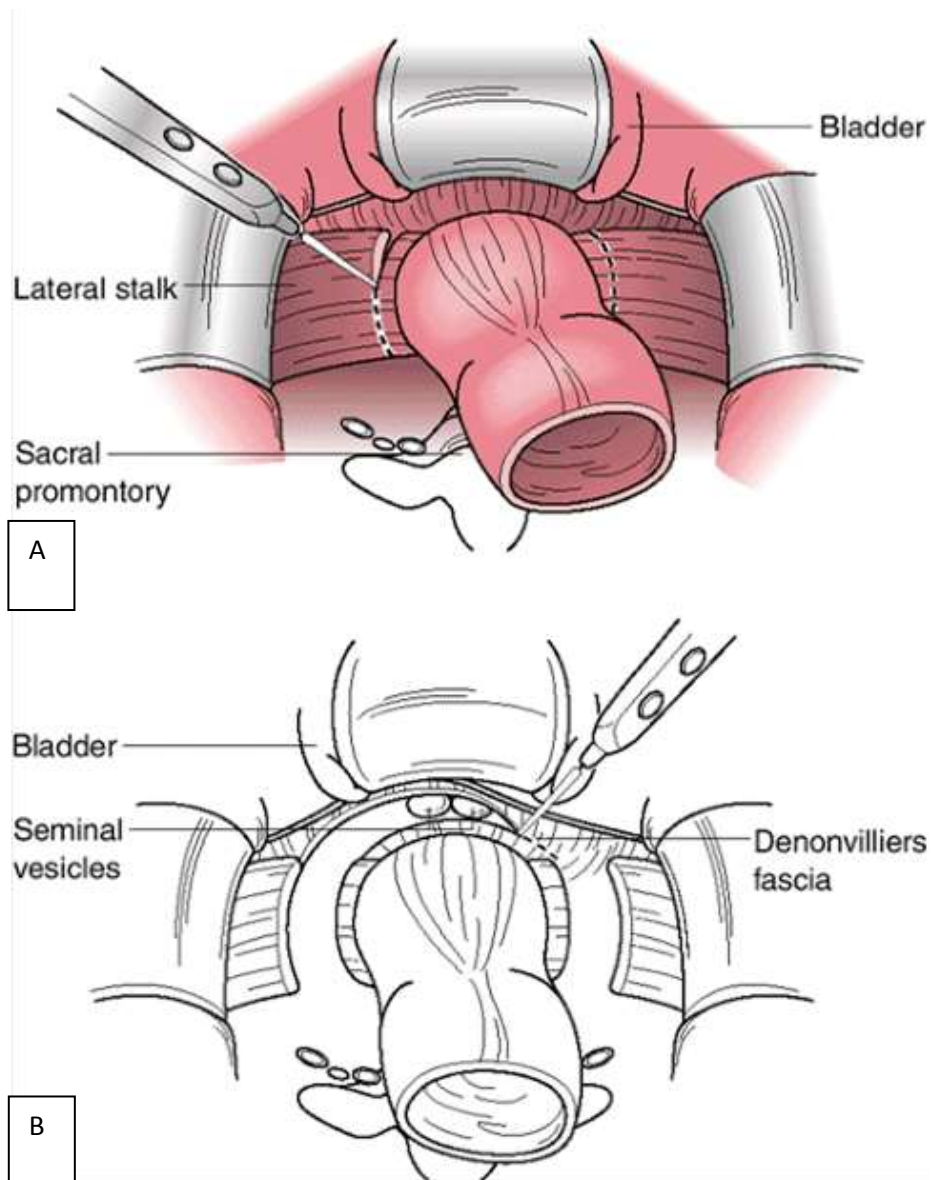


Figura 16.- (A) disección lateral que abarca la reflexión peritoneal. (B) disección anterior incluyendo la fascia Denonvilliers en la muestra.

Como muchos procedimientos quirúrgicos oncológicos, el mayor interés se ha presentado en los tipos menos radicales de la cirugía para manejar los cánceres de la mitad y el tercio inferior del recto, en un esfuerzo para

conservar los esfínteres anales y evitar una resección abdominoperineal. Inicialmente, estos procedimientos locales, tales como escisión, ablación, e irradiación, se reservan para los pacientes con enfermedad avanzada o con contraindicaciones médicas para la cirugía radical. La evidencia es cada vez mayor, sin embargo, para determinados pacientes con resección local de los cánceres de recto bajo es una opción terapéutica aceptable que se asocia con tasas de recidiva local y supervivencia similares a los observados después de la cirugía radical. Un estudio multicéntrico, prospectivo que aborda este argumento fue publicado ya hace algunos años¹⁰⁹. Para ser elegibles, los pacientes tenían que tener un adenocarcinoma de recto que estuviera a 10 cm o menos de la línea dentada y 4 cm o menos de diámetro, y que involucre a 40% o menos del lumen rectal. Todos los pacientes se sometieron a la extirpación local de su tumor. Quienes tenían tumores T1 con márgenes quirúrgicos negativos no recibieron ningún tratamiento adicional, y aquellos con tumores T2 se sometieron a radiación y quimioterapia postoperatoria. Las tasas de supervivencia de 6 años libres de enfermedad fue del 83% y 87%, respectivamente, y las tasas de supervivencia global fue de 71% y 85% para los tumores T1 y T2, respectivamente. Dos de los 59 pacientes con tumores T1 y 7 de los 51 pacientes con tumores T2 experimentaron una recurrencia local aislada y sometida a resección abdominoperineal de salvataje. Cuatro de estos pacientes murieron de enfermedad recurrente local o distal. Datos de los pacientes restantes no eran lo suficientemente maduros para comentar sobre si la resección abdominoperineal de rescate realizada para las

recidivas locales, ofrece las mismas posibilidades de supervivencia como la resección abdominoperineal realizada en el momento de cáncer primario treatment. Un estudio de casos y controles en el grupo de Minnesota examinó la escisión transanal frente a la cirugía radical sin terapia adyuvante y encontró que existe una tasa significativamente mayor de recidiva local del 47% versus 6%, respectivamente¹¹⁰.

Más importante aún, los pacientes sometidos a resección T2 inicial local versus radical experimentaron una respectiva diferencia de 5 años de supervivencia del 65% frente al 81% entre los pacientes con tumores T2, a pesar de la resección abdominoperineal salvataje. Hasta que los datos prospectivos más detallados están disponibles, una escisión radical se debe considerar seriamente para tumores en estadios clínicos T2. Si se lleva a cabo una escisión local y el tumor está estadiado patológicamente a T2, el paciente y el cirujano debe considerar una resección abdominoperineal dependiendo de la salud del paciente y el estado funcional.

Otras formas de tratamiento local del cáncer de recto bajo aún deben reservarse para los pacientes que no son candidatos para la resección abdominoperineal o resección local. La ablación por fulguración transanal eléctrica del tumor en múltiples etapas, se ha informado como un tratamiento aceptable en pacientes que son malos candidatos quirúrgicos, sin embargo, este procedimiento no puede ser utilizado para irradiación circunferencial endocavitaria. Ha tenido cierto éxito como una terapia curativa primaria para cánceres tempranos. El láser de neodimio, itrio-aluminio ha sido eficaz para

paliar la obstrucción o cauterizar lesiones sangrantes de los tumores colorrectales localmente avanzados.

RADIOTERAPIA ADYUVANTE

La radioterapia combinada con resección quirúrgica del cáncer colorrectal ha demostrado ser útil para reducir la incidencia de recurrencia local del tumor. En general, el uso de la radioterapia ha sido limitada para los tumores de recto, en los que la incidencia de recidiva local es significativa, incluyendo los que se extienden a través de la pared intestinal o con implicación de nódulos linfáticos. En general, para el estadio IIA (T3, N0) tumores de recto, la incidencia de recidiva local es de aproximadamente 30% a 35%, pero se puede reducir a 5% con radioterapia adyuvante. Durante la fase III (cualquier T, N1-2) en cánceres de recto, el uso o la radioterapia adyuvante disminuye las recurrencias locales del 45% a 65% al 10%.

Múltiples ensayos clínicos de fase III de la radiación adyuvante y neoadyuvante han demostrado una mejoría control local. Aunque no se ha encontrado ninguna ventaja de supervivencia a los 2 años de seguimiento, un ensayo controlado aleatorio reveló que a 5 años la tasa de supervivencia es del 58% para la radioterapia más cirugía versus 48% para la cirugía sola¹¹³.

Los aspectos técnicos de la radioterapia se refieren a la dosificación y el calendario. La eficacia de la radioterapia es directamente proporcional a la dosis total. Parece que la dosis más efectiva de radiación para erradicar la enfermedad microscópica es de al menos 5000 cGy. La radioterapia

adyuvante se realiza antes de la cirugía, después de la operación, o en una combinación, todos los que han recibido tratamiento con radioterapia en pequeñas dosis como tratamiento preoperatorio, son seguidos con tratamiento postoperatorio y una dosis máxima acumulativa total. Datos recientes de un estudio aleatorizado de terapia preoperatoria versus posoperatoria para los pacientes en estadio II y III indican que no hay superioridad en la supervivencia global. Sin embargo, los pacientes que recibieron la terapia preoperatoria experimentado sólo un 6% de recidiva local y tienen menos efectos tóxicos que el grupo de radioterapia postoperatoria que tuvo una tasa de recurrencias locales¹¹⁴.

Se tiene menos experiencia en la eficacia reportada para la radioterapia adyuvante del cáncer de colon resecado. La radioterapia adyuvante para el cáncer de colon se asocia con problemas especiales de toxicidad, debido a la gran cantidad de intestino delgado que pueden encontrarse en el campo de tratamiento. Sin embargo, los informes indican que en casos de alto riesgo, los tumores que involucran vísceras adyacentes o lesiones perforadas, la radioterapia adyuvante puede disminuir las recidivas locales y regionales.

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Incluso si el control local del tumor es la adecuado, los pacientes con cáncer colorectal mueren por enfermedad diseminada. En aproximadamente el 25% de los pacientes con tumores en estadio II y el 50% de aquellos con tumores

en estadio III, el crecimiento de la enfermedad micrometastásica puede estar estática en el momento de la resección del tumor primario, lo que eventualmente causa la muerte. Varios ensayos aleatorios han demostrado que quimioterapias postoperatorias sistémicas adyuvantes son beneficiosas en subgrupos de pacientes.

La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) es un consorcio de centros de cáncer más importantes de Estados Unidos que han establecido pautas de práctica para una gran variedad de cánceres. Las directrices se han establecido a lo largo basadas en la mejor evidencia disponible. Para el cáncer de colon nodo positivo (en cualquier etapa T), la quimioterapia adyuvante es recomendada.

El régimen de quimioterapia estándar es actualmente el 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorin. Capecitabina parece ser equivalente a 5-FU/leucovorina en estudios recientes. Además, la combinación de 5-FU/leucovorin/oxaliplatin (FOLFOX) está siendo evaluada como una mejor alternativa a la norma 5-FU/leucovorina. Para los cánceres de colon con nódulos negativos, la quimioterapia adyuvante puede examinarse para las lesiones de alto riesgo (es decir, T3, grado invasión 3-4, linfovascular u obstrucción intestinal) en oposición a la participación en un ensayo clínico o la observación. Cualquier lesión de colon T4 también deben ser considerados para la radioterapia adyuvante.

En el cáncer de colon, las recurrencias locales no son frecuentes; en el cáncer de recto, el uso de la quimioterapia adyuvante en combinación con radiación ha demostrado ser eficaz en la mejoría del control local y de la

supervivencia. En el cáncer de recto, es casi tan importante prevenir el fracaso local y los síntomas posteriores, como evitar la muerte por las metástasis a distancia. Eje señaló en la sección anterior, la radioterapia se recomienda para los pacientes con estadio IIA (T3, N0) o III (cualquier T, N1-2) cánceres rectales. Además, las guías de la NCCN recomienda quimioterapia adyuvante (ya sea 5-FU o FOLFOX) para estos estadios del cáncer rectal.

TRATAMIENTO DEL CANCER COLORECTAL RECIDIVANTE

Un subgrupo de pacientes con cáncer colorectal recurrente se puede curar, de modo que es apropiado un amplio programa de seguimiento en pacientes que han sido sometidos a resección del tumor primario (Tabla 8). De los cánceres que recurren, el 50% lo hace transcurridos 18 meses de la cirugía, y el 90% de las recidivas son evidentes luego de 3 años. Por lo tanto, es importante un seguimiento cuidadoso constante durante un período de 3 años después de la resección del tumor primario.

Además de identificar las recurrencias, un programa de seguimiento cuidadoso también identifica metástasis metacrónicas en el 5% de los que desarrollaron un tumor primario.

La titulación de CEA es una prueba serológica sensible en el diagnóstico de cáncer colorectal recidivante. El CEA es una glicoproteína que se describió originalmente como un antígeno específico de tumor derivado de las

neoplasias del tracto gastrointestinal. Ahora se sabe que el CEA no es específico de este tumor debido a que su concentración puede ser elevada en una variedad de tumores malignos de diferentes sitios y en algunas condiciones benignas. El CEA es un antígeno oncofetal que también está sobreexpresado en las primeras células embrionarias o fetales. CEA no es útil como prueba de detección o de diagnóstico, pero es útil como un marcador tumoral. La concentración de CEA está elevada en más de 90% de los pacientes con cáncer colorectal diseminado y en aproximadamente el 20% de los pacientes con enfermedad localizada. Los niveles séricos se elevan suficientemente cerca en proporción a la masa del tumor, y a menudo se correlacionan con la respuesta a la terapia. La medición de CEA confiere una información útil cuando los niveles elevados caen a la normalidad después de una resección curativa. En cerca de dos tercios de los pacientes con enfermedad recurrente, un nivel mayor de CEA es el primer indicador de recurrencia tumoral; por tanto, la medición de CEA, junto con exámenes físicos periódicos, es uno de los medios más útiles para detectar el cáncer colorectal recurrente. De hecho, la determinación de CEA, junto con la historia y el examen físico, son pruebas de control, y sólo se las recomienda para los pacientes después de la resección curativa de fase II o III de la enfermedad. Las guías de la NCCN recomiendan CEA pruebas junto historia y examen físico cada 3 meses durante 2 años y luego cada 6 meses para un total de 5 años. La colonoscopia se recomienda 1 año después de la resección y luego cada 2 a 3 años después si es negativo.

Directrices para los estudios de vigilancia después de la resección o la etapa II O III del Cáncer Colorectal	
Prueba	Recomendaciones
Antígeno Carcinoembrionario	Si el paciente está médicamente apto para someterse a resección hepática por metástasis hepáticas, evaluar cada 2 a 3 meses durante 2 o más y, un resultado elevado garantiza una evaluación más exhaustiva de la enfermedad de Top meta estática pero no justifica la terapia sistémica para la enfermedad de presunta
Historia y examen físico	Cada 3 a 6 meses inicialmente y luego cada año
Colonoscoia	Cada 3 a 5 años para evidenciar nuevos pólipos
Avalado por la Sociedad Americana de Oncología Clínica.	

Tabla 8.- Vigilancia post resección tumoral colorectal de etapa II o III.

METÁSTASIS HEPÁTICAS

El hígado es el sitio más frecuente de metástasis de transmisión sanguínea de los cánceres colorectales primarios. En un subgrupo de pacientes, el hígado es el único sitio de recurrencia de la enfermedad, y la extirpación quirúrgica de las metástasis es la única opción curativa para estos pacientes. En general, la resección quirúrgica se asocia con una tasa de supervivencia a 5 años del 25% al 30%. Los pacientes elegibles para la resección hepática de la enfermedad metastásica son aquellos que no tienen ninguna evidencia de tumores extrahepáticos, no hay

contraindicaciones médicas para la cirugía, y un número limitado de lesiones susceptibles de resección que están con márgenes quirúrgicos negativos.

Los pacientes con metástasis hepáticas irresecables, que parecen estar confinados a dicho órgano, son tratados con quimioterapia regional a través de la arteria hepática (por ejemplo, fluorodesoxiuridina). Varios estudios han demostrado una tasa de respuesta significativamente mayor del tumor a la quimioterapia regional que con la quimioterapia sistémica. Un meta-análisis ha demostrado que la quimioterapia regional para las metástasis hepáticas no resecables puede conferir una mayor supervivencia en pacientes por muchos meses.

CRITERIOS DE RESECABILIDAD DE METASTASIS LOCOREGIONALES HEPÁTICAS (NCCN 2012)

- La resección hepática es el tratamiento de elección si se descubren metástasis
- La resección completa es factible si se basa en planos anatómicos y la extensión de la enfermedad, manteniendo una adecuada funcionalidad hepática.
- La cirugía del tumor primario debe ser R0. No debe haber metástasis no resecables extrahepáticas.

- Si el tumor primario aún está presente se debe resear en el mismo momento quirúrgico.
- Si las metástasis no pudieron ser reseadas satisfactoriamente, se debe realizar embolización portal o un segundo tiempo quirúrgico.
- Se deben considerar las técnicas ablativas solas, ó en conjunto con cirugía.
- Se debe considerar la embolización arterial directa en pacientes con resistencia a quimioterápicos y que no tengan enfermedad sistémica.
- La re – resección puede ser considerada en algunos pacientes.

METÁSTASIS PULMONARES

Las metástasis pulmonares se presentan en aproximadamente el 10% de todos los pacientes con cáncer colorectal, usualmente en asociación con enfermedad metastásica generalizada. Debido a que el colon se drena únicamente por el sistema portal, no se esperaría que las metástasis en el pulmón sin evidencia de tumor en el hígado. En contraste, los cánceres rectales pueden propagarse a través de los sistemas de la vena porta o sistémica y, teóricamente, puede dar lugar a metástasis pulmonares aisladas. En pacientes seleccionados, especialmente aquellos con cáncer rectal, la resección de la recidiva pulmonar pueden dar lugar a una tasa de supervivencia a 5 años del 20%¹¹².

CRITERIOS DE RESECABILIDAD DE METASTASIS LOCOREGIONALES PULMONARES (NCCN 2012)

- La resección completa es requerida en base a localización anatómica y la extensión de la enfermedad, para mantener la funcionalidad pulmonar.
- El tumor primario debió haber sido resecado con R0.
- Las metástasis extrapulmonares resecables no impiden la resección
- La re – resección puede ser considerada en algunos pacientes
- Terapias ablativas se deben considerar cuando no son resecables y se cree que son completamente susceptibles.
- Los pacientes con metástasis sincrónicas deben ser resecados en el mismo tiempo quirúrgico.

RECURRENCIA LOCAL / REGIONAL

El cáncer de colon recidiva localmente en aproximadamente el 20% de los casos, y la lesión local es el único sitio de recurrencia en aproximadamente un tercio de la tesis de los casos. Si el tumor recurrente fuese aislado en la línea de sutura, la resección de la recurrencia puede ser curativa. La recaída locoregional ocurre entre el 30% y el 65% de los pacientes con cánceres rectales transmurales o con ganglios positivos. A menudo, las recidivas pélvicas de cáncer rectal después de una resección anterior baja o abdominoperineal son difusas y se asocian con enfermedad diseminada. Si las recidivas pélvicas están localizadas, deben ser resecadas si pueden lograrse márgenes quirúrgicos negativos. Los procedimientos quirúrgicos necesarios para lograr esto incluyen resección en bloque, parcial o total, con sacrectomía ó exenteración pélvica.

ENFERMEDAD DISEMINADA

El Cáncer colorectal recurrente no suele localizarse en un sitio susceptible de resección quirúrgica. Más comúnmente recidiva en varios sitios. En estos casos, puede considerarse la terapia sistémica. Ningún estudio ha documentado claramente que los tratamientos sistémicos para el cáncer colorectal diseminado mejoren la tasa de supervivencia, sin embargo, el tratamiento sistémico es comúnmente usado como paliativo.

El manejo actual del cáncer colorectal diseminado emplea una variedad de agentes activos, en combinación y como agentes individuales: 5-FU/leucovorina, irinotecan, oxaliplatino, capecitabina y bevacizumab. La elección de la terapia se basa en el estado funcional del paciente (es decir, si el paciente puede tolerar o no tolerar una terapia intensiva), tratamientos previos, y la preferencia del paciente. Los pacientes con características de rendimiento pobres deberían recibir un tratamiento de apoyo solo.

OTROS TUMORES COLORRECTALES

Los tumores carcinoides

Los tumores carcinoides son tumores derivados de células capaces de sintetizar una amplia variedad de hormonas. La mayoría de los carcinoides del tracto gastrointestinal se producen en el íleon y el apéndice. El recto es el sitio más común, y en ocasiones los tumores carcinoides se producen hasta en el colon. El tamaño del tumor es un factor pronóstico extremadamente importante. Alrededor del 60% de los carcinoides rectales presentan como nódulos submucosos asintomáticos que miden menos de 2 cm de diámetro. Escisiones transanales locales son suficientes para el tratamiento definitivo, dado que los tumores pequeños raramente hacen metástasis. El potencial maligno se ve casi exclusivamente en tumores mayores de 2 cm. Escisiones más radicales o mayores pueden ser necesarios para el control local de las lesiones rectales, sin embargo, los resultados de las escisiones radicales para grandes carcinoides rectales son pobres, dado que los tumores son propensos a metastatizar. En contraste

con los carcinoides rectales, carcinoides colónicos deben ser tratados por operación curativa estándar. Dentro de los tumores carcinoides del colon menores de 2 cm, el 22% han hecho metástasis a los ganglios linfáticos regionales, mientras que el 79% de los tumores mayores de 2 cm tener ganglios positivos.

Linfomas

Linfomas colorectales son raros y representan menos del 0,5% de todas las neoplasias malignas colorectales. La documentación de la difusión generalizada de linfoma en la mayoría de los casos subraya el concepto del linfoma del tracto gastrointestinal que es una enfermedad sistémica en los que las células tumorales están presentes en otros órganos. Debido a que esta enfermedad es altamente sensible a la quimioterapia y la radioterapia, la cirugía no es la forma primaria de tratamiento. Si el diagnóstico diferencial clínico revela un sitio focal de la enfermedad en el intestino grueso, la resección quirúrgica puede ser considerada. Por lo general, para linfomas localizados, de bajo grado del colon, la radioterapia se considera de primera línea de tratamiento. Para los linfomas intermedios y de alto grado, la quimioterapia combinada con radioterapia debe ser la modalidad de tratamiento primario. La cirugía para linfomas colorectales tiene una función principalmente para diagnosticar, además, fines de estadificación y para la gestión de las complicaciones relacionadas con el tratamiento (es decir, perforación o hemorragia).

Sarcomas

Sarcomas colorectales son extremadamente raros y representan menos del 0,1% de todos los tumores malignos del intestino grueso. El subtipo histológico más frecuente fue el leiomioma. Con estos tumores, el indicador pronóstico más significativo del grado del tumor. Los pacientes con tumores de alto grado no tienen buen pronóstico. Estos tumores metástatan en el hígado y usualmente a las superficies peritoneales. Si los tumores son clínicamente localizados en la presentación inicial, se debe realizar una escisión radical en bloque para obtener un margen de tejido normal no afectado. Debido a la rareza de este tumor, no hay estudios que hayan investigado si la radioterapia o la quimioterapia adyuvante es beneficiosa.

Tumores del estroma gastrointestinal

Tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son un subtipo más recientemente identificado de tumores, previamente menudo mal etiquetados como sarcoma. Los GIST se originan de las células intersticiales de Cajal ó pluripotenciales, la célula marcapasos gastrointestinal, y puede ocurrir en cualquier parte del intestino. Estos son submucosos, tumores de crecimiento lento que pueden alcanzar tamaños enormes antes de ser sintomático. Histología por congelación menudo es coherente con una apariencia de células fusiformes con tinción de inmunohistoquímica que revela un receptor de kit cuando es positiva. El potencial de metastatizar se evalúa por el tamaño y el índice mitótico. Estos tumores mesenquimales se extienden por

vía hematológica, recurren localmente en el peritoneo, o en el hígado. La base del tratamiento es la resección quirúrgica completa. Los GIST no responden a la quimioterapia tradicional o a la radiación. Para la enfermedad Metastásica, es extremadamente eficaz un inhibidor de tirosina quinasa, el mesilato iminitab, que controla el crecimiento tumoral y la diseminación

METODOS DE CALCULOS DE LA SUPERVIVENCIA

Los datos proporcionados por los estudios clínicos se expresan en múltiples ocasiones en términos de supervivencia. Esta medida no queda limitada a los términos de vida o muerte, sino a situaciones en la que se mide el tiempo que transcurre hasta que sucede un evento de interés, como puede ser tiempo de recurrencia, tiempo que dura la eficacia de una intervención, tiempo de un aprendizaje determinado, etc. Por tanto, la supervivencia es una medida de tiempo a una respuesta, fallo, muerte, recaída o desarrollo de una determinada enfermedad o evento. El término supervivencia se debe a que en las primeras aplicaciones de este método de análisis se utilizaba como evento la muerte de un paciente.

En las enfermedades crónicas, tales como el cáncer, la supervivencia se mide como una probabilidad de permanecer vivo durante una determinada cantidad de tiempo. La supervivencia al año o a los 5 años son a menudo expresadas como indicadores de la severidad de una enfermedad y como pronóstico. Típicamente, el pronóstico del cáncer se valora determinando el porcentaje de pacientes que sobrevive al menos cinco años después del diagnóstico.

Son muchos los textos que se pueden consultar acerca de la metodología estadística a emplear en estudios de supervivencia¹⁵.

CONCEPTOS BASICOS

La observación de cada paciente se inicia al diagnóstico (tiempo = 0) y continua hasta la muerte o hasta que el tiempo de seguimiento se interrumpe. Cuando el tiempo de seguimiento termina antes de producirse la muerte o antes de completar el período de observación se habla de paciente “censurado” (Figuras).

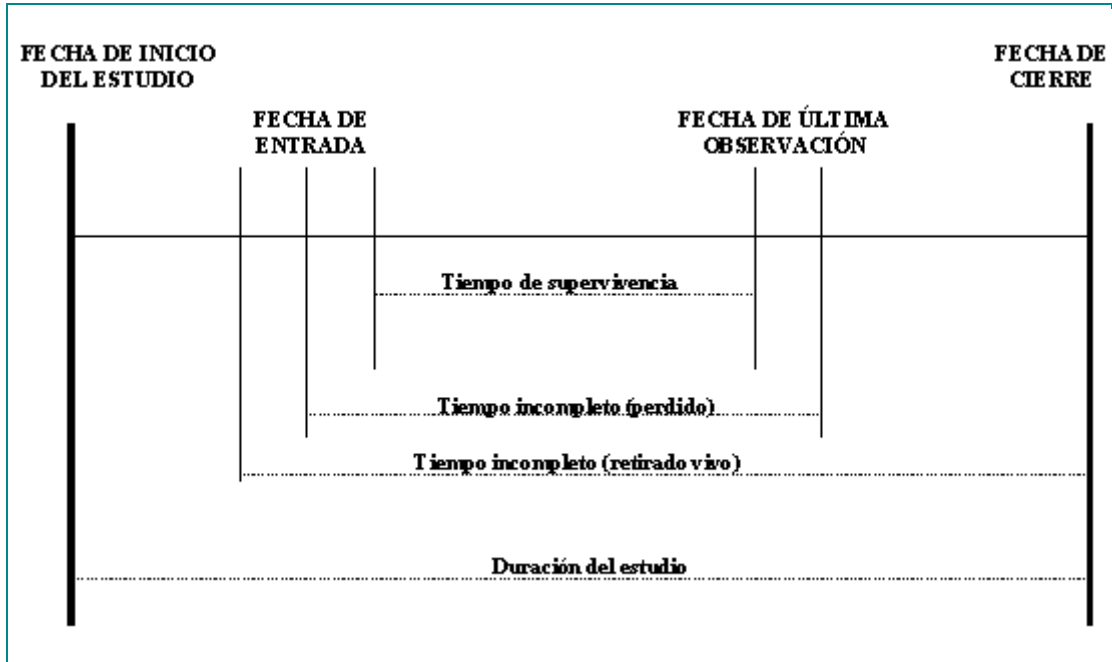


Figura 17.- Esquema general de un estudio de supervivencia

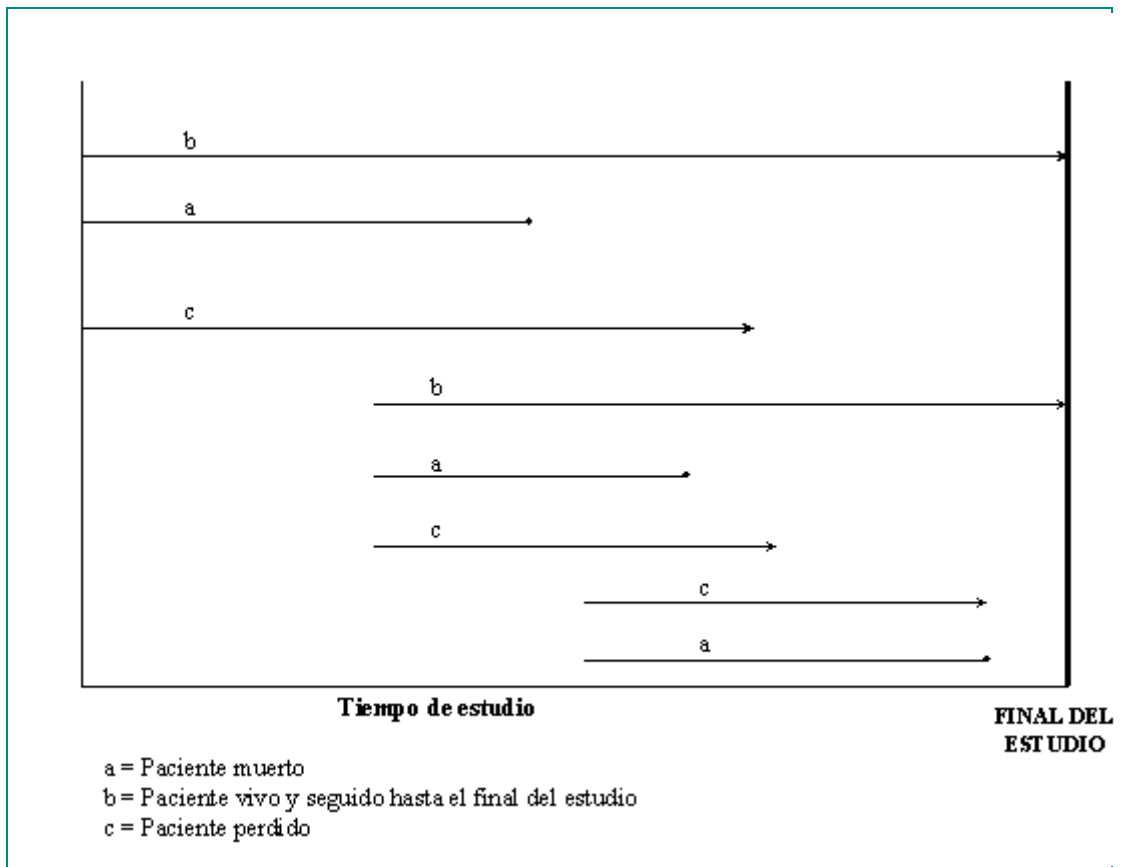


Figura 18.- Seguimiento de pacientes con distinta fecha de entrada

El periodo de seguimiento puede terminar por las siguientes razones:

- a. El paciente decide no participar más en el estudio y lo abandona.
- b. El paciente se pierde y no tenemos información.
- c. El estudio termina antes de aparecer el evento.

Cuando los tiempos de supervivencia no se conocen con exactitud, los datos se consideran censurados. No se conoce el tiempo hasta el suceso de

interés (muerte, recaída) porque los individuos en el estudio pueden haberse perdido o retirado, o el suceso puede no haber ocurrido durante el período de estudio.

El seguimiento viene definido por una fecha de inicio y una fecha de cierre que determinan el tiempo de seguimiento. Las fechas de inicio y cierre son diferentes para cada individuo, pues los pacientes o personas incluidas en el estudio se incorporan en momentos diferentes.

En las observaciones incompletas (censuradas) el evento de interés no se ha producido, ya sea porque el estudio se finalizó antes de la aparición del evento, el paciente decide abandonar y no participar en el estudio, perdemos al paciente por cambio en el lugar de residencia, muerte no relacionada con la investigación, etc.

El tiempo de supervivencia se define como el tiempo transcurrido desde el acontecimiento o estado inicial hasta el estado final.

El estado inicial debe ser definido de manera que la fecha en que se produjo el evento pueda ser conocida exactamente (fecha de diagnóstico, fecha de la intervención quirúrgica, fecha de inicio de la radioterapia o quimioterapia, etc.). Como previamente se señaló las fechas correspondientes al estado inicial son diferentes para cada sujeto.

El acontecimiento o suceso estudiado también debe estar perfectamente definido para poder determinar exactamente la fecha del mismo. Este evento

está casi siempre asociado a la muerte del paciente pero no tiene por que ser así, ya que puede hacer referencia también a la fecha de alta, la fecha de remisión de la enfermedad, la fecha de recidiva, la fecha de recaída o fallo, etc.

En caso de estudiar la supervivencia, el evento considerado no es que se produzca o no la muerte, sino la muerte relacionada con la enfermedad. Si consideramos una muerte no relacionada con la enfermedad introduciremos un sesgo de información. El paciente fallecido por una causa que no está vinculada al evento de interés debe ser considerado como censurado y computar su tiempo de seguimiento como incompleto o perdido.

En la última observación se deben registrar dos variables fundamentales, la primera es el estado del sujeto y la segunda es la fecha de la información de dicho estado. El período de tiempo transcurrido entre la fecha de entrada y la fecha de la última observación o contacto se conoce como tiempo de participación en el estudio. Si el paciente ha fallecido podremos con la fecha de defunción calcular el tiempo de supervivencia. Si el paciente está vivo a la fecha de la última observación se podrá calcular el tiempo incompleto o censurado aportado por dicho paciente.

Los factores que modifican la supervivencia de un paciente pueden ser variables fijas en el tiempo como el sexo, factores genéticos o variables que se modifican en el tiempo como la intensidad de exposición a una dieta, los cigarrillos/día, las intervenciones o tratamientos, la recurrencia, etc.

Los requisitos necesarios para disponer de datos adecuados para un análisis de supervivencia son:

- a. Definir apropiadamente el origen o inicio del seguimiento.
- b. Definir apropiadamente la escala del tiempo.
- c. Definir apropiadamente el evento.

LIMITACIONES E IMPRECISIONES DE LOS DATOS Y TIEMPOS DE SEGUIMIENTO

Los datos de nuestro estudio pueden estar sesgados por las censuras o los truncamientos.

- Génesis de censuras: Pérdidas de seguimiento o fin del estudio.
- Génesis de truncamientos: Entrada en el estudio después del hecho que define el origen.

Censuras:

- No se observan los eventos en todos los individuos (abandonos, pérdidas).
- No se espera lo suficiente... a que aparezca el evento.

Truncamientos:

No se observa la ocurrencia de origen en todos los individuos. Se tendría que haber empezado con anterioridad ya que la enfermedad habría empezado antes.

Tipos de observaciones:

La combinación de las observaciones previamente indicadas nos llevaría a poder tener en nuestros datos observaciones de diferentes tipos:

a. *No truncada, no censurada:*

$I^* \text{-----} + t$

El proceso se inicia en I pero el evento ocurre en t

b. *No truncada, censurada:*

$I^* \text{-----} \dots\dots\dots$

El proceso se inicia en I pero el evento no se presenta durante el seguimiento realizado.

c. *Truncada, no censurada:*

$* \dots\dots\dots \text{-----} + t$

Ya se tenía el proceso antes de entrar en el estudio (el diagnóstico o fecha de inicio está atrasada) y el evento se produce en t.

d. *Truncada, censurada:*

$* \dots\dots\dots \text{-----} \dots\dots\dots$

Ya se tenía el proceso antes de entrar en el estudio, como en la situación anterior pero el evento no se presenta durante el seguimiento realizado.

En el análisis de la supervivencia asumimos un supuesto básico: los mecanismos del evento y censura son estadísticamente independientes, o el sujeto censurado en C es representativo de los que sobreviven en C. Es decir, los no censurados representan bien a los censurados.

METODOLOGIA ESTADISTICA

El análisis de datos para estudios de supervivencia requiere métodos de análisis específicos por dos razones fundamentales:

- a. Los investigadores muy frecuentemente analizan los datos antes de que todos los pacientes hayan muerto, ya que si no habría que esperar muchos años para realizar dichos estudios. Los datos aportados por los pacientes vivos, como se señaló previamente, son observaciones “censuradas” y deben considerarse como tales a la hora de analizarlas.
- b. La segunda razón por la que se necesitan métodos especiales de análisis es porque típicamente los pacientes no inician el tratamiento o entran al estudio al mismo tiempo.

En la metodología estadística básica se señalaba la existencia de pruebas paramétricas y no paramétricas. En el análisis de supervivencia, el análisis de los datos puede ser realizado utilizando técnicas paramétricas y no paramétricas.

- **Paramétricas:** (las más frecuentes)
 - Distribución Exponencial.
 - Distribución de Weibull.
 - Distribución Lognormal.

- **No paramétricas:**
 - Kaplan-Meier.
 - Logrank.
 - Regresión de Cox.

Los métodos estadísticos más utilizados son los no paramétricos. Así, las curvas de supervivencia por lo general se producen usando uno de dos métodos: el análisis actuarial o el método del límite de producto de Kaplan-Meier¹¹⁶.

El método Kaplan-Meier calcula la supervivencia cada vez que un paciente muere. El análisis actuarial divide el tiempo en intervalos y calcula la supervivencia en cada intervalo. El procedimiento Kaplan-Meier da proporciones exactas de supervivencia debido a que utiliza tiempos de supervivencia precisos; el análisis actuarial da aproximaciones, debido a que agrupa los tiempos de supervivencia en intervalos. Antes de que se

extendiera el uso de ordenadores, el método actuarial era más fácil de usar para un número muy grande de observaciones.

El método actuarial implica dos premisas en los datos: la primera es que todos los abandonos durante un intervalo dado ocurren aleatoriamente durante dicho intervalo. Esta premisa es de escasa importancia cuando se analizan intervalos de tiempo cortos, sin embargo, puede haber un sesgo importante cuando los intervalos son grandes, si hay numerosos abandonos o si los abandonos no ocurren a mitad del intervalo. El método Kaplan-Meier supera estos problemas. La segunda premisa es que aunque la supervivencia en un tiempo dado depende de la supervivencia en todos los períodos previos, la probabilidad de la misma en un período de tiempo es independiente de la probabilidad de supervivencia en los demás períodos.

El método de Kaplan-Meier se utiliza cuando la muestra es menor de 30 y también para muestras mayores de 30 y se conocen los tiempos individuales de los censurados y no censurados.

EL MÉTODO DE KAPLAN-MEIER

Conocido también como del “límite del producto”. La característica distintiva del análisis con este método es que la proporción acumulada que sobrevive se calcula para el tiempo de supervivencia individual de cada paciente y no se agrupan los tiempos de supervivencia en intervalos. Por esta razón es especialmente útil para estudios que utilizan un número pequeño de

pacientes. El método de Kaplan-Meier incorpora la idea del tiempo al que ocurren los eventos⁵.

La validez de este método descansa en dos suposiciones:

1. Las personas que se retiran del estudio tienen un destino parecido a las que quedan.
2. El período de tiempo durante el cual una persona entra en el estudio no tiene efecto independiente en la respuesta.

Ejemplo 1

El ejemplo se basa en datos publicados por Pratt, et al¹¹⁷. Se recogieron los intervalos libres de enfermedad (tiempos de remisión) de 20 pacientes con osteosarcoma, a los que se trataba con 3 meses de quimioterapia después de amputación.

- 11 pacientes recayeron a los 6, 8, 10, 11, 12, 13, 13, 22, 32, 34, 36 meses.
- 8 pacientes se retiraron vivos al final del estudio contribuyendo 3, 7, 7, 11, 14, 16, 20, 20 meses de observación, sin haber sufrido recaídas.
- Un paciente rehusó continuar la terapia a los 11 meses y se retiró del estudio libre de enfermedad.

Con estos datos se construye la tabla 9, para calcular la proporción acumulativa que sobreviven hasta el tiempo t , o tasa de supervivencia acumulativa, de la siguiente forma:

Columna 1: Se hace una lista con todos los tiempos de supervivencia, censurada o no censurada, en orden de menor a mayor.

Se coloca un signo positivo al lado de cada observación censurada. Para observaciones censuradas y no censuradas que tienen el mismo tiempo de supervivencia, se debe colocar la observación no censurada primero.

Columna 2: Una vez ordenados de menor a mayor los datos, en esta columna se numeran las observaciones.

Columna 3: Colocar el número de orden (rango) de las observaciones no censuradas (eventos, en este ejemplo recaídas).

Columna 4: Calcular la proporción de pacientes que sobrevive a cada intervalo.

$$\frac{n - r}{n - r + 1}$$

donde n es el tamaño de la muestra y r el rango no censurado.

Esta columna calcula la probabilidad de supervivencia para cada tiempo.

Columna 5: Calcular el estimador de la proporción acumulativa que sobrevive. Se realiza multiplicando los valores de la columna anterior ($0,95 \cdot 0,94 = 0,89$).

De este modo, la probabilidad de vivir un cierto período de tiempo (hasta el instante t) desde el principio del estudio, es el producto de la probabilidad

acumulada de sobrevivir hasta el período del tiempo anterior a t , $(t-1)$, multiplicado por la probabilidad de sobrevivir durante el intervalo $(t-1; t)$.

Columna 1	Columna 2	Columna 3	Columna 4	Columna 5
Tiempo de supervivencia en meses	Nº de orden	Orden de las observaciones no censuradas (r)		
3+	1	--	--	--
6	2	2	$18/19 = 0,95$	0,95
7+	3	--	--	--
7+	4	--	--	--
8	5	5	$15/16 = 0,94$	0,89
10	6	6	$14/15 = 0,93$	0,83
11	7	7	$13/14 = 0,93$	0,77
11+	8	--	--	--
11+	9	--	--	--
12	10	10	$10/11 = 0,91$	0,70
13	11	11	$9/10 = 0,90$	0,63
13	12	12	$8/9 = 0,89$	0,56*
14+	13	--	--	--
16+	14	--	--	--
20+	15	--	--	--
20+	16	--	--	--
22	17	17	$3 / 4 = 0,75$	0,42
32	18	18	$2/3 = 0,67$	0,28
34	19	19	$1 / 2 = 0,50$	0,14
36	20	20	0	0,0

* Cuando hay un tiempo de supervivencia (13 meses) con valores de supervivencia diferentes se utilizará como estimador el valor más bajo (0,56).

Tabla 9.- Método para calcular la curva de supervivencia de Kaplan-Meier

La probabilidad de supervivencia puede representarse gráficamente como se muestra en la Figura 19.

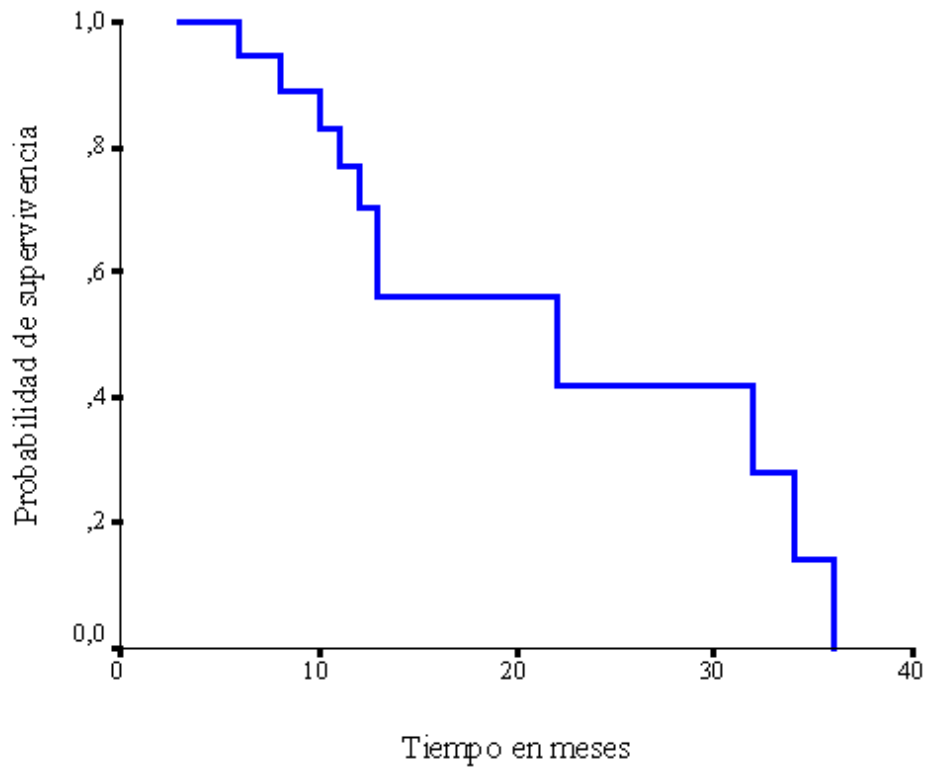


Figura 19.- Representación gráfica de la probabilidad de supervivencia en el tiempo

METODO ACTUARIAL

Con el método actuarial, los tiempos de supervivencia se agrupan en intervalos. La longitud del intervalo depende de la frecuencia con que ocurre el suceso de interés.

Los intervalos no necesitan ser de la misma longitud. El método de la tabla vital o análisis actuarial se conoce en la bibliografía médica como el método de Cutler-Ederer.

Este método asume:

1. Las retiradas y las pérdidas se distribuyen homogéneamente en el intervalo. Por tanto, el número de personas a riesgo en un intervalo es igual al número de personas que entra menos la mitad del número que se pierde o retira del intervalo.
2. Las personas que se retiran del estudio tienen un destino parecido a las que se quedan.
3. El período de tiempo durante el cual una persona entra en el estudio no tiene efecto independiente en la respuesta.

Ejemplo 2

Se utilizan para este ejemplo los datos de la Tabla 10. Para ello, los cálculos se realizan como sigue:

Columna 1: Intervalos de tiempo desde el inicio del estudio. La amplitud de los intervalos puede ser variable.

Columna 2: Número de individuos en cada intervalo. Es el número que entra en cada intervalo. El número que entra en el primer intervalo es el número total que entra en el estudio. El número que entra en otros intervalos es el número que estaba presente al principio del intervalo previo menos aquéllos que se perdieron, retiraron o murieron (recayeron) en el intervalo anterior.

Columna 3: Número de muertos o eventos en cada intervalo.

Columna 4: Número de pacientes perdidos en el seguimiento o abandonos vivos.

Columna 5: Proporción condicional de recaer durante el intervalo.

Método actuarial para calcular la función de supervivencia.			
Columna 1	Columna 2	Columna 3	Columna 4
Intervalos de tiempo	Vivos al inicio del intervalo	Muertes o eventos durante el intervalo (d)	Abandono vivo o pérdida de seguimiento (w)
0-5	949	731	18
5-10	200	52	16
10-15	132	14	75
15-20	43	10	33
	Columna 5	Columna 6	Columna 6
	Probabilidad de muerte o del evento	Probabilidad de estar libre del evento	Probabilidad acumulada de supervivencia
	$q = d / (n - [w/2])$	$p_i = 1 - q$	$s = p_i \cdot p_{i-1}$
0-5	$731 / (949 - [18/2]) = 0,77$	0,23	0,23
5-10	$52 / (200 - [16/2]) = 0,27$	0,73	$0,17 = 0,23 \cdot 0,73$

10-15	$14 / (132 - [75/2]) = 0,15$	0,85	$0,14 = 0,17 \cdot 0,85$
15-20	$10 / (43 - [33/2]) = 0,38$	0,62	$0,09 = 0,14 \cdot 0,62$

Tabla 10.- Método actuarial para calcular la función de supervivencia.

Este estimador de la probabilidad condicional de recaída durante cualquier intervalo dada la exposición al riesgo de recaer se calcula como:

$$q = d / (n - [w/2])$$

donde

- d = muertes o eventos durante el intervalo.
- n = vivos al inicio del intervalo.
- w = abandono vivo o pérdida de seguimiento.

Columna 6: Proporción condicional que sobrevive libre de enfermedad: la proporción condicional que sobrevive durante el intervalo es igual a 1- proporción condicional de recaer durante el intervalo (1-columna 5).

Columna 7: Proporción acumulativa que sobrevive libre de enfermedad. Esta proporción es un estimador de la tasa de supervivencia acumulativa. Es igual a la proporción condicional que sobrevive libre de enfermedad durante los intervalos previos. El valor del primer intervalo es siempre de 1.

COMPARACION DE DOS CURVAS DE SUPERVIVENCIA

Para comparar si las diferencias observadas en dos curvas de supervivencia pueden ser explicadas o no por el azar, debemos realizar un test estadístico. Si no hubiese observaciones censuradas la prueba no paramétrica de suma de rangos de Wilcoxon podría ser apropiada para comparar dos muestras independientes. Como la mayoría de las veces hay datos censurados debemos utilizar otras técnicas.

La prueba de la t de Student para datos independientes comparando la supervivencia en uno y otro grupo tampoco es apropiada, pues los tiempos de supervivencia no presentan una distribución normal.

Hay diversas pruebas para comparar distribuciones de supervivencia. Aquí señalaremos la prueba de logaritmo del rango ("logrank"). Para realizar esta prueba, existen a su vez diversos métodos.

Esta prueba compara en esencia el número de eventos (muertes, fracasos) en cada grupo con el número de fracasos que podría esperarse de las pérdidas en los grupos combinados. Se emplea la prueba del chi-cuadrado para analizar las pérdidas observadas y esperadas.

Para el cálculo se disponen los datos de tal forma que se objete en cada grupo y en cada mes (años, etc.) los pacientes en riesgo y los eventos presentados.

Si utilizamos los datos de la tabla 11 para la estimación de Kaplan-Meier previamente señalado, podremos construir la Tabla 12.

Columna 1	Columna 2	Columna 3	Columna 4	Columna 5
Tiempo de supervivencia en meses	Nº de orden	Orden de las observaciones no censuradas (r)	$(n-r)/(n-r+1)$	
Tratamiento A				
3	1	1	4/5=0,80	0,8
5	2	3	3/4=0,75	0,6
7	3	3	2/3=0,67	0,4
9+	4	--	--	--
18	5	5	0	0,0
Tratamiento B				
12	1	1	4/5=0,80	0,80
19	2	2	3/4=0,75	0,60
20	3	3	2/3=0,67	0,40
20+	4	--	--	--
30+	5	--	--	--

Tabla 11.- Método para calcular la curva de supervivencia de Kaplan-Meier.

Mes del evento	Pacientes en riesgo			Pérdidas observadas			Pérdidas esperadas		
	Tratamiento		Total	Tratamiento		Total	Tratamiento		Total
	A	B		A	B		A	B	
3	5	5	10	1	0	1	0,50	0,50	1
5	4	5	9	1	0	1	0,44	0,56	1
7	3	5	8	1	0	1	0,38	0,62	1
12	1	5	6	0	1	1	0,16	0,83	1
18	1	4	5	1	0	1	0,20	0,8	1
19	0	4	4	0	1	1	0,0	1,0	1
20	0	3	3	0	1	1	0,0	1,0	1
				4	3	7	1,68	5,31	7

Tabla 12.- Test de log-rank para comparar la probabilidad de supervivencia entre grupos.

El número esperado de pérdidas para un grupo se calcula multiplicando el número total de pérdidas en un período dado por la proporción de pacientes en ese grupo. Así por ejemplo, en el mes 7 hay una pérdida; de modo que $1 \cdot \frac{4}{9}$ es el número de pérdidas que se espera ocurran en el grupo A y $1 \cdot \frac{5}{9}$ es el número de pérdidas que se espera para el grupo B.

En la primera columna se ponen los meses en los que se objetivaron eventos (muertes). Se trata por lo tanto de tiempos no censurados.

En la 2ª y 3ª columna debe colocarse el nº de pacientes en cada grupo que estuvieron a riesgo hasta la presencia del evento.

En la columna 4ª se pone el número total de pacientes.

En las columnas 5 a 7 se ponen los pacientes que tuvieron el evento en ese tiempo y el total.

Se calculan los totales para pérdidas observadas y esperadas y el test siguiente puede utilizarse para probar la hipótesis nula de que las distribuciones de supervivencia son iguales en los dos grupos.

$$\chi^2 = \frac{(O_1 - E_1)^2}{E_1} + \frac{(O_2 - E_2)^2}{E_2}$$

donde:

- O_1 es el número total pérdidas observadas en el grupo 1.
- E_1 es el número total de pérdidas esperadas en el grupo 1.
- O_2 es el número total de pérdidas observadas en el grupo 2.
- E_2 es el número total de pérdidas esperadas en el grupo 2.

El test χ^2 sigue una distribución chi cuadrado con un grado de libertad.

$$\frac{(4 - 1,68)^2}{1,68} + \frac{(3 - 5,31)^2}{5,31} = 3,20 + 1,005 = 4,21$$

Consultando las tablas de una distribución χ^2 con un grado de libertad se concluye que la diferencia es significativa. Por lo tanto, se concluye que hay diferencia entre ambas curvas de supervivencia.

Los datos generados permiten a su vez realizar una estimación del riesgo (OR).

$$OR = \frac{O1/E1}{O2/E2} = \frac{4/1,68}{3/5,31} = 4,21$$

Así, los pacientes con el tratamiento B sobreviven 4,21 veces más que los del tratamiento A.

HIPOTESIS

Existen factores fiables para establecer un pronóstico de supervivencia a 5 años en pacientes diagnosticados de cáncer de colon y recto en Solca de Quito entre los años 2002 y 2005.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la existencia de factores fiables para establecer un pronóstico de supervivencia a 5 años en pacientes diagnosticados de cáncer de colon y recto en Solca de Quito entre los años 2002 y 2005.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Determinar la frecuencia epidemiológica de las siguientes variables en el Cáncer de colon en la población estudiada: (Quimioterapia, Radioterapia, márgenes quirúrgicos, sexo, edad)
- 2.- Determinar si el estadiaje es un factor predictor de supervivencia en los pacientes diagnosticados de Cáncer de colon y recto en la población estudiada
- 3.- Determinar si el número de ganglios examinados es un factor predictor de supervivencia en los pacientes diagnosticados de Cáncer de colon y recto en la población estudiada

4.- Determinar si el número de ganglios positivos es un factor predictor de supervivencia en los pacientes diagnosticados de Cáncer de colon y recto en la población estudiada

5.- Determinar si el sitio de apareamiento del tumor es un factor predictor de supervivencia en los pacientes diagnosticados de Cáncer de colon y recto en la población estudiada

6.- Determinar si otra de las variables estudiadas: (Quimioterapia, Radioterapia, márgenes quirúrgicos, sexo, edad), son un factor predictor de supervivencia en los pacientes diagnosticados de Cáncer de colon y recto en la población estudiada

MATERIALES Y METODOS

Este es un estudio analítico, de corte transversal, retrospectivo.

Se tomarán a todos los pacientes diagnosticados de cáncer de colon y recto de los años 2002 2005, con un N=371 y se incluirán dentro de los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión:

- Ser paciente de Solca Quito
- Constar en el registro de estadística hospitalario
- Haber sido diagnosticado de Cáncer de colon o recto entre los años 2002 y 2005
- Que el diagnóstico se haya realizado en la institución o diagnosticado en otro centro hospitalario y remitido sin tratamiento a Solca Quito
- Que haya concluido el tratamiento propuesto por el hospital ya sea en Oncología Clínica o en Cirugía Oncológica

Criterios de exclusión:

- Haber sido tratado previamente en otro centro hospitalario, ya sea de forma clínica o quirúrgica.
- Tener Diagnóstico de linfoma, tumor carcinoide, melanoma, adenoma cloacal, ú otro de histología no correspondiente embriológicamente al colon ó recto

- No terminar el tratamiento propuesto
- Ser perdido de vista y sin posibilidad de contacto para verificar su estado vital.

Los datos tomados son estadiaje al diagnóstico, patología e imagen, tratamiento quirúrgico, hallazgos posquirúrgicos y clínico oncológico, datos de supervivencia, además datos de las colonoscopías realizadas inicialmente y recurrencias de la enfermedad, mismos que serán tomados del registro de tumores del hospital de Solca de Quito.

Procesamiento de datos:

Los datos obtenidos se procesarán con el programa SPSS 17, analizando la supervivencia con el método actuarial.

Los gráficos son realizados con Excel 2007 para Windows Xp.

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO	OPERADOR	MEDICION
SUPERVIVENCIA	DEPENDIENTE	MESES	Número de meses de vida desde el diagnóstico, sin recurrencias
EDAD	INDEPENDIENTE	NUMERICO	Número de años
RANGO DE EDAD	INDEPENDIENTE	NUMERICO	Adulto 18 – 65 años Adulto mayor >65 AÑOS
SEXO	INDEPENDIENTE	NOMINAL	MASCULINO FEMENINO
SITIO TUMORAL	INDEPENDIENTE	NOMINAL	1.- Ascendente 2.- Transverso 3.- Descendente 4.- Recto
GANGLIOS EXAMINADOS	INDEPENDIENTE	NUMERICO	>12 GANGLIOS <12 GANGLIOS
GANGLIOS POSITIVOS	INDEPENDIENTE	NOMINAL	N0: No ganglios infiltrados N1: 0-3 ganglios infiltrados N2: >4 ganglios infiltrados
ESTADIAJE	INDEPENDIENTE	NOMINAL	ESTADIO 1: T1, T2, N0, M0 ESTADIO 2: T3, T4, con N0, M0 ESTADIO 3: T1 –

			T4 con N1 ó N2, M0 ESTADIO 4: Cualquier T ó N con M1 a ó b
RECURRENCIA	INDEPENDIENTE	DICOTOMICA	SI/NO
TRATAMIENTO PALIATIVO	INDEPENDIENTE	DICOTOMICA	SI/NO
INTERVENCION QUIRURGICA	INDEPENDIENTE	DICOTOMICA	SI/NO
MARGENES QUIRURGICOS	INDEPENDIENTE	NOMINAL	R0: Sin signos de invasión maligan en la pieza qx. R1: Invasión macroscópica R2: Invasión macroscópica
QUIMIOTERAPIA	INDEPENDIENTE	DICOTOMICA	SI/NO
RADIOTERAPIA	INDEPENDIENTE	DICOTOMICA	SI/NO

RESULTADOS

FRECUENCIAS

De los 176 registros de pacientes seleccionados para el estudio, se evidencia que el promedio de edad es de 57,27 años, con una mediana de 58,50 y una moda de 68 años.

La edad mínima fue de 20 años y la máxima de 86 años al diagnóstico del paciente.

Como podemos apreciar en la figura 20, el sitio más frecuente de aparición es el colon descendente, con el 41 % que representan 73 casos, el menos frecuente fue el colon transversal con 3% que representa 5 casos.

	Frecuencia	Porcentaje
ASCENDENTE	38	21.2
TRANSVERSO	5	2.8
DESCENDENTE	73	40.8
RECTO	60	33.5
Total	176	98.3

Tabla 13: Frecuencia de la incidencia de tumores de cáncer colorectal de acuerdo al sitio dentro del colon. Fuente: Investigación actual.

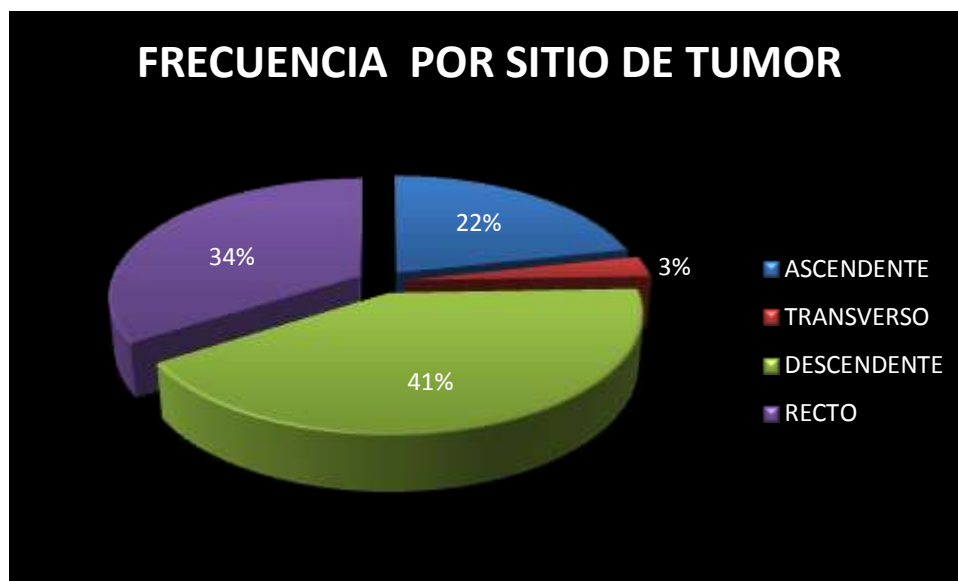


Figura 20.- Frecuencia de la incidencia de tumores de cáncer colorectal de acuerdo al sitio dentro del colon. Fuente: Investigación actual.

Es importante señalar que los datos en cuanto al año de incidencia son parejos, podemos observar que de los cuatro años seleccionados para el seguimiento, los cuatro se encuentran en un rango del 26 al 30 %, siendo el año de mayor incidencia el 2005 con el 30,2 % de los casos, que representan 54 casos y los de menor incidencia el 2003 y 2004 con el 20,7%, que representan 37 casos cada uno.

	Frecuencia	Porcentaje
2002	48	26.8
2003	37	20.7
2004	37	20.7
2005	54	30.2
Total	176	98.3

Tabla 14: Frecuencia de la incidencia de tumores de cáncer colorectal de acuerdo al año de diagnóstico. Fuente: Investigación actual.



Figura 21: Frecuencia de la incidencia de tumores de cáncer colorectal de acuerdo al año de diagnóstico. Fuente: Investigación actual.

Los adultos en un rango de edad entre 20 y 64 años fueron más afectados en número, siendo 114 pacientes, que representan el 63,7 de los pacientes, pero si tomamos en cuenta las proporciones poblacionales que según el censo del INEC de 2010, en Ecuador existen 1'229.089 adultos mayores correspondientes al 8,3% de la población, es una proporción alta el hecho de que el 34,6% de los afectados en este estudio sea de este grupo etario.

	Frecuencia	Porcentaje
ADULTOS	114	63.7
ADULTOS MAYORES	62	34.6
Total	176	98.3

Tabla 15.- Frecuencia de la incidencia de tumores de cáncer colorectal de acuerdo al rango de edad.
Fuente: Investigación actual.

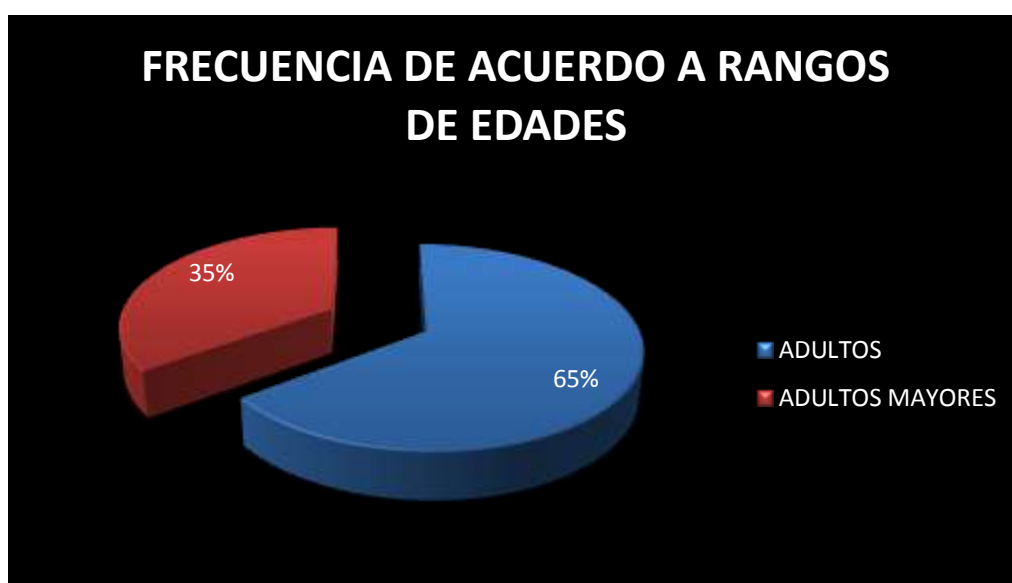


Figura 22.- Frecuencia de la incidencia de tumores de cáncer colorectal de acuerdo al rango de edad. Fuente: Investigación actual.

Se evidencia un 57,4 % de mujeres y un 42,6% de hombres, tomando en cuenta que la población en Ecuador es mayoritariamente femenina (aprox. 53%), se ve reflejado en este estudio, pero con una leve tendencia hacia el sexo femenino.

	Frecuencia	Porcentaje
MASCULINO	75	42.6
FEMENINO	101	57.4
Total	176	100.0

Tabla 16.- Frecuencia del sexo entre la población estudiada. Fuente: Investigación actual.

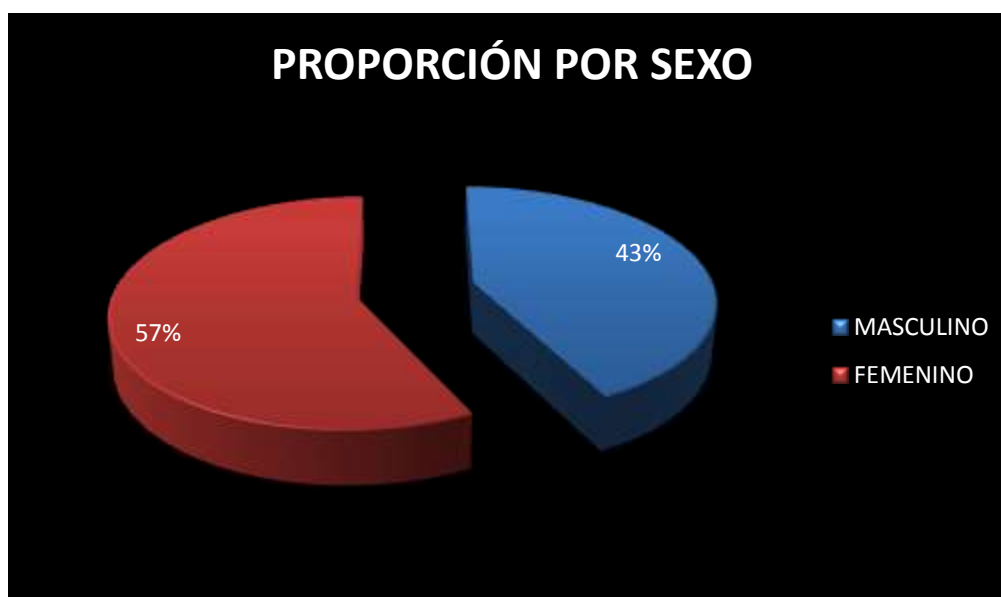


Figura 23.- Frecuencia del sexo entre la población estudiada. Fuente: Investigación actual.

Una de las variables estudiadas, que luego será investigada en significación estadística es el número de ganglios estudiados, puesto que en algunos estudios este es un factor predictor de supervivencia. En este estudio se observó una media de 21,84 ganglios estudiados, con una mediana de 18,50, una moda de 8 ganglios, un máximo de 82 y un mínimo de 1 ganglio.

	Frecuencia	Porcentaje
MAYOR A 12	70	39.8
MENOR A 12	28	15.9
Total	98	55.7

Tabla 17.- Frecuencia del numero de ganglios estudiados entre la población de este estudio. Fuente: Investigación actual

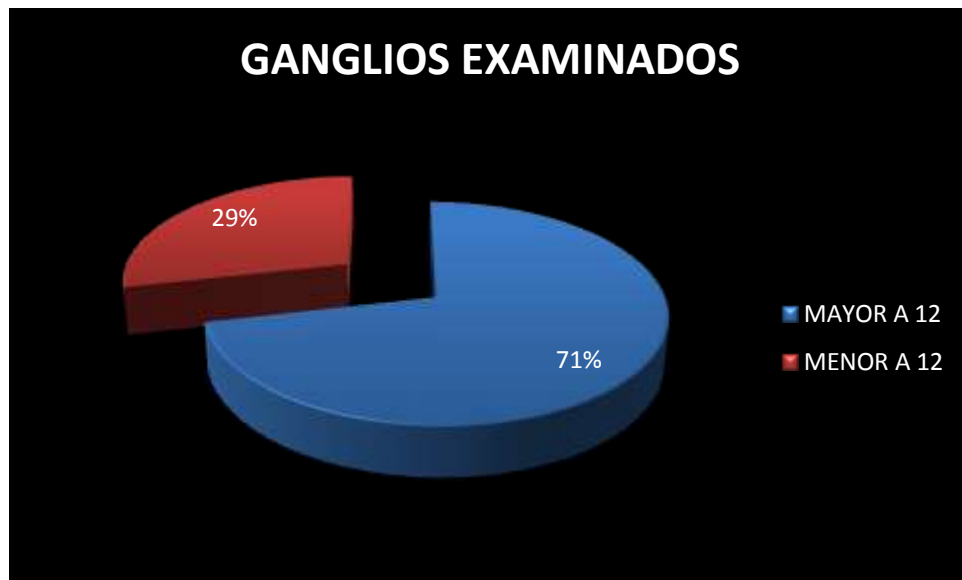


Figura 24.- Frecuencia del numero de ganglios estudiados entre la población de este estudio. Fuente: Investigación actual.

A un ganglio se lo cataloga como positivo cuando ha sido estudiado y se determina que tiene infiltración tumoral macroscópica o microscópica.

De esta forma se dividió según el TNM para su medición en N1, N2 y N0, y se observó que la mayor parte de pacientes (34,75%) no tenían ganglios positivos, es decir que se encontraban en N0, y quienes tuvieron ganglios

positivos entre 1 y 3 ó N1 y los que tuvieron 4 ó más N2, se mantuvieron en proporciones similares $\approx 10\%$.

	Frecuencia	Percent
N0	61	34.7
N1	19	10.8
N2	18	10.2
Total	98	55.7

Tabla 18.- Frecuencia del numero de ganglios estudiados entre la población de este estudio. Fuente: Investigación actual

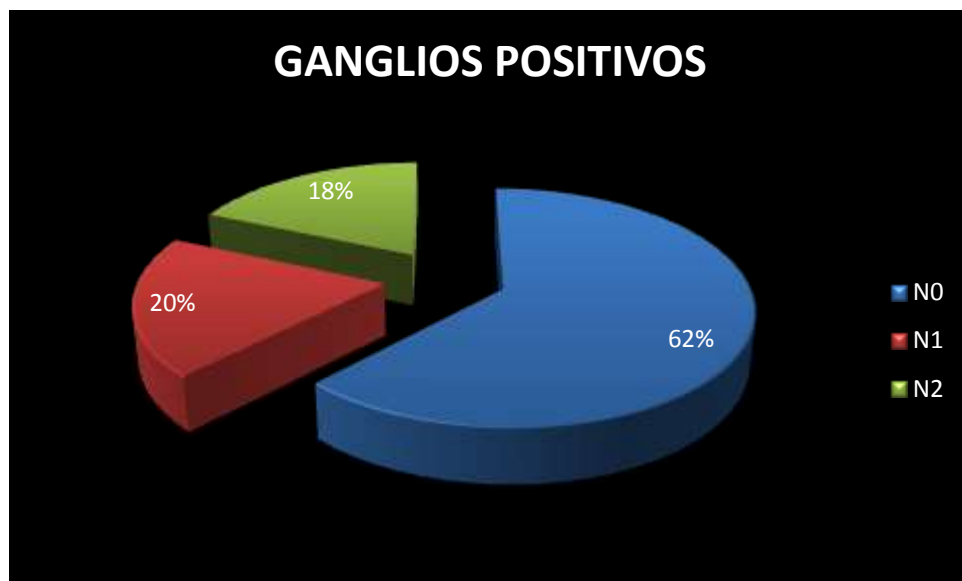


Figura 25.- Frecuencia del numero de ganglios estudiados entre la población de este estudio. Fuente: Investigación actual.

En cuanto a las recurrencias después del tratamiento inicial, y considerar a una persona libre de enfermedad, puedo decir que se presentó en un 15% de los pacientes, que representan a 27 casos.

	Frecuencia	Porcentaje
NO	149	84.7
SI	27	15.3
Total	176	100.0

Tabla 19.- Numero de pacientes que tuvieron una recurrencia entre la población de este estudio.
Fuente: Investigación actual.



Figura 26.- Numero de pacientes que tuvieron una recurrencia entre la población de este estudio.
Fuente: Investigación actual.

Si tomamos en cuenta el periodo entre el tratamiento inicial y la recurrencia se puede apreciar que la media de apareamiento de recurrencias es de 25,4 meses, la mediana es de 22 meses, la moda es de 12 meses.

Existen 55 pacientes que fueron enviados a tratamiento paliativo luego de que su estadiaje no les permitiera entrar en un esquema de tratamiento curativo, esto representa el 31,3% de los pacientes (Figura 27)

Si tomamos en cuenta los datos anteriores, podemos hacer un pequeño análisis de estos resultados, y puedo decir que si bien es cierto que un 15% de los pacientes recidivaron, se trata sobre todos los pacientes, pudiendo retirar a los pacientes que se enviaron a tratamiento paliativo por su avanzado estadiaje, el porcentaje de recurrencias podría ser mayor al visualizado en la Figura 27, sin embargo dentro de los pacientes que se toman en cuenta como tratamiento paliativo están incluidos pacientes que fueron a esta instancia luego de una recurrencia de la enfermedad, se necesitaría muchos más casos par poder establecer una diferencia estadística notoria entre los dos grupos.



Figura 27.- Numero de pacientes que tuvieron se enviaron a tratamiento paliativo entre la población de este estudio. Fuente: Investigación actual.

La población estudiada tuvo una media de supervivencia de 32 meses, una mediana de 28,50 meses y una moda de 60 meses, con un mínimo de supervivencia de 0 meses y una máxima de 78 meses (hay que tomar en cuenta que hay pacientes que aún se encontraban vivos luego de la terminación del periodo de este estudio)

De acuerdo al estadiaje, se puede evidenciar que el estadio III es el más incidente en los pacientes de esta población, con el 29% representando 51 casos, seguido de cerca por el estadio IV con el 28% (50 casos) y el estadio II 27% (48 casos) . Finalmente con el 15% el estadio I con 27 casos. Cabe mencionar que esta estadística nos hace ver que el mayor numero de

cánceres colorectales no se captan en atención preventiva, sino en consulta de morbilidad general, razón por la cual se pueden ver estadios avanzados como los más incidentes.

	Frecuencia	Porcentaje
1	27	15.3
2	48	27.3
3	51	29
4	50	28.4
Total	176	100.0

Tabla 20.- Frecuencia de cáncer colorectal de acuerdo al estadiaje al diagnóstico entre la población de este estudio. Fuente: Investigación actual.



Figura 28.- Frecuencia de cáncer colorectal de acuerdo al estadiaje al diagnóstico entre la población de este estudio. Fuente: Investigación actual.

De los 176 pacientes que son parte de este estudio, el 51,1%, es decir 90 pacientes, fueron intervenido quirúrgicamente como primera opción de tratamiento, que pudo haber incluido o no quimioterapia adyuvante o neoadyuvante.

	Frecuencia	Porcentaje
NO	86	48.9
SI	90	51.1
Total	176	100.0

Tabla 21: Frecuencia de tratamiento quirúrgico en pacientes con cáncer colorectal entre la población de este estudio. Fuente: Investigación actual



Figura 29: Frecuencia de tratamiento quirúrgico en pacientes con cáncer colorectal entre la población de este estudio. Fuente: Investigación actual.

Posterior a la intervención quirúrgica, es importante señalar como factor predictor a la presencia de los márgenes de la pieza quirúrgica con infiltración tumoral o su cercanía al mismo. Tomando en cuenta este criterio, se puede observar que el 90% de las piezas quirúrgicas examinadas no tienen infiltración tumoral de ningún tipo en los márgenes quirúrgicos, calificado como R0, con infiltración microscópica catalogado como R1 se observaron 4 casos, es decir el 2,3% y como R2 ó márgenes macroscópicos 1 paciente. Hay un porcentaje de 2,3% que fue catalogado como no determinado, por la imprecisión de la pieza quirúrgica u otro motivo que impidió su análisis.

	Frecuencia	Porcentaje
R0	81	46.0
R1	4	2.3
R2	1	.6
NO DETERMINADO	4	2.3
Total	90	51.1

Tabla 22.- Frecuencia de tratamiento quirúrgico en pacientes con cáncer colorectal entre la población de este estudio. Fuente: Investigación actual.



Figura 30: Frecuencia de tratamiento quirúrgico en pacientes con cáncer colorectal entre la población de este estudio. Fuente: Investigación actual.

En cuanto a la Quimioterapia, el 41 % de los pacientes que fueron tratados por cáncer de colon recibieron quimioterapia ya sea adyuvante o neoadyuvante, que para efectos de nuestro estudio no detallaremos, por poseer pocos casos, no haber sido protocolizado y además en estudios internacionales, no se ha estimado la probabilidad de que cambie el pronóstico de los pacientes.

	Frecuencia	Porcentaje
NO	104	59.1
SI	72	40.9
Total	176	100.0

Tabla 23.- Numero de pacientes que fueron tratados con quimioterapia independiente de su estadiaje entre la población de este estudio. Fuente: Investigación actual.

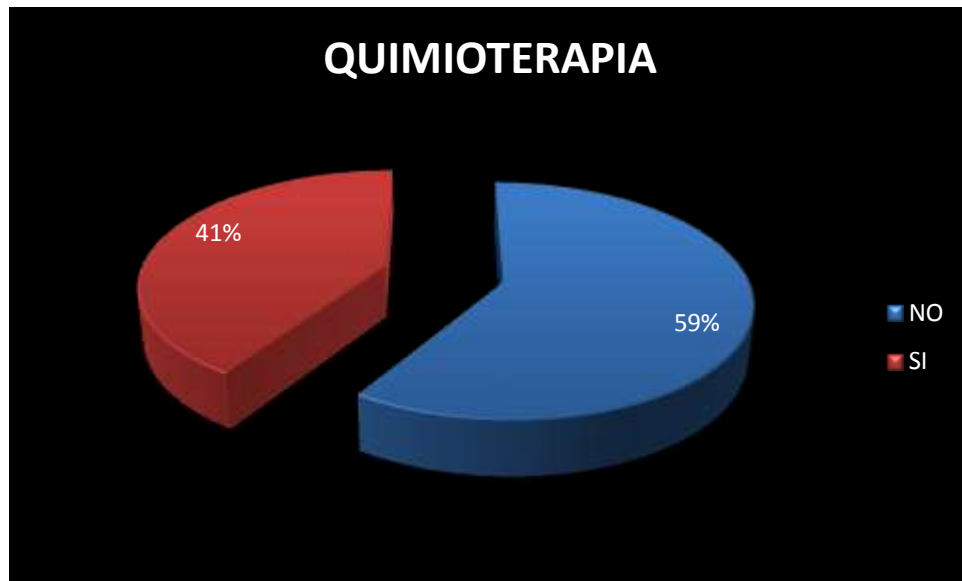


Figura 31: Numero de pacientes que fueron tratados con quimioterapia independiente de su estadiaje entre la población de este estudio. Fuente: Investigación actual.

Si tomamos en cuenta a los diferentes estadios podemos encontrar que a medida que avanza el estadiaje se ha realizado radioterapia a más pacientes, el más frecuente fue el estadio III, con el 78 % de pacientes, el menor el estadio I con el 3,7 %. De los pacientes en estadio IV 38 % se trato con radioterapia, probablemente porque pasaron a tratamiento palliativo. Tienen una diferencia significativa entre estadios con una $p= 0,0001$.

ESTADIAJE	QUIMIOTERAPIA		Total
	NO	SI	
1	26 96.3%	1 3.7%	27 100.0%
2	36 75.0%	12 25.0%	48 100.0%
3	11 22.0%	39 78.0%	50 100.0%
4	31 62.0%	19 38.0%	50 100.0%
Total	104 59.1%	72 40.9%	176 100.0%

Tabla 24.- Tratamiento con quimioterapia de acuerdo al estadiaje del cáncer colorectal.

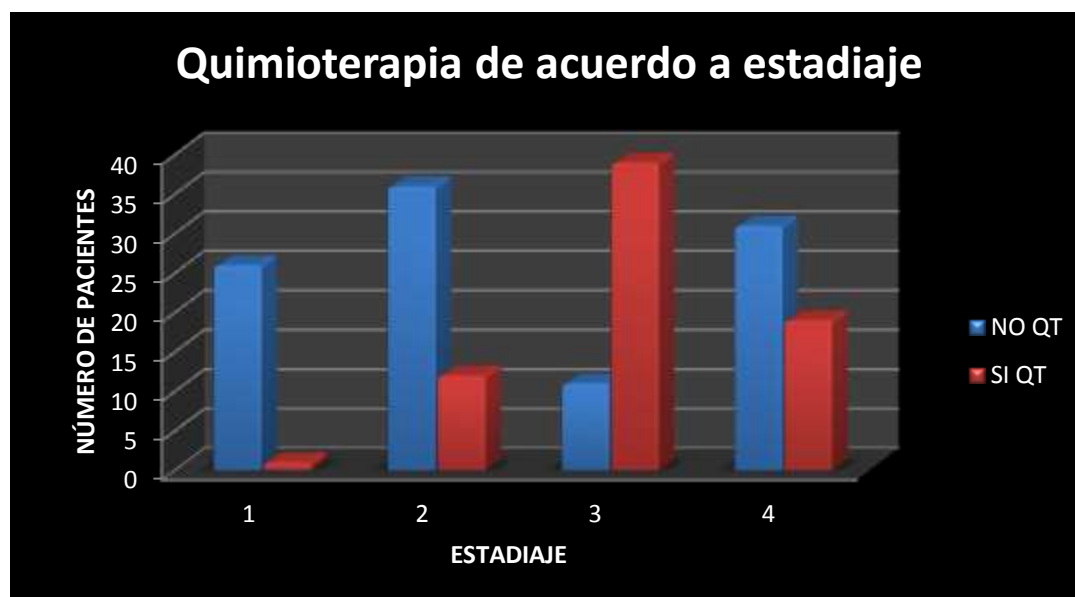


Figura 32.- Tratamiento con quimioterapia de acuerdo al estadiaje del cáncer colorectal.

En cuanto a la Radioterapia, el 41 % de los pacientes que fueron tratados por cáncer de colon la recibieron, como apreciamos a continuación

	Frecuencia	Porcentaje
NO	153	86.9
SI	23	13.1
Total	176	100.0

Tabla 25.- Numero de pacientes que fueron tratados con quimioterapia independiente de su estadiaje entre la población de este estudio. Fuente: Investigación actual.

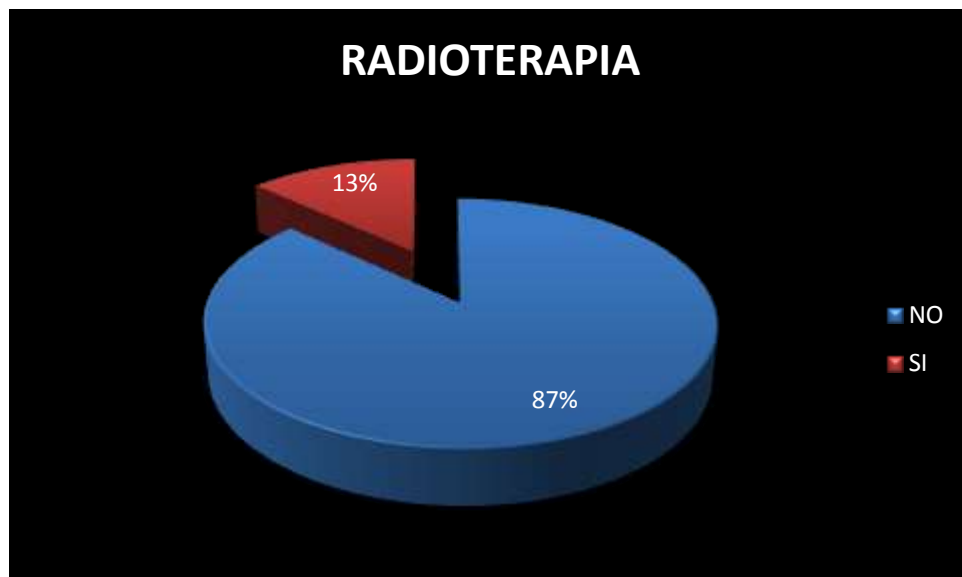


Figura 33.- Numero de pacientes que fueron tratados con radioterapia independiente de su estadiaje entre la población de este estudio. Fuente: Investigación actual.

Si Tomamos en cuenta a los diferentes estadiajes podemos encontrar que a medida que avanza el estadiaje se ha realizado radioterapia a más

pacientes, el más frecuente fue el estadio III, con el 28 % de pacientes, el menor el estadio I con el 3,7 %.

De los pacientes en estadio IV solo el 12 % se trato con radioterapia, probablemente porque pasaron a tratamiento palliativo. Tienen una diferencia significativa entre estadiajes con una $p= 0,004$.

ESTADIAJE	RT		Total
	NO	SI	
1	26 96.3%	1 3.7%	27 100.0%
2	46 95.8%	2 4.2%	48 100.0%
3	36 72.0%	14 28.0%	50 100.0%
4	44 88.0%	6 12.0%	50 100.0%
Total	153 86.9%	23 13.1%	176 100.0%

Tabla 26.- Tratamiento con radioterapia de acuerdo al estadiaje del cáncer colorectal.



Figura 34.- Tratamiento con radioterapia de acuerdo al estadiaje del cáncer colorectal.

CALCULO DE SUPERVIVENCIA

Entrando ya en el análisis de la supervivencia, usando el programa SPSS 17, se demuestra que existe una diferencia estadística en el número de meses que sobrevivieron los pacientes en los diferentes estadios, excepto entre los estadios II y III, en los que podemos observar una $p = 0,196$, significando que tienen una supervivencia parecida. No se pudo determinar sub-estadios, que probablemente establezcan diferencias. En la figura 35, se evidencia gráficamente lo anteriormente dicho.

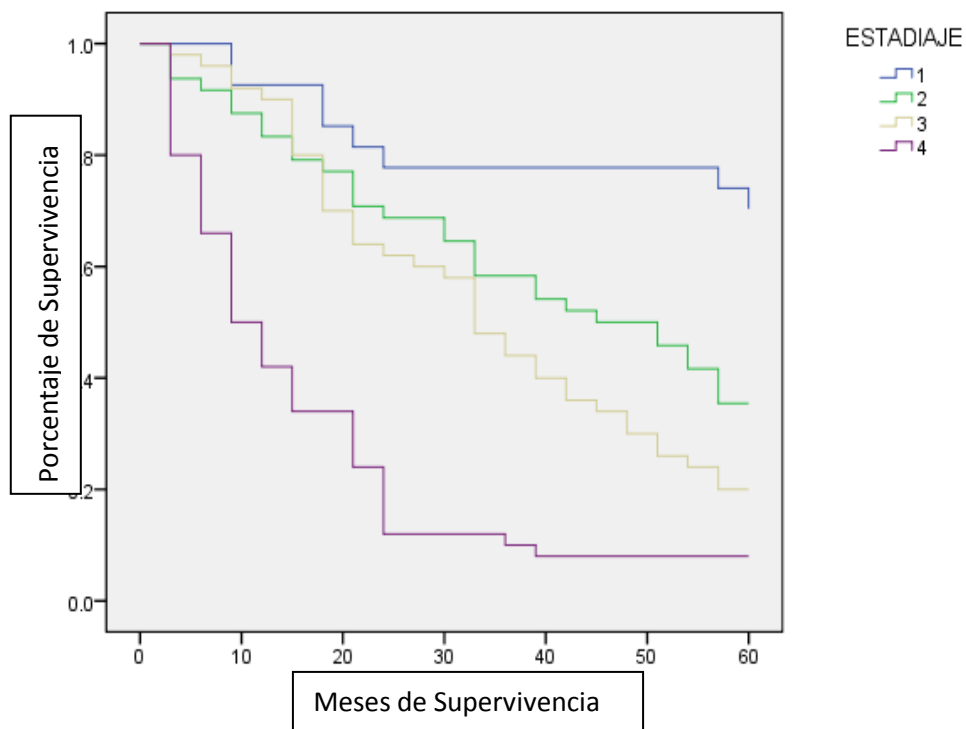


Figura 35.- Comparación de meses de supervivencia de acuerdo a estadios en el cáncer de colon.
Fuente: Investigación actual.

El análisis estadístico se realizó con Wilcoxon resultando significativo al tomar en cuenta a todos los estadios.

Comparación general

Wilcoxon (Gehan)	Significancia
51.248	.000

Tabla 27.- Significancia de la comparación de meses de supervivencia de acuerdo a estadios en el cáncer de colon. Fuente: Investigación actual.

Comparación de los diferentes estadios uno por uno, para establecer significancias estadísticas.

Comparaciones individuales

ESTADIAJE	ESTADIAJE	Wilcoxon (Gehan)	Sig.
1	2	6.630	.010
	3	12.758	.000
	4	31.153	.000
2	1	6.630	.010
	3	1.672	.196
	4	25.808	.000
3	1	12.758	.000
	2	1.672	.196
	4	25.244	.000
4	1	31.153	.000
	2	25.808	.000
	3	25.244	.000

Tabla 28.- Significancia de la comparación individual de meses de supervivencia de acuerdo a cada estadio en el cáncer de colon. Fuente: Investigación actual.

Tomando en cuenta que en este gráfico se representa con 1 a menor de 12 ganglios y con 2 a mayor de 12 ganglios, se evidencia que las 2 curvas son muy parecidas en su distribución y no tienen significancia estadística, de esta forma en este estudio, el número de ganglios examinados, no fue un determinante en la supervivencia de los pacientes.

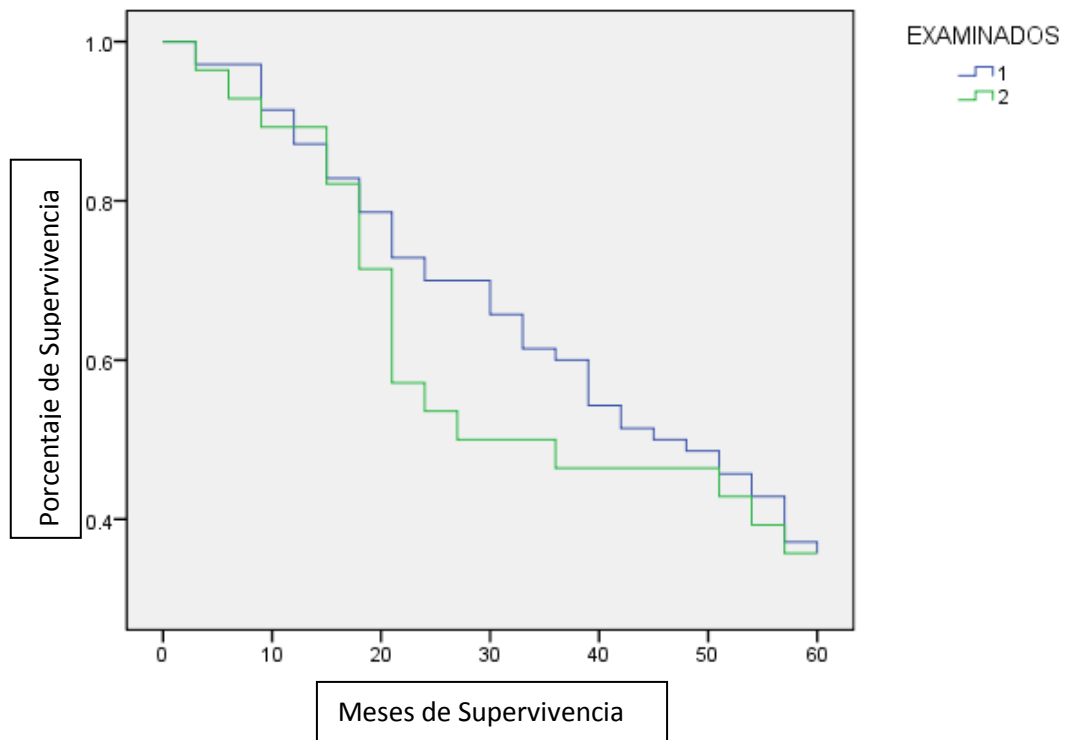


Figura 36.- Comparación de meses de supervivencia de acuerdo a número de ganglios examinados en el cáncer de colon. Fuente: Investigación actual

Cálculos estadísticos que evidencian la significancia de la figura anterior.

Comparación general

Wilcoxon (Gehan)	Sig.
.410	.522

Tabla 29.- Significancia de la comparación de meses de supervivencia de acuerdo a número de ganglios examinados en el cáncer de colon. Fuente: Investigación actual

Si tomamos en cuenta el número de ganglios positivos por histopatología, podemos decir que existe una diferencia estadística entre tener ganglios positivos y no tenerlos N0 vs N1 y N2, $p= 0,006$, pero no existen diferencias entre n1 y N2 $p=0,330$

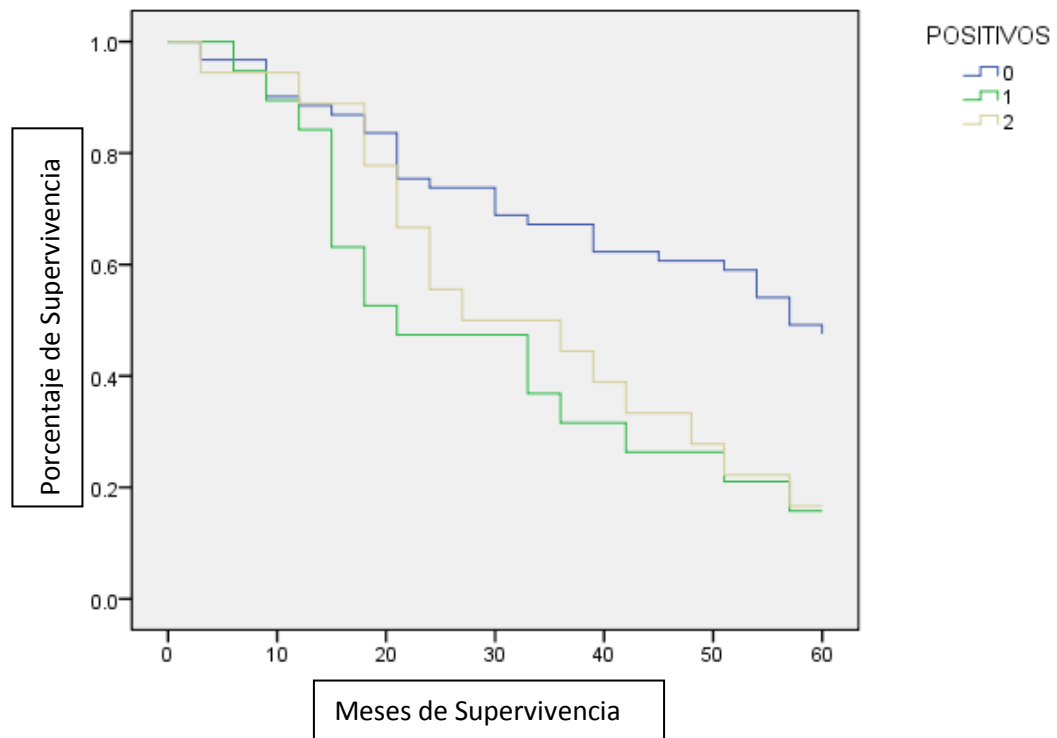


Figura 37.- Comparación de meses de supervivencia de acuerdo a número de ganglios positivos en el cáncer de colon. Fuente: Investigación actual

Cálculos estadísticos que evidencian la significancia de la figura anterior.

Comparación general

Wilcoxon (Gehan)	Significancia Valor de p
9.712	.008

Tabla 30.- Significancia de la comparación de meses de supervivencia de acuerdo a número de ganglios positivos en el cáncer de colon. Fuente: Investigación actual

Comparaciones individuales

POSITIVOS	POSITIVOS	Wilcoxon (Gehan)	df	Sig.
0	1	7.512	1	.006
	2	4.255	1	.039
1	0	7.512	1	.006
	2	.950	1	.330
2	0	4.255	1	.039
	1	.950	1	.330

Tabla 31.- Significancia de la comparación de meses de supervivencia de acuerdo a número de ganglios positivos en el cáncer de colon por estadijes. Fuente: Investigación actual

Los sitios quirúrgicos fueron numerados de la siguiente manera: 1=Colon ascendente, 1= Colon descendente, 3=Colon Transverso y 4= recto. En base a lo anterior podemos analizar la información y evidenciar que ninguno de los sitios antes mencionados tuvo incidencia en la sobrevida de los pacientes, es decir que todos tienen la misma expectativa de vida al diagnosticarlos, incluyendo comparaciones generales y específicas.

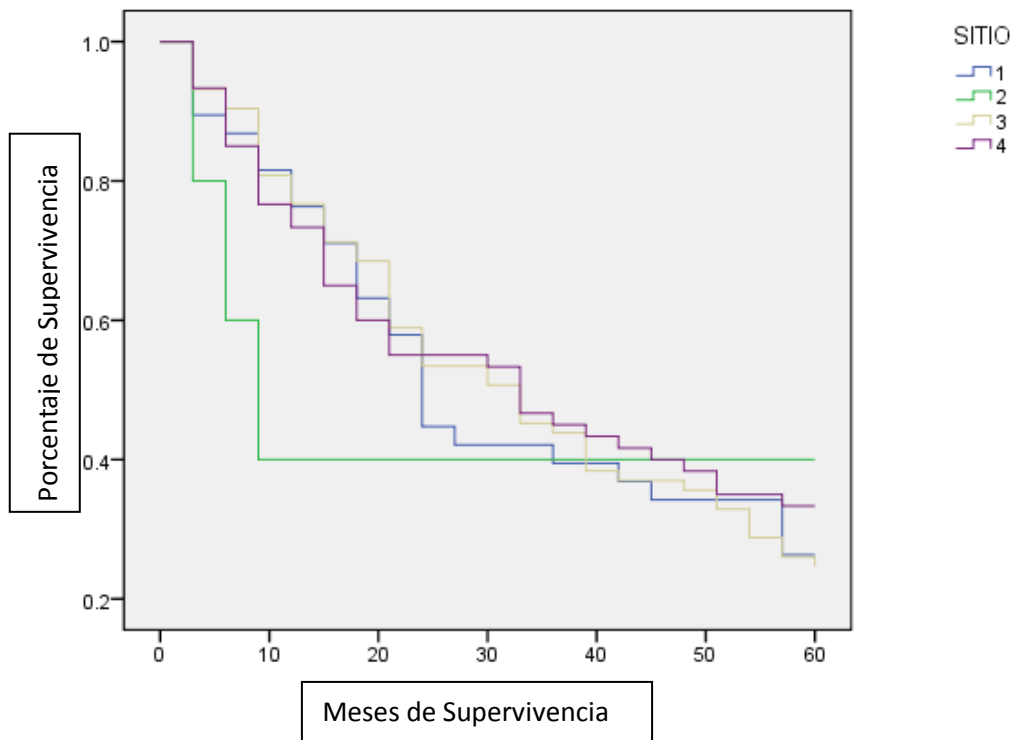


Figura 38.- Comparación de meses de supervivencia de acuerdo al sitio de aparición en el cáncer de colon. Fuente: Investigación actual

Cálculos Estadísticos que avalan los resultados anteriormente mencionados.

Comparación general

Wilcoxon (Gehan)	Sig.
.613	.893

Tabla 32.- Significancia de la comparación de meses de supervivencia de acuerdo al sitio de aparición en el cáncer de colon. Fuente: Investigación actual

Comparaciones individuales

SITIO	SITIO	Wilcoxon (Gehan)	df	Significancia – valor de p
1	2	.330	1	.565
	3	.055	1	.814
	4	.081	1	.776
2	1	.330	1	.565
	3	.490	1	.484
	4	.626	1	.429
3	1	.055	1	.814
	2	.490	1	.484
	4	.003	1	.954
4	1	.081	1	.776
	2	.626	1	.429
	3	.003	1	.954

Tabla 33.- Significancia de la comparación de meses de supervivencia de acuerdo al sitio de aparición en el cáncer de colon de acuerdo al estadiaje. Fuente: Investigación actual

Como se puede leer en la tabla, ninguna comparación entre estadiajes tiene un valor significativo de p para establecer una diferencia entre sitios de aparición del carcinoma.

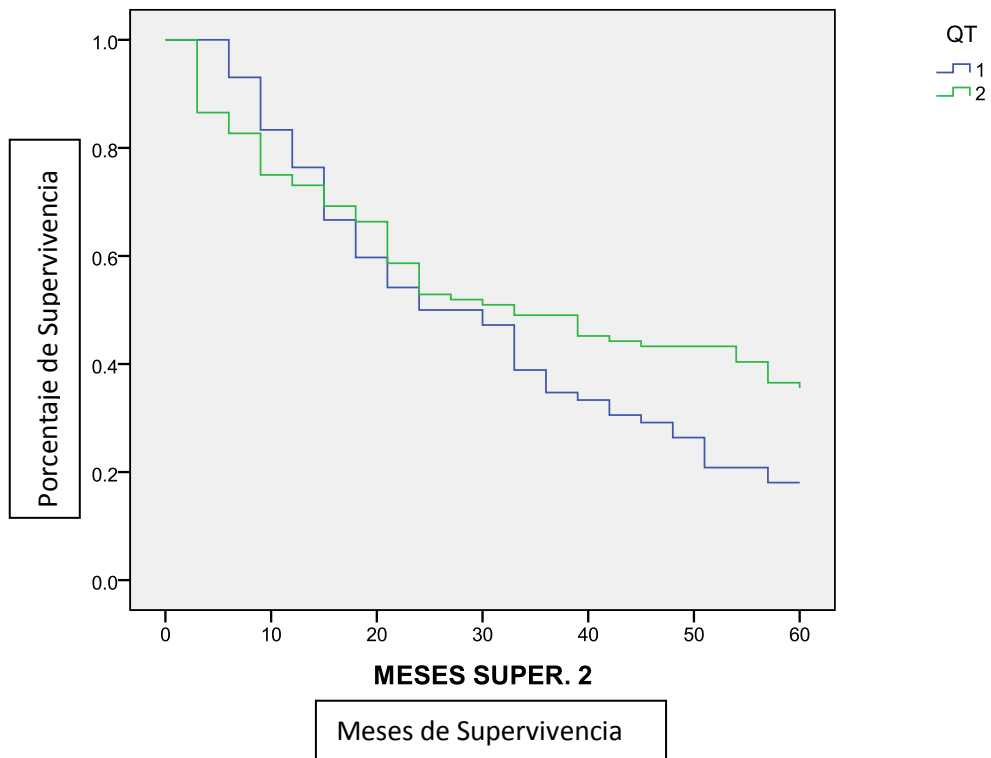


Figura 39.- Comparación de meses de supervivencia de acuerdo al la administración de quimioterapia en el cáncer de colon. Fuente: Investigación actual

Como podemos observar no hay diferencias entre los grupos que recibieron quimioterapia y los que no, inclusive en estadios tardíos

Comparación estadística

Wilcoxon (Gehan) Statistic	Sig.
1.005	.316

Tabla 34.- Significancia de la comparación de meses de supervivencia de acuerdo a la administración de quimioterapia en el cáncer de colon. Fuente: Investigación actual

Comparaciones

Second-order Controls	Wilcoxon (Gehan) Statistic	Sig.
ESTADIAJE 1	.287	.592
2	1.158	.282
3	.011	.916
4	3.249	.071

Tabla 35.- Significancia de la comparación de meses de supervivencia de acuerdo a la administración de quimioterapia en el cáncer de colon, de acuerdo al estadiaje Fuente: Investigación actual

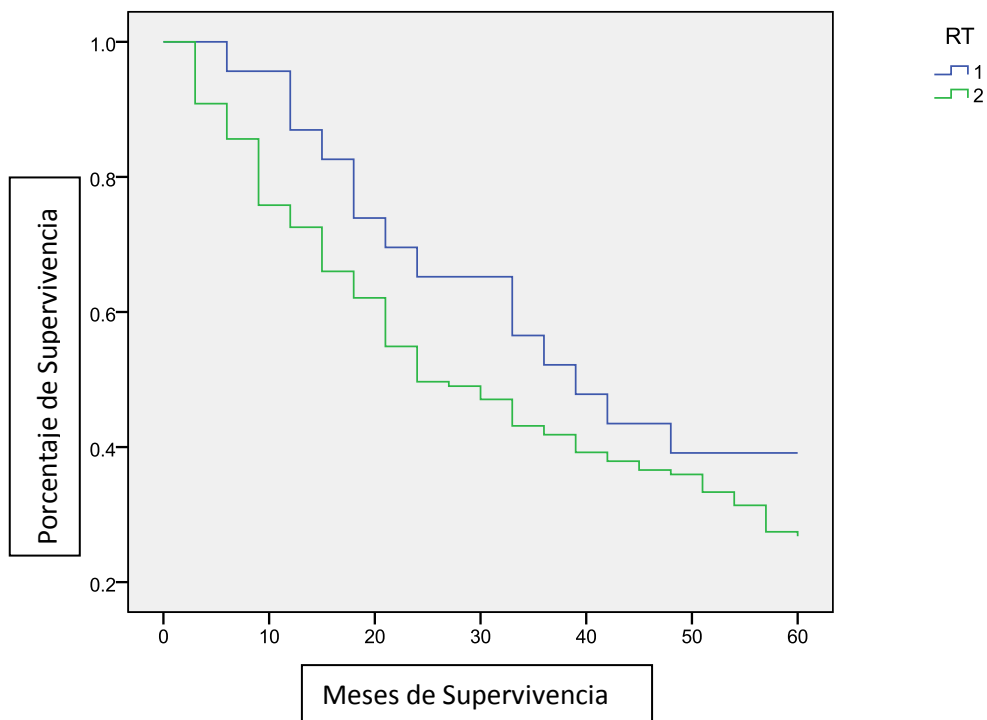


Figura 40.- Comparación de meses de supervivencia de acuerdo al la administración de radioterapia en el cáncer de colon. Fuente: Investigación actual

Como podemos observar no hay diferencias entre los grupos que recibieron quimioterapia y los que no, comparados de manera general

Comparaciones	
Wilcoxon (Gehan) Statistic	Sig.
2.225	.136

Tabla 36.- Significancia de la comparación de meses de supervivencia de acuerdo a la administración de radioterapia en el cáncer de colon. Fuente: Investigación actual

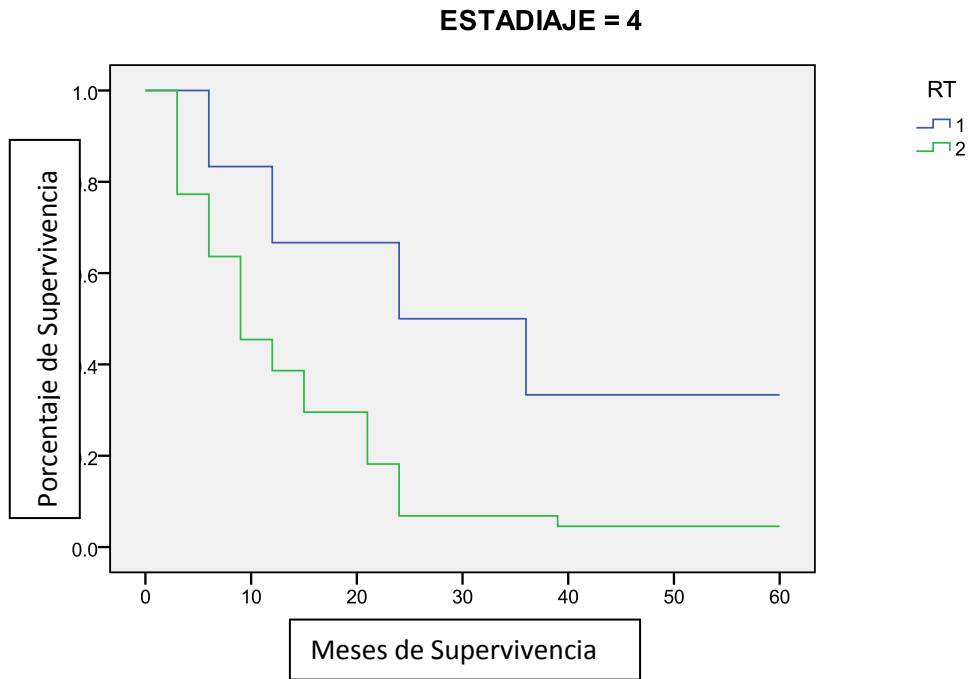


Figura 41.- Comparación de meses de supervivencia de acuerdo al la administración de radioterapia en el cáncer de colon, de acuerdo al esadiaje. Fuente: Investigación actual

Podemos apreciar que en el estadio IV del Ca de Colon y Recto hay una diferencia estadística de supervivencia a favor de los que recibieron radioterapia sobre los que no la recibieron con una $p = 0,04$

Comparaciones

Second-order Controls		Wilcoxon (Gehan) Statistic	Sig.
ESTADIAJE	1	.287	.592
	2	.248	.619
	3	.932	.334
	4	4.199	.040

Tabla 37.- Significancia de la comparación de meses de supervivencia de acuerdo a la administración de radioterapia en el cáncer de colon, de acuerdo al estadiaje. Fuente: Investigación actual

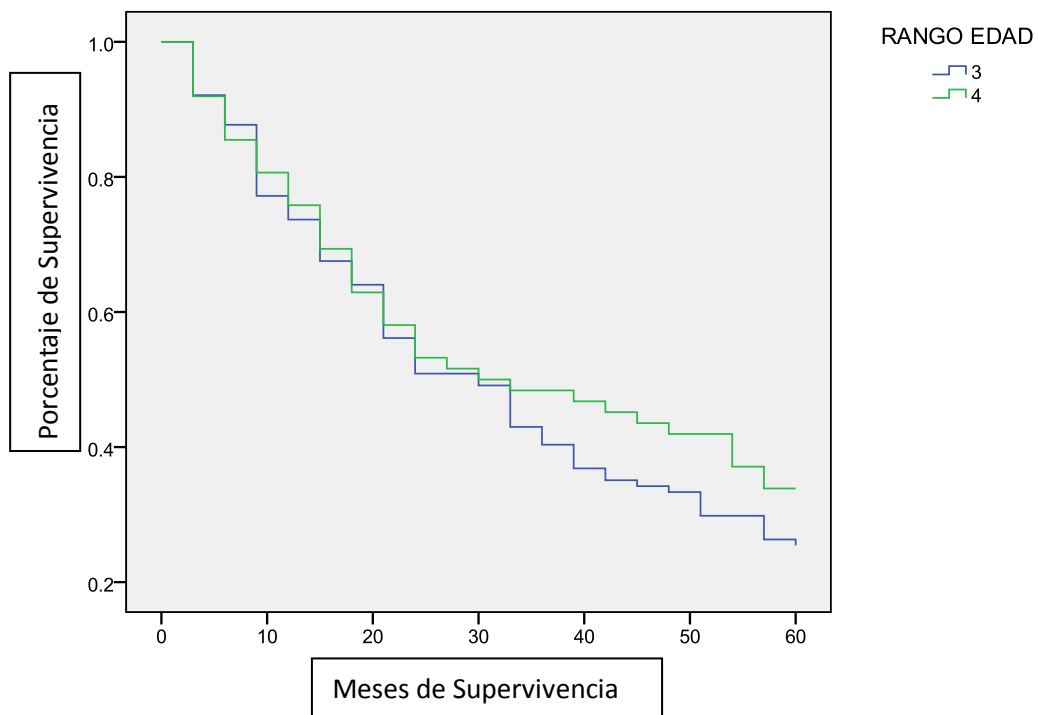


Figura 42.- Comparación de meses de supervivencia de acuerdo al la de acuerdo al rango de edad: 3= adulto 4= adulto mayor en el cáncer de colon, de acuerdo al esadiaje. Fuente: Investigación actual

Como podemos observar no hay diferencias entre los grupos de rangos de edad

Comparaciones	
Wilcoxon (Gehan) Statistic	Sig.
.463	.496

Tabla 38.- Significancia de la comparación de meses de supervivencia de acuerdo al rango de edad: 3= adulto 4= adulto mayor, en el cáncer de colon. Fuente: Investigación actual

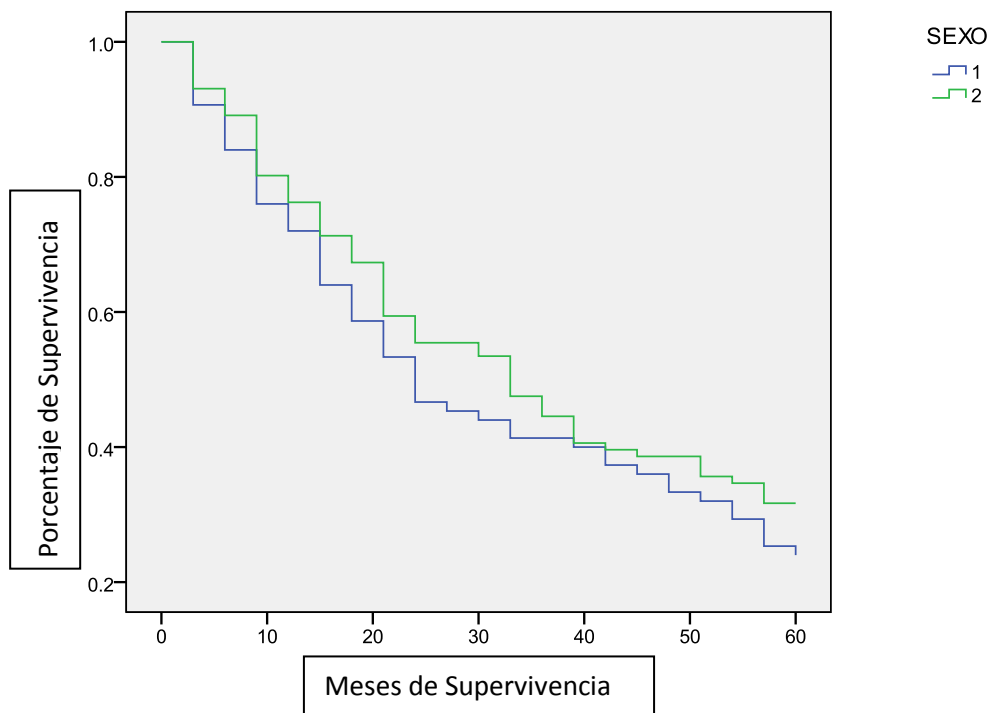


Figura 43.- Comparación de meses de supervivencia de acuerdo al la de acuerdo al sexo 1= Masculino, 2 = Femenino en el cáncer de colon, de acuerdo al esadiaje. Fuente: Investigación actual

Como podemos observar no hay diferencias entre los sexos masculino y femenino

Comparaciones	
Wilcoxon (Gehan) Statistic	Sig.
1.052	.305

Tabla 39.- Significancia de la comparación de meses de supervivencia de acuerdo al sexo 1= Masculino, 2 = Femenino, en el cáncer de colon. Fuente: Investigación actual

DISCUSION

La necesidad de establecer pautas de conducta referentes a múltiples enfermedades ha sido siempre prioritaria, en cuanto al cáncer, se estandarizó la clasificación desde 1959 (que fue creada en 1940) que se conformó el AJCC (American Joint Committee on Cancer). Este comité formuló estadios clínicos basados en el TNM, que se refería al tamaño tumoral, presencia de ganglios infiltrados y metástasis. Así los resultados de sobrevida y morbilidad han sido estandarizados bajo esta clasificación para ser comparables en estudios clínicos, los que nos sometimos en esta investigación. Existen otros métodos de clasificación como Dukes ó Astler y Coller, que aún son usados por varios expertos hasta hoy, pero no han sido usados en esta investigación.

Los datos usados en este estudio son tomados de la base de datos de Solca Quito, de los años 2002 al 2005 y seguidos por 5 años para determinar la supervivencia, se usó la clasificación de la quinta edición, que separa los estadios en 4 estadios marcados, como I, II, III y IV. La sexta edición subdivide a los estadios II y III en tres, que los separa en brechas de supervivencia.

La sexta edición ha colaborado por ejemplo en la evidencia de que estadios que fueron tradicionalmente considerados como solo II o solo III, ahora sean tomados en cuenta en subdivisiones como el estadio IIb (T4N0) y el IIIa

(T4N1), el uno tributario de quimioterapia neoadyuvante y el otro no. Pronto se descubriría que existía más mortalidad en los pacientes con estadiaje IIb y que probablemente se tratataba de que estos pacientes no recibieron quimioterapia y los IIa si y muchas de las veces del mal estadiaje y cirugías que no se realizaron *en bloc* por este motivo^{51, 52}.

He tomado en cuenta para esta investigación la quinta edición por el tipo de datos encontrados.

Una meta de este estudio fue evaluar otros factores que pudieran ser incorporados en los sistemas de clasificación como factores pronósticos. Estudiamos algunas variables (localización del tumor, ganglios examinados, ganglios positivos, grupos etarios) y se las relaciono de forma separada con los estadijes y otros factores. Se encontró resultados parecidos a los estudios previos⁵³.

En este estudio no se encontró diferencias estadísticamente significativas en relación a la ubicación del tumor con dependencia del sitio tumoral, lo que en realidad no concuerda con el último estudio de supervivencia que se realizó con datos de la Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) de Estados Unidos⁵⁴, con la evaluación de 119 363 pacientes desde el 2000 al 2004, en los que se evidenció significancia estadística leve, que podría no ser una diferencia clínica real.

La supervivencia por estadijes para este grupo de estudio fue la siguiente: Estadio I 80%, estadio II 42%, Estadio III 21%, estadio IV 8,5%, siendo

menor que en el estudio realizado con los datos de la SEER⁵⁴, pero en porcentajes no muy lejanos, sobre todo para estadios I y IV.

Otro de los factores analizados es el número de ganglios positivos, que ya es parte del TNM, es esquema propuesto fue usar los cuatro estadios del N de la clasificación mencionada N0, N1, N2. Cuando se examinaron las curvas generadas usando este sistema propuesto, se encontró que en esta población fue significativo $p= 0,006$ el no haber tenido ganglios (N0), respecto de tenerlos N1 y N2, pero no hubo diferencias significativas entre N1 y N2, $p=0,330$.

El estadio III tiene implicaciones especialmente en el número de nódulos encontrados, y se ha propuesto múltiples formas de clasificarlo, empezando por el mismo TNM, pero hasta hoy no ha habido una decisión definitiva si estos sub estadios merecen diferente tratamiento.

La AJCC y la Unión internacional contra el cáncer, han recomendado la examinación de un mínimo de 12 ganglios para que se realice un correcto estadiaje^{55, 56, 57}, por esa razón he tomado en cuenta a este factor como posible pronosticador de supervivencia a 5 años, sin encontrar una relación estadística significativa entre haberlos examinado y no, $p=0,522$.

en el estadio IV del Ca de Colon y Recto hay una diferencia estadística de supervivencia a favor de los que recibieron radioterapia sobre los que no la recibieron con una $p = 0,04$, lo cual no está descrito en otros estudios, pero debería ser analizado con más casos, para este grupo fueron 49 pacientes.

A pesar de que el banco de datos de Solca Quito es uno de los más completos, complejos y amplios, existen limitaciones en cuanto a que este estudio refleje la realidad nacional es toda su extensión. A pesar de los controles que se pueden tener al procesar la información, parte de esta tiene codificación que no pudo ser usada, o hay registros faltantes, por lo que no se pudo usar todos los pacientes sino solo los que pudieron cumplir los criterios de inclusión y exclusión.

Una variable no estudiada fue el grado histológico del tumor por no poseer datos completos para todos los casos. Actualmente ya se está guardando esta información y será de gran aporte en estudios siguientes.

Posteriores investigaciones deberán usar además las subestratificaciones de los estadios para una mejor diferenciación de la supervivencia y estandarizarán las mediciones estadísticas en cuanto a la quimioterapia y radioterapia para tener un mejor análisis.

CONCLUSIONES

- Las mujeres y los menores de 65 años, representan un grupo mayor sin ser significativo estadísticamente.
- El colon descendente es el más propenso a desarrollar cáncer en este grupo de estudio
- La quimioterapia y radioterapia fue más usada en pacientes de estadio III.
- El 57 % de los pacientes acudieron en estadio III ó IV
- El 31% de los pacientes fue tributario de tratamiento paliativo, que junto a la anterior, denota que los pacientes llegan muy tarde a tratamiento.
- Los pacientes que tuvieron un tratamiento curativo recidivaron en 15 %
- Existen factores fiables para el pronóstico de la sobrevida a 5 años de los pacientes con cáncer de colon diagnosticado en Solca de Quito entre 2002 y 2005
- Los factores de riesgo descritos en esta investigación demuestran que los factores de riesgo más importantes son el estadiaje y el número de ganglios positivos.
- La radioterapia es un factor predisponente de supervivencia en estadio IV
- El número de ganglios examinados, localización tumoral, sexo y el grupo etario de los pacientes no son un factor pronóstico de supervivencia en el cáncer de colon y recto en este estudio.

RECOMENDACIONES

- Se podría aumentar a diez años el seguimiento de los pacientes del estudio para evidenciar la sobrevida y periodos libres de enfermedad a largo plazo.
- Cumplir con los criterios de vigilancia en cuanto a la prueba de sangre oculta y colonoscopías a fin de obtener diagnósticos más tempranos en base a la estadística encontrada del estadiaje y del número de ganglios positivos.
- Realizar estudios multicéntricos para determinar la conducta de este tipo tumoral en todo el país, así como en las diferentes etnias que lo componen.
- Mejorar el sistema de recolección y archivos del registro médico a nivel nacional, a fin de facilitar la investigación científica.
- Establecer dentro del sistema de salud una política que permita educar a la población en detección temprana.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- McDonald S, Lyall P, Israel L, Coates R, Frizelle F. Why barium enemas fail to identify colorectal cancers. *Aust N Z J Surg* 2001;71:627-8.
- 2.- Quinn M, Babb P, Brock A, Kirby L, Jones J. Cancer trends in England and Wales 1950-1999. Vol SMPS No 66, 2001. www.statistics.gov.
- 3.- Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos, lista corta de agrupamiento de causas de muerte 2010.
- 4.- Gatta G, Faivre J, Capocaccia R, Ponz de Leon M and the EUROCORE Working Group. Survival of colorectal cancer patients in Europe during the period 1978–89. *Eur J Cancer* 1998;34:2176–83.
- 5.- T.E. Le Voyer, E.R. Sigurdson, A.L. Hanlon, R.J. Mayer, J.S. Macdonald, P.J. Catalano, and D.G. Haller, Colon Cancer Survival Is Associated With Increasing Number of Lymph Nodes Analyzed: A Secondary Survey of Intergroup Trial INT-0089, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 21, No 15 (August 1), 2003: pp 2912-2919
- 6.- Jessica B. O'Connell, Melinda A. Maggard, Clifford Y. Ko Colon Cancer Survival Rates With the New American Joint Committee on Cancer Sixth Edition Staging, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 96, No. 19, October 6, 2004
7. - Guías de la American cancer society for early detection of cancer, de la AJCC, 2011
- 8.- National Cancer Institute. Colon cancer treatment. Available at: <http://www.cancer.gov/>.

- 9.- Geenfield, Principles and practice of Surgery , 2006, Capítulo 70, pp1103
- 10.- Willett WC, MacMahon B. Diet and cancer, an overview (second of two parts). N Engl J Med. 1984;310:697 - 703.
- 11.- Satia-Abouta J, Galanko JA, Martin CF, et al. Food groups and colon cancer risk in African-Americans and Caucasians. Int J Cancer 2004; 109:728 – 736.
- 12.- Chao A, Thun MJ, Connell CJ, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. JAMA 2005;293:172 - 182.
- 13.- Larsson SC, Rafter J, Holmberg L, et al. Red meat consumption and risk of cancers in the proximal colon, distal colon, and rectum: The Swedish Mammography Cohort. Int J Cancer 2005;113:829 – 834
- 14.- Hemminki K, Eng C, Clinical genetic Counselling for familial cancers requires reliable data on familial cancer risks and general action plans. J. Med Genet. 2004;41:801-807
- 15.-Baselga J., Rosen N, Determinants of RASistance to anti epidermal growth factor receptor agents. J. Clin. Oncol. 2008;26 1582-1584
- 16.-Lievre A., Bachet J-B., Boige B., et al, KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treatment with cetuximab. J Clin. Oncol. 2008;26: 374-379.
- 17.- Markowitz AJ, Winawer SJ, Management of colorectal polyps. CA Cancer J. Clin. 1997;47: 93-112.
- 18.-Balthazar EJ, Megibow AJ, Hulnick D, Naidich DP. Carcinoma of the colon: detection and preoperative staging by CT. AJR Am. J. Roentgenol. 1988;150:301-306.

- 19.- Cohen AM. Surgical considerations in patients with cancer of the colon and rectum. *Semin. Oncol.* 1991;18:381-387
- 20.- Berger AC, Slgurdson ER, Le Voyer T, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J. Clin Oncol* 2005;23:8706-8712
- 21.- Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, et al. Survival after laparoscopic surgery versus laparoscopic surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomized clinical trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:44-52.
- 22.-Bonjer HJ, Hop WC, Nelson H, et al. Laparoscopically assisted versus open colectomy for colon cancer: a meta-analysis. *Arch. Surg.* 2007;142:298-303
- 23.-Jackson TD, Kaplan GG, Arega G, Page JH, Rogers SO Jr. Laparoscopic versus open resection for colorectal cancer: a metanalysis of oncologic outcomes. *J. M. Coll Surg.* 2007;204:439-446
24. - Sun W, Haller DG. Adjuvant therapy of colon cancer *Semin Oncol* 2005;32:95-102
- 25.- Jernal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics 2009. *CA cancer J Clin.* 2009;59:225-229
- 25.- Benson III AB. New approaches to adjuvant therapy of colon cancer. *Oncologist* 2006;11:973-980
- 26.- de Gramont A, Boni C, Navarro M, et al. Oxiplatin/5-FU/LV in adjuvant colon cancer: updated efficacy results of de MOSAIC trial including survival with a median follow-up of 6 years. *J Clin Oncol.* 2007;25:18S (June 20 Suppl). Abstract 4007

- 27.- Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxiplatin, fluoracil and oxiplatin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol. 2009;27:3109-3116
- 28.- Schrag D, Rifas Shiman S, Saltz L, et al. Adjuvant chemotherapy use of Medicare beneficiaries of stage II colon cancer j Clin Oncol. 2002;20:3999-4005
- 29.- Benson AB, 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American society of clinical oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer J Clin Oncol. 2004;22:3408-3409
- 30.- Punt CJ, Tol J, Rodenbrg CJ, et al. Randomized phase III study of capcetabine, oxaliplatin and bevacizumab with or without cetuximab in advanced colorectal cancer, the CAIRO2 study of the duth colorectal cancer group. J Clin Oncol 2008;26 (May 20 suppl): Abstract LBA 4011.
31. - Parkin DM, Laara E, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. Int J Cancer 1988;41:184-197
32. - Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, et al. Is endoscopic polipectomy anadequate therapy for malignant colorectal polyps? Presentation of 114 patients and review of the literature. Dis Colon Rectum 2004; 47:1789 - 1797
33. – Compton CC and Greene FL. The staging for colorectal cancer: 2004 and beyond. Ca cancer J Clin 2004;54:295-308.

- 34.- Le voyer TE, Sigurdson ER, Hamlin AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of regional lymph node for pNO Cancer 2001;92:452
- 35.- Sarli L, Bader G, Lusco D, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. European Journal of cancer 2005;41:272-279.
- 36.- Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, and Bland KI. The prognosis of T3No colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. Ann Surg Oncol 2003; 10:65-71.
- 37.- Chaplin S, Scerottini G-P, Bosman FT, konstanda MT, Givel J-C. For patients with Dukes B (TNM stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. Cancer 1998;83:66-72.
- 38.- Maurel J, Launoy G Grosclaude P, et al . Lymph node harvest reporting in patients with carcinoma of the large bowel. A French population-based study. Cancer 198; 82:1482-6.
- 39.- Procard M, Panis Y, Malassalagne B, et al. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer. Dis Colon Rectum 1998;41:839-845.
40. - Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R and Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long term survival in stage IIB and IIIC colon cancer. J Clin Oncol 2006;24:3570-3575.

41. - Turner RR, Nora DT, Trochas D, and Bilchik AJ. Colorectal nodal staging. Frequency and nature of cytokeratin positive cells in sentinel and nonsentinel lymph nodes. Arch Pathol Lab Med 2003;127:673-679
- 42.- Ahsan H., Neugut AI, Garbowski GC, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. Ann. Inter. Med. 1998;128:900-905.
- 43.- Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Feasibility screening for lynch syndrome among patients with colorectal cancer, J Clin Oncol 2008; 26:5383-5788
- 44.- Hendriks YM, de Jong AE, Morreau H, et al, Diagnosis approach and management of Lynch syndrome(hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma): a guide for clinicians CA cancer J Clin 2006 56;213-225
- 45.-Wright DM, Arnold JL, Parry B, et al. Immunohistochemistry to detect hereditary nonpolyposis colorectal cancer in young patients: the 7-years Auckland experience. Dis Colon rectum. 2011; 54:552-558
- 46.- Recommendations from the EGAPP working group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. Genet Med 2009; 11:35-41
- 47 .- Willett W. The search for the causes of breast and colon cancer. Nature 1989;338:389
- 48.- Burkitt DP. Epidemiology of cancer of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 1993;36:1071-1082

- 49.- Bos JL, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Prevalence of ras gene mutations in human colorectal cancers. *Nature* 1987;327:293-297.
50. - Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW, et al. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1990;33:639-642.
- 51.- Mulcahy HE, Toner M, Patchett SE, Daly L, O'Donoghue DP. Identifying stage B colorectal cancer patients at high risk of tumor recurrence and death. *Dis Colon Rectum* 1997;40:326–31.
- 52.- Merkel S, Wein A, Gunther K, Papadopoulos T, Hohenberger W, Hermanek P. High-risk groups of patients with stage II colon carcinoma. *Cancer* 2001;92:1435–43.
- 53.- Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979–94.
- 54.- *Jessica B. O'Connell, Melinda A. Maggard, Clifford Y. Ko* Colon Cancer Survival Rates With the New American Joint Committee on Cancer Sixth Edition Staging *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 96, No. 19, October 6, 2004
- 55.- Greene FL. TNM staging for malignancies of the digestive tract: 2003 changes and beyond. *Semin Surg Oncol* 2003;21:23–9.
- 56.- Wong JH, Severino R, Honnebier MB, Tom P, Namiki TS. Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2896–900.

- 57.- Goldstein NS, Sanford W, Coffey M, Layfield LJ. Lymph node recovery from colorectal resection specimens removed for adenocarcinoma. Trends over time and a recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered. *Am J Clin Pathol* 1996;106:209–16.
- 58.- Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK, et al. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science* 1991;253:661-665.
- 59.- Groden J, Thliveris A, Samowitz W, et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991; 66:589-600.
- 60.- Korinek V, Barker N, Morin PJ, et al. Constitutive transcriptional activation by a beta-catenin-Tcf complex in APC^{-/-} colon carcinoma. *Science* 1997; 275:1784-1787.
- 61.- . Morin PJ, Sparks AB, Korinek V, et al. Activation of beta-catenin-Tcf signaling in colon cancer by mutations in beta-catenin or APC. *Science* 1997;275:1787-1790.
- 62.- Smith AJ, Stern HS, Penner M, et al. Somatic APC and K-ras codon 12 mutations in aberrant crypt foci from human colons. *Cancer Res.* 1994;54:5527-5530.
- 63.- Jen J, Kim H, Piantadosi S, et al. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 1994;331:213-221.
64. Carethers JM, Hawn MT, Greenson JK, et al. Prognostic significance of allelic loss at chromosome 18q21 for stage II colorectal cancer. *Gastroenterology* 1998;114:1188-1195.

- 65.- Carethers JM, Hawn MT, Greenson JK, et al. Prognostic significance of allelic loss at chromosome 18q21 for stage II colorectal cancer. *Gastroenterology* 1998;114:1188-1195.
66. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993;260:816-819.
- 67.- Gyde SN, Prior P, Thompson H, et al. Survival of patients with colorectal cancer complicating ulcerative colitis. *Gut* 1984;25:228-231
- 68.- Cannon-Albright LA, Skolnick MH, Bishop DT, et al. Common inheritance of susceptibility to colonic adenomatous polyps and associated colorectal cancers. *N Engl J Med.* 1988;319:533-537
- 69.- Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975;36:2251-2270.
- 70.- O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, et al. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1990;98:371-379.
- 71 Church JM. Clinical significance of small colorectal polyps. *Dis Colon Rectum* 2004;47:481-485.
72. Aldridge AJ, Simson JN. Histological assessment of colorectal adenomas by size. Are polyps less than 10 mm in size clinically important? *Eur J Surg.* 2001;167:777-781.
- 73.- Church JM. Clinical significance of small colorectal polyps. *Dis Colon Rectum* 2004;47:481-485.

74. Aldridge AJ, Simson JN. Histological assessment of colorectal adenomas by size. Are polyps less than 10 mm in size clinically important? *Eur J Surg.* 2001;167:777-781.
- 75.- Parsons R, Li GM, Longley MJ, et al. Hypermutability and mismatch repair deficiency in RER+ tumor cells. *Cell* 1993;75:1227-1236.
- 76.- Papadopoulos N, Nicolaides NC, Wei YF, et al. Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer. *Science* 1994;263:1625-1629.
- 77.- . Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, et al. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature* 1994;368:258-261
- 78.- Kolodner R. Biochemistry and genetics of eukaryotic mismatch repair. *Genes Dev.* 1996;10:1433-1442
- 79.- Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993;71:677-685.
- 80.- Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, et al. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991;34:424-425.
- 81.- Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453-1456.

82.- Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst. 2004; 96:261-268.

83.- Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. J Natl Cancer Inst. 1997;89:1758-1762.

84.- Hardcastle JD, Armitage NC, Chamberlain J, et al. Fecal occult blood screening for colorectal cancer in the general population. Results of a controlled trial. Cancer 1986;58:397-403.

85.- Vining D, Gelfand D, Bechtold R, et al. Technical feasibility of colon imaging with helical CT and virtual reality. AJR Am J Roentgenol. 1994;162(suppl):104.

86.- Fenlon HM, Nunes DP, Schroy PC III, et al. A comparison of virtual and conventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps. N Engl J Med. 1999;341:1496-1503

87.- Cotton PB, Durkalski VL, Pineau BC, et al. Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): a multicenter comparison with standard colonoscopy for detection of colorectal neoplasia. JAMA. 2004;291:1713-1719.

88.- Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. N Engl J Med. 2003;349:2191-2200

- 89.- Ahlquist DA, Skoletsky JE, Boynton KA, et al. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology* 2000;119:1219-1227.
90. Dong SM, Traverso G, Johnson C, et al. Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:858-865.
91. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med.* 2004;351:2704-2714.
92. Song K, Fendrick AM, Ladabaum U. Fecal DNA testing compared with conventional colorectal cancer screening methods: a decision analysis. *Gastroenterology* 2004;126:1270-1279.
- 93.- Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544-560.
94. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med.* 1993;328:1365-1371.
95. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348:1472-1477.
96. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996;348:1467-1471.

97. Kewenter J, Brevinge H, Engaras B, et al. Results of screening, rescreening, and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal occult blood testing. Results for 68,308 subjects. *Scand J Gastroenterol.* 1994;29:468-473
- 98.- 82. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr, et al. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med.* 1992;326:653-657.
99. Muller AD, Sonnenberg A. Protection by endoscopy against death from colorectal cancer. A case-control study among veterans. *Arch Intern Med.* 1995;155:1741-1748.
- 100.- Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med.* 2000;343:162-168.
- 101.- Lieberman DA, Weiss DG. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med.* 2001;345:555-560.
- 102.- Vining D, Gelfand D, Bechtold R, et al. Technical feasibility of colon imaging with helical CT and virtual reality. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;162(suppl):104.
- 103.- Seeff LC, Nadel MR, Klabunde CN, et al. Patterns and predictors of colorectal cancer test use in the adult U.S. population. *Cancer* 2004;100:2093-2103

104.- Baxter N, Virnig DJ, Rothenberger D, et al. Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: a population-based study. J Natl Cancer Inst. 2005;97:219-225.

105.- Laparoscopically assisted colectomy is as safe and effective as open colectomy in people with colon cancer. Abstracted from: Nelson H, Sargent D, Wieand HS, et al.; for the Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. N Engl J Med. 2004;350:2050-2059. Cancer Treat Rev. 2004;30:707-709.

106.- Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of indications for resection. Registry of Hepatic Metastases. Surgery 1988;103:278-288

107.- Wibe A, Moller B, Norstein J, et al. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer—implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit. Dis Colon Rectum 2002;45:857–866.

108.- Martling A, Holm T, Rutqvist LE, et al. Impact of a surgical training programme on rectal cancer outcomes in Stockholm. Br J Surg. 2004; 92:225–229.

109.- Steele GD Jr, Herndon JE, Bleday R, et al. Sphincter-sparing treatment for distal rectal adenocarcinoma. Ann Surg Oncol. 1999;6:433-441.

- 110.- Mellgren A, Sirivongs P, Rothenberger DA, et al. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2000;43: 1064-1071
- 111.- Markowitz AJ, Winawer SJ, Management of colorectal polyps. *CA. Cancer J. Clin* 1997;47:93-9112
- 112.- Kern KA PH, Roth JA. Surgical treatment of pulmonary metastases. In: SA Rosenberg, ed. *Surgical treatment of metastatic cancer*, vol 69. Philadelphia: JB Lippincott, 1987.
- 113.- Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med.* 3 1997;336:980-987.
- 114.-Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351: 1731-1740
- 115.- Lee ET, Wang JW. *Statistical Methods for survival data analysis.* 3rd. ed. Belmont, CA: Lifetime learning Publications; 2003.
- 116.- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481
- 117.- Pratt C, Shanks E, Hustu O, Rivera G, Smith J, Kumar AP. Adjuvant multiple drug chemotherapy for osteosarcoma of the extremity. *Cancer* 1977;39(1):51-57. [[Medline](#)]

INDICE

RESUMEN.-.....	- 1 -
SUMMARY.....	- 3 -
INTRODUCCION	- 4 -
PROBLEMA.....	- 6 -
JUSTIFICACION	- 7 -
REVISION DE LITERATURA.....	- 9 -
INTRODUCCION.....	- 9 -
EPIDEMIOLOGIA	- 10 -
ETIOLOGIA.....	- 11 -
FACTORES DIETETICOS.-	- 11 -
FACTORES MUTAGENICOS.-.....	- 14 -
GENETICA MOLECULAR.-.....	- 16 -
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	- 25 -
PÓLIPOS.....	- 26 -
RIESGO FAMILIAR.....	- 29 -
OTROS FACTORES DE RIESGO.-	- 36 -
DIAGNOSTICO.....	- 36 -
PRUEBAS DE TAMIZAJE Y DIAGNÓSTICO.-.....	- 37 -
VIGILANCIA Y SCREENING.....	- 46 -
REVISION DE ANATOMÍA PATOLOGICA	- 52 -
PRINCIPIOS DE LA REVISION PATOLOGICA DE LOS TEJIDOS SOSPECHOSOS DE MALIGNIDAD.....	- 53 -
ESTADIAJE.....	- 57 -
DEFINICIONES DE LAS SIGLAS DEL TNM.....	- 58 -
HISTORIA NATURAL	- 65 -
TRATAMIENTO	- 67 -
TRATAMIENTO DE LOS TUMORES PRIMARIOS DEL COLON	- 67 -
MANEJO DEL CÁNCER INVASOR NO METASTÁSICO.-.....	- 70 -
CRITERIOS PARA INTERVENCIÓN QUIRURGICA (NCCN 2012).....	- 71 -
RADIOTERAPIA ADYUVANTE.....	- 89 -

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE.....	- 90 -
TRATAMIENTO DEL CANCER COLORECTAL RECIDIVANTE.....	- 92 -
METÁSTASIS HEPÁTICAS.....	- 94 -
CRITERIOS DE RESECABILIDAD DE METASTASIS LOCOREGIONALES HEPÁTICAS (NCCN 2012).....	- 95 -
METÁSTASIS PULMONARES.....	- 96 -
CRITERIOS DE RESECABILIDAD DE METASTASIS LOCOREGIONALES PULMONARES (NCCN 2012).....	- 97 -
RECURRENCIA LOCAL / REGIONAL.....	- 98 -
ENFERMEDAD DISEMINADA.....	- 98 -
OTROS TUMORES COLORRECTALES.....	- 99 -
METODOS DE CALCULOS DE LA SUPERVIVENCIA.....	- 103 -
CONCEPTOS BASICOS.....	- 104 -
LIMITACIONES E IMPRECISIONES DE LOS DATOS Y TIEMPOS DE SEGUIMIENTO.....	- 108 -
EL MÉTODO DE KAPLAN-MEIER.....	- 112 -
METODO ACTUARIAL.....	- 117 -
HIPOTESIS.....	- 125 -
OBJETIVO GENERAL.....	- 125 -
MATERIALES Y METODOS.....	- 127 -
RESULTADOS.....	- 131 -
FRECUENCIAS.....	- 131 -
CALCULO DE SUPERVIVENCIA.....	- 149 -
DISCUSION.....	- 164 -
CONCLUSIONES.....	- 168 -
RECOMENDACIONES.....	- 169 -
BIBLIOGRAFÍA.....	- 170 -