



11209



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SECRETARIA DE SALUD**

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

***MANEJO DEL CANCER COLORRECTAL EN EL SERVICIO
CIRUGÍA GENERAL
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO***

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL**

PRESENTA: DR. EDUARDO MILLAN CHAVEZ

ASESOR: DR ROBERTO PEREZ GARCIA

MÉXICO DF. 2004.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

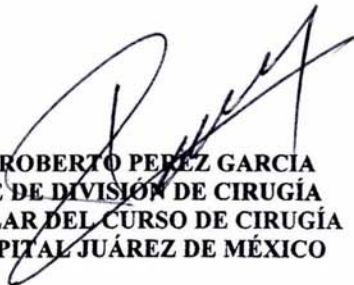


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**DR. ROBERTO PÉREZ GARCÍA
JEFE DE DIVISIÓN DE CIRUGÍA
TITULAR DEL CURSO DE CIRUGÍA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**



**DR JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA
JEFE DE ENSEÑANZA
HOSPITAL JUÁREZ DE MEXICO**

**HOSPITAL JUÁREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA**



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.



DEDICATORIAS

Hay varias personas que quiero mencionar:

A mi madre y Padre. Mi esposa y mis hijos. Por ustedes. Los amo mucho

Gracias Silvia y Mario por todo el apoyo incondicional. También fueron determinantes para poder realizar este proyecto.

A mi maestro el Dr. Roberto Pérez García. Me siento con confianza al enfrentarme a esta difícil carrera de ser Cirujano General por la enseñanza incondicional que siempre ha mostrado hacia sus residentes.

Nunca olvidaré mi segunda casa que me abrió las puertas para que pudiera formarme y que con orgullo siempre digo: vengo del Hospital Juárez de México

A mis compañeros de residencia que donde quiera que estén les vaya muy bien y sean todos triunfadores y buenos cirujanos.

ÍNDICE

Introducción.....	1
Epidemiología	1
Etiología	4
Factores dietéticos.....	4
Genética.....	5
Factores ambientales.....	10
Condiciones preneoplásicas.....	11
Relación de pólipos y cáncer.....	12
Poliposis neoplásica hereditaria.....	15
Anatomía microscópica	18
Patología	19
Diagnóstico	20
Marcadores tumorales	24
Estadificación.....	25
Otros predictores del cáncer de colon y recto.....	31
Conducta biológica del cáncer de recto.....	32
Pronóstico del cáncer de recto	33
Tratamiento del cáncer colorrectal	34
Tratamiento adyuvante	41
Tratamiento de la enfermedad metastásica.	46
Seguimiento.....	47
Prevención	
Profilaxis primaria.....	48
Profilaxis secundaria.....	49
Material y métodos	51
Estudio anatomopatológico	56
Tipo de cirugías	57
Morbilidad	58
Tratamiento oncológico	59
Conclusiones	70
Referencias	72

MANEJO DEL CANCER COLORRECTAL EN EL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es la principal causa de morbilidad y mortalidad con aproximadamente 300,000 nuevos casos y 200,000 muertes por año en los Estados Unidos y Europa ¹ El único mas frecuente que el cáncer colorrectal, es el cáncer de pulmón. Se relaciona con la segunda causa de muerte de todos los tipos de cáncer. Si se diagnostica en estadios tempranos, es curable por medio de tratamiento quirúrgico con mínima morbilidad y mortalidad. Ensayos clínicos controlados han demostrado que el abordaje multidisciplinario en el tratamiento del cáncer colorrectal localizado, ha mejorado la morbilidad y mortalidad de esta enfermedad. Otros tumores de colon y recto como los linfomas, sarcomas y tumores carcinoideos, son distintos del adenocarcinoma y no serán considerados dentro de este trabajo.

El cáncer de recto es similar al cáncer de colon por cuanto la mayoría de las neoplasias malignas del recto son adenocarcinomas, y las condiciones premalignas significativas (pólipos adenomatosos y vellosos, poliposis adenomatosa familiar y colitis ulcerosa) son las mismas.

EPIDEMIOLOGIA

La población actual es de 6.1 billones de personas, cada año nacen 133 millones de personas y mueren 52 millones de personas. 12% (6.3 millones) mueren de cáncer. El cáncer es la tercera causa mas común de muerte, después de las enfermedades

infectocontagiosas y las de origen cardiovascular. Anualmente se diagnostica cáncer en aproximadamente 8 millones de personas en el mundo, tan solo en el año 2000 se estimó un total de 944,917 casos de cáncer colorrectal en todo el mundo, 498.754 nuevos casos fueron diagnosticados en hombres y 445.963 en mujeres.

Siendo la tercera causa más común, tan solo después del cáncer de pulmón y el cáncer de estómago. El cuarto lugar lo ocupa el cáncer de mama, el quinto el cáncer de faringe y el sexto el cáncer cervicouterino.

Mundialmente cerca de 6.3 millones de personas mueren de cáncer anualmente, aproximadamente 525,000 mueren de cáncer colorrectal. Lo cual lo hace la tercera causa más común de muerte por cáncer después del de pulmón que ocupa el primer lugar y estómago el segundo. La tasa de incidencia es de 15 personas por cada 100,000 habitantes, la cual difiere significativamente entre los diferentes países. La mas alta se encuentra en los países industrializados del norte de América, noreste y este de Europa y nueva Zelanda. La tasa mas baja la ocupan Asia y África con una incidencia menor de 1%. La tasa de incidencia como en la mayoría de las enfermedades malignas es extremadamente baja en niños, pero se incrementa dramáticamente con la edad. En personas de 50 años de edad en USA, la tasa de incidencia es cercana al 50% y para personas de 75 años en adelante es de 400%. En Estados Unidos la población actual es de 283,000 millones, cada año 3.9 millones de personas nacen y 2.3 millones de personas mueren, la esperanza de vida es de 76.1 años (hombres 73, mujeres 79); 24% (539,000) mueren anualmente de cáncer, siendo la segunda causa mas común, después de las enfermedades cardiovasculares. Anualmente se diagnostica cáncer de colon y recto en 132,000 personas (96,000 de colon y 36,000 de recto). En estados unidos 539,000 personas mueren de cáncer al año de estas 56,500 son de cáncer colorrectal (47,700 de colon y 8,800 de recto).²

El cáncer colorrectal representa cerca del 11% de todos los cánceres diagnosticados en Estados Unidos, cada año. Y representa un 10% de todas las muertes por cáncer. El promedio de edad de su presentación es de 70 años para hombres y 73 para mujeres.³

Una característica importante del cáncer colorrectal es su variación en cuanto a área geográfica, con variaciones en cuanto a grupos de población. Estas diferencias no parecen ser resultado únicamente de factores genéticos, debido a que las poblaciones que migran de una región de baja a alta incidencia experimenta un incremento en la tasa de cáncer colorrectal. Por lo que sus variaciones en su incidencia sugieren factores ambientales y genéticos en su desarrollo. Los países industrializados tienen una incidencia mas alta, y numerosos estudios han relacionado los factores dietéticos en el desarrollo de cáncer colorrectal. En Estados Unidos la edad de presentación del cáncer colorrectal es desde la segunda a la novena década de la vida, la tasa generalmente es similar entre hombres y mujeres.

En Norte América no hay regiones con un incremento sustancial, que lo puedan relacionar con agente carcinogénico en especial, de cualquier manera en las poblaciones urbanas y gente de mas poder económico tienen una incidencia mayor de cáncer colorrectal, en adición no ha habido hallazgos consistentes en cuanto a la ocupación y el tabaquismo jueguen un papel importante en la etiología.

El cáncer colorrectal es la segunda neoplasia maligna más frecuente en México, tan solo después del cáncer de estómago. Al contrario de lo que sucede en los países industrializados, en nuestro medio va en aumento, y es la décima neoplasia global y segunda gastrointestinal en nuestro país y en el Hospital Juárez de México.⁴ Al haberse incrementado la esperanza de vida en los mexicanos, los pacientes fallecen principalmente de enfermedades cardiovasculares y tumores malignos. En 1997 de 436,321 defunciones,

65,603 fueron por enfermedades cardiovasculares y 49,916 por neoplasias malignas. La tasa de mortalidad nacional por 100,000 habitantes debido a tumores malignos es de 53.6 y la edad promedio de muerte es de 61.9 años.⁵ El cáncer de estómago continúa ocupando el primer lugar en cuanto a neoplasias gastrointestinales, en las instituciones de salud del país tales como el Hospital General de México y el Hospital Juárez de México SSA.

ETIOLOGÍA

FACTORES DIETETICOS

La evidencia de estudios epidemiológicos ha reportado que los factores dietéticos juegan un papel importante, como agente causal o protector del cáncer colorrectal, la ingesta de grasa ha sido la asociación más consistente, a la inversa la ingesta de fibra ha tenido un efecto protector. Los dos han tenido una asociación muy fuerte en la incidencia de cáncer colorrectal. Se ha reportado que el contenido alto de fibra en la dieta es el factor clave responsable de la baja incidencia de cáncer colorrectal en africanos nativos. La hipótesis implica que una dieta alta en fibra se asocia con un tiempo de tránsito intestinal más corto, y una evacuación más rápida, permitiendo de este modo un contacto más breve entre los carcinógenos de la dieta con la mucosa. Se ha encontrado también una mayor concentración de ácidos biliares fecales en pacientes con cáncer de colon, siendo esta rara en individuos normales. La grasa de la dieta aumenta los ácidos biliares en la materia fecal mientras que la fibra los disminuye.⁶ La asociación con el alcohol. Aun no esta clara.

GENETICA

La biología molecular del cáncer colorrectal abarca una amplia variedad de aspectos que van desde la carcinogénesis del tumor hasta la aplicación al tratamiento de esta neoplasia. Es conocida la teoría de las etapas múltiples en el desarrollo de esta neoplasia desde el pólipo hasta el cáncer invasivo, debido a la acumulación de alteraciones genéticas, metilaciones, deleciones, que se inician en la mutación del gen APC de la poliposis familiar. En este caso el gen responsable APC, es un gen supresor, mientras que en el otro caso de síndrome hereditario, el síndrome de Lynch ,el cáncer hereditario no ligado a la poliposis, esta relacionado con la mutación de un gen de una familia de genes reparadores, siendo los mas frecuentes el MSH2 y el MLH1. El conjunto de cánceres hereditarios representa menos del 15% de los cánceres de colon y recto, siendo el APC menor del 2%.⁷

Con el crecimiento de la investigación en biomarcadores, la influencia genética ha demostrado estar estrechamente ligada con el desarrollo del cáncer de colon y recto. En el brazo largo del cromosoma 5q se ha localizado el gen APC, responsable de la poliposis adenomatosa familiar, el cáncer sin poliposis familiar es otra forma de agregación familiar y se definen como aquellas en las cuales tres o más miembros tienen cáncer colorrectal con uno de ellos diagnosticado antes de los 50 años de edad a este trastorno se le conoce como síndrome de Lynch que se caracteriza por transmisión autosómica dominante por la aparición temprana del cáncer de colon ausencia de poliposis y por lo frecuente de cánceres sincrónicos y meta crónicos. Además del colon, el uréter, la vejiga, el riñón, intestino delgado, las vías biliares, el estómago, la mama, el ovario y el endometrio presentan gran riesgo de desarrollar cáncer. El síndrome de Lynch II es el cáncer hereditario sin poliposis con manifestaciones colónicas y extracolónicas.

PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA

Se ha estimado que aproximadamente el 15% de los cánceres de colon y recto ocurren en pacientes con una predisposición genética.

Cáncer de colon sin poliposis hereditario (síndromes de Lynch) El cáncer colorrectal hereditario sin poliposis es una enfermedad autosómica dominante. Esta entidad anteriormente denominada síndrome de Lynch.

Lynch y col. Describieron dos formas diferentes de cáncer de colon sin poliposis hereditario El ***síndrome de Lynch I*** es un cáncer hereditario que en general ocurre en el colon proximal es de localización específica en cada familia afectada y en general es el único tumor que exhiben estos pacientes. Puede desarrollarse un cáncer metacrónico en el 40% de los pacientes seguidos a 10 años. ***El síndrome de Lynch II*** o el “síndrome de cáncer familiar” exhibe cánceres colorrectales, gástricos, endometriales, ovario etc. Es autosómico dominante y puede tener un vínculo con la delección de un gen de reparación de errores de apareamiento. Histológicamente estos tumores se caracterizan por la presencia de abundante moco y un bajo grado de diferenciación celular.¹⁰ Los miembros de las familias con estos síndromes deben someterse a un screening a una edad temprana para detectar la presencia de pólipos o un cáncer colorrectal mediante colonoscopias periódicas. Si se hallan pólipos se recomienda la realización de una colectomía subtotal, en especial en los pacientes con síndrome de Lynch I. El diagnóstico de esta forma de cáncer hereditario se establece a partir de la historia familiar, y su definición se basa en los criterios establecidos en la reunión de Amsterdam. Recientemente se han ampliado estos criterios (Amsterdam II), dado que la anterior definición era muy restrictiva y no incluía la presencia de neoplasias extracolónicas por lo que muchos pacientes con esta enfermedad no eran identificados.^{11 12}

Los genes y sus cromosomas, implicados en el desarrollo del cáncer de colon familiar son el APC, en el cromosoma 5q, el myc en el cromosoma 8; el K-ras en el cromosoma 12, las mutaciones de este gen estimulador del crecimiento son de relevante importancia en el desarrollo del cáncer invasivo e imprime distintos grados de agresividad del tumor. En 1998 se publicaron los resultados de un gran metaanálisis referentes al valor pronóstico de las mutaciones del gen K-ras, el estudio RASCAL que incluye 2771 pacientes de 22 trabajos y 13 países diferentes los resultados de este metaanálisis demuestran un riesgo de recurrencia y muerte significativamente más alto en los pacientes que tienen mutaciones del K-ras.⁸ El p-53 y neu/HER2 en el cromosoma 17 y el DCC en el cromosoma 18q. El K-ras, el neu/HER2 y el myc se conocen como oncogenes, mientras que el APC, DCC y el p-53 son genes supresores de tumores.

Finalmente los diferentes genes implicados en la reparación del ADN, así como otros relacionados con el metabolismo o las dianas de los diferentes fármacos citotóxicos activos en el carcinoma colorrectal, son actualmente de interés ante las posibilidades que abren para poder seleccionar el tratamiento para cada paciente. La determinación en el tumor de los títulos de expresión de estos genes permite tener una aproximación a la sensibilidad o resistencia que va a presentar el tumor a determinado tratamiento.⁷

Se ha propuesto un componente hereditario y un componente ambiental. Algunos tienen una tendencia familiar muy fuerte y otros parecen estar relacionados con enfermedades premalignas específicas.⁹

Criterios para el diagnóstico del Cáncer colorrectal hereditario No Poliposico(CCHNP)

*Criterios de Amsterdam.*¹²

1. Tres o más familiares afectados de cáncer colorrectal, uno de ellos de primer grado.
2. Afectación de dos generaciones sucesivas.
3. Como mínimo en un caso, el diagnóstico de cáncer colorrectal se efectuó antes de los 50 años de edad.
4. Exclusión del diagnóstico de poliposis colónica familiar

*Criterios de Amsterdam II*¹²

1. Tres o mas familiares afectados de una neoplasia del entorno del CCHNP (cáncer colorrectal, endometrio, intestino delgado, uréter, o pelvis renal), uno de ellos en primer grado de los otros dos.
2. Afectación de dos generaciones sucesivas
3. Como mínimo en un caso, el diagnóstico de la neoplasia se efectuó antes de los 50 años de edad
4. Exclusión del diagnóstico de poliposis colónica familiar

Las recomendaciones actuales en los pacientes pertenecientes a familias con CCHNP, contemplan la realización de análisis mutacional de los genes hMSH2 y hMLH1. En los individuos portadores de mutaciones o en aquellos casos en los que no es posible determinar su presencia, la realización de una colonoscopia cada uno o dos años a partir de los 25-30 años (ó 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afectado más joven) constituye la estrategia mas adecuada.¹³

Poliposis adenomatosa familiar (PAF) Es un síndrome autosómico dominante que se diagnostica cuando un paciente tiene mas de 100 pólipos adenomatosos en el colon o

cuando un miembro de la familia con PAF tiene algún adenoma colónico. El defecto genético se encuentra en el cromosoma 5 cerca del locus q21. El gen se ha denominado APC del inglés adenomatous polyposis coli. Ocurre en 1:8000 a 1:29000 individuos. La expresión común es la presencia de múltiples pólipos en el colon y las manifestaciones extraintestinales asociadas que incluyen quistes epidermoides, tumores desmoides en abdomen, osteomas y tumores cerebrales. El gen se expresa en el 100% de los individuos con el defecto. Y todos van a desarrollar cáncer de colon si no se tratan. La estrategia recomendada para el cribado de este grupo de riesgo se fundamenta en medidas de consejo genético, que incluyen la realización del análisis mutacional del gen APC y el asesoramiento de los familiares en relación con el riesgo que comporta la enfermedad. Para la prevención de este padecimiento se realiza endoscopia en las familias de alto riesgo o con genotipo positivo a partir de la segunda década de vida. El tiempo preciso para la colectomía o proctocolectomía profiláctica no está bien estandarizado, debido a que los pacientes y sus familias difieren en la severidad de expresión de la enfermedad.¹⁴

Sin embargo una vez hecho el diagnóstico está indicado llevar a cabo la colectomía profiláctica. Además debe llevarse a cabo un estudio de extensión que incluya fibrogastroscofia, ortopantomografía, y estudio del fondo de ojo a fin de descartar lesiones extracolónicas.

Defectos somáticos adquiridos La mayoría de los pacientes con un cáncer colorrectal no tienen ningún componente hereditario y la mutación genética iniciadora que causa el desarrollo neoplásico ocurre en una sola célula o en un grupo de células mucosas. Estos no

son hereditarios pero pueden tener una predisposición familiar a su desarrollo. Lynch ha demostrado que el riesgo de desarrollo de un cáncer colorrectal está aumentado de 3 a 9 veces si uno ó más familiares de primer grado han tenido cáncer colorrectal.

Las evidencias disponibles sugieren que los adenomas de colon se desarrollan después de una mutación genética. Se ha propuesto que una vez que el adenoma se ha desarrollado se necesita una segunda mutación para cambiar el adenoma en un cáncer. En primer lugar una activación mutacional es iniciada por oncogenes, esta es acompañada de una inactivación mutacional de múltiples genes supresores, estas mutaciones permiten el crecimiento descontrolado en grados variables. Los cambios celulares de mucosas normal a adenoma y luego a cáncer podrían relacionarse con una progresión de mutaciones durante el transcurso del tiempo.

FACTORES AMBIENTALES.

Se ha propuesto la dieta como un significativo factor etiológico en el desarrollo del cáncer colorrectal. Las grasas son tóxicas para la mucosa colónica. Las dietas ricas en ácido oleico (aceite de oliva, de coco, de pescado no causan ninguna alteración) ni provocan cáncer en los animales. Los ácidos grasos monoinsaturados (ácidos grasos omega-3 y omega-6) parecen ser menos carcinógenos que las grasa poliinsaturadas. Los estudios epidemiológicos de poblaciones que consumen menos del 5% de su dieta en forma de grasas muestran una menor incidencia de cáncer colorrectal, mientras que aquellas que siguen dietas con el 20% de sus grasas como aceite de maíz o aceite de cártamo tienen una mayor incidencia de cáncer. ¹⁵

Exposición a carcinógenos: No se ha establecido una relación clara entre carcinógenos específicos y el cáncer colorrectal, pero los agentes potenciales que se están investigando son: los ácidos biliares, como el quenodesoxicólico, los aditivos de los alimentos, el alcohol y las radiaciones ionizantes. Cada uno de estos elementos puede funcionar como promotor de cambios mutacionales en la mucosa colónica pero no se ha demostrado claramente que alguno tenga un efecto carcinógeno.

CONDICIONES PREMALIGNAS.

Colitis ulcerosa. La incidencia global de neoplasias en los pacientes con pancolitis es del 1% por año después de 10 años, de modo que el riesgo acumulativo de cáncer es del 10% después de 20 años de duración de la enfermedad. El método más eficaz para prevenir el cáncer de colon en pacientes con colitis ulcerosa consiste en resecaer el colon una vez que se ha identificado displasia en biopsias endoscópicas.

Enfermedad de Crohn. La incidencia global de cáncer que ocurre en los pacientes que han padecido la enfermedad de Crohn durante mas de 20 años es de aproximadamente del 7%. Los pacientes con estrecheces colónicas tienen una incidencia levemente mayor de adenocarcinoma en el sitio de estrechamiento fibrótico. Los informes de adenocarcinomas originados en el sitio de la estenoplastia en el intestino delgado han hecho que resulte evidente que existe un riesgo del desarrollo de un adenocarcinoma en estas lesiones, por tal motivo debe realizarse una biopsia de la pared en el momento de la estenoplastia o estricturoplastia. También ha habido el informe de desarrollo de cáncer de células escamosas y adenocarcinomas en fistulas crónicas en especial del ano y perineo.⁹

Colecistectomia

Después de la colecistectomia la concentración de ácidos biliares secundarios aumenta en la bilis, los cuales están relacionados con la patogénesis de cáncer de colon y recto. Numerosos estudios han investigado esta relación sin embargo los resultados son controversiales y los datos tienen serias limitaciones en su diseño. ¹⁶

Ureterosigmoidostomia

Se encuentra bien reconocida esta complicación tardía de la derivación urinaria, se ha estimado ser de 100 a 550 veces mas frecuente que en la población general. Se desarrollan muchos años después de la anastomosis ureterosigmoidea y tienden a presentarse en el sitio de la implantación ureteral. ¹⁷

RELACION DE LOS POLIPOS CON EL CANCER

Los tumores benignos de colon más comunes son los pólipos. Algunos no tienen potencial maligno, mientras que otros son premalignos. El primer grupo consiste en pólipos no neoplásicos como los hamartomas y los pólipos inflamatorios e hiperplásicos. El segundo en pólipos neoplásicos como los adenomas tubulares, tubulovelloso y vellosos y la poliposis adenomatosa hereditaria.

Hamartomas.

Los hamartomas se caracterizan por el sobrecrecimiento de los componentes normales del colon como epitelio y tejido conectivo. Los hamartomas no tienen potencial maligno y carecen de atipia o invasión. Los pólipos juveniles, los síndromes de Cronkhite-Canada, síndrome de Peutz-Jeghers son todos hamartomas.

Pólipos inflamatorios

Este tipo de pólipo puede ser único o múltiple. Cuando son múltiples, por lo general está presente la enfermedad inflamatoria intestinal. Microscópicamente se caracterizan por presentar infiltración linfocítica submucosa y cambios regenerativos. Los pólipos deben extraerse para su examen patológico.

POLIPOS COLONICOS NEOPLASICOS

Pólipos adenomatosos

Los adenomas colónicos son pólipos neoplásicos. Aproximadamente un tercio a dos tercios de los estadounidenses de más de 65 años tienen pólipos adenomatosos. Los adenomas de colon pueden clasificarse en tres tipos de acuerdo a su apariencia histopatológica:

1. Adenomas tubulares. (75% de los adenomas)
2. Tubulovellosos.
3. Vellosos (10% de los adenomas)

El tipo más común es el adenoma tubular (75%), casi todos estos pólipos son pequeños siendo aproximadamente 75% < 1 cm y solo 4% > 2 cm.

Pueden ser pediculados o sésiles. Microscópicamente los adenomas tubulares se caracterizan por ramificaciones y englobamiento del epitelio glandular. Los pólipos vellosos por lo general son más grandes, con solo el 14% de los tumores < 1 cm y 60% > 2 cm. Son más frecuentemente aterciopelados y sésiles. Microscópicamente se caracterizan por presentar proyecciones digitiformes que contienen un centro de lámina propia cubierto por células epiteliales, en estos se observa con frecuencia atipia. Los adenomas tubulovellosos tienen características intermedias entre los adenomas tubulares y vellosos.

El gran tamaño, el tipo veloso y la presencia de atipia están asociados con un riesgo aumentado de malignidad.

La fisiopatología del adenoma esta caracterizada por una excesiva proliferación unida a una maduración retardada. Normalmente las células epiteliales superficiales de la mucosa colónica son reemplazadas cada 4 a 8 días, con un balance entre la pérdida celular y la división y migración celular desde los dos tercios basales de las criptas colónicas. En los adenomas la proliferación ocurre también en la región superior de las criptas con acumulación celular en la superficie luminal.¹⁸

Manejo de los pólipos adenomatosos.

Muchos pacientes con pólipos adenomatosos, son asintomáticos, sin embargo pueden presentar hematoquezia, obstrucción, dolor, secreción de mucus o diarrea, la mayoría son hallazgos incidentales. Debe realizarse polipectomía completa para la evaluación patológica mediante endoscopia a menos que este sea muy grande o sésil. Se requiere una colonoscopia completa por la posibilidad de un cáncer de colon sincrónico o adenomas de localización proximal. Las complicaciones de la colonoscopia son el sangrado y la perforación. En general la polipectomía total es tanto diagnóstica como terapéutica. Sin embargo un carcinoma invasivo puede estar presente en un pólipo colorrectal, que es aquel que presenta invasión a través de la muscular de la mucosa, la diseminación mas allá de la mucosa es baja comprendida entre un 2 a 9% de los pólipos. La incidencia de metástasis a los ganglios linfáticos en esta condición es entre el 8 y 16%. El carcinoma invasivo en los pólipos sésiles requiere invariablemente la resección colónica.

Luego de completar la colonoscopia y polipectomía terapéutica el seguimiento varia de la evaluación patológica, si el adenoma contiene un carcinoma invasivo, la colonoscopia tiene

que repetirse a los tres meses, al año y posteriormente cada 3 años. Si el adenoma tiene un carcinoma in situ o si es completamente benigno, la endoscopia se repite un año mas tarde, para asegurar la ausencia de pólipos y posteriormente cada 3 años.

La razón detrás de semejante programa de vigilancia es la sospechada secuencia *adenoma-carcinoma*.

POLIPOSIS NEOPLÁSICA HEREDITARIA

Poliposis adenomatosa familiar

La poliposis adenomatosa familiar es un desorden de crecimiento de alta penetrancia, causado por mutaciones en los genes supresores de tumor APC. La principal manifestación de estas mutaciones es la poliposis colorrectal la cual si no es tratada, propicia el desarrollo de cáncer colorrectal en personas jóvenes.

La característica principal es la presencia en forma difusa, de pólipos adenomatosos en todo el tracto gastrointestinal. La localización genética demostró que el defecto reside en el brazo largo del cromosoma 5, ocurre comúnmente en la segunda década de la vida. En caso de no ser tratada, la transformación maligna se acerca al 100%. La naturaleza de esta enfermedad demanda una profilaxis temprana y agresiva mediante la resección del intestino afectado antes de la malignización. La vigilancia óptima a los miembros de la familia incluye una colonoscopia anual iniciando desde los 10 años de vida.¹⁸

Síndrome de Gardner

El síndrome es una variante de la poliposis adenomatosa familiar, que consiste en poliposis difusa del intestino bajo, osteomas, quistes epidermoides, hipertrofia del epitelio pigmentario de la retina, pólipos en intestino delgado, páncreas, estómago, tiroides,

suprarrenal, paratiroides así como fibrosis retroperitoneal. El tratamiento es igual al de la poliposis familiar.

Síndrome de Turcot

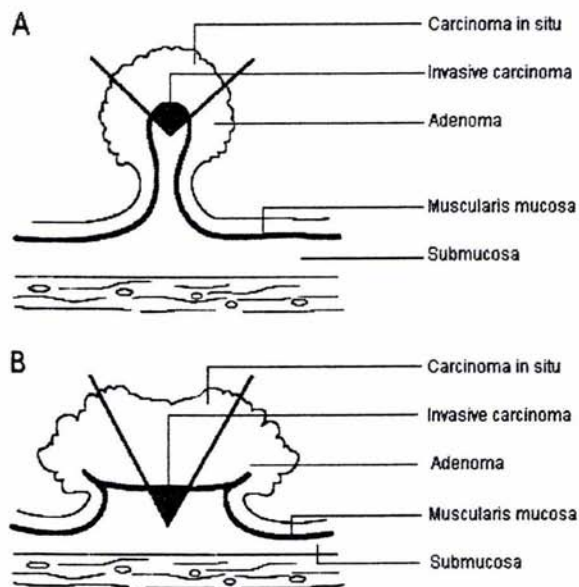
El síndrome de Turcot se caracteriza por la asociación de poliposis familiar y tumores del sistema nervioso central. Los tumores cerebrales más comunes son el meduloblastoma y el glioblastoma. Se transmite a través de un gen autosómico recesivo.

La mayoría de los adenocarcinomas del intestino grueso se originan del epitelio adenomatoso hallado en los pólipos tanto pedunculados como sésiles. Una gran cantidad de estudios confirman la transición de cambios histológicos a partir de un epitelio benigno a un carcinoma intraepitelial luego a un carcinoma intramucoso y finalmente a un cáncer invasivo. Estudios clínicos a largo plazo han demostrado que puede reducirse la incidencia de cáncer colorrectal en la población que es sometida a colonoscopia con remoción de todos los pólipos. El cáncer intramucoso no es capaz de dar metástasis, solo cuando se pone en contacto con la muscularis, en este estadio la condición maligna tiene acceso a los vasos linfáticos.

Clinicamente hay dos tipos de pólipos: pedunculados y sésiles. El pólipo sésil se adhiere a ras con la mucosa, y el pedunculado se adhiere por medio de un tallo o pedículo de longitud variable. La incidencia de metástasis en pólipos que contienen un cáncer invasor es del 9%. Y es mayor en el caso de los sésiles cuya incidencia de metástasis es del 15% y la incidencia de tumor residual después de la resección es del 6%. La tasa de recurrencia local

del 21% sino se realiza otro tratamiento. La incidencia de diseminación del cáncer es mayor si el cáncer es poco diferenciado o si ha invadido los vasos linfáticos o las vénulas en la cabeza del pólipo en cuyo caso debe de realizarse una resección.

El tipo tubular tiene una incidencia del 75%, con posibilidades de invasión del 5%, el tipo vellosos tiene una incidencia del 10% con posibilidades de invasión del 40%, el mixto, tubulovellosos tiene una incidencia del 15% con invasión maligna del 22%.¹⁹



Distinción anatómica entre carcinoma in situ e invasivo, en un pólipo adenomatoso pediculado(A) o sésil (B). En el carcinoma in situ no hay invasión hacia la muscularis.¹⁹

ANATOMIA MICROSCÓPICA

La pared del intestino grueso está compuesta por seis capas: mucosa; muscular de la mucosa; submucosa; muscular propia; grasa subserosa y serosa. La mucosa es la parte mas interna del intestino grueso y del recto, es lisa, pálida y contiene criptas (glándulas). No tiene vellosidades como el intestino delgado. Está revestido por una capa de células epiteliales columnares que descansan sobre una membrana basal delicada que contiene mucina. La muscular mucosa representa una capa longitudinal externa continua y delgada con una configuración circular interna. Su capa más externa se va engrosando hasta formar tres bandas longitudinales de aprox. 10 a 15 mm de ancho que se denominan teniae coli. A nivel de la pared rectal el músculo circular se engrosa para formar las válvulas de Houston. Entre la capa muscular circular y la muscular de la mucosa se encuentra la submucosa, que es considerada la capa microscópica mas fuerte, que anatómicamente los cirujanos buscan para proceder con la sutura colónica y rectal, esta capa contiene una vasta red de vasos sanguíneos, y el plexo nervioso autonómico de Meissner.

La muscular propia esta compuesta por una capa circular interna y una capa longitudinal externa de músculo liso, tiene importancia clínica ya que los conductos linfáticos la atraviesan, entre las dos capas de músculo y la grasa subserosa, importante en la diseminación anular submucosa del cáncer colónico y rectal.

La capa más externa del colon es la serosa, la cual se extiende hasta el tercio superior del recto, representa el peritoneo visceral.

Todas las capas microscópicas del colon son importantes para definir clínica y patológicamente el estadio del tumor, lo que ayudará aun correcto abordaje terapéutico.⁹

PATOLOGÍA

Hay diferentes aspectos macroscópicos del cáncer colorrectal entre los cuales se encuentra el fungante, ulcerativo, estenosante.

Entre los aspectos microscópicos están: los adenocarcinomas mucinosos, coloide, en anillo de sello, escirrosos y simples.

La mayoría de los tumores tienen arquitectura acinar imperfecta. Los adenocarcinomas mucinosos producen abundante moco extracelular, microscópicamente se observa más del 60% del área de superficie en las secciones microscópicas ocupadas por moco.

Los adenocarcinomas en anillo de sello es un tumor productor de mucina, la cual permanece intracelular, ocasionando que el núcleo se encuentre comprimido en un lado de la célula dando el aspecto en anillo de sello. La supervivencia de este tumor es extremadamente baja.

El carcinoma escirroso la morfología muestra una formación glandular muy pequeña, esto es una desmoplasia marcada que rodea las estructuras glandulares. La mayor parte de estos tumores se encuentra en el recto y en el sigmoide.

El carcinoma simple incluye a los tumores con el menor grado de diferenciación, existen agregados de células epiteliales pleomórficas, que difieren marcadamente de tamaño y forman cordones sólidos. El tumor puede ser tan anaplásico que puede ser difícil diferenciarlo de un sarcoma.⁹

DIAGNOSTICO, CLASIFICACION Y VIGILANCIA

Síntomas:

El pronóstico del cáncer colorrectal es mejor si el tumor es pequeño, el problema es que no dan sintomatología hasta que son suficientemente grandes, y algunas ocasiones hasta que han metastatizado. Además de que siempre existe un retraso entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico.

Los síntomas están determinados por la localización y el tamaño de la lesión. Las lesiones del lado derecho tienden a ser voluminosas y ulceradas. El de colon transverso se manifiesta frecuentemente mediante signos de obstrucción o con dolor en el sitio donde se halla el tumor. El colon izquierdo (colon descendente y sigmoides), con frecuencia alberga lesiones anulares y escirras. Los síntomas más comunes son la alteración del hábito intestinal y la reducción del calibre de las heces como resultados del estrechamiento de la luz del colon y la presencia de heces sólidas en el colon izquierdo. Otras complicaciones tales como la caquexia, la pérdida excesiva de peso, ictericia o ascitis son sugerentes de enfermedad metastásica.

La obstrucción y la perforación siguen siendo una complicación relacionada con una alta mortalidad, representan un 85% de las urgencias por patología complicada del intestino grueso.²⁰ El riesgo de oclusión puede variar dependiendo de la localización del tumor. Alrededor de un 50% de los tumores del ángulo esplénico y 25% de los del colon izquierdo se suelen ocluir. Solo un 6% de los tumores de la unión rectosigmoidea y de recto son causa de oclusión, mientras que las de colon derecho suelen variar entre un 8 y 30%.²¹

Las neoplasias oclusivas del colon suelen tener un peor pronóstico respecto a los tumores intervenidos en forma electiva. De 4583 pacientes incluidos en el Large Bowel Cancer Project, en el Reino Unido, 713, (16%), presentaron oclusión, tratándose de tumores en un

estadio mas avanzado con porcentaje mas alto de metástasis hepáticas. La incidencia de perforación puede variar entre un 2.6 y 8.3%, después de la oclusión la perforación representa la segunda complicación mas frecuente del cáncer colorrectal.²¹

La perforación colónica suele ocurrir en la zona del tumor como consecuencia de focos de necrosis. Y es bien sabida que la mortalidad postoperatoria es mayor en los casos de perforación por cáncer que por patología benigna. Sin embargo en un estudio de Sebastiano Biondo et al²⁰ realizado sobre 159 pacientes con perforación de colon, observamos como la mortalidad postoperatoria en el grupo de cáncer perforado resultó ser inferior a la del grupo de pacientes con diverticulitis perforada. (3.7 vs. 23.7%)

El diagnóstico de cáncer Colorrectal está basado en la evaluación de los pacientes sintomáticos a través de programas de prevención. Los síntomas de cáncer Colorrectal pueden ser inespecíficos, tales como dolor abdominal cólico intermitente, hemorragia, nauseas y vómito. El sangrado puede presentarse como melena, la cual está asociada mas comúnmente con cáncer de colon derecho, el sangrado rojo está asociado a cáncer de colon izquierdo. El sangrado oculto puede ser detectado por examen en heces. La obstrucción intestinal maligna da como resultado dolor abdominal nausea y vómito. En los tumores rectales puede causar cambios en los hábitos intestinales como constipación y disminución del calibre de las heces. Los tumores localmente avanzados pueden cursar con tenesmo rectal, urgencia para evacuar y dolor perineal.

Aunque actualmente no hay un método efectivo disponible para la prevención del cáncer colorrectal en la población de riesgo. Los controles periódicos pueden llevar a la extirpación de pólipos cancerosos. Las pautas propuestas por la American Cancer Society para el screening de los pacientes en EUA, son los siguientes: Test de sangre oculta en materia fecal a mayores de 50 años, sigmoidoscopia flexible a la misma población y

repetirla cada 3 a 5 años para detección de sangre oculta en heces (DSOH) la tasa de falsos positivos es del 0.5%.

La evaluación local incluye un cuidadoso tacto rectal para evaluar el tamaño, y conocer la distancia respecto al margen anal, tamaño y número de cuadrantes afectados, permite evaluar el estado de los esfínteres, la fijación y ulceración del cáncer así como cualquier sugerencia de extensión del cáncer a ganglios linfáticos pararectales u órganos adyacentes orientando sobre el tipo de cirugía. Es necesario que el cáncer rectal sea visualizado por el cirujano por medio de un sigmoidoscopio rígido y toma de biopsia adecuada y medir la distancia del borde distal del tumor hasta la línea pectínea esta distancia es la que finalmente determina si el cirujano puede conservar el mecanismo esfinteriano anal.

La ecografía endorrectal es la prueba diagnóstica de elección para determinar el grado de invasión del tumor a través de la pared rectal (estadio T), y las adenopatias (estadio N) y evalúa la invasión a órganos vecinos con una sensibilidad para predecir la profundidad tumoral del 80-90%²² Es una exploración inocua, fácil de realizar, poco invasivo, de bajo costo. La fiabilidad de esta prueba para determinar afectación ganglionar es del 50-75%, considerando que ni el tamaño de los ganglios ni su características ecográficas son factores predictivos de malignidad. Se considera que solo el 40% de los ganglios vistos por el patólogo ha sido observado ecográficamente y que el tamaño no distingue una lesión tumoral de una hiperplasia reactiva.²³ La adición de técnicas de eco-Doppler aumenta la seguridad hasta en un 80% en ganglios de 7 mm, así como el uso de ultrasonidos tridimensionales lo que permite aumentar la seguridad, incluso con biopsias guiadas.²⁴

Cuando se sospecha la presencia de un cáncer de colon el estudio diagnóstico de elección es la colonoscopia, examina al colon en su totalidad, permite la polipectomía. Los riesgos de esta son la examinación incompleta del colon derecho en el 5-10% de los casos, y la

necesidad de intervenir quirúrgicamente las complicaciones en el 0.1-0.3% de las exámenes.

El estudio por enema baritado puede revelar una lesión en corazón de manzana, una estenosis con irregularidad de la mucosa una lesión polipoide o un defecto de llenado de gran tamaño. Las desventajas de las imágenes radiográficas incluyen que no son terapéuticas, no proveen diagnóstico tisular y pueden no evidenciar lesiones mucosas planas.

La conducta biológica del cáncer no puede ser predicha por su localización o tamaño. Los cánceres poco diferenciados tienen un peor pronóstico que los bien diferenciados. Algunos patrones histológicos muy agresivos como los de células en anillo de sello y aquellos mucinosos conllevan a un pronóstico especialmente malo.

Para que un cáncer se clasifique como invasivo debe extenderse por lo menos a la muscularis mucosae ya que a este nivel tiene el primer acceso a los sistemas vascular y linfático y resultan posibles las metástasis a ganglios perirrectales hasta en un 10% de los casos. La profundidad de la invasión puede determinarse en forma exacta por medio del uso de ecografía trans-anal, donde puede identificarse cada capa de la pared rectal y describir su penetración. Si bien puede visualizar ganglios linfáticos no puede predecirse en forma exacta la presencia de cáncer dentro de estos.

La tomografía computarizada (TC) es extremadamente útil para la evaluación. Sigue siendo una prueba de gran valor para identificar enfermedad a distancia (metástasis hepáticas) y para estudiar la pelvis, pero tiene grandes problemas en la estadificación local ya que no define correctamente las capas de la pared rectal, siendo su principal indicación en tumores avanzados. Es la modalidad de imagen de elección en la valoración postoperatoria de los pacientes. Sin embargo no es concluyente en muchos de los casos en

diferenciar entre tejido cicatricial y tejido canceroso. Se recomiendan controles entre el segundo y cuarto mes tras la cirugía, con seguimiento cada 6-9 meses, durante los dos primeros años, seguido posteriormente de estudios anuales y recomendando biopsias guiadas si los estudios sugieren recurrencia.

La resecabilidad está determinada por la extensión de la enfermedad, una exploración tomográfica de abdomen y pelvis brindará información si existe compromiso del hígado y la extensión local del cáncer. Una radiografía de tórax es suficiente para evaluar metástasis pulmonares. El test que miden la función hepática tienen valor predictivo de posibles metástasis hepáticas.

Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales como la CEA, el CA 19-9, CA-50, han sido utilizados en el seguimiento de los pacientes con cáncer colorrectal. El CEA ha sido muy utilizado como parte de las evaluaciones prequirúrgicas se correlaciona bien con el estadio del tumor y con las recurrencias de la supervivencia ulterior. El CEA en individuos normales es de 0-2.5ng/ml. Es una glicoproteína de adhesión intercelular secretada por más del 95% de los cánceres colorrectales, así como en el 80% de otros tumores sólidos. En 1978 Goldenber et al ²⁵ documentaron el primer caso exitoso de radioinmunodetección in vivo en un paciente con cáncer de colon.

El arcitumomab (CEA-scan) es un fragmento de un anticuerpo murino monoclonal (IgG), de ratón lo que reduce en forma importante la probabilidad de respuesta antiratón en menos de 1%. El CEA-scan se fija a cualquier tejido que exprese CEA en la superficie celular, independientemente de los niveles séricos, ya que muchos pacientes con tumor conocido y CEA normal en sangre, tienen tumores que no vierten al torrente sanguíneo suficiente CEA

para ser detectado en pruebas analíticas convencionales, pero contienen suficiente CEA en la membrana celular para ser localizada con radioinmunodetección.²⁶ Se ha demostrado en estudios multicéntricos que el CEA-scan es más sensible y precoz para detectar cáncer colorrectal metastásico y recurrente a nivel abdomino-pélvico que la tomografía computarizada y los niveles sanguíneos de CEA. Sin embargo la TAC es superior al CEA-scan para detectar metástasis hepáticas, las cuales son el prototipo de lesiones con alta presión intersticial y baja vascularidad, en las cuales se han detectado bajas sensibilidades y especificidades con anticuerpos marcados.²⁶

Un descubrimiento reciente en herramientas diagnósticas, utiliza anticuerpos radiomarcados dirigidos contra el tumor para evidenciarlo o detectarlo. El desarrollo de la inmunocentellografía apunta a conseguir una imagen tumoral más sensible y más específica, una glicoproteína la TAG 72, ha sido hallada muy útil como antígeno blanco en el cáncer Colorrectal, mostrando una sensibilidad del 70% y una especificidad del 90%.

La cirugía radioinmunodirigida también utiliza los anticuerpos radiomarcados para localizar los tumores, una sonda detector gamma manual los detecta durante la cirugía. El requerimiento es demostrar la fijación de las células tumorales con In-CC49.

ESTADIFICACIÓN

La estadificación preoperatoria tiene como objetivo determinar la extensión anatómica del tumor para establecer el pronóstico, planificar el tratamiento y evaluar sus resultados. Implica una evaluación clínica, radiológica y anatomopatológica, cuya importancia radica en la planificación de la técnica quirúrgica, ya que el estadio tumoral es el factor predictivo más útil. Aunque no se ha demostrado que la estadificación del cáncer colorrectal y su extensión cambien el pronóstico, es de gran utilidad quirúrgica ya que puede evitar la

necesidad de cirugía innecesaria en pacientes ancianos, en mal estado general, o metástasis múltiples, o bien planificar un tratamiento quirúrgico tanto del tumor primario como de las metástasis.²⁷ Sin embargo en ausencia de una enfermedad metastásica obvia el estadio preciso del cáncer colorrectal puede ser determinado solo después de la resección quirúrgica y el análisis histopatológico. A diferencia de otros tumores el tamaño de la lesión tiene poca importancia sobre el pronóstico.

El estudio del colon debe de ser completo para eliminar el riesgo de tumores sincrónicos (5%) y la posibilidad de pólipos asociados al tumor (28%), la colonoscopia es la exploración de elección. La existencia de metástasis hepáticas se descarta mediante ecografía abdominal y las metástasis pulmonares mediante una radiografía de tórax. La utilidad de realizar una TC abdominal de forma habitual en el cáncer de colon aun no está clara, aunque en ocasiones puede aportar datos en relación a afectación de órganos vecinos o de la pared abdominal.

Los factores que están mas implicados con el pronóstico son:

- Profundidad de penetración del tumor en la pared intestinal
- Compromiso de los ganglios linfáticos regionales
- Presencia de metástasis a distancia

La clasificación de la estadificación mas comúnmente usada es la de **Dukes** descrita en 1932.

- A.- tumor que invade la pared intestinal pero sin atravesar la muscular propia
- B.- invasión transmural de la pared intestinal
- C.- invasión de la pared del intestino de cualquier grado con metástasis ganglionares
- D.- metástasis a distancia

La tasa de supervivencia a 5 años para Dukes A; B; C son del 80, 60, 30% respectivamente.

La clasificación de Dukes fue modificada por **Astler y Coller**.

- A Invasión a la mucosa hasta la muscular de la mucosa
- B1 Invasión a la submucosa y hasta la muscular propia
- B2 Invasión hasta la serosa o grasa perirrectal o colónica sin ganglios
- B3 Invasión a estructuras adyacentes pero sin ganglios
- C1 Invasión a la muscular propia con ganglios
- C2 Invasión hasta la serosa con ganglios
- C3 Invasión a estructuras adyacentes
- D Enfermedad metastásica

De acuerdo al grado histopatológico: Una medición hecha por los patólogos, para conocer el grado de especialización de las células en el tumor. **GX:** el grado no puede evaluarse, **G1:** bien diferenciados, **G2:** moderadamente diferenciados. **G3:** pobremente diferenciados. **G4:** indiferenciados

TASA DE SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS EN PACIENTES CON CANCER COLORRECTAL OPERABLE.

Tasa por estadio a 5 años de supervivencia

Investigador	Pacientes	A	B	B1	B2	B3	C	C1	C2	C3
Corman et.al 1973	244	98	79	---	----	-----	42	---	---	----
Eisenberg et.al 1982	1704	82	73				40			
Pihl et al, 1980	615	88	78				60			
Willet et al, 1984	533	90		75	70	64		63	45	38
Minsky et al, 1988	294	92		93	90	66		78	56	33
TOTAL	339									

Para evitar confusiones entre la clasificación de Dukes y la modificada, una nueva clasificación, el sistema TNM, define claramente la extensión anatómica precisa del tumor.

ESTADIFICACION DEL CANCER COLORRECTAL

SISTEMA TNM

Tumor primario

- Tx Sin evidencia de tumor primario
- T0 Ninguna evidencia del tumor primario en el espécimen resecado
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Invade la submucosa
- T2 Tumor que invade la muscularis propia
- T3 Invade a través de la muscularis propia dentro de la subserosa
Invade la serosa pero no la atraviesa
Invade la grasa pericólica dentro de las hojas del mesenterio
- T4 Invade a través de la serosa dentro de la cavidad peritoneal o invade directamente
Otros órganos
Tales como vagina, próstata, uréter, riñón

Ganglios linfáticos regionales

- NX No pueden evaluarse ganglios linfáticos regionales
- N0 No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales
- N1 1-3 nódulos positivos pericólicos o perirrectales
- N2 4 o más ganglios positivos pericólicos o perirrectales
- N3 metástasis en cualquier ganglio linfático a lo largo del curso tronco vascular

Metástasis a distancia

- MX No puede ser evaluada la presencia de metástasis a distancia
- M0 No hay metástasis a distancia
- M1 Metástasis a distancia.

SISTEMA DE ESTADIAJE DE DUKES RELACIONADA CON SISTEMA TNM

Dukes A	T1, N0, M0 (estadio I)
	T2, N0, M0 (estadio I)
Dukes B	T3, N0, M0 (Estadio II)
	T4, N0, M0 (Estadio II)
Dukes C	T (cualquiera), N1, M0; T (cualquiera), N2, M0 (Estadio III)
Dukes D	T (cualquiera), N (cualquiera), M1 (Estadio IV)

CLASIFICACION DE ASTLER Y COLLER (MAC), RELACIONADA CON SISTEMA

TNM

MAC A	T1, N0, M0 (stage I)
MAC B1	T2, N0, M0 (stage I)
MAC B2	T3, N0, M0 (stage II)
MAC B3	T4, N0, M0 (stage II)
MAC C1	T2, N1, M0; T2, N2, M0 (stage III)
MAC C2	T3, N1, M0; T3, N2, M0 (stage III)
	T4, N1, M0; T4, N2, M0 (stage III)
MAC C3	T4, N1, M0; T4, N2, M0 (stage III)

El estadio del sistema TNM es el siguiente:

Estadio 0:	Tis	N0	M0	Estadio III Cualquier T N1 M0
Estadio 1:	T1	N0	M0	Cualquier T N2-3 M0
	T2	N0	M0	Estadio IV Cualquier T, N ó M
Estadio II	T3	N0	M0	
	T4	N0	M0	

OTROS PREDICTORES DEL CANCER DE COLON

Grado de diferenciación tumoral: : en personas con cáncer de colon bien diferenciado se observa la tendencia hacia una mejor supervivencia con una tasa a 5 años del 71% para el cáncer de colon y 55% para recto.

Contenido de DNA de la célula tumoral: La determinación de la ploidía del DNA ha demostrado ser un mejor predictor para las tasas de supervivencia y de recurrencia.

Invasión de los vasos linfáticos / sanguíneos: la infiltración linfática afecta la supervivencia de una manera no significativa.

EDAD.-

Se cree que los individuos jóvenes con cáncer Colorrectal tienen un pobre pronóstico. Recalde y cols. reportaron una tasa de supervivencia a 5 años del 13% en individuos de 35 años ó menos. En la mayoría de losa pacientes se halla tumores estadio C ó D de Dukes. Otro mecanismo es la agresividad intrínseca del tumor, en muchos pacientes se encuentra tumores pobremente diferenciados del tipo mucinoso.

TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA

Hay estudios que sugieren que la tasa de recurrencia y de supervivencia se afecta en forma adversa por el número de unidades de sangre administrada

CONDUCTA BIOLÓGICA DEL CÁNCER DE RECTO

La conducta biológica del cáncer de recto no puede ser predicha por su tamaño o localización. Los cánceres escasamente diferenciados tienen un peor pronóstico en el largo plazo que aquellos bien diferenciados. Algunos patrones histológicos más agresivos como los cánceres con células “en anillo de sello”, y aquellos mucinosos conllevan a un pronóstico especialmente malo, actualmente hay intentos de predecir la agresividad del cáncer de recto por medio de marcadores tumorales a partir de biopsias de cáncer. Se sabe que la profundidad de la invasión de un cáncer rectal es una variable importante. Para que un cáncer sea clasificado como invasivo debe extenderse por lo menos a la muscularis mucosae, ya que este nivel tiene el primer acceso a los sistemas vascular y linfático y resultan posibles las metástasis. La profundidad de la invasión cancerosa puede determinarse en forma exacta por el uso de la ecografía transanal. La tomografía computarizada (TC) del recto ha sido extremadamente útil para la evaluación del propio cáncer.

La diseminación a distancia es importante ya que estos pacientes se consideran incurables. La evaluación de rutina consiste en una radiografía de tórax, la determinación del nivel de CEA y una tomografía con contraste, lo que permite la evaluación del tracto urinario. El cáncer rectal rara vez da metástasis en los huesos o en el cerebro.

La diseminación linfática de los cánceres rectales localizados por encima de 5 cm a partir del reborde anal sigue un curso cefálico paralelo a la irrigación mesentérica inferior. Hasta hace poco se creía que un margen de 5 cm de tejido normal distal a la lesión proporcionaba un margen necesario. Esta conclusión está basada en la sugerencia de Dukes quién, después del estudio de una gran cantidad de piezas, no detectó una diseminación hacia debajo de la mucosa o linfática a más de 4.5 cm del tumor. Estudios más recientes

han demostrado que el caso de un cáncer rectal bien diferenciado o moderadamente bien diferenciado un margen de 2 cm es adecuado. Es probable que los cánceres mal diferenciados requieran un margen distal de por lo menos 5 cm, la ventaja que estos representan un pequeño porcentaje de los cánceres tratados.

El cáncer de recto se disemina localmente a través de los vasos linfáticos y por medio de la invasión directa. La diseminación linfática del cáncer rectal ocurre principalmente en dirección superior a lo largo de los vasos rectales (hemorroidales) superiores. Con poca extensión por debajo del tumor. La resección del drenaje inferior linfático no impide las metástasis regionales, por lo tanto es posible conservar el esfínter anal en el tratamiento del cáncer rectal superior y medio. El cáncer rectal se disemina a través de los vasos linfáticos del sistema mesentérico o iliaco. Puede dar metástasis en el hígado a través del sistema venoso portal o a los pulmones, hueso, cerebro, bazo, glándulas suprarrenales, y ovarios.

Pronóstico del cáncer de recto

Se ha hallado que la tasa de recurrencia local después de una proctectomía es del 3 al 32%. La distancia del tumor con respecto a la línea pectínea, la penetración de la pared, el compromiso de ganglios linfáticos, la perforación rectal durante la cirugía y la diferenciación tumoral ha sido sugerida como factores que influyen sobre la recurrencia local. Recientemente se ha demostrado que la radioterapia preoperatoria reduce en forma significativa la tasa de recurrencia. También se ha demostrado que la radioterapia preoperatoria aumenta la resecabilidad de los tumores rectales de gran tamaño..

Se ha informado que la supervivencia a 5 años después de la cirugía sin radioterapia adyuvante llega hasta el 95% en caso de los tumores A de Dukes, 71% en los estadios B, y 45% en los cánceres estadio C. En una reciente actualización la supervivencia a 5 años

después de la radioterapia preoperatorio fue del 100% para las lesiones estadio A, de Dukes, 85% para lesiones B, y 73% para lesiones tipo C. Cada vez hay mas evidencias que avalan la radioterapia adyuvante para el cáncer rectal.

TRATAMIENTO DEL CANCER COLORRECTAL

El manejo quirúrgico del cáncer rectal es muy diferente al del cáncer de colon debido a la configuración y localización anatómica del recto. La amplia escisión del cáncer y las estructuras circundantes, posible en el caso del cáncer de colon, es imposible en el de recto debido a que se encuentra en los límites de la pelvis. La proximidad del mecanismo esfinteriano anal con el recto presenta otro desafío difícil para el manejo quirúrgico exitoso. El tratamiento quirúrgico del cáncer de recto también es único debido a la estrecha proximidad con los órganos del tracto urogenital y a su inervación, el tratamiento radical ha dado una alta tasa de impotencia en los hombres.

El tratamiento principal para el cáncer de colon es la resección anatómica.

Preparación prequirúrgica.- Las operaciones realizadas en un colon no preparado tienen una tasa de infección del 40%, un lavado mecánico y antibiótico oral reportan descenso de la herida hasta el 5%. Un abordaje combinado con un lavado mecánico, junto con un antibiótico por vía oral reportaron un descenso de la tasa de infección de la herida hasta de un 9%.

La preparación consiste en una dieta especial un lavado intestinal completo y antibióticos orales. Dos días antes de la cirugía, el paciente inicia una dieta líquida. Se instruye al paciente para que el día anterior a la cirugía, tome 4 lt, de Golytely para el lavado completo de colon, su fórmula consiste en 125 meq/lt de Na, 80 meq/Lt de SO₄; 35 meq/Lt de Cl; 20 meq/Lt de Hco₃; 10 meq/Lt de K; y 80 mM de polietilenglicol-3350, que no se

Absorbe ni secreta agua ni electrolitos.. la limpieza mecánica tarda aprox. 3 horas en completarse. Sin embargo el lavado solo no disminuye la incidencia de infección de la herida. La adición de un antibiótico oral de absorción pobre con cobertura aeróbica y anaeróbica, reduce significativamente la incidencia de infección. Con frecuencia una base de eritromicina 1 gr. Y neomicina 1 gr. Tres dosis un día previo al de la cirugía, para prevención de la tromboembolia pulmonar se utiliza un dispositivo de compresión pulsátil durante la cirugía y después de esta hasta que el paciente ambule.

Tratamiento quirúrgico.

Una incisión abdominal en la línea media permite la exploración completa. Cuando no hay evidencia de invasión colónica hacia órganos vecinos ni de metástasis el tratamiento principal es la resección del segmento incluyendo la ligadura de los principales pedículos vasculares. En el cáncer de colon conseguir bordes libres de tumor se logra fácilmente por que la extensión mucosa de la enfermedad raramente excede los 4 cm. En el caso de la resección anterior baja es aceptable un margen distal mínimo de 2 cm. Para los tumores bien diferenciados. Dada la situación de un cáncer colorrectal localmente invasivo, es necesaria la resección de órganos contiguos en aproximadamente el 10% de los casos. Los órganos mas frecuentemente involucrados son la vejiga, el ovario, el uréter y la pared abdominal. Los menos frecuentemente involucrados son el intestino delgado, bazo, páncreas, estómago y útero. Las lesiones B3 muestran una tasa de supervivencia a 5 años del 67%, mientras que las lesiones C3 poseen un pronóstico mucho peor con una tasa de supervivencia a 5 años del 22%.

En los pacientes con enfermedad local avanzada la radioquimioterapia tiene como resultado una disminución significativa de los nódulos linfáticos detectados dentro del

espécimen quirúrgico, induce una disminución significativa del estadio del tumor con pocos nódulos linfáticos positivos y muchos pacientes presentan estadio Duke's A ¹ La dosis total de radiación es de 4,500 rads (25 fracciones de 180 rads por fracción) administrada de acuerdo al protocolo del instituto nacional de cáncer. La radioterapia es administrada usando la caja recto-pelvis que incluye el sitio del tumor dentro de la pelvis, así como también el sitio de drenaje de los nódulos linfáticos llegando por arriba de la bifurcación de la arteria ilíaca común. La cirugía es realizada 4 a 6 semanas después con los beneficios en términos de aumentar la reseccabilidad y la de obtener márgenes libres. ¹

La incidencia de compromiso ovárico es del 2 al 10%, por ello debe considerarse la ooforectomía.

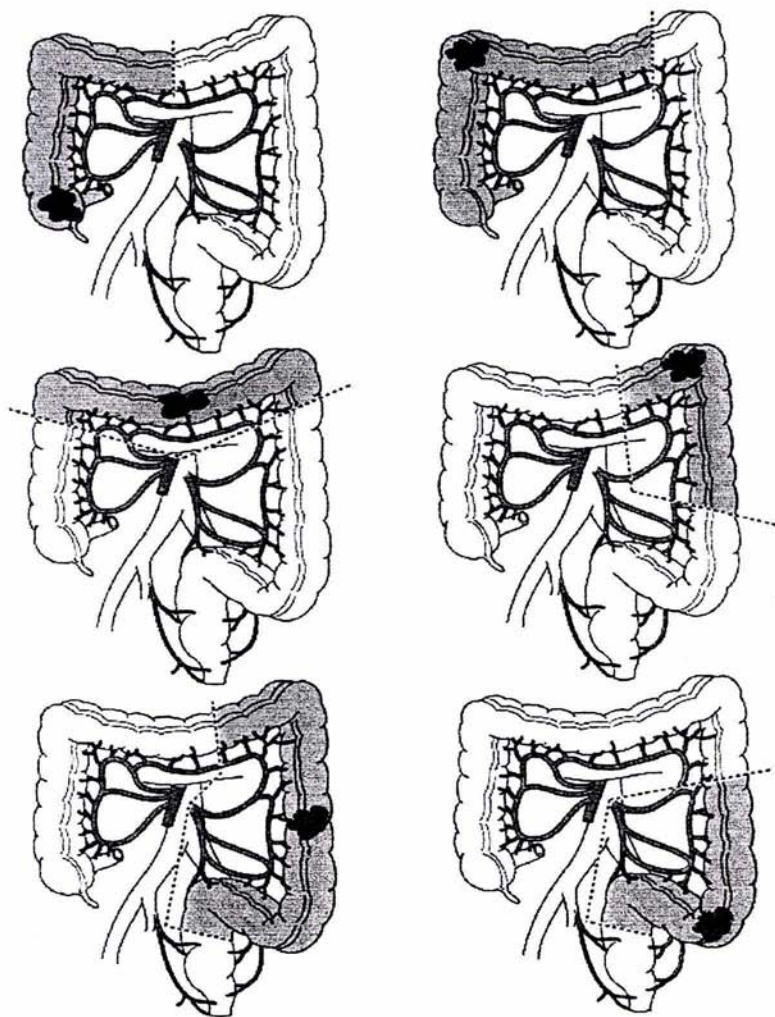
La obstrucción y la perforación siguen siendo complicaciones relacionadas con una alta tasa de mortalidad. La incidencia de los pacientes que se presentan con una obstrucción maligna del colon descritos en la bibliografía varía entre un 8 y 29% y representan un 85% de las urgencias por patología complicada del intestino grueso.²⁸ La morbimortalidad quirúrgica es muy alta y la tasa de supervivencia a 5 años son bajas. La cirugía menor como la colostomía se recomienda solo en pacientes de edad avanzada y con un alto score de APACHE II, en pacientes de condición estable se ha preferido la resección primaria. La perforación colónica puede ocurrir en el 3-8% de los pacientes, generalmente debida a obstrucción. La perforación libre pone en peligro la vida y su mortalidad está comprendida entre el 10 y 50%. La supervivencia es pobre con un tasa a 5 años entre el 0 y 15%.

Un descubrimiento reciente en el tratamiento del cáncer de colon es la intervención quirúrgica laparoscópica, esta es posible gracias a los avances instrumentales, la resección del sigmoide y la colectomía derecha son los procedimientos realizados con mas frecuencia. La resección es técnicamente más difícil en los tumores de colon transversal, de

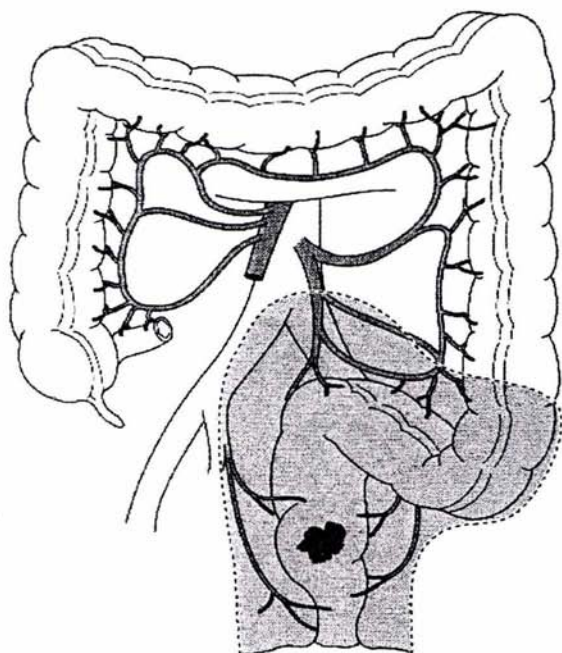
los dos ángulos y del transversal. La ventaja de esta cirugía es el internamiento más corto, sin embargo aún hay muchos problemas en los que todavía debe investigarse a fondo. La mayor duración de la operación y la inversión de capital han aumentado el costo del procedimiento. Las complicaciones aún no se han documentado por completo por que la experiencia en el tema es limitada al igual que el seguimiento de los casos. Los múltiples puertos de ingreso y las incisiones significativas que se requieren para extirpar la lesión y la anastomosis asistida lo que la hace menos atractiva. Otras condiciones que podríamos encontrar durante la colectomía para el cáncer, son las metástasis hepáticas y la colelitiasis. Cuando se encuentra una metástasis hepática aislada se le puede extirpar mediante una resección en cuña con margen, si el número las localizaciones y el tamaño de las masas hepáticas determinan una hepatectomía formal, generalmente se le realiza como un procedimiento separado de la cirugía de colon con un intervalo de 6 a 12 semanas. Una colecistectomía adicional debido a una colelitiasis durante una colectomía electiva no cambia el riesgo quirúrgico, la mortalidad que implica la cirugía del cáncer de colon en los casos seleccionados es del 5% ó menos. La resección del colon con fines curativos tiene una mortalidad quirúrgicamente menor que la resección paliativa, por lo tanto, en caso del cáncer de recto el objetivo ideal es la erradicación de la condición maligna con la conservación de la función anatómica y fisiológica. Desafortunadamente se puede requerir la resección concomitante de l esfínter anal, lo que da como resultado colostomía permanente.

El carcinoma de la parte superior del recto debe tratarse por medio de una resección del recto proximal a través de una incisión abdominal con anastomosis colorrectal, a esta se le denomina resección anterior. La resección del colon sigmoideas realizada por encima del

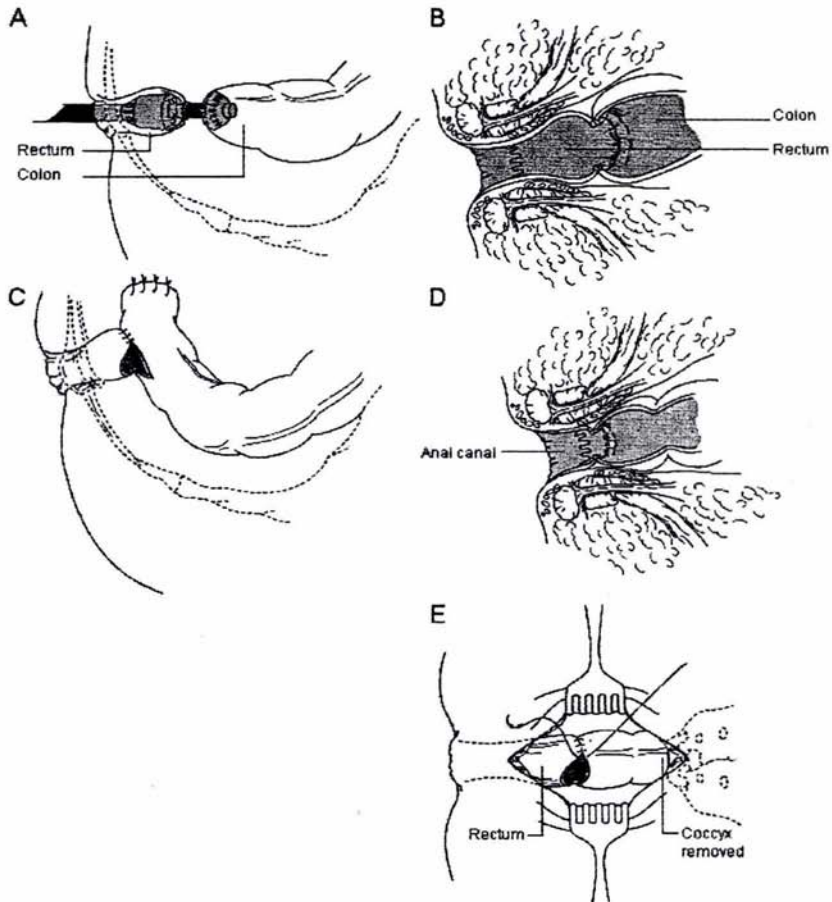
peritoneo pelviano se denomina resección anterior alta. Mientras que la cirugía en la cual es necesario abrir el peritoneo pelviano se denomina resección anterior baja.



RESECCIONES SEGMENTARIAS PARA EL CANCER DE COLON Y TERCIO SUPERIOR DE RECTO.



EXTENSIÓN QUIRÚRGICA EN LA RESECCION ABDOMINOPERINEAL



TÉCNICAS PARA RESECCION ANTERIOR, (a) EEA CON ENGRAPADORA CIRCULAR, (b) SUTURA EN UNA SOLA CAPA, (c) ANASTOMOSIS LATEROTERMINAL, (d) PULLTHROUGH, (e) RESECCION TRANSRRECTAL

TRATAMIENTO ADYUVANTE

Está claro que la cirugía curativa por si sola no es suficiente en individuos con riesgo de recurrencia, esta ha conseguido curar aproximadamente un 50% de los pacientes con cáncer colorrectal, pero existe otro 50% que desarrollará enfermedad metastásica y que requerirá otro abordaje terapéutico con quimioterapia sistémica. La clasificación de estadios patológicos es el determinante más importante del riesgo de la recurrencia y de la supervivencia. Un cáncer de colon estadio II con CEA prequirúrgico elevado y un cáncer de colon estadio III son indicaciones para la quimioterapia adyuvante. Los otros predictores como la ploidia y la fracción de fase S, no se usan como indicadores para este tipo de tratamiento. El cáncer de colon y recto son considerados de manera diferente con respecto al tratamiento adyuvante. El cáncer de colon tiende a recidivar en la cavidad peritoneal, en el hígado o lugares distantes, el tratamiento adyuvante más común en el cáncer de colon es la quimioterapia, también se ha empleado la inmunoterapia en forma experimental.

Hasta hace pocos años la única opción terapéutica para estos pacientes era la quimioterapia con 5 fluoracilo (5 FU) en diferentes esquemas de modulación administrado o no con leucovorin. El desarrollo de nuevos fármacos como son las nuevas fluoropirimidinas orales (UFT y capecitabina), raltitrexed, irinotecan y oxaliplatino, ha cambiado drásticamente la situación. La quimioterapia paliativa ha demostrado sin duda su capacidad para mejorar la supervivencia sin detrimento de la calidad de vida y de retrasar la aparición de enfermedad sintomática.²⁹ La supervivencia global de los pacientes sin quimioterapia es de 5 a 6 meses y con esquemas de 5-FU es de 11 meses.³⁰

Los nuevos esquemas de combinación han permitido duplicar la supervivencia global de la enfermedad metastásica e incrementan la tasa de respuestas, lo que ha llevado al desarrollo de la quimioterapia neoadyuvante. Durante décadas ha existido una actitud de escepticismo

hacia la utilidad de la quimioterapia paliativa. Sin embargo en los últimos años ha quedado clara su indicación, ya que es capaz de duplicar la supervivencia de estos pacientes, mejorar la calidad de vida y contribuir a la curación de los pacientes con metástasis hepáticas al facilitar su resección.²⁹ Históricamente la quimioterapia sistémica con 5-FU se ha acompañado de una tasa baja de respuesta, que no superaba el 20%, con un pobre impacto en la supervivencia. El tratamiento con 5-fluorouracilo (5-FU) y levamisol ha demostrado ser efectivo en el cáncer de colon en particular en el tipo Dukes C, el leucovorin aumenta el efecto del 5-FU al potenciar la unión de la timidilato sintetasa con el metabolito activo del 5-FU (fdUMP). La infusión continua del 5-FU potencia su eficacia al prolongar la exposición de este fármaco de vida media corta, en la fase celular S. Dos metaanálisis han confirmado la superioridad de estas estrategias terapéuticas sobre el 5-FU en bolo. El beneficio de la infusión continua de 5-FU con respecto al bolo, se confirman en un metaanálisis que encuentra un incremento significativo para la infusión no solo en respuesta si no también en supervivencia.³¹ Además se encontró un ligero beneficio en el perfil de toxicidad, con mayor incidencia de toxicidad 3-4 en pacientes que recibieron 5-FU en bolo. El beneficio de la modulación y de la infusión continua de 5-FU con respecto al bolo también se ha confirmado en pacientes con metástasis hepáticas.

Nuevos fármacos en quimioterapia paliativa.

El panorama anteriormente limitado se ha modificado con la introducción de nuevos fármacos (raltitrexed, UFT, capecitabina, CPT-11, oxaliplatino) y sus combinaciones. En concreto las combinaciones de 5-FU/leucovorin con CPT-11 o con oxaliplatino se han convertido en el tratamiento de elección primera línea.

El CPT-11 o irinotecan es un análogo de la camptotecina, que actúa mediante la inhibición de la topoisomerasa. Si se agrega oxaliplatino e irinotecan al tratamiento estándar con 5-FU

y leucovorin, la supervivencia global puede ser mejorada. Saltz et al ³² compararon el 5-FU/leucovorin de la clínica Mayo con el irinotecan en monoterapia, y con la combinación irinotecan mas 5-FU/leucovorin en bolo semanal. Demostraron un beneficio significativo para la combinación de la clínica Mayo, tanto en la tasa de respuesta y progresión como en la supervivencia. El irinotecan fue igualmente eficaz pero mas tóxico que el esquema de la clínica Mayo.

Douillard et al ³³ encontraron resultados similares comparando el esquema de infusión FU/LV con o sin el irinotecan. La tasa de respuesta fue significativamente mayor para la combinación. Basándose en estos estudios la Food and Droug Administration aprobó el régimen Saltz como tratamiento estandar de primera línea en el cáncer colorrectal en Mayo del 2000.

El oxaliplatino es un análogo del platino de tercera generación que induce ruptura del ADN produciendo la muerte celular apoptótica. Las combinaciones de FU/LV, con oxaliplatino también han confirmado su elevada eficacia debida al sinergismo de estos fármacos. Varios estudios han confirmado el aumento significativo en la respuesta y en supervivencia libre de progresión. Sin embargo este incremento en eficacia no se trasladó a la supervivencia global.

Los resultados de los estudios han llevado a los clínicos a considerar las combinaciones de quimioterapia con oxaliplatino o irinotecan como el tratamiento estándar de primera línea, la toxicidad de estos esquemas es manejable, aunque es recomendable la administración de 5-FU en infusión continua en estas combinaciones.

Raltitrexed y fluoropirimidinas orales

Estos fármacos tienen una eficacia similar al 5-Fu y aportan menor toxicidad y comodidad en su administración. El raltitrexed es un inhibidor directo de la timidilato sintetasa que

tiene una actividad superponible al 5-FU/LV. Se ha comparado en algunos estudios con modalidades de administración de 5-FU, siendo las tasas de respuesta y supervivencia similares, sin embargo el tiempo hasta la progresión y la calidad de vida fueron inferiores en el grupo de raltitrexed.³³ Por lo tanto su uso en monoterapia está aconsejado en pacientes con riesgo vascular y en ancianos. Sin embargo el uso de raltitrexed con irinotecan u oxiplatino ha dado una alta de respuesta en primera línea, con un perfil de toxicidad favorable.³⁴

Las fluoropirimidinas orales (FPO), han demostrado ser tan eficaces como el 5-FU y aportan la comodidad de la vía oral y menor toxicidad, las mas usadas son el UFT (tegafur y uracilo) y capecitabina (fluoropirimidina carbamato), que es un profármaco del 5-FU. Algunos estudios han encontrado mayor eficacia que el 5-FU/LV con mayor respuesta para la capecitabina.³⁵

Quimioterapia sistémica neoadyuvante en las metástasis hepáticas.

Debido a la elevada actividad de la quimioterapia en combinación, se empiezan a desarrollar múltiples estudios que evalúan la quimioterapia sistémica como tratamiento neoadyuvante.

Usando un régimen de oxaliplatino mas 5-FU/LV cronomodulado Bismuth y Adams.³⁶ pudieron infraestadificar a un 16% de pacientes con metástasis hepáticas previamente irresecables. Con esta estrategia se consiguió una elevada supervivencia después de la cirugía, que fue del 54% a los tres años y 40% a los 5 años. Muchos autores han llegado a la conclusión de la quimioterapia neoadyuvante es capaz de convertir a pacientes con metástasis hepáticas irresecables en resecables y conseguir una supervivencia superponible a la obtenida con la cirugía primaria.

Se han estudiado otros tratamientos innovadores en pacientes con cáncer colorrectal, tales como la inmunoterapia adyuvante en su forma de anticuerpos monoclonales, dirigidos hacia el tumor y vacunas tumorales autólogas. Los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico como son el anticuerpo monoclonal C225 (cetuximab), inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular y los inhibidores de la ciclooxigenasa 2.²⁹ En estos carcinomas se han descubierto muchos antígenos asociados a tumores, estos incluyen al C017-1A, CA 19-9, CEA, L6 y 28A32. Todos los antígenos han sido estudiados clínicamente. Todos los anticuerpos utilizados han sido de ratón excepto el 28A32 que corresponde a IgM monoclonal humana.

A pesar de la mínima toxicidad que demostró tener el tratamiento con anticuerpos el efecto terapéutico es mínimo con una tasa de respuesta reportada del 20 al 30%.

Otra forma de inmunoterapia es la administración de células T citotóxicas cultivadas in Vitro con citoquinas. La tasa de respuesta total en un carcinoma avanzado es del 16%, la mortalidad del 1% y la toxicidad asociada fue significativa.

También se estudiaron las inmunizaciones activas específicas en pacientes con cáncer colorrectal. Se estudió una vacuna combinada con células tumorales autólogas modificadas por neuroaminidasa y BCG y otro estudio usó las células tumorales autólogas modificadas por el virus de la enfermedad de New Castle. Ambos estudios fallaron en demostrar algún efecto sobre la supervivencia libre de enfermedad o la supervivencia total.

La radiación adyuvante desempeña un papel mas limitado en el tratamiento del cáncer colónico que en el del cáncer rectal. La radiación posoperatoria del lecho tumoral puede jugar un papel en la disminución de las recurrencias intra-abdominales.

Tratamiento de la enfermedad metastásica

La medición del CEA y la exploración tomográfica y recientemente la resonancia magnética, utilizadas en el seguimiento de los pacientes con cáncer de colon, han identificado un número creciente de metástasis hepáticas. Si la enfermedad es anatómicamente resecable con buenos márgenes en donde se preserva en forma eficiente la función, el tratamiento de elección es la resección hepática, la mortalidad quirúrgica es del 5% o menos. La resección esta contraindicada cuando se presentan tumores múltiples, bilobares o metástasis hepáticas. La supervivencia a largo plazo se ve afectada por la extensión del hígado afectado, el número de metástasis y el estadio patológico del cáncer de colon primario. Las metástasis hepáticas difusas son tratadas mediante quimioterapia sistémica. La infusión en la vena porta no ha demostrado ser efectiva. En cambio la infusión de la arteria hepática con 5-FU o fluoxiridina ha logrado una respuesta mucho mejor que con el tratamiento sistémico o en la vena porta.

Tratamiento de las metástasis extrahepáticas

Las recurrencias intra-abdominales no hepáticas del carcinoma de colon constituyen el 15 al 20% de las recurrencias tempranas. La resección completa puede ofrecer una tasa de supervivencia a los 5 años del 30%. Las metástasis pulmonares aisladas ocurren en un 2 a 4% de los pacientes con recurrencias y aproximadamente en la mitad de estos pacientes se pueden resear.

Seguimiento del cáncer de colon

El objetivo del seguimiento es la detección temprana de las recurrencias o de un cáncer metacrónico, que puedan ser tratadas quirúrgicamente para su curación. El seguimiento consiste en:

1. Interrogatorio y exploración física
2. Examen de detección sangre oculta en heces
3. BH, estudio de la función hepática, marcadores tumorales
4. Estudios radiológicos
5. Colonoscopia

El punto 1,2 y 3 es programado cada 3 meses durante los primeros 3 años y cada 6 meses durante los dos años siguientes adicionales. Algunos investigadores estudian los marcadores tumorales cada 8 semanas y otros los hacen cada mes por 3 años y luego cada 3 meses por 2 años más. El CEA es el marcador mas sensible de la recurrencia. La colonoscopia es una garantía para detectar las recurrencias anastomóticas y las lesiones concomitantes no diagnosticadas, y los tumores metacrónicos en un estadio temprano. La primera colonoscopia debe ser llevada a cabo dentro de los primeros 6 meses después de la cirugía con reexaminaciones anuales posteriormente por dos años adicionales. A partir de este momento la reexaminación puede ser llevada a cabo menos frecuente cada 2 a 3 años. El momento mas importante en el seguimiento es el que corresponde a los 2 a 3 años posterior a la resección en el cual aparecen 80 a 90% de las recurrencias.

Prevención

Profilaxis primaria

Muchos investigadores mencionan que las dietas altas en grasas, proteínas, calorías, alcohol y carne (ambas rojas y blancas) y baja en fibra, vegetales, frutas, calcio, folatos y otros micronutrientes son asociados con un incremento en la incidencia de cáncer colorrectal. Cuando las carnes son cocinadas a altas temperaturas aminas heterocíclicas mutagénicas y carcinogénicas son formadas y contribuyen a un riesgo incrementado en el desarrollo de cáncer colorrectal. Las grasas en particular las saturadas y monosaturadas producen un incremento en la concentración de ácidos biliares en el tubo digestivo, lo cual está relacionado con la carcinogenesis. Muchos estudios han demostrado el efecto protector de las fibras, vegetales, frutas sobre la carcinogenesis. El efecto protector esta mediado por numerosos mecanismos, como el atrapamiento de los ácidos biliares y sustancias carcinogénicas, producción de sustancias anticarcinogénicas como el butirato. La ingesta diaria de calcio ya sea en la dieta o en suplementos también disminuye el riesgo de cáncer colorrectal por atrapamiento de ácidos biliares y ácidos grasos, además de que disminuye el tiempo de exposición de componentes tóxicos en la luz intestinal.

Otros factores: los analgésicos antiinflamatorios tales como la aspirina, el sundilac, el piroxicam, celecoxib han demostrado en varios estudios que a dosis bajas reducen la incidencia de cáncer colorrectal y la formación de pólipos. La actividad física ha sido asociada en algunos estudios con una disminución en el riesgo de cáncer colorrectal y el sedentarismo con un riesgo incrementado. El alcoholismo y tabaquismo en algunos estudios ha mostrado ser un factor de riesgo, basado en que el alcohol puede estimular la proliferación celular y la activación de carcinogénicos. La ingesta de vitamina E, D y folatos han demostrado un riesgo disminuido.³⁸

Profilaxis secundaria o cribado

Las medidas de prevención secundaria consisten en estrategias de cribado o screening, que van dirigidas a identificar a individuos asintomáticos que presentan un mayor riesgo de desarrollar una neoplasia colorrectal respecto a la población en general.

Población de riesgo medio.

Esta población está constituida por individuos de más de 50 años de edad que no presentan un factor de riesgo adicional. En ellos el desarrollo de CCR, depende de la acumulación de mutaciones somáticas que inducen la activación de oncogenes (K-ras), y la inactivación de diversos genes supresores (APC, SMAD4, TP53).

Las estrategias que han demostrado su utilidad en esta población son la detección de sangre oculta en heces y la sigmoidoscopia. La técnica de Guayaco está basada en la actividad de la peroxidasa de la hemoglobina que provoca un cambio en el color del reactivo en presencia de sangre. Esta actividad no se halla limitada a la hemoglobina humana; se encuentra en la fruta fresca, los vegetales, la carne roja, por lo que el consumo de estos alimentos, puede dar falsos positivos. A su vez, agentes reductores del ácido ascórbico pueden intervenir en la oxidación del guayaco, induciendo una reacción falsa negativa. Así, la sensibilidad de esta prueba oscila entre el 40 y 80%, mientras que el valor predictivo positivo es del 5-10%. La utilidad de esta prueba se asocia con una reducción de la mortalidad por cáncer del 15-30%.

Otra estrategia es la colonoscopia que permite una visión directa, aumentando la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de pólipos pequeños y más aun efectuar el tratamiento mediante polipectomía.

De acuerdo a los estudios mencionados, la asociación americana de gastroenterología ¹³ recomienda la práctica de una prueba de detección de sangre oculta en heces con

periodicidad anual o bienal, y/o la realización de una colonoscopia cada 5 años en el cribado del CCR, en la población de edad superior a los 50 años sin ningún factor de riesgo adicional. Es importante señalar que a pesar de haberse demostrado la utilidad de la estrategias mencionadas, estos programas de cribado están aun poco difundidos en la práctica clínica habitual. Incluso en países como Estados Unidos.

Este bajo índice de implementación constituye, en la actualidad el principal factor limitante de los programas de cribado en la población general.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los libros de los procedimientos quirúrgicos y del archivo de patología, en el periodo comprendido entre 1° de Enero del 2001 a 31 de Diciembre del 2001. En pacientes del servicio de Cirugía General del Hospital Juárez de México, SSA. En la ciudad de México DF.

Fueron seleccionados los pacientes de acuerdo a los siguientes ***criterios de inclusión***:

1. Pacientes intervenidos quirúrgicamente por cáncer de colon y recto.
2. Corroboración del diagnóstico de cáncer de colon y recto en el informe histopatológico del expediente.

Criterios de exclusión:

1. Tumores de colon y recto, metastásicos de otros órganos.
2. Tumores originados en el conducto anal (distancia menor a 4 cm del margen anal).

El estudio fue retrospectivo, descriptivo y observacional. Se analizaron las siguientes **variables**: edad, sexo, localización del tumor por segmento anatómico, morbilidad y mortalidad operatorias, evaluación del intento curativo o paliativo de la cirugía, tumores sincrónicos, etapificación postoperatoria de acuerdo al sistema de Astler y Coller, presencia de tratamiento adyuvante o neoadyuvante, estado del paciente en la última consulta.

Los pacientes con cáncer de colon y recto son rutinariamente seguidos en la consulta, cada 4 meses con estudios de seguimiento como son: Biometría hemática, Deshidrogenasa láctica, antígeno carcinoembrionario, pruebas de función hepática, colonoscopia, Tomografía abdominal y Ecografía abdominal.

RESULTADOS

Del 1° de enero del 2001 al 31 de diciembre del 2001, se encontraron 16 pacientes intervenidos por cáncer de colon y recto. De acuerdo a los criterios señalados se excluyeron 8 casos, 3 pacientes operados por complicaciones de diverticulitis aguda, y uno de apendicitis aguda complicada de 15 días de evolución, que eran señalados en la nota quirúrgica como carcinoma y no fueron corroborados en el estudio histopatológico, 2 casos de tumores colorrectales no primarios uno de próstata y otro de ovario, 2 pacientes con tumores del canal anal. Las enfermedades concomitantes más frecuentes son diabetes mellitus en dos pacientes e hipertensión arterial en tres pacientes.

Dentro de los antecedentes hereditarios, solo el 25% (n=4) refirieron presentar un familiar de primer grado con cáncer. 2 de estómago y 2 de mama. Ninguno de colon y recto.

Del tracto gastrointestinal, el cáncer de estómago es el más frecuente, durante el periodo estudiado hubo 26 casos que corresponde al 40%, de todas las neoplasias del aparato digestivo el cáncer de colon ocupa el segundo lugar con 16 casos que corresponde a 24.6%.

La duración del cuadro clínico fluctuó entre 10 días y 18 meses, siendo el síntoma más frecuente el cambio en los hábitos intestinales, dolor abdominal y sangrado.^{tabla no.3} El cáncer obstructivo ocupó un lugar importante con 31.25% (n=5).

El diagnóstico fue realizado en 11 casos (68.75%) mediante colonoscopia y toma de biopsia. Por cirugía de urgencia en 5 casos (31.25%).

Se les realizó ultrasonido en todos los pacientes y solo en dos se reportaron metástasis hepáticas, sin metástasis en 14.

**Cuadro no. 3 Manifestaciones clínicas
Número pacientes**

Cambios en los hábitos intestinales	14
Dolor abdominal	10
Evacuaciones con sangre	12
Perdida de peso	9
Constipación	8
Diarrea	8
Masa palpable	6
Obstrucción intestinal	5
Astenia, adinamia	9
Evacuaciones con moco	5
Vómito	5
Anorexia	4
Anemia	4
Ictericia	1
Dispepsia	2
Amenorrea	1
Lipotimia	1

Métodos de diagnóstico y estadificación empleados

Colonoscopia	11
Antígeno Carcinoembrionario Posope.	16
Tomografía de abdomen	12
Ultrasonografía de abdomen	16
Rectosigmoidoscopia	5
Ultrasonido Transrrectal	2

LOCALIZACIÓN	NUMERO	PORCENTAJE
ESTOMAGO	26	40%
COLON Y RECTO	16	24%
ESÓFAGO	7	10%
VESÍCULA	6	9%
HIGADO	4	6%
PÁNCREAS	2	3%
PERIAMPULARES	2	3%
ANO	2	3%
INTESTINO DELGADO	1	2%

Cuadro No.1 Distribución de acuerdo al sitio afectado

Apareció con mayor frecuencia en la sexta década, entre los 50 y 60 años, con 5 casos (31.25%), de los cuales 1 fue un paciente masculino (6.25%), y 4 sexo femenino(25%) El segundo grupo de edad mas afectado fue el de la quinta, séptima y octava década de la vida los tres grupos con 3 casos cada uno (18.75%). En el grupo de la quinta y séptima década hay 2 mujeres y un hombre en cada uno (12.5% y 6.25% respectivamente) En el grupo de la octava década hay 2 hombres (12.5%) y una mujer que corresponde a un 6.25%. El tercer grupo de edad afectado es el de la tercera y cuarta década de la vida con solo un caso que corresponde a un 6.25%. En el primero se presenta en el sexo femenino y el segundo en el sexo masculino. La media de edad para el total de los casos fue de 52 años, mientras que el rango de edad fue de 24 años, a 76 años.

Ninguno de los pacientes menores de 40 años cumplieron con los criterios de Amsterdam, para cáncer de colon hereditario no relacionado con la poliposis.

El cáncer de colon ocupó el 68.75% (n=11), del cual 56.25% (n=9) correspondió al sexo femenino y 13.5% (n=2) para el masculino. El cáncer de recto representó el 31.25% (n=5) 25% (n=4) correspondió al sexo masculino y 6.25% (n=1) para el sexo femenino.

CUADRO No. 2 DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO.

EDAD	MASCULINO	%	FEMENINO	%	TOTAL DE CASOS
20 a 30 años	0	0	1	6.25%	1
31a 40 años	1	6.25	0	0	1
41 a 50 años	1	6.25	2	12.50%	3
51 a 60 años	1	6.25	4	25	5
61 a 70 años	1	6.25	2	12.50%	3
71 a 80 años	2	12.5	1	6.25%	3

ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

De los 16 pacientes que se revisaron, todos 100% tuvieron adenocarcinoma, de estos 14 (87.5%), son del tipo moderadamente diferenciado, y solo 2 (12.5%) son bien diferenciados.

No se reportaron tumores anaplásicos ni poco diferenciados.

CUADRO No.4 TIPO HISTOLOGICO DEL CANCER COLORRECTAL

TIPO HISTOLOGICO	PACIENTES	PORCENTAJE
ADENOCARCINOMA	16	100%
BIEN DIFERENCIADO	2	12.5%
MODERADAMENTE DIFERENCIADO	14	87.5%

La mayoría de los pacientes se encontraban en estadios avanzados la mayoría en etapa C3 de Astler y Coller: Etapa **A**:0; Etapa **B1**:0; Etapa **B2**: 1; Etapa **B3**: 2; Etapa **C1**:1; Etapa **C2**:4; Etapa **C3**: 6; Etapa **D**:2

TIPO DE CIRUGÍA

Los procedimientos quirúrgicos se realizaron con intento curativo en 15 pacientes y solo en uno con intento paliativo; 4 de los 5 pacientes con cáncer de recto se les realizó resección abdominoperineal con radioterapia preoperatoria, en uno solo colostomía de sigmoides por considerarse la lesión irresecable por carcinomatosis generalizada. Cabe destacar que 4 de los 5 pacientes con cáncer de recto ingresaron con cuadro clínico de obstrucción intestinal y que se les realizó únicamente a su ingreso colostomía de transversa, posterior a esta se sometieron a radioterapia y posteriormente se sometieron a cirugía definitiva, resección abdominoperineal.

En todos los pacientes con cáncer de colon, se realizó resección segmentaria según la localización. De los 6 pacientes con adenocarcinoma de colon derecho, 4 de ciego y 2 de colon ascendente, se les realizó hemicolectomía derecha, en 4 pacientes se les realizó ileotransverso- anastomosis y en dos de ellos ileostomía con colostomía debido a una preparación inadecuada del colon.

En un paciente con adenocarcinoma de colon transversa se realizó resección con colocoloanastomosis.

A 4 pacientes con adenocarcinoma de colon izquierdo, 3 de sigmoides y uno de colon descendente se les realizó hemicolectomía izquierda; con colostomía proximal y bolsa de Hartmann distal en uno y en tres cierre primario con colocoloanastomosis. Uno de los 4 cursó con obstrucción intestinal. Con diagnóstico previo a la cirugía de urgencia, de obstrucción intestinal secundaria a bridas, ya que tenía antecedente de cirugías previas, el hallazgo de cáncer de sigmoides fue transoperatorio.

A los 16 pacientes les fue tomado antígeno carcinoembrionario posterior a la cirugía y durante el control por la consulta externa. Solamente 4 pacientes tuvieron ACE elevado posterior a la cirugía (25%).

MORBILIDAD

De los 16 pacientes, 12 presentaron complicaciones en el postoperatorio. 4 (25%), presentaron infección de la herida quirúrgica, 4 (25%) evolucionaron con neumonía, 2 (12.5%) se reintervinieron quirúrgicamente por presentar obstrucción intestinal secundario a bridas y adherencias, 1 (6.25%) se realizó remodelación de la colostomía por necrosis del estoma, y un paciente (6.25%) presentó absceso periestomal.

De los 16 pacientes, 7 han fallecido (43.75%), en un lapso de tiempo que va desde los 3 meses hasta los 18 meses; 6 pacientes(37.5%) aun siguen en control por la consulta externa, en el momento de la revisión de expedientes (diciembre del 2003), con exploración física normal, exámenes de laboratorio (BH, Pruebas de función hepáticas, DHL), tele de tórax, tomografía computarizada abdominal, colonoscopia, y antígeno carcinoembrionario normales. 3 pacientes(18.75%), posterior a su egreso hospitalario no regresaron a este hospital.

TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

Todos los pacientes con cáncer de recto recibieron radioterapia previa a la cirugía resectiva excepto uno que se encontraba fuera de tratamiento por carcinomatosis. Se manejaron posteriormente con 5 fluoracilo. Recibieron quimioterapia todos los estadios II en adelante. 9 pacientes se manejaron con 5 fluoracilo únicamente, y solo en 4 de ellos en combinación con levamisol. 3 pacientes se encuentran perdidos.

Se encontró recurrencia en 6 pacientes (37.5%), siendo el sitio más frecuente hígado, anexos, con carcinomatosis peritoneal, pulmón, vejiga, y anastomosis. 7 han fallecido (43.75%), los seis con recurrencia y uno que desde el inicio se hizo diagnóstico de carcinomatosis. 2 son de cáncer de recto, 2 de cáncer de ciego, uno de colon ascendente, uno de sigmoides y el último de colon descendente.

DISCUSIÓN

Las neoplasias malignas más frecuentes en nuestra institución, son las ginecológicas en primer lugar, las de aparato digestivo alcanzan una frecuencia considerable ocupando el 4to lugar solo por debajo de las de piel y pulmón

Dentro de las neoplasias malignas del tubo digestivo la que ocupa el primer lugar es el cáncer gástrico, siguiendo en orden de frecuencia el carcinoma colorrectal, esófago, vesícula, hígado, periampulares (que incluyen páncreas, ámpula de vater, duodeno, colédoco distal) por último ano e intestino delgado.

Por los datos anteriores se conduce que el carcinoma Colorrectal ocupa el segundo lugar en frecuencia con un porcentaje del 24%, de todos los cánceres de tubo digestivo, estudiados en el periodo.

En este estudio podemos observar que se presenta tanto en personas jóvenes de la tercera década de la vida como en pacientes ancianos de la octava década de la vida. La edad de mayor afectación es la sexta década de la vida, que va en relación con lo reportado en la literatura mundial.

El cáncer Colorrectal se presentó con una relación 1- 1.6 relación hombre / mujer, respectivamente, que concuerda con la literatura de Estados Unidos de América, con una mayor frecuencia en el sexo femenino.

De acuerdo al área topográfica encontramos que en orden de frecuencia la mayor incidencia de cáncer Colorrectal se encontró en el recto con 5 pacientes (31.5%), seguida del ciego 4 (25%), sigmoides 3 (18.75%), colon ascendente 2 (12.5%), colon transversal con un paciente al igual que el colon descendente (6.25%) respectivamente.

Cabe destacar que el cáncer de colon derecho es el más frecuente en este estudio con 6 pacientes, 4 de ciego y 2 de colon ascendente (37.5%), seguida por el cáncer de recto 5 pacientes (31.5%), en tercer lugar cáncer de colon izquierdo con 4 pacientes 3 de sigmoides y 1 de descendente ((25%). En último lugar el de colon transversal con solo un caso (6.25%).

En todos los pacientes se corroboró el diagnóstico con estudio histopatológico, previo a la cirugía cuando esta no fue de urgencia y se pudo realizar la biopsia por endoscopia, y posterior a la cirugía con el segmento de colon resecado.

Las cirugías realizadas, 5 fueron de urgencia por presentar obstrucción intestinal, 4 de recto, en donde se sospechó la patología por tacto rectal y una en sigmoides, las cirugías definitivas de resección se hicieron en forma electiva, previa valoración y diagnóstico, de cáncer colorrectal.

En lo que respecta al estudio anatomopatológico el 100% de los pacientes tuvieron adenocarcinoma, que varió únicamente con el grado de diferenciación, en el que 14 (87.5%) fueron moderadamente diferenciados y solo 2 (12.5%) bien diferenciados.

La morbilidad operatoria en esta serie es muy alta del 75%, siendo la más frecuente la infección de la herida quirúrgica y las infecciones respiratorias (neumonía).

Lo que respecta a la mortalidad 7 pacientes fallecieron y 6 siguen aun en control, 3 pacientes se perdieron posteriormente al ser dados de alta. El 45.45% (n=5) han sido de colon y 40% (n=2) de recto. No habiendo diferencia significativa en ambos grupos en lo referente a mortalidad

Al analizar los estadios clínicos, la mayoría se encuentra en un estadio avanzado. Esto demuestra que solo una minoría se encuentra en etapas o estadio temprano al momento del

diagnóstico, lo que refleja lo tardío en que se realiza este, al compararlo con la literatura mundial en donde se reportan los estadios I y II en más del 50% de los casos. Y aquí es importante destacar que el estadio al momento del diagnóstico es lo que más influye en la supervivencia del paciente.

Debemos recordar que México se encuentra bajo una transición epidemiológica y demográfica, y que aunque actualmente nuestra incidencia de cáncer colorrectal es la décima parte de los Estados Unidos y otros países industrializados en donde representa la segunda causa de muerte por cáncer, esta se encuentra en aumento, con un incremento en la mortalidad del 100% de 1980 a 1993.³⁹

La cirugía continúa ocupando un lugar muy importante en el manejo del cáncer colorrectal, como única alternativa que ofrece posibilidades de curación en estadios tempranos. Es importante la constante actualización de los cirujanos que tratan con estos pacientes y su dominio de las nuevas tendencias en este campo.

Ilustración 1

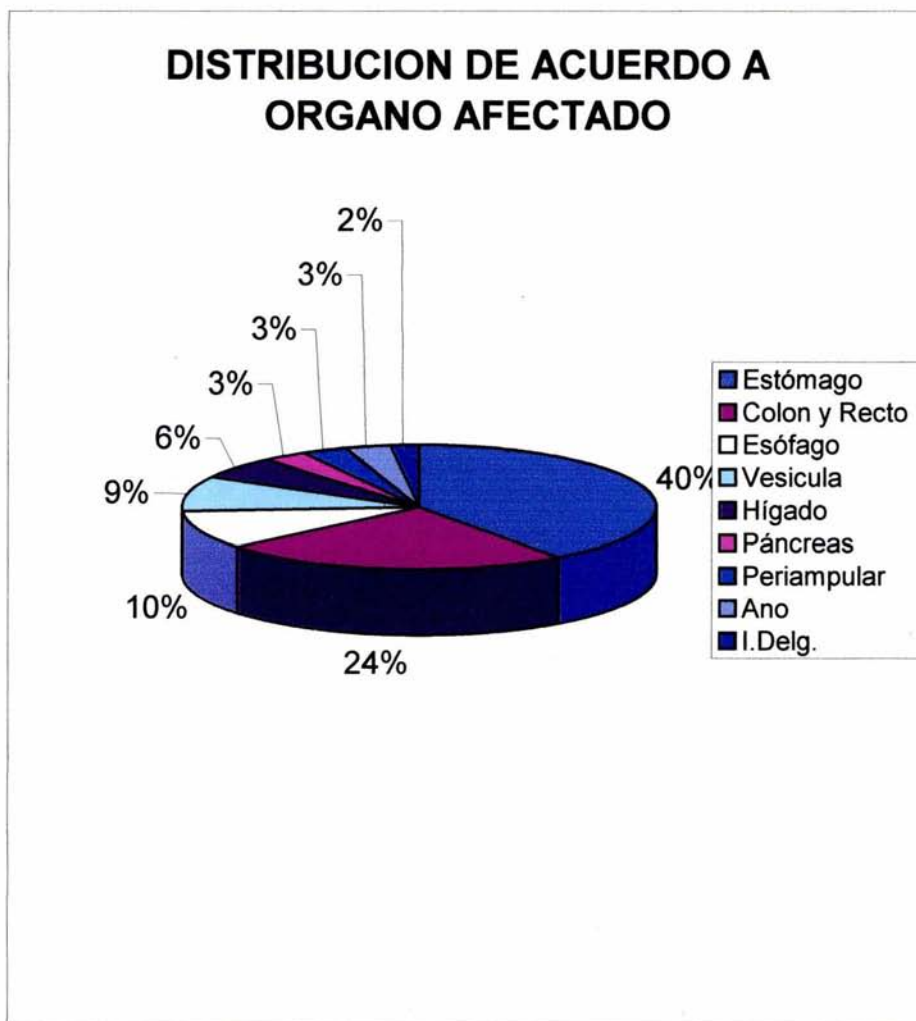


Ilustración 2

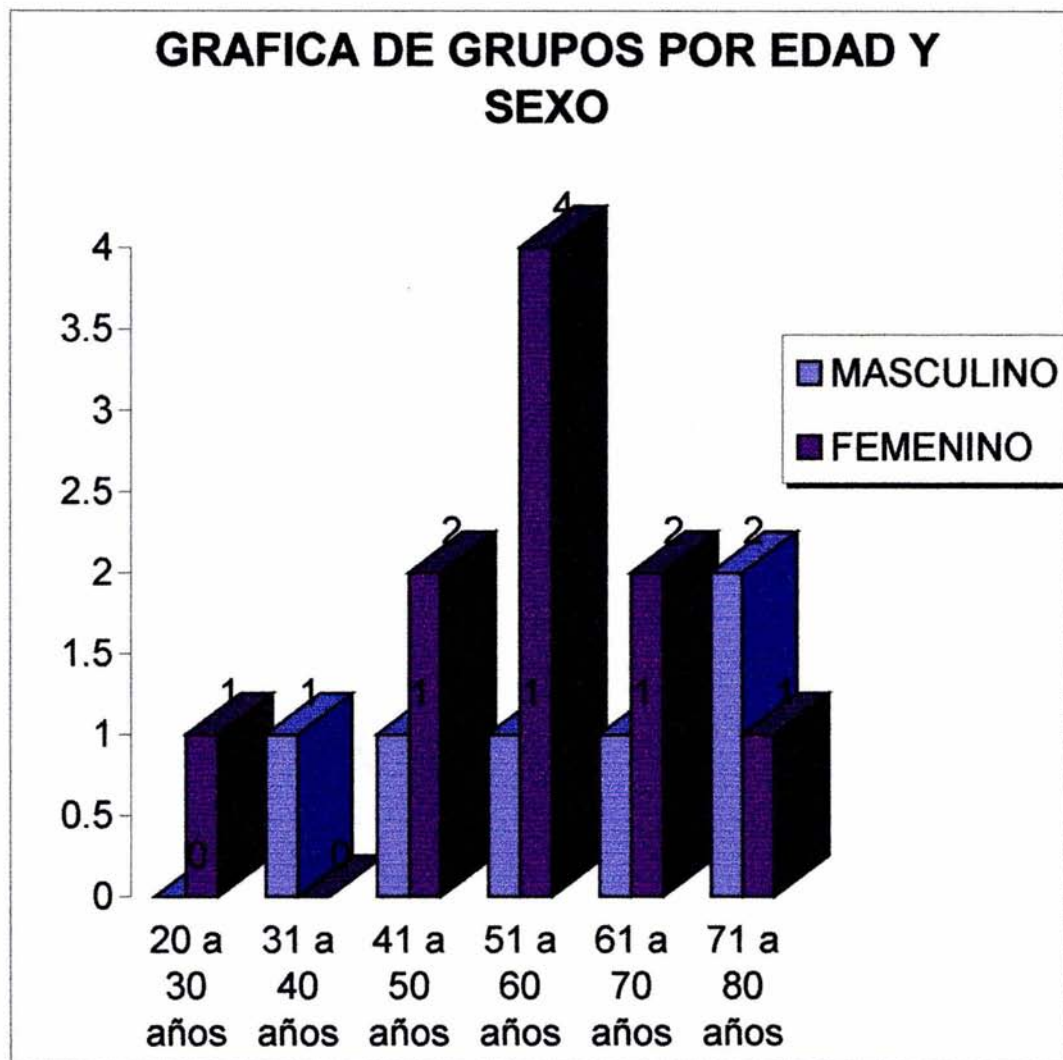


Ilustración 3

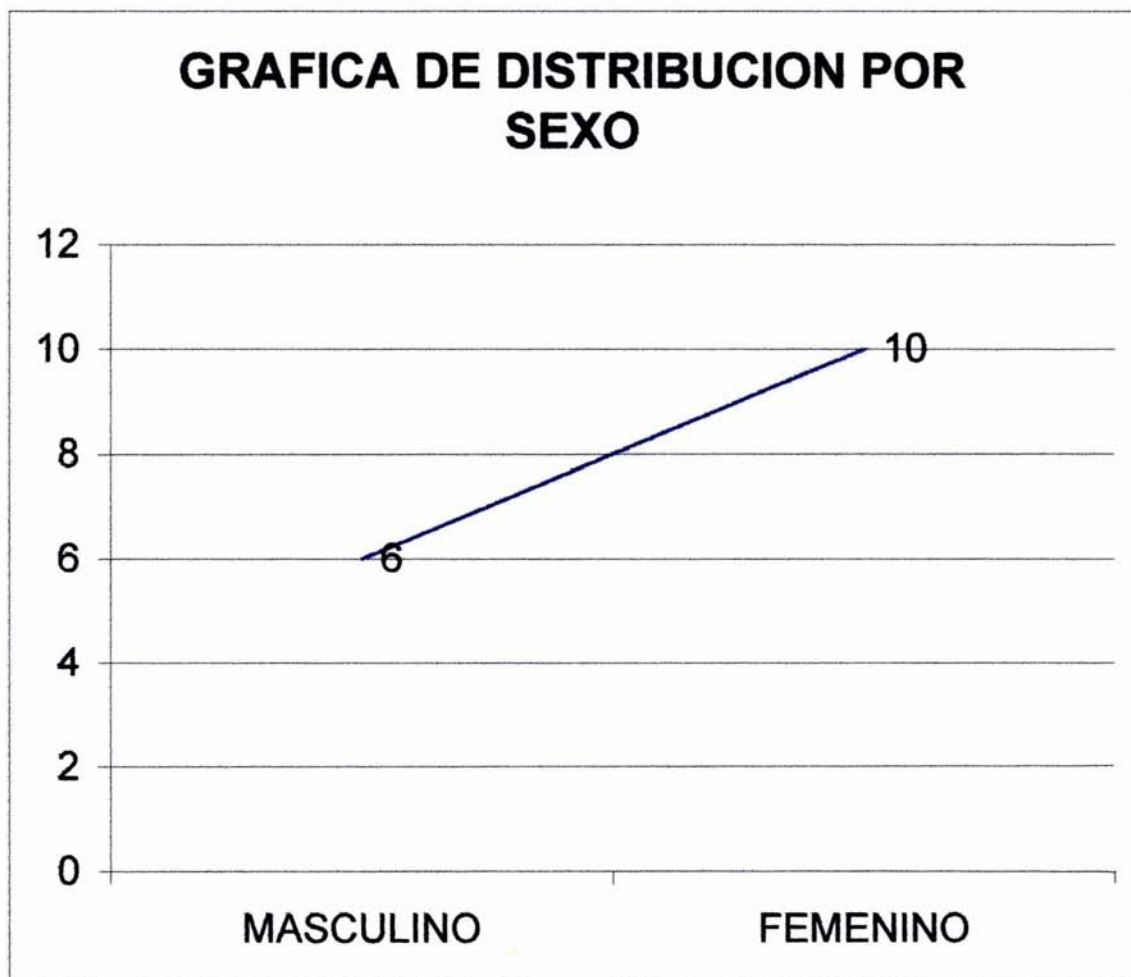
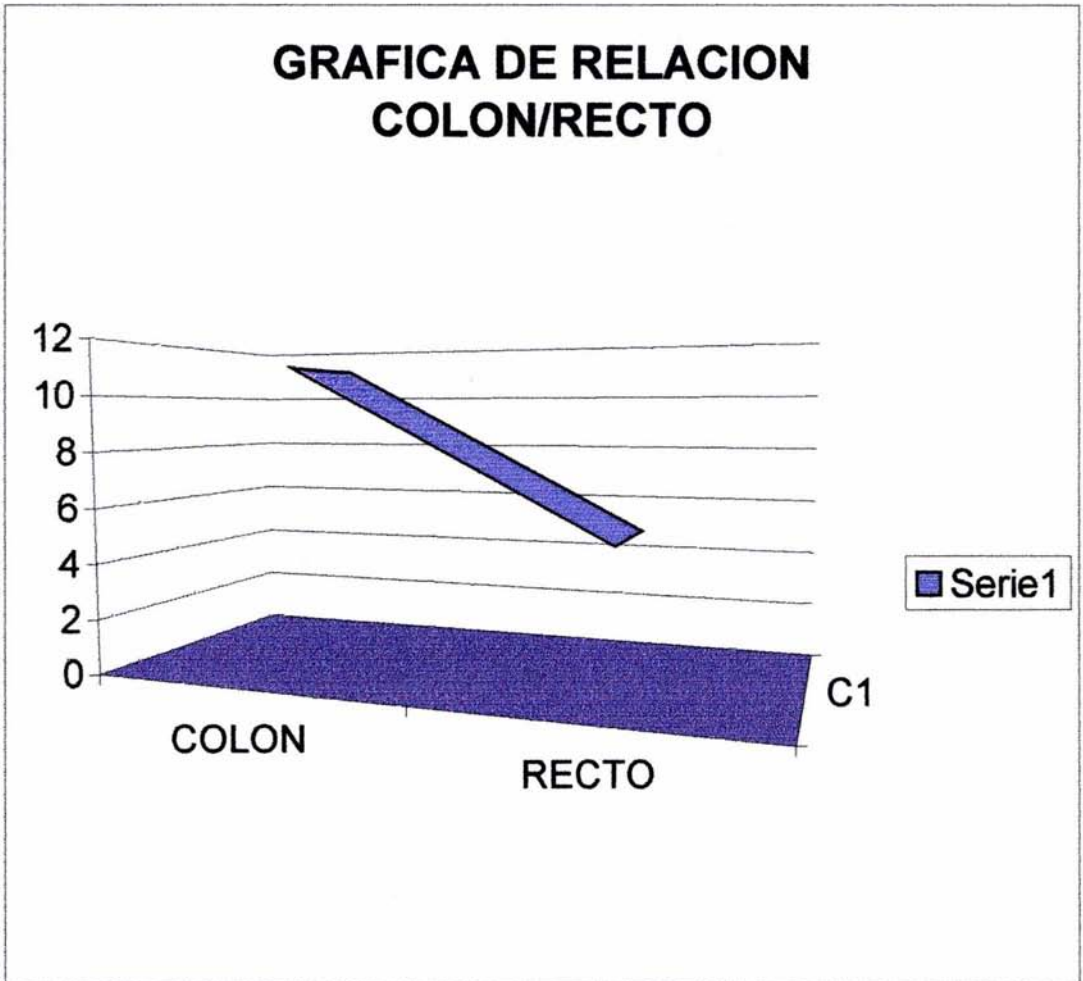


Ilustración 4



GRAFICA DEL SITIO ANATOMICO

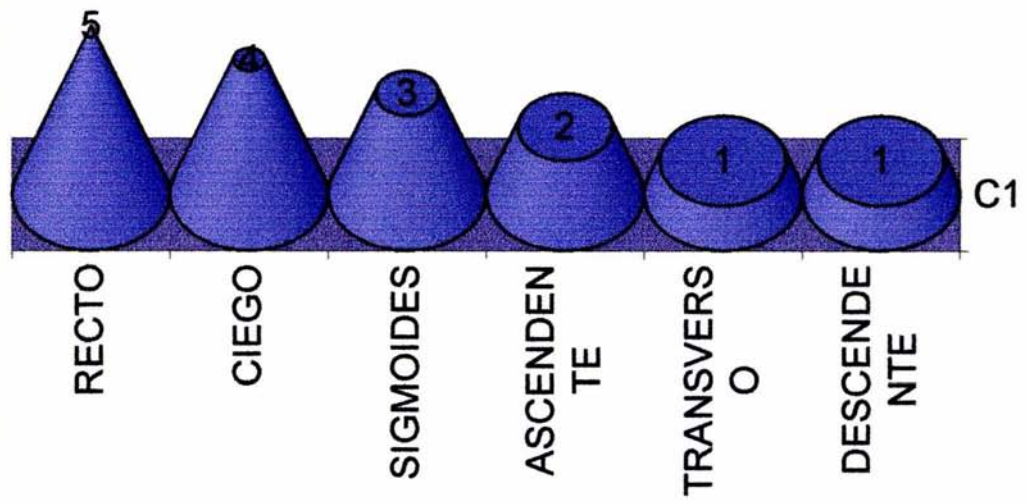


Ilustración 5

GRAFICA DE COMPLICACIONES

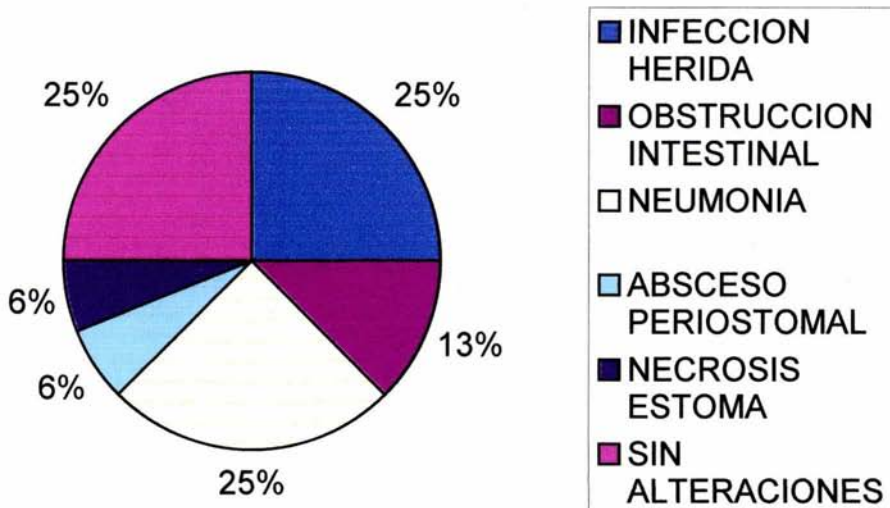
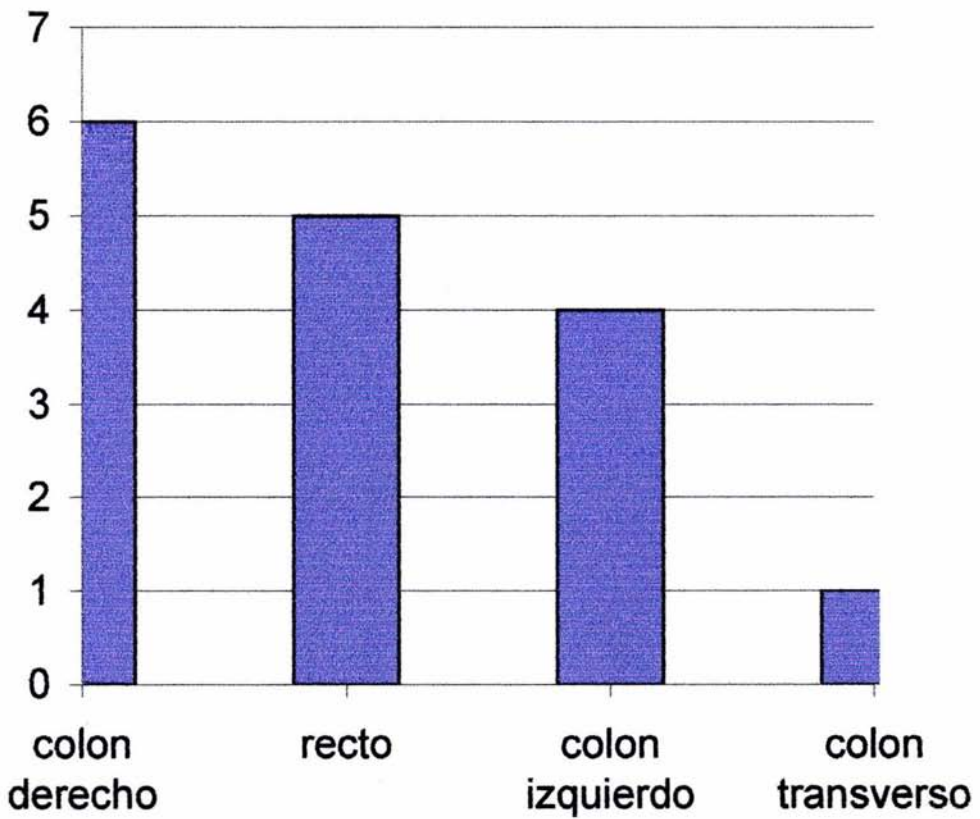


Ilustración 6

GRAFICA DE ACUERDO A SEGMENTO COLON AFECTADO



CONCLUSIONES

1. El carcinoma Colorrectal ocupa el segundo lugar de las neoplasias del aparato digestivo en el Hospital Juárez de México. SSA
2. La incidencia de cáncer Colorrectal se observó mas frecuentemente en la sexta década de la vida.
3. El carcinoma predominó en el colon con 68.75% y en recto con 31.25%.
4. En cuanto a la distribución topográfica el segmento mas afectado fue el recto con 5 casos 31.25%, seguido por el ciego con 25%, y el sigmoides con 3 casos 18.75%.
5. Se realizaron 5 cirugías de urgencia ya que estos pacientes pueden cursar con obstrucción intestinal y 11 en forma electiva.
6. Los estudios anatomopatológicos reportan adenocarcinoma en todos los pacientes, moderadamente diferenciado en 14 (87.5%) y dos bien diferenciados (12.5%). La mayoría de los pacientes se encuentra en un estadio avanzado en el momento del diagnóstico lo que influye en la supervivencia del paciente.
7. Las complicaciones postoperatorias mas frecuentemente encontradas son las infecciones respiratorias y neumonías ambas con 25%.
8. No tuvimos mortalidad perioperatoria, los 7 pacientes que fallecieron fue en un lapso de 3 a los 18 meses, siendo la causa de la muerte atribuible al cáncer.
9. La tasa de mortalidad es similar en ambos grupos, colon y recto en nuestra serie con 45.45% y 40% respectivamente
10. El seguimiento de los pacientes, principalmente los oncológicos son difíciles de realizar ya que la sobrevida y el pronóstico es sombrío; 6 pacientes se encuentran siendo aun manejados por el servicio exitosamente sin signos de actividad tumoral.

11. Nuestras estadísticas son similares a las reportadas en la literatura nacional y mundial. A excepción de que el diagnóstico en nuestros pacientes se realiza de manera mas tardía con un estadio mas avanzado de la enfermedad.

Referencias:

1. Wichmann, Matthias W MD, Muller, Christian MD, Meyer, Strauss MD, Tim MD. Arch Surg. 2002, 137:206-10
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Globocan 2000: Cancer Incidence, mortality and prevalence worldwide. Version 1.0 IARC, Cancer Base no. 5 Lyon. 2001
3. Boyle, Peter, Leon, Maria Elena. Epidemiology of cancer colorectal. British Medical Bolletin. 64: 1-25. 2002
4. Archivo Clínico y de patología del Hospital Juárez de México 2000
5. Anuario Estadísticas INEGI, SSA. México: 1997
6. Steinmetz K, Potter JD, Vegetable fruit and cancer. Epidemiology. Cancer Causes Control. 1991; 2: 325-58
7. Abad E, Martínez E, Manzano SL. Biología molecular del cáncer colorrectal. Cir Esp. 2003;73 (1): 9-16
8. Andreyev HS, Norman AR, Cunningham D, Oates JR, Clarke PA, Kirsten K. Mutations in patients with colorectal cancer: The multicenter RASCAL Study. J Natl Cancer Inst. 1998;90. 675-84
9. Michel J Zinner MD, Seymour I Schwartz MD, Harold Ellis MD, CBE, MCh,FRCS. Maingot Abdominal operations. 1997: 1194-1218 Appleton & Lange
10. Castell A. Prevención del cáncer colorrectal. Medicina Clínica. Vol. 117. No.2, 2001
11. Vasen HFA, Mecklin JP, Merra Khan P, Lynch HT. The international collaborative study group on hereditary non polyposis colorectal cancer. Dis Colon Rectum. 1991;34:424-25
12. Vasen HFA, Watsun P, Mecklin JP, Lynch HT. New Clinical Criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer proposed by the international collaborative group. Gastroenterology 1999;166:1453-56
13. Winawer SJ, Fletcher R, Miller L, Godleef. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. Gastroenterology. 1997;112: 594-642
14. Church J M, Mcgannon, Ellen B, Teenagers with familial adenomatous polyposis. What is the risk for colorectal cancer?. Dis Colon Rectum. 45;7.July. 2002: 887-89
15. Vogel VG, McPherson RS. Dietary Epidemiology of Colon Cancer. Hematol Oncol Clin. North Am 1989: 3-35
16. Browson RC, Zamh SH, Chang JC, Blair A. Occupational Risk of colon cancer. Am J Epidemiol. 130: 675. 1989
17. Metzger PP. Adenocarcinoma developing in a rectosigmoid conduit used for urinary diversion; report of a case. Dis Colon Rectum 32:247. 1989
18. Debinsky HS, Love S, Spigelman AD, Phillips RK. Colorectal Polyps counts and cancer risk in familial adenomatous polyposis. Gastroenterology 1996;110:1028-30
19. Lloyd M Nyhus MD, Baker JR MD, Fisher JE MD. Master of Surgery. 1997.Lippincott-Raven
20. Biondo S, Roque JM. Cáncer colorrectal complicado. Cir Esp. 2003;73 (1):30-32
21. Phillipe RK, Hittinger R, Fry JS. Malignat Large Bowel Obstruction.Br J Surg 1985;72:296-302

22. Defuentes ML, Delvalle E, Muñoz F, Turegano F, Calvo M, Pérez MD. La ecografía endorrectal en la valoración preoperatoria del cáncer de recto. *Cir Esp* 1999;66:28-32
23. Salomón MJ, Mcleod RS, Cohen EK, Simons ME, Wilson S. Reliability and validity studies of endoluminal ultrasonography for anorectal disorders. *Dis Colon Rectum*. 1994;37:546-51
24. Hunerbein M. Three dimensional endosonography for staging of rectal cancer. *Ann Surg* 1997;225:432-8
25. Goldenberg DM. Carcinoembryonic antigen and others tumor associated antigens in cancer colon diagnosis and manegement. Grundmann E (ed) *Colon Cancer*. Stuttgart 1978. P 163-78
26. García V, González R, Soriano A, Rodado S, Poblete VM. Estudio Comparativo del anticuerpo monoclonal anti-CEA IMMV-4fab y tomografía axial computarizada en el seguimiento de pacientes con cáncer colorrectal. *Rev Esp. Med Nuclear* 2002;21(5): 349-55
27. Cazador A, Farres Coll R, Olivet Pujol F. Estadificación preoperatoria del cáncer colorrectal. *Cir Esp*. 2003;73 (1):17-29
28. Rankel HS, Hinz U, Lehnert T, Burh HS, Herfath CH. Improved outcome after emergency surgery for cancer colorrectal. *Br J Surg* 1998;85:1260-5
29. Pilar GA, Andrés S, Silva GA. Tratamiento paliativo del cáncer colorrectal. *Cir Esp* 2003;73(1):46-51
30. Scheithaver W, Rosen H, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 1993;306:752-5
31. Meta-analysis group in cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:301-8
32. Saltz LB, Cox JB, Blank C, Rosen LS, Moore L. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for colorectal metastatic cancer. Irinotecan study group. *N Engl J Med* 2000;345:905-14
33. Cunningham D, Zalberg JR, Rath U, Oliver I, Van Cutsen E, Svensson C et al. Open randomised trial comparing tamudex(raltitrexed) with 5 fluorouracil, plus leucovorin in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 1999;7:961-5
34. Van Cutsen E, Cunningham D, Maroun J, Cervantes A, Glimelius B. Raltitrexed: current clinical status and future directions. *Ann Oncol* 2002;13 (5): 13-22
35. Hoff P, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W. Comparison of oral capecitabine Vs intravenous 5 fluorouracil plus leucovorin as first line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:2282-92
36. Bismuth H, Adam R. Reduction of nonresectable liver metastasis from colorectal cancer after oxaliplatin chemotherapy. *Semin Oncol* 1998;25:90-6
37. Janise P, Mayer R. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl Med* 2000;342:1960-8
38. Winawer SJ, St John DJ, Bond JH, Rozen P, Burt W. Prevention of colorectal cancer. *World Health Org* 1995;73:7-10
39. Macias CG, Kuri P. Resultados del registro histopatológico de neoplasias en México en 1995. *Gac Med Mex*. 1998;134(3):372-42