

RELATO OFICIAL

Cáncer de Colon

DESDE PRAXÁGORAS HASTA LA CIRUGÍA ROBÓTICA

Coordinador
Dr. Sergio Sauto

Integrantes
Dr. Santiago Bonilla
Dr. Gonzalo Vieira da Cunha
Dr. Fernando Pinato



CIRUGÍA
segura y humanizada

71º Congreso Uruguayo de Cirugía
05 al 08 Dic. 2022 - Punta de Este

RELATO OFICIAL

72° CONGRESO URUGUAYO DE CIRUGÍA

**DESDE PRAXÁGORAS HASTA
LA CIRUGÍA ROBÓTICA**



**Sociedad de Cirugía
del Uruguay**

Coordinador: Dr. Sergio Sauto

Integrantes: Dr. Santiago Bonilla, Dr. Gonzalo Vieira Cunha, Dr. Fernando Pinato

Título: **Desde Praxágoras Hasta la Cirugía Robótica**
Coordinador: **Dr. Sergio Sauto**
Integrantes: **Dr. Santiago Bonilla, Dr. Gonzalo Cunha, Dr. Fernando Pinato**
138 p.-; 21 x 29,5 cm.

Editorial: **Grupo Elis**
info@grupoelis.com.uy
www.grupoelis.com.uy
Impreso en Uruguay – Printed in Uruguay

Este libro se terminó de imprimir en Noviembre de 2022
Impresión y encuadernación:  **msimpresos**
www.msimpresos.com
Tiraje: 150 ejemplares
Depósito Legal N° 382.313

Dedicatoria

La realización del Relato Oficial del Congreso Uruguayo de Cirugía implica un enorme desafío y una gran responsabilidad de quienes son designados. Representa un gran orgullo para nosotros en esta oportunidad poder desarrollar el mismo, pero también lleva consigo un reconocimiento a muchos años de trabajo en pro de mejorar los estándares de calidad vinculados a la Cirugía. En este largo camino es necesario tener objetivos claros, pero la actitud y la perseverancia resultan indispensables a la hora de andar. No es un camino fácil, habrá momentos buenos y momentos malos donde nos cuestionaremos si valdrá la pena tanto esfuerzo. Por eso queremos destacar, agradecer y dedicar este Relato a nuestras familias, personas invisibles para muchos, pero que constituyen el verdadero sostén de nuestras vidas, demasiadas veces dejando o postergando actividades propias para apoyarnos, ayudarnos y acompañarnos. Son ellos los verdaderos artífices de este relato.

A nuestras esposas e hijos queremos darles las gracias por tanto, gracias por su tiempo, su comprensión y apoyo, gracias por estar siempre!!!!

INDICE

- PROLOGO
- 1• INTRODUCCIÓN
- 2• DELIMITACIÓN DEL TEMA
 - Magnitud del problema
- 3• HISTORIA
 - 3.1 Evolución en el tiempo
 - 3.2 Uruguay: Referencias históricas Nacionales
- 4• EPIDEMIOLOGÍA
 - 4.1 Cáncer en Uruguay y en el mundo
 - 4.2 Cáncer de Colon
- 5• ANATOMIA
 - 5.1 Anatomía Quirúrgica del Colon
 - 5.2 Irrigación arterial
 - 5.3 Drenaje venoso
 - 5.4 Drenaje linfático
 - 5.5 Inervación
- 6• ANATOMÍA PATOLÓGICA
 - 6.1 Información clínica básica
 - 6.2 Estudio macroscópico
 - 6.3 Estudio microscópico
 - 6.4 Pólipos
- 7• ETIOPATOGENIA
 - 7.1 Generalidades
 - 7.2 Etiología y factores de riesgo del CCR
 - 7.3 Bases genéticas del Cáncer
 - 7.4 Factores Genéticos Moleculares del CCR
 - 7.5 Síndromes polipósicos
- 8• PRESENTACIÓN CLÍNICA Y ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS
 - 8.1 Presentación clínica
 - 8.2 Métodos diagnósticos
 - A Exámenes de detección del cancer colorrectal
 - B Diagnóstico Positivo
 - B.1 Videocolonoscopía (VVC)
 - B.2 Colonoscopia virtual
 - B.3 Detección de mutaciones del ADN en las heces
 - B.4 Colon por enema con Doble Contraste (CxE)
 - C Diagnóstico de Extensión Lesional
 - C.1 Tomografía Computada (TC)
 - C.2 Resonancia Nuclear Magnética (RNM)
 - C.3 Tomografía Computarizada por Emisión de Positrones (PET-TC)
 - C.4 Marcadores tumorales
 - D Exámenes de valoración general
- 9• ESTATIFICACIÓN
- 10• TRATAMIENTO
 - 10.1 Abordaje multidisciplinario
 - 10.2 Abordaje nutricional

- 10.3 Preparación del colon y el uso de antibióticos preoperatorios
- 10.4 Tratamiento endoscópico
- 10.5 Tratamiento quirúrgico
- 10.6 Tratamiento adyuvante para tumores resecables no metastásicos

**11 • EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO LAPAROSCOPICO
DEL CANCER DE COLON ELECTIVO EN RIVERA**

**12 • SITUACIÓN ACTUAL EN URUGUAY ENCUESTA A LOS
CIRUJANOS NACIONALES - RESULTADOS**

13 • AGRADECIMIENTOS

PROLOGO

En el año 1950, con el impulso de varios cirujanos encabezados por el Dr Hector Ardao se realiza el primer Congreso Uruguayo de Cirugía, con el objetivo de que participaran e integraran todos los cirujanos del país.

A partir de entonces se han realizado anualmente, excepto en el año 2020 cuando debió ser pospuesto a consecuencia de la pandemia del COVID 19.

En esos Congresos, al igual que se hacía en los Congresos franceses, se desarrollaba un relato a ser presentado obligatoriamente por un cirujano que trabajara en el interior del país.

Los relatos al Congreso Uruguayo de Cirugía se han transformado en un clásico de la Cirugía del Uruguay, siendo reconocidos a nivel nacional e internacional por su calidad, a la vez que se transforman en una referencia obligada del tema para los cirujanos del Uruguay.

La designación de relator de nuestro Congreso constituye una distinción para quienes lo realizan, un reconocimiento como cirujanos, por su dedicación y experiencia en el tema, un alto honor y una gran responsabilidad.

La preparación del relato requiere de un gran esfuerzo personal, grupal y familiar, el trabajo es arduo e intenso, todo lo cual se ve recompensado al llegar a entregar el manuscrito a la imprenta y a la presentación del mismo en la sesión mas importante durante el Congreso Uruguayo de Cirugía.

En este caso, la responsabilidad la asume el Dr. Sergio Sauto en calidad de coordinador, junto a los Dres. Santiago Bonilla, Gonzalo Vieira da Cunha y Fernando Pinato.

En el norte del País, en la ciudad de Rivera se ha conformado en primer lugar un equipo quirúrgico y un grupo humano que tiene como objetivos comunes : brindar una asistencia de excelencia a los pacientes quirúrgicos a través de una estrategia de capacitación permanente, participando en distintos ámbitos que incluyen jornadas, congresos y sociedades científicas, además de organizar diferentes eventos científicos a nivel nacional e internacional.

El tratamiento del cancer de colon tiene una gran trascendencia en el Uruguay siendo uno de los cánceres mas frecuentes en hombres y mujeres.

En este relato se realiza una exhaustiva revisión del tema, que incluyen la presentación clínica, diagnóstico, estadificación y tratamiento, presentando los resultados de la cirugía oncológica en el departamento de Rivera.

Esta experiencia en el interior del país, merece ser valorada en su justo término y replicada, pues ha demostrado que el trabajo en equipo, la actualización y capacitación permanentes permiten alcanzar niveles de excelencia en la asistencia de nuestros pacientes.

Finalmente, agradezco a los relatores su deferencia al solicitarme escribir este prólogo, lo cual me honra y es expresión de un afecto y amistad recíprocas que hemos cultivado a través de los años.

Dr. Gustavo Rodriguez Temesio
Prof. Titular Clinica Quirúrgica 2. Hospital Maciel.
Facultad de Medicina. UDELAR

INTRODUCCION

Dr. Sergio Sauto Volpi

Las enfermedades del colon, incluyen una enorme gama de estados patológicos funcionales y orgánicos, inflamatorios y tumorales, de tratamientos médicos y/o quirúrgicos tanto en la urgencia como en la coordinación, que cada vez enfrentamos con mayor frecuencia los cirujanos. Debido a la importante diversidad de patologías que ocurren en este sector del tubo digestivo y que generan grandes desafíos para su correcto tratamiento, el cirujano necesita una formación específica y actualizada.

El cáncer colorrectal es una de las neoplasias con mayor incidencia y mortalidad en la actualidad. Aunque ya en épocas antiguas en Egipto y otras culturas se describieron los tumores del colon, no fue hasta el siglo XVIII cuando empezó a desarrollarse el tratamiento de esta enfermedad, principalmente vinculado a una mejor comprensión de la anatomía y fisiopatología del órgano. Las opciones terapéuticas del cáncer colorrectal han evolucionado de forma importante hasta nuestros días, desde la primera resección de un cáncer de colon exitosa publicada en 1833.¹

Con el devenir del tiempo y la evolución en el conocimiento la cirugía convencional se ha desarrollado paulatinamente logrando en la actualidad estándares de calidad establecidos y aceptados en todo el mundo.

El cambio en el paradigma “a grandes incisiones, grandes cirujanos”, en busca de ofrecer mejor calidad de asistencia con menor trauma de los tejidos y una recuperación más rápida, llevaron a la aparición de la cirugía mínimamente invasiva. El desarrollo del abordaje laparoscópico descrito hace más de 100 años, por Hans Christian Jacobaeus (1879-1937), medico internista Sueco en 1910, se ha consolidado en la actualidad como herramienta diagnóstica y terapéutica.²

A pesar de conocerse este novedoso abordaje, no fue hasta 1981 que se realiza el primer procedimiento quirúrgico mínimamente invasivo exitoso, una apendicectomía realizada por el ginecólogo alemán Kurt Kart Semm hecho que motivo en su época la solicitud de la suspensión de la actividad medica por parte de la Asociación Alemana de Cirujanos.^{3,4} Hoy se le considera el padre de la Laparoscopia Moderna. La implantación del abordaje laparoscópico en patología colónica se realizo en 1990, por Moises Jacobs en EEUU, quién reporta la primera colectomía laparoscópica por patología benigna.⁵ Sin embargo su aceptación para el tratamiento en patología maligna ha sido mas lenta y muchas veces criticada debido a la necesidad de demostrar que se cumplen los principios oncológicos, con similares porcentajes de complicaciones y se obtienen los mismos resultados a largo plazo.

A pesar de las dificultades y enmarcados en la inmediatez que impone el contexto social, donde ademas cobra especial relevancia el resultado estético, con menor morbilidad y riesgos, y rapidez en el reintegro laboral, este nuevo abordaje a logrado la rápida aceptación de la comunidad en general y de los cirujanos en particular.

Sin dudas este nuevo tipo de abordaje, denominado laparoscopia, es considerado en la actualidad como uno de los grandes avances de la cirugía moderna. Ha supuesto, además, un cambio fundamental en la recuperación postoperatoria, en la morbilidad relacionada con la cirugía, con menor costo y mejor calidad asistencial.

El objetivo fundamental de la cirugía mínimamente invasiva del cáncer de colon es lograr similares resultados oncológicos y mejor calidad de vida de los pacientes, disminuyendo tanto el trauma sobre la pared abdominal, con menos posibilidades de hernias e infecciones, menos dolor y, por consiguiente una recuperación más rápida.

En esta misma linea de pensamiento surgen otras formas de abordaje mínimamente invasivo: a través de un robot (2002), cirugía endoscopia por orificios naturales (NOTES 2004) y cirugía de puerto único, estas 2 ultimas aun sin consenso en su empleo para el cáncer de colon.

Los robot en cirugía ofrecen una nueva forma de practicarla, se denomina cirugía robótica y es considerada por muchos autores como el futuro de la cirugía. A pesar de ser un procedimiento relativamente nuevo en la practica quirúrgica a logrado importantes avances en poco tiempo con gran impacto en la comunidad de cirujanos por poseer numerosas ventajas que ayudan a la mejora de las técnicas quirúrgicas y favorecer la enseñanza de la cirugía.

La cirugía robótica ofrece claras ventajas respecto a la cirugía laparoscópica, visión tridimensional, mayor destreza, empleo de instrumentos articulados, mayor extensión de movimientos, disminución del temblor, mejor punto de apoyo y posición ergonómica cómoda para el cirujano, ademas brindando la posibilidad de telecirugía (cirujanos operando a

distancia), lo que facilita especialmente la docencia. Estas mejoras permiten manipular los tejidos y operar de forma más precisa, con mejores resultados para los pacientes. Las principales desventajas de este nuevo modelo de cirugía son su alto costo, su tamaño, sus delicadas conexiones proclives de sufrir daños y la dificultad en abordar diferentes regiones abdominales en un mismo paciente, que requieran desmontaje y nuevo montaje de instrumentos prolongando el tiempo quirúrgico y anestésico.^{6,7} En nuestro medio aun no esta disponible esta tecnología para el tratamiento de patologías quirúrgicas.

Sin dudas estos avances en el tratamiento quirúrgico del cáncer de colon, sumado a la aparición de nuevos protocolos de tratamientos adyuvantes han logrado una mejora en la evolución y pronóstico de los pacientes afectados, debido a una reducción significativa de las complicaciones y mortalidad y un aumento en la supervivencia a largo plazo.

Si bien resulta difícil avizorar el futuro de la cirugía creemos que la educación es el primer paso hacia el uso seguro de la tecnología médica automatizada, debemos renovar la formación en el grado y el postgrado.

Estamos en un nuevo universo de la cirugía, donde el trabajo interdisciplinario resulta esencial y primario, y la interacción hombre-máquina, (protocolización y automatización, cirugía robótica, guía de imágenes y la simulación), resultan indispensables para mejorar los resultados en la asistencia quirúrgica.

Para ello es fundamental contar con block quirúrgico, (Quirófanos Híbridos) con instalaciones equipadas con capacidades quirúrgicas completas, escáneres de TAC y de RNM, arcos en C fijos, asociados con otras técnicas (ultrasonido, fluoroscopia, endoscopia) y personal entrenado en el uso de los mismos y los procedimientos quirúrgicos.

BIBLIOGRAFIA

1. P. Menéndez, D. Padilla, P. Villarejo, J.M. Menéndez, J.A. Rodríguez Montes, J. Martín. Aspectos históricos de las enfermedades neoplásicas: el Cancer Colorrectal. *Gastroenterología y Hepatología* 2010; 33 (7): 541-546.
2. Grzegorz S. Litynski. Laparoscopia: los primeros intentos: destacando a Georg Kelling y Hans Christian Jacobaeus. *JLS*. 1997 enero-marzo; 1(1): 83-85.
3. K. Bhattacharya. Kurt Semm: A laparoscopic crusader. *J minim access Surg*. 2007 Jan-Mar; 3(1): 35-36
4. Litynski GS. Kurt Semm and the fight against skepticism: Endoscopic haemostasis, laparoscopic appendectomy and the Semm's impact on the 'laparoscopic revolution' *JLS*. 1998;2:309-13.
5. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic resection). *Surg Laparosc Endosc* 1991;1:144-150.
6. Satava RM. Surgical robotics: the early chronicles: a personal historical perspective. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2002; 12:6-16.
7. Lanfranco A, Castellanos A, Desai J, Meyers W. Robotic Surgery: A Current Perspective: Background and History of Surgical Robots. *Ann Surg*. 2004; 239:14-21.

DELIMITACION DEL TEMA

Dr. Sergio Sauto Volpi

Estructuralmente el colon, recto y ano son considerados una unidad anatómica y funcional indivisible desde todo punto de vista, donde las exigencias de los procedimientos, y técnicas quirúrgicas coloproctológicas (convencionales, endoscópicas, laparoscópicas y/o mixtas); y las relaciones anatómicas y funcionales del colon, recto y ano obligan a los cirujanos coloproctológicos a conocer todas las enfermedades que lo afectan pero además órganos y estructuras extra-cólicas, extrarrectales y perianales por necesidad científica, quirúrgica y/o práctica.

Reconociendo estas estructuras como una unidad y debido a la importancia y a lo extenso de las enfermedades del colon en este Relato nos referiremos exclusivamente al cancer de colon excluyendo arbitrariamente el cancer de recto y los estadios IV de la enfermedad.

2.1 MAGNITUD DEL PROBLEMA

El cáncer es el problema de salud mas importante en estos tiempos y plantea enormes desafíos sanitarios.

A principios del siglo XX y debido al progreso de la medicina en la prevención, tratamiento y control de las enfermedades infecciosas, se logro una importante mejora en la calidad de vida y por consiguiente una mayor expectativa.^{1,2} Esta notable mejoría a cambiado el perfil demográfico-epidemiológico clásico a un nuevo perfil donde aparecen y predominan las enfermedades crónicas principalmente cardiovasculares y el cáncer, inicialmente en países desarrollados y actualmente en transición en países sub desarrollados como Uruguay.

En el caso particular del cáncer la incidencia y mortalidad están creciendo rápidamente en todo el mundo; y esto refleja tanto el envejecimiento y crecimiento de la población, como cambios en la prevalencia y distribución de los principales factores de riesgo, varios de los cuales están asociados con el desarrollo socioeconómico. Según el IARC, se calcula que el coste económico del cáncer es de alrededor de 1,16 billones de USD al año.

El aumento del envejecimiento si bien es un fuerte indicador de desarrollo, implica una caída de la población en edades productivas, lo que tiene un impacto socioeconómico directo en la financiación de las políticas sanitarias, mas importantes en los países como Uruguay

La occidentalización de la dieta y los cambios en los hábitos de vida en las ultimas décadas proyectan un dramático aumento del cáncer en los próximos años, el numero de casos de cáncer en 2012 fue de 14 millones, en 2020 hubieron 19,3 millones de casos nuevos y 10 millones de muertes por cáncer en todo el mundo, la mayoría de los cuales ocurrieron en los países menos desarrollados.

Debido a este cambio demográfico y epidemiológico, sumado al aumento exponencial del cáncer, se avisa un panorama poco alentador en los próximos años, con aumentos de cánceres de mama, pulmón, próstata y colon-recto en países menos desarrollados y descenso de cánceres vinculados a ciertas infecciones como el cáncer de estomago y cuello uterino, asociados además a indicadores de calidad de vida.³

Conceptualizado de esta forma, conocer este nuevo patrón, tiene vital trascendencia a la hora de definir las políticas publicas, con importantes desafíos logísticos que requieren de grandes recursos económicos que sabemos son limitados en los países más pobres, con enorme implicancia y repercusión en el estudio y tratamiento de esta enfermedad, con diagnósticos tardíos y tratamientos muchas veces ineficaces o incluso en algunos países inaccesibles, determinando un pronostico desalentador.

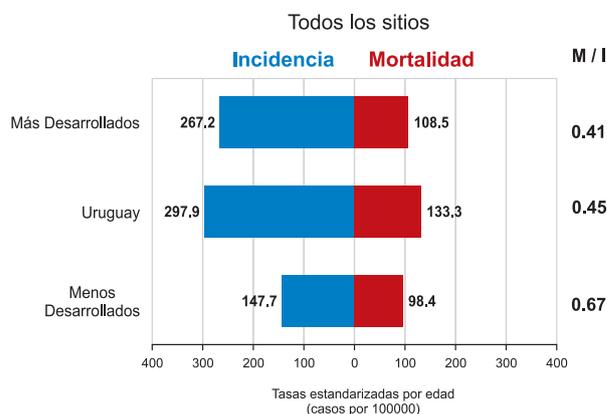


Figura 1: Diagrama de barras comparativo de las tasas estandarizadas por edad de incidencia y mortalidad en el Uruguay (cifras del RNC-CHLCC) para todos los sitios de cáncer reunidos (ambos sexos) en relación al conjunto de países más y menos desarrollados. A la derecha las razones mortalidad/ incidencia (M/I).

El desafío global que plantea esta enfermedad, es disminuir o soslayar las desigualdades entre los países ricos y pobres, mediante políticas claras y protocolos de tamizaje inclusivos de los cánceres mas frecuentes. De otra forma, como plantea Christopher Wild “el futuro de los pacientes con cáncer dependerá del lugar donde viven”.⁴

El cáncer afecta a todos los seres humanos, sin embargo existen marcadas diferencias en los patrones epidemiológicos en las diferentes regiones y el mundo, incluso dentro de los propios países.

La incidencia global del cáncer en Uruguay tiene patrones epidemiológicos muy similares a la de los países desarrollados, con una tasa estandarizada de 298 casos cada 100.000 habitantes al año, y 267 casos por 100.000 habitantes en países de primer mundo (Figura 1). Sin embargo cuando se estudia la mortalidad por cáncer en Uruguay resulta ser mayor que en los países desarrollados , aunque mejor que en países poco desarrollados, probablemente vinculado a diagnósticos y tratamientos mas tardíos y un deficiente seguimiento.³

BIBLIOGRAFIA

1. Linet MS. Evolution of cancer epidemiology. *Epidemiol Rev.* 2000;22(1):35-56.
2. Santosa A, Wall S, Fottrell E, Högberg U, Byass P. The development and experience of epidemiological transition theory over four decades: a systematic review. *Glob Health Action.* 2014;7:235-74.
3. Barrios E & Garau M. Epidemiología del cancer en Uruguay y el mundo. *An Facultad Med.* 2017;4(1):9-46
4. Wild C. Prefacio. In: Stewart BW, Wild C, editors. *World cancer report 2014.* Lyon, France: IARC-WHO; 2014.

HISTORIA

Dr. Sergio Sauto Volpi

3.1 EVOLUCION EN EL TIEMPO

El cáncer colorrectal es una de las patologías oncológicas más frecuentes en nuestros tiempos. Aunque los tumores del colon se conocen desde la antigüedad no fue hasta mediados del siglo XVIII que se inicia el proceso de su tratamiento.

Particularmente, con el transcurso del tiempo, han aumentado exponencialmente debido a múltiples factores como el envejecimiento de la población, cambios en el estilo de vida (sedentarismo, dieta, tabaquismo, etc.) y la presencia de factores carcinogénicos entre otros.

Para hablar del cáncer de colon en particular creemos importante hacer una reseña previa de la evolución de la medicina a través del tiempo, tratando de centrarnos especialmente en la evolución de la cirugía y particularmente en la evolución de la cirugía del cáncer colorrectal, esto último debido a que colon-recto constituyen una unidad anatómo-funcional indivisible y por consiguiente la evolución de la cirugía de estos sectores del intestino grueso ha sido en forma concomitante.

El cáncer afecta a todos los seres vivos pluricelulares. Esta enfermedad se reconoce desde los inicios de la vida terrestre, hace millones de años, encontrando supuestos tumores en restos óseos de dinosaurios y en momias del antiguo Egipto. Aquí es donde aparecen las primeras descripciones documentadas de diferentes enfermedades entre las que se cuentan patologías colónicas benignas y malignas.

En 1862, el destacado egiptólogo de EEUU, Edwin Smith (1822-1906) adquiere un papiro en la ciudad de Luxor, hoy es conocido como el *Papiro de Edwin Smith* (figura 2), data del 1500 a.C. pero se cree es copia de un papiro mucho más antiguo, quizás del 3000 a.C.

Los aportes del *Papiro de Edwin Smith* a la medicina han sido extremadamente importantes, en él, aparece la descripción escrita y más vieja de cáncer que existe, además relata varios casos de úlceras o tumores de mama, y donde, si bien se indica que no hay un tratamiento para esta enfermedad, se realiza la cauterización como medio posible de tratarlo aunque sin éxito.^{1,2} Representa el *primer tratado de cirugía conocido*.³

Otro escrito del antiguo Egipto es el El Papiro de Ebers, (figura 3), probablemente escrito en Tebas, aproximadamente en 1550 a.C., y encontrado en un extraño sitio: entre las piernas de una momia en una tumba en Assasif, fue adquirido por Edwin Smith en 1862 en Egipto y 10 años más tarde vendido al egiptólogo alemán Georg Ebers (1837- 1898) de donde obtiene su nombre; es más extenso y su contenido es netamente médico, constituye la mayor fuente directa de información sobre la medicina de la época en Egipto. En él hay claras referencias a las enfermedades del intestino grueso, “*al explorar a un paciente que sufre trastornos digestivos, sientes cómo los intestinos se mueven en su interior como un odre lleno de aceite...*” en referencia clara a la oclusión intestinal.



Figura 2: Papiro de Edwin Smith 1600 a.c.



Figura 3: Papiro de Ebers 1500 a.C

Algunos milenios después, en el siglo IV a.C., en los escritos de Hipócrates de Cos (460–379 a.C.), considerado como el **Padre de la Medicina**, aparecen no solo las primeras descripciones de lesiones proctológicas, sino también el origen etimológico de la palabra cáncer. De acuerdo a los postulados de los cuatro humores, las formaciones de nuevos vasos sanguíneos dentro y alrededor de los tumores eran similares a las extremidades de un cangrejo, de ahí que utilizase los términos *carcinos* y *carcinoma* (en griego *καρκίνος-καρκίνωμα*). En su *Libro Corpus hippocraticum* describe el ileo “*el vientre se vuelve duro, y no evacúa, y el dolor afecta a todo el vientre, y hay fiebre y sed, y a veces a causa de la fatiga también vomita bilis*”.

Su aforismo “*primum non nocere*” resume los principios de integridad y humanismo en el ejercicio de la medicina.

Hay referencias muy antiguas respecto a lesiones colónicas traumáticas con peritonitis y muerte del paciente, así como casos de obstrucción intestinal tumoral o hernias encarceladas donde se realizaban colostomías utilizando un hierro incandescente, el procedimiento culminaba con una fístula intestinal. Praxágoras de Cos (340 a.C.), (Figura 4), influenciado por la escuela Hipocrática, a la cual potenció, describió y realizó un procedimiento que cambió la historia de la cirugía; la creación de una fístula intestinal, ileostomía, con un hierro candente. La mayoría de su obra se perdió en Alejandría, siendo sus enseñanzas conocidas a través de su discípulo Herophilus y posteriormente Galeno.

Con el paso del tiempo se pudo comprobar que era posible la sobrevivencia tras estas intervenciones, especialmente en el colon porque causaba menos trastornos metabólicos y cutáneos. De esta forma la colostomía es la intervención más antigua realizada por enfermedades del colon.

Posteriormente Theophrastus Bombastus von Hohenheim, llamado Paracelso (1491-1541), recomendaba la creación de estos anos artificiales antes que cualquier intento de manejo de asas intestinales especialmente en casos de heridas traumáticas.

En la era Cristiana, Clarissimus Galeno médico romano (129-216 d.C.), publicó numerosas obras, 400 volúmenes, dedicando exclusivamente unos a los tumores, incorporó dentro del lenguaje del cáncer, la palabra *onkos*, la cual hacía referencia a una masa, tumor o hinchazón y propone la extirpación o cauterización de las lesiones avanzadas. Escribió volúmenes de anatomía basados en disecciones de animales, muy importantes en su época, pero con errores corregidos luego por A. Vesalius. Hipócrates y Galeno dominaron el pensamiento médico durante 1.500 años. Sacaron la medicina de los reinos de la magia, la superstición y la religión; definieron la enfermedad como un proceso natural y basaron el tratamiento en la observación y la experiencia.



Figura 4: Imagen de Praxágoras de Cos

En la época preanestésica que incluyen la Edad Media y el Renacimiento, desde la época romana hasta principios del siglo XVI, las ideas y pensamientos con respecto a la enfermedad cancerosa apenas variaron. Al inicio de la Edad Media bajo la influencia del cristianismo la medicina Europea se aleja del método científico greco-romano atravesando por un periodo de decadencia. La medicina se centraliza en monasterios, y el pensamiento oscurantista rechaza el estudio de la cirugía, se la considera una actividad indigna de los médicos, alejada de la ciencia e impropia de la universidad.⁴

El Renacimiento con el regreso a los conceptos Hipocráticos y Galénicos de la medicina resurge el interés en el desarrollo la Cirugía, y aparecen nuevos conceptos de diagnóstico y tratamiento, pero las enfermedades infecciosas eran las más temidas por lo que el estudio del cáncer queda relegado al segundo plano.

A finales del Siglo XVI y gracias al aporte de Andreas Vesalio, Bélgica (1514–1564), considerado el padre de la anatomía moderna, quien publica su tratado de anatomía en 1543, “*de humani corporis fabrica*”, empezarán a desestructurarse los conceptos galénicos sobre anatomía y el origen de los tumores, conceptos erróneos que permanecieron durante XIII siglos. Este hecho sumado al descubrimiento de la circulación sanguínea publicado en 1628 por William Harvey, Inglaterra (1578-1657) y el descubrimiento de los microorganismos a través de la aparición microscopio, inician un progresivo avance de la medicina científica y experimental que paulatinamente conducen al reconocimiento de las diferentes enfermedades.

Durante los siglos XVI y XVII se incrementarían las autopsias de cadáveres en busca de las causas de muerte y paulatinamente la medicina evolucionaría al concepto de lesión anatómica como causa de enfermedad, concepto innovador manejado por el brillante Hermann Boerhaave, conocido como el Hipócrates holandés, (1668–1738), y el italiano Giovanni Morgagni, conocido como el padre de la anatomía patológica moderna (1682–1771), entre otros. Los

precursores del desarrollo del método anatómico-clínico fueron Giovanni L. Lancisi (1654-1720) e Ippolito F. Albertini (1662-1738), quienes trataron de relacionar los síntomas y signos que producían las enfermedades con las lesiones observadas en la autopsia de los pacientes fallecidos.^{5 6 7}

Indudablemente el método cartesiano analítico propuesto por uno de los más importantes pensadores de la historia, Rene Descartes (1596-1650) tuvo una gran influencia en el desarrollo del método anatómico-clínico. Descartes en 1637 en su obra "*el discurso del método*" proponía que la duda es prueba fehaciente de su existencia y es sobre la duda metódica, que Descartes concluye la primera verdad: "*ego cogito ergo sum*" (pienso luego existo); significa llegar a la verdad sin aceptar lo preconcebido, descomponer el problema en tantas partes como sea posible y reconstruirlo de manera sistemática y ordenada, el método anatómico-clínico se basa en identificar síntomas y signos para llegar a un diagnóstico etiológico del órgano afectado estableciendo diagnósticos diferenciales y confirmación mediante autopsia.

De esta manera se da inicio al método científico basado en cuatro reglas que conducen al conocimiento: evidencia, análisis, síntesis y recapitulación. Este método constituye el pensamiento racional, pilar fundamental de la modernidad.^{8 9} La enfermedad dejó de comprenderse desde el ámbito religioso como un castigo divino, al igual que perdió valor la teoría humoral hipocrática que argumentaba que la salud era el balance perfecto de los cuatro humores (sangre, flema, bilis y bilis negra), y que el desbalance de estos producía la enfermedad.

El siglo XVIII se caracteriza por la consolidación de los avances conseguidos durante los dos siglos precedentes y la eliminación definitiva de las huellas medievales. Se producen grandes progresos en anatomía y fisiología y se inicia el conocimiento de las enfermedades quirúrgicas en su auténtica dimensión, se aplican los conocimientos fisiopatológicos a su ejercicio y se realizan operaciones regladas. Otro hecho importante para el progreso de la cirugía es la creación de nuevas instituciones destinadas a la formación de cirujanos.

El médico escocés John Hunter (1728-1793), propone que la enseñanza de la actividad quirúrgica debía realizarse mediante principios fisiopatológicos y terapéuticos específicos de cada enfermedad o grupo de enfermedades, fundamentados en la investigación biológica y experimental. Se lo considera el fundador de la cirugía científica, afirmaba que el cirujano, aparte de conocer la anatomía, debía saber la fisiología.^{10 11 12}

El progreso de la cirugía colónica fue muy dificultoso durante muchos siglos y los primeros esfuerzos se centraron en tratar la oclusión intestinal. Rápidamente los cirujanos se dieron cuenta que las anastomosis primarias del colon presentaban importante mortalidad debido a la distensión gaseosa del mismo que facilitaba las fallas de sutura. Por eso en sus inicios fue necesario realizar válvulas de seguridad y operaciones de descompresión como colostomías u operaciones en 2 tiempos. De esa forma se inició el desarrollo de las apendicostomías, cecostomías e ileostomías y las colostomías ilíacas y transversas a finales del Siglo XVIII.

Se puede decir que este proceso se inicia a partir de las observaciones de Littre, que en 1710 recomendaba la práctica sistemática de cecostomía inguinal transperitoneal en todos los pacientes con ano imperforado.

La primera colostomía inguinal del lado izquierdo se atribuye a Duret en 1793, para tratar un ano imperforado de un niño que sobrevivió hasta los 45 años de edad.

En el siglo XVIII se produce la evolución en la creación de las ostomías, donde en diferentes regiones del mundo participaron un sin número de cirujanos (Dominique Jean Larrey (1766-1842) y su sucesor Guillaume Dupuytren (1777-1835) en Francia, colostomías inguinales y lumbares, Tiersch en Alemania 1875, resección de sigmoides y colostomías preanastomótica, Baum 1879 y Riedel 1883 colostomías como primer paso de resección cáncer de colon, etc.

Pero todavía seguían existiendo complicaciones y mortalidad que algunos cirujanos lo atribuían al abordaje peritoneal.

Debido a ese miedo, Jean Zulema Amussat (Francia, 1796-1856) en 1839 presenta su técnica para evitar las peritonitis postoperatorias o como tratamiento previo a la resección tumoral, realiza una colostomía lumbar derecha extraperitoneal, (operación de Amussat), procedimiento que fue preconizado durante aproximadamente 40 años.^{13 14}

El dilema de donde implantar la ostomía, lumbar (Amussat) o transperitoneal (Littre) se resolvió con el trabajo de Van Erckelens, que en 1879, recopiló la información de 262 colostomías que se habían realizado hasta ese momento, demostró que las complicaciones y muertes no eran producidas por la apertura del peritoneo durante el procedimiento, reconociendo las ventajas de la técnica peritoneal en cuanto a comodidad y cuidados y las desventajas de un estoma lumbar para el paciente, este hecho dio el impulso definitivo a las ostomías transperitoneales.^{15 16}

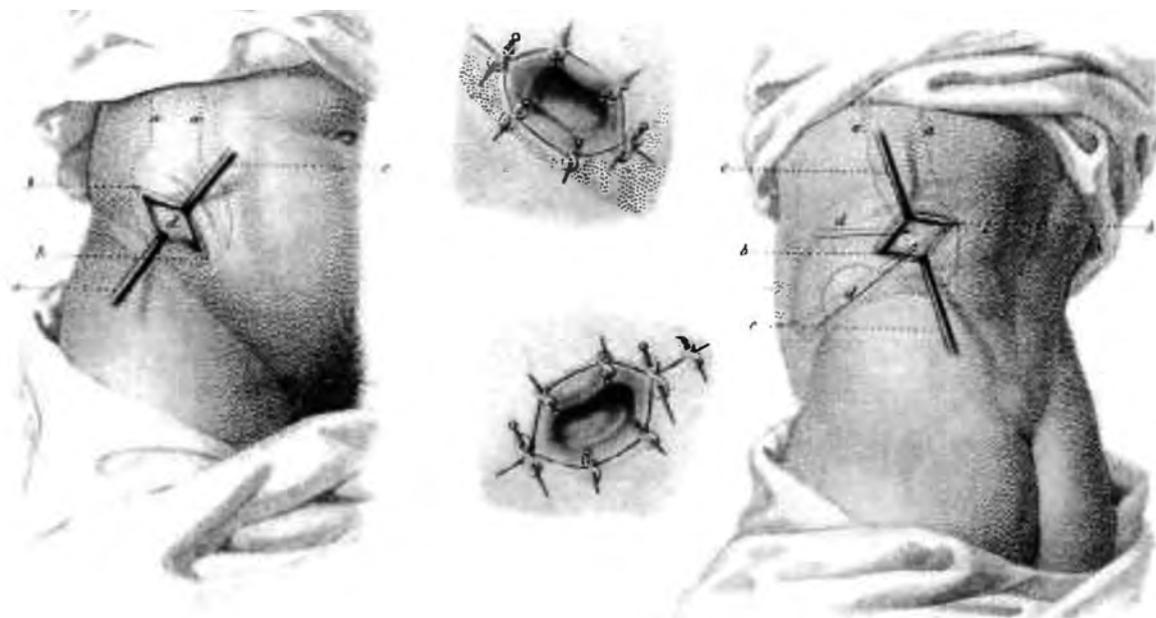


Figura 5: Colostomía lumbar de Amussat.

Para finalizar las ostomías, hay 2 hechos importantes, 1- las colostomías en asa fueron introducidas por Karel Maydl en 1884, cirujano austriaco (1853-1903), la innovación consistió en exteriorizar el asa junto a su meso, 2- debido a las complicaciones de las ileostomías como lesiones cutáneas, las estenosis y sepultamiento se desarrolla del concepto de maduración de las mismas. Se atribuye a David Patey (1889-1977) la maduración inmediata del estoma y a Brooke y Turnbull el que en las ileostomías se everta la mucosa y se fije con puntos de sutura mucocutáneos.^{17 18 19}

Pero la mortalidad en cirugía colónica superaba el 45-50%, era necesario obtener mejores resultados, por lo que había que inventar nuevos procedimientos, se sabía que los sectores con mayor movilidad del colon presentaban menos complicaciones, sigmoides y ciego.

Un adelantado para la época fue Jean-François Reybard (1795-1863) uno de los grandes cirujanos pioneros en cirugía colónica, realizando la *primera colectomía sigmoidea* por cáncer (1833), en un paciente sin anestesia y sin antisepsia con reconstrucción primaria termino-terminal presentándolo como el procedimiento ideal en estos casos en la Academia de Medicina de Paris en 1844. El paciente falleció al año por una recidiva. Previamente había realizado este procedimiento en perros desde 1819 demostrando la importancia de la cirugía experimental.^{13 20}

Theodor Billroth (Fig. 7)(1829-1894) alemán, fue uno de los cirujanos mas destacados del siglo XIX, reconocido como padre y pionero de la cirugía moderna.

Fue profesor asociado de Cirugía en Berlín y luego en Zürich, nombrado jefe de departamento y decano en Viena; se destacó por sus características docentes, estableciendo un sistema de residencias quirúrgicas donde enseñó cirugía a mas de 40 destacadísimos alumnos; V. Czerny, Gussenbauer, Anton Wölfler, Anton von Eiselberg, J. Mikulicz, M. Riedel en Europa. Debido a su fama cirujanos de todo el mundo viajaron para ver sus técnicas: Gross, Crile y Halsted de EEUU entre otros. Además tenía un gran talento artístico e intuitivo destacándose como violinista, pianista, interprete, compositor y critico musical.

Realizó múltiples contribuciones técnicas a la cirugía abdominal, algunas de las cuales llevan su nombre. En la cirugía colónica realizó diferentes técnicas en tumores de todos los sectores del colon, en 1871 resección con colostomía y cierre cabo distal, en 1884 efectuó con éxito una resección de ciego con anastomosis primaria.^{21 22 23}



Figura 6: Jean Reybard

Vincenz Czemy (Fig. 8) (1842-1916), de Heidelberg, asistente de Billroth, era un hábil cirujano alemán, que se destacó en el tratamiento de enfermedades oncológicas. En 1880 realizó una cirugía a un paciente portador de 2 cánceres colónicos sincrónicos, ubicados en el transverso y el sigmoides en un tiempo, con sobrevida.



Figura 7: Theodor Billroth

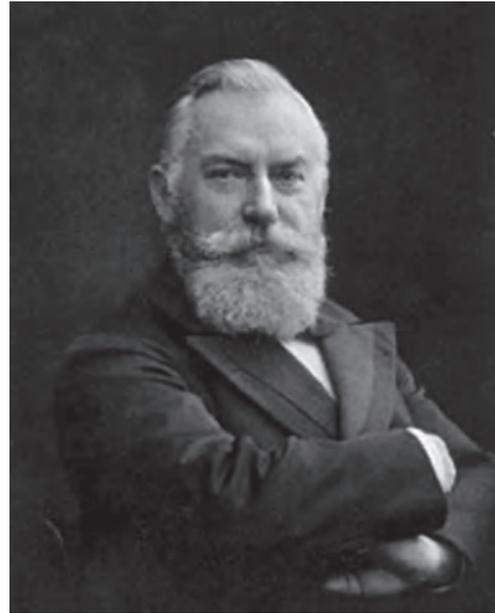


Figura 8: Vincenz Czemy

En este siglo además se sentaron las bases para el tratamiento del cáncer de recto gracias al inicio del empleo del método científico en forma sistemática. Debido a esto se lograron importantes avances en cirugía oncológica, la primera extirpación con éxito de un cáncer de recto fue realizada en 1826 por Jacques Lisfranc (1790-1847), en 1829 presentó nueve casos de resección de cáncer de recto por vía perineal, con 3 muertes posoperatorias.

A finales del siglo XIX tienen lugar una serie de acontecimientos que revolucionan la práctica quirúrgica y establecen las bases de la cirugía moderna. Varios acontecimientos ocurridos en esta etapa cambian el enfoque quirúrgico: la introducción de la anestesia mediante la aplicación del cloroformo, del éter y del óxido nitroso, con la consiguiente supresión del dolor; el concepto de asepsia y antisepsia aplicado a la cirugía, introducido por Joseph Lister (1827-1912), lo que implicaría la utilización sistemática de guantes quirúrgicos estériles y desinfección de piel entre otras cosas y permitirían realizar unas cirugías más agresivas con menor riesgo de infecciones, el conocimiento de la hemostasia lo que permitiría realizar transfusiones más seguras y el descubrimiento de los rayos X en 1896.

También en el siglo XIX se instala la Coloproctología como una disciplina médica que, si bien se practicó en lugares y circunstancias muy concretos, llevó a ser reconocida como una sub-especialidad. La aparición de los primeros textos especializados en la materia, las primeras resecciones rectales por vía perineal, la apertura del St. Mark's Hospital y los cambios conceptuales llevados a cabo en Francia fueron las circunstancias que marcaron su progreso.

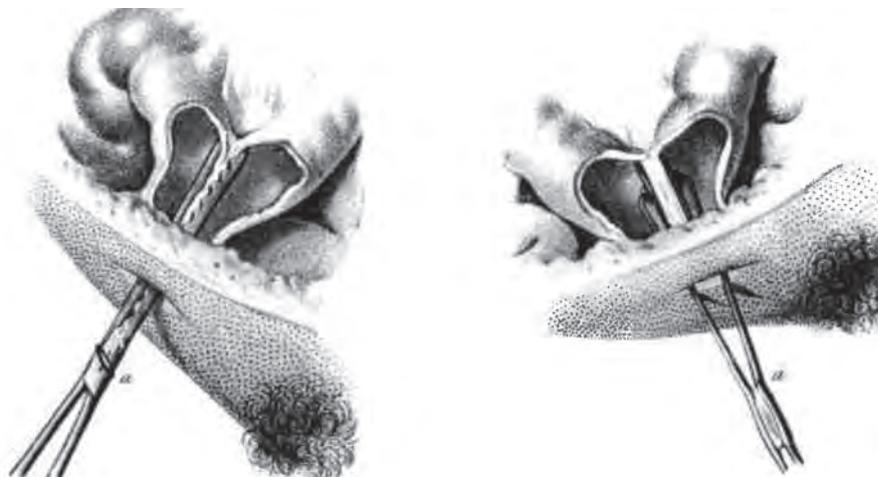


Figura 10: Colocación de la pinza de Dupuytren por la colostomía íliaca doble, para comunicar ambos cabos del sigmoides entre sí.

Theodor Kocher (1841-1912) en 1874, introduciría el abordaje con resección coccígea, técnica que se perfeccionaría en las manos de Paul Kraske de Friburgo (1851-1930), a partir del año 1885 lo que revolucionó la cirugía del cáncer del tercio medio y superior del recto y permitió bajar las tasas de mortalidad y recidiva de 70-80 % a menos del 20%.

Vincent Czerny (1842-1916), de Heidelberg en 1883 al no poder acceder a reseccionar un tumor rectal por vía sacra, cambia la posición operatoria de su paciente finalizando la intervención por vía abdominal, lo que constituye la primera resección abdominoperineal conocida.

Karl Gussenbauer (1842-1903) realizaría, en el año 1879, la primera resección por vía abdominal de un cáncer de recto proximal con cierre concomitante del recto distal. Procedimiento operatorio que se perfeccionaría y potenciaría por el francés Henri Hartmann (1860-1952), en 1929, técnica quirúrgica empleada aún actualmente, en la cirugía de urgencias y/o con criterio paliativo.^{7 24 25 26}



Figura 9: Jan Mikulicz-Radecki

Jan Mikulicz-Radecki (Fig.9),(1850-1905), discípulo de Theodor Billroth, es considerado uno de los padres de la seguridad del paciente, utilizó el lavado de manos, el uso de alcohol, guantes y mascarillas, generó el uso de salas limpias y sucias en su servicio e introdujo la esterilización de materiales. Dentro de sus innumerables trabajos se destaca la creación de la colostomías en asa en 1902, como paso previo a la resección de tumores.^{7 27 28}

De esa forma estableció los principios de la cirugía del colon preconizando la cirugía en 2 tiempos donde primero realizaba la movilización del colon lo necesario dentro del abdomen, sin abrirlo, y lo exteriorizaba junto al tumor, conservando su irrigación. Luego suturaba un tercio de la circunferencias de ambos sectores colónicos. A las 24 - 48hs, cortaba ambos cabos cólicos con un cauterio a dos centímetros de la piel reseccionando el tumor. El objetivo era evitar la retracción al abdomen.¹³

Esta nueva técnica fruto de experiencias previas, logró un descenso notorio de la mortalidad de 45% a 12,5%.

Si bien esta técnica, conocida como colostomía en “caño de escopeta”, ya había sido descrita previamente (Karel Maydl en 1884), la sistematización de la misma hacen que actualmente se la reconozca como técnica de Mickulicz.

Posteriormente utilizando la pinza de Dupuytren (Fig.10), colocando un brazo en cada cabo de colostomía y apretando, para lograr la necrosis por compresión, logró restablecer el tránsito intestinal.

En 1908, William Ernest Miles, describió la técnica que lleva actualmente su nombre, resección abdominoperineal de tumores del recto con extirpación de todos los ganglios regionales mesentéricos, suelo pélvico y periné. Una cirugía radical en un solo tiempo, con baja mortalidad y alto índice de supervivencia que deja una colostomía abdominal definitiva.

También a comienzos del siglo XX, basándose en la observación clínica y con escasos elementos diagnósticos se lograron grandes avances que luego fueron confirmados por la evidencia científica. Uno de esos avances fue el descubrimiento de la secuencia adenoma -cáncer.

En 1926 John Lockhart-Mummery (1875-1957), reconocido cirujano del Hospital St. Marks de Londres, brinda una conferencia denominada “Innocent Tumours of the Rectum and Colon”, donde textualmente expresa ;

“Nosotros hemos encontrado adenomas asociados al cáncer colorrectal en casi todos los casos. Parece muy probable que todos los cánceres de recto y colon surgen en primera instancia de un simple adenoma, pero esto es difícil de probar.”

“Cualquier adenoma por pequeño que sea debe ser considerado precanceroso y el paciente debe ser sometido a estricto seguimiento.”

Numerosas fueron sus contribuciones a la cirugía colorrectal, siendo un destacado cirujano, describió la incisión perineal del cáncer de recto, con muy baja mortalidad 3%, presento artículos sobre herencia y cáncer donde describe las poliposis y escribió 6 tratados sobre cirugía colorrectal.^{29 30 31 32}

Posteriormente el anatomopatólogo Británico Basil Morson publica en 1974 un artículo denominado "The Polyp-Cancer Sequence in the Large Bowel" confirmando histológicamente las observaciones de John Lockhart-Mummery.³³

A pesar de lograr un importante descenso de la mortalidad operatoria, faltaba resolver la alta incidencia de recidivas locales.

En varias regiones del mundo pero especialmente en Estados Unidos, Rankin (1926), Devine (1931), Lahey (1932) y Lloyd-Davies (1945) entre otros, notaron que la resección ganglionar era importante para prolongar la supervivencia de los pacientes con cáncer y que de cierta forma evitaban o retrasaban la aparición de recidivas o metástasis, de esta forma establecieron la necesidad de la resección ganglionar junto con el tumor.

Casi simultáneamente Cuthbert Esquire Dukes, anatomopatólogo del Hospital St. Marks (1890-1977), describe la diseminación linfática de los tumores de colon-recto; revisa 1.000 casos de cáncer de recto y, tras analizar los ganglios en la propia pieza en 596 casos, concluyó que la infiltración ganglionar era escalonada, primero epicólicos, paracólicos, intermedios y luego principales, sin saltar los distintos grupos.

En 1932 en la publicación del artículo, "Classification of cancer of rectum", *Journal of Pathology and Bacteriology*, aparece el primer sistema de estadificación del cáncer colorrectal que llevaría su nombre y que le valió el reconocimiento internacional. Este permaneció vigente, si bien con modificaciones, durante muchas décadas, hasta que fue reemplazado por la clasificación TNM, utilizada en la actualidad.³⁴

El aumento del número de las enfermedades colorrectales, la diversidad y complejidad de las regiones anatómicas que involucran y sus importantes repercusiones médico-sociales motivaron la necesidad de desarrollar su estudio e investigación especial de estas enfermedades.

La *American Society of Proctology* se estableció en 1899, en una reunión celebrada en Columbus, Ohio. Es una de las organizaciones de especialistas más antiguas de EEUU; su nombre cambió a *American Society of Colon and Rectal Surgeons* en 1973 para indicar más claramente el alcance de su especialidad.^{35 36}

La *British Proctological Society* se creó en 1912; posteriormente en 1990 pasó a ser la *Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*.³⁷

Raoul Bensaude (1866-1938) gastroenterólogo francés nacido en las Azores inició el camino para el desarrollo de la Proctología en su país. Reconocido como el padre de la proctología francesa, escribió en 1919 el tratado "*Rectoscopie: Sigmoidoscopie. Traité d'endoscopie recto-colique*", que tuvo impacto a nivel mundial. Hizo múltiples contribuciones a la proctología fundando en el *Hôpital Saint Antoine* de París el primer Servicio de Proctología de Francia, además diseñó un rectoscopio que lleva su nombre y creó la palabra *endoscopia*.³⁸

En Latinoamérica en la mitad del siglo XX se fundan múltiples sociedades de proctología, la Sociedad Argentina de Proctología en 1942, Sociedad Brasileña de Coloproctología fundada en 1934 y refundada en 1945, la Sociedad Cubana de Coloproctología en 1957; Sociedad Chilena de Coloproctología en 1958, Asociación Latinoamericana de proctología en 1957 y en 1984 Asociación Latino-Americana de Coloproctología.

En Uruguay la Sociedad Uruguaya de Proctología se funda el 26 de diciembre de 1956 como una Sociedad Médico Quirúrgica siendo su primer presidente el Dr. Venancio Tajés. En ella participaron destacados cirujanos y gastroenterólogos a saber, Dres. Abel Chifflet, Horacio Gutierrez Blanco, Miqueo Narancio, Raul Nin Sacarello, A. Sanchez Palacios, entre otros.

Un año después en 1957 participaron junto a la delegación Argentina, y otras Sociedades en la fundación de la Asociación Latinoamericana de Proctología (ALAP), cuyo Primer Presidente fue el Dr. Daher Cutait de Brasil y el segundo Presidente el Dr. Horacio Gutierrez Blanco de Uruguay.

La Sociedad Uruguaya de Proctología en su época tuvo un rol protagónico en América, organizando con gran éxito 3 congresos de ALAP, 1963 por el Dr. Horacio Gutierrez Blanco, en 1983 por el Dr. Luis Oronoz y en 1997 por el

Dr. Carlos Sarroca. Lamentablemente en las postrimerías del siglo XXI la Sociedad desaparece como tal, pasando a integrar en la Sociedad de Cirugía del Uruguay el Capítulo de Coloproctología desde el año 2005.³⁹

En las décadas de 1970-1980 debido al avance en las técnicas de estudio del colon, endoscopias, estudios de imágenes se produce el cambio de denominación de "Proctología" a "Coloproctología", basado en criterios científicos, el colon, recto y ano son considerados una unidad anatómica y funcional indivisible y deben ser tratados por cirujanos con conocimientos y destrezas específicas de la patología colorrectal y las regiones anatómicas que involucran.

Otros hechos relevantes que marcaron el inicio del tratamiento moderno del cáncer del colon-recto fue el descubrimiento de la Quimioterapia. El primer estudio sobre el uso de mostazas nitrogenadas como agentes quimioterapéuticos contra Enfermedades hematológicas se realizó en EEUU. La investigación fue realizada por Louis Goodman y Alfred Gilman, que se dedicaron a la evaluación de diversos agentes químicos derivados de la Segunda Guerra Mundial, descubriendo que estos podrían ser útiles para el tratamiento y control del cáncer. El primer paciente tratado aparece en una publicación de 1946.⁴⁰

En 1967 el Dr. David Greigor desarrolla la prueba de sangre oculta en heces para implementar en la detección temprana del cáncer de colon y recto.⁴¹

El colonoscopio de fibra óptica fue desarrollado en Japón por los Dres. Niwa y Yamagata en la Universidad de Tokio. Sin embargo el Dr. William Wolff y la Dra. Hiromi Shinya, en EEUU fueron los pioneros en su uso y realizaron las primeras colonoscopias completas en 1969. Ese mismo año implementaron el uso de asa diatermica para resecaer pólipos. Describieron "más de 1000 exámenes endoscópicos exitosos y sin complicaciones".

El mejor conocimiento de las enfermedades colorrectales y el desarrollo paulatino de las diferentes técnicas quirúrgicas convencionales han logrado en la actualidad estándares de calidad establecidos y aceptados en todo el mundo. Sin embargo a partir de la década del 80, en busca de ofrecer mejor calidad de asistencia con menor trauma de los tejidos y una recuperación más rápida, llevaron a la aparición de técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas.

En el marco del desarrollo de estas nuevas técnicas, en 1990 se realiza la primera resección colónica laparoscópica con éxito, por Moises Jacobs en EEUU en este caso por patología benigna.⁴² A partir de esa década algunos cirujanos empezaron a realizarla en el tratamiento del cáncer de colon, inicialmente muy controvertido pero actualmente considerada por algunos el "gold standard" en el tratamiento del cáncer colorrectal.

Para muchos autores en la actualidad la cirugía laparoscópica representa "el último acto diagnóstico y el primer paso terapéutico" en patología oncológica abdominal.

El primer artículo publicado de cirugía colorrectal utilizando el Robot fue en el año 2002 por Weber y colaboradores en Nueva Jersey; realizaron una hemicolectomía derecha y una sigmoidectomía por enfermedad benigna del colon.⁴³

Posteriormente, en 2004, D'Annibale y colaboradores, en Italia publicaron los resultados obtenidos en 53 pacientes tratados por cirugía robótica en patologías colorrectales, 22 de ellos tratados por patología oncológica. Los resultados operatorios y postoperatorios fueron comparables a los obtenidos por cirugía laparoscópica.⁴⁴

BIBLIOGRAFIA

1. González Fisher R, Flores P. El Papiro Quirúrgico de Edwin Smith. An Med Asoc. Med Hosp 2005; 50 (1): 43-8.
2. Breasted JH. The Edwin Smith Surgical Papyrus. University of Chicago Press, 1991.
3. Puigbo JJ. El papiro de Edwin Smith y la civilización egipcia. Gac Méd Caracas 2002; 110 (3): 378-85.
4. MacGregor AB. The search for a chemical cure for cancer. Med Hist. 1966;10(4):374-85.
5. Life of Boerhaave. En: The Works of Samuel Johnson. New York: Pafraets Company, 1903; 14: 154-84.
6. Alexis Lama T, Dagmar van Wijngaarden. Boerhaave: una mente brillante, un carácter virtuoso. Chile 2002; 130: 1067-1072
7. P. Lain Entralgo. Historia de la Medicina. Barcelona. Salvat Editores, S. A. 1978
8. A. González Hernández, M.V. Domínguez Rodríguez, O. Fabre Pi, A. Cubero González. La influencia de Descartes en el desarrollo del método anatomoclínico. Neurología 2010; 25(6): 374-377.
9. Descartes, René. Discurso del método. Bogotá, Colombia: Ed. Panamericana. 2000.

10. S.Y. Tan, M.E. Yeow. John Hunter (1728–1793): founder of scientific surgery. *Singapore Med J*, 2004; 45: 196–198
11. P. Menéndez, D. Padilla, P. Villarejo, J.M. Menéndez, J.A. Rodríguez Montes, J. Martín. Aspectos históricos de las enfermedades neoplásicas: el Cancer Colorrectal. *Gastroenterología y Hepatología* 2010; 33 (7): 541–546.
12. Lyons SA, Petrucelli RJ. Historia de la medicina. Barcelona, España: Ediciones Doyma, 1980.
13. Praderi, R. El peritoneo hoy amigo, ayer enemigo. La grandiosidad de Mikulicz. *Cir. Uruguay* 2005;75(1): 21–3.
14. Amussat JZ. Mémoire sur la possibilité d'établir un anus artificiel dans la région lombaire sans pénétrer dans le péritoine. Paris: Germer-Bailly, 1839 (traducido al inglés en *Dis Colon Rectum* 1983; 26: 483–487).
15. Winkler R. Ostomías. Barcelona, España: Ediciones Doyma, 1987.
16. Duret C. Quoted in Dinnick T. The origins and evolution of colostomy. *Br J Surg* 1934; 22: 142–154.
17. Patey DH. Primary epithelial apposition in colostomy. *Proc R Soc Med* 1951; 44: 423–424.
18. Brooke BN. The management of an ileostomy including its complications. *Lancet* 1952; 2: 102.
19. Turnbull RB, Weakley FL. Atlas of intestinal stomas. St. Louis: CV Mosby, 1967; 6.
20. Ph. Vichard, J. Royer, C. Schmitt (Besançon). Jean-François Reybard (1795-1863): La vie d'un chirurgien né en Franche-Comté au début du XIX siècle Son œuvre de précurseur. Communication présentée à la séance du 22 novembre 1986 de la Société française d'histoire de la médecine.
21. Rutledge RH. Theodor Billroth: A century later. *Surgery*. 1995;118:36–43.
22. Lewis JM, OLeary JP. Theodor Billroth: Surgeon and musician. *Am Surg*. 2001;67:605–6.
23. Llanos Lopez, O. Theodor Billroth: pionero de la cirugía, intérprete, compositor y crítico musical *Rev. Chil Cir* 2016;68 (6)
24. M.L. Corman. Contributions of eighteenth and nineteenth century French medicine to colon and rectal surgery. *Dis Colon Rectum*, 2000; 43: S1–S29
25. A.S. Galler, N.J. Petrelli, S.P. Shakamuri. Rectal cancer surgery: A brief history. *Surg Oncol*, 2011;20(4):223–30.
26. M.M. Lange, H.J. Rutten, C.J. van de Velde. One hundred years of curative surgery for rectal cancer: 1908–2008. *Eur J Surg Oncol*, 2009; 35(5): 456–63
27. Bett, W.R. Johann von mikulicz-Radecki (1850-1905): Pionner Surgeon. *Proc. R. Soc. Med.*, 1950; 43(12): 1061–2
28. Kielan, W.; Lazarkiewicz, B; Grzebieniak, Z.; Skalski, A.; Zukrowski, P. Jan Mikulicz-Radecki: one of the creators of world surgery. *Keio J Med*. 2005; 54(1):1–7.
29. Classic articles in colonic and rectal surgery. John Percy Lockhart-Mummery 1875-1957. Two hundred cases of cancer of the rectum treated by perineal excision. *Dis Colon Rectum*. 1984 Mar; 27(3):208–19.
30. Lockhart-Mummery, J.P. "Innocent Tumours of the Rectum and Colon". *Proc R Soc. Med.* 1927 Jan; 20 (3): 250–5.
31. Lockhart-Mummery, J.P. y Dukes, C. "The precancerous changes in the rectum and colon". *Surg Gynecol Obstet*. 1928; 36: 591– 7.
32. Breve historia de la pesquisa del cáncer colorrectal. *Rev Argent Coloproct*. 2016; 27 (1): 4–8.
33. Morson, B. The Polyp-cancer Sequence in the Large Bowel. *Proc R Soc Med*. 1974 Jun; 67(6 Pt 1): 451–7 .
34. Dukes, C.E. The classification of cancer of the rectum. *Journal of Pathological Bacteriology*. 1932; 35: 323–32 .
35. Trudel, Judith L. The american society of colon and rectal surgeons and surgical education: what does your society do for you?. *Clin Colon Rectal Surg*. 2012 Sep; 25 (3):181–4.
36. Roslyn G. Nitzberg, *Choosing a Medical Specialty* (1990), Vol. 7, p. 9.
37. Brown, S.R., Shorthouse, A.J. , Finan. P. Thirty years of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. *Colorectal Dis*. 2020 Dec; 22(12): 2298–2314.
38. Synnott, M.J. Raoul Bensaude of Paris. *American Journal of Digestive Diseases and Nutrition*. 1936; 3: 262–7.
39. Gutierrez Galeana. Historia de la Coloproctología en Uruguay. *Web Clínica del Aparato Digestivo*. 2006. Historia.
40. Louis Goodman, Alfred Gilman, J. Nitrogen mustard therapy; use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. *Am. Med. Assoc*. 1946;132:126–32
41. Greigor, D.H. Diagnosis of Large-Bowel Cancer in the Asymptomatic Patient. *JAMA*. 1967 Sep 18; 201(12):943–5.
42. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic resection). *Surg Laparosc Endosc* 1991;1:144–150.
43. Weber PA, Merola S, Wasielewski A, Ballantyne GH. Telerobotic-assisted laparoscopic right and sigmoid colectomies for benign disease. *Dis Colon Rectum* 2002;45(12): 1689–94; discussion 1695–6.
44. D'Annibale A, Morpurgo E, Fiscon V, Trevisan P, Sovernigo G, Orsini C, et al. Robotic and laparoscopic surgery for treatment of colorectal diseases. *Dis Colon Rectum* 2004;47(12):2162–8.

3.2 URUGUAY: REFERENCIAS HISTÓRICAS NACIONALES

Luego de un detallado análisis histórico de la evolución de la medicina a través de los siglos, y particularmente del cáncer en general, hemos realizado un análisis evolutivo de la patología colorrectal para finalizar describiendo los principales hechos históricos que marcaron la cirugía del cáncer colorrectal hasta nuestros días. Ahora haremos una breve reseña de lo acontecido en Uruguay a partir del siglo XX con los principales hechos y protagonistas que surgen de las publicaciones encontradas.

El primer trabajo que encontramos es un relato escrito y publicado por el Dr Del Campo¹ en 1957, hace una actualización del cáncer de colon hasta ese momento, nos habla de la preparación preparatoria, el conocimiento de la anatomía quirúrgica y la importancia de la resección ganglionar reglada para evitar recidivas. Con el advenimiento de la antibioterapia y la posibilidad de trabajar en ambiente aséptico, el expresa *“La colectomía derecha, puede hacerse de entrada. en un solo tiempo, y la colectomía izquierda en un tiempo entra en discusión”*.

En 1959 se publica la primera casuística sobre cirugía colónica, el Dr Pierre Gibert,² presenta colostomías realizadas en Hospital de Clínicas entre 1954-1959 sobre un total de 77 pacientes; 32 de ellos de urgencias, 20 por cáncer (10 se resecaron y 10 se hicieron ostomías sin resección), 41 de coordinación. En las siguientes figuras 1 y 2, extraídas de ese trabajo se muestran localización de las ostomías, topografía tumoral y el periodo de internación.

Del total de casos presentados 53 de los pacientes tenía cáncer en algún sector del colon-recto-ano (69%), como se detalla en el cuadro precedente (Cuadro 1):

Dentro de las complicaciones describen:

- De pared: dermatitis 45 pacientes, flemón parietal en 5.
- Del asa: hemorragias en 2, necrosis del asa en 3 casos y edema en 1.
- Coloparietales: sepultamiento en 3 casos, evisceraciones 3, eventraciones 3, estenosis 5 y prolapso mucoso en 3.

El numero de procedimientos excedió al numero de pacientes debido a que algunos necesitaron más de 1 intervención, además en todos los casos se les realizo una ostomía y en los cánceres no hubo resección inicial en muchos pacientes. Otros aspectos a destacar del trabajo, es que la mayoría de los pacientes presentaron algún tipo de comorbilidad (69%) y mientras la mortalidad fue de 22%. (17 fallecieron en el Hospital). Este trabajo concluye con una serie de recomendaciones referentes a la topografía, técnica y cuidados de las colostomías.

Los siguientes trabajos publicados hasta cerca de la década de 1970 nos hablan de las colostomías, técnicas de realización y manejo sobre todo en pacientes con cánceres de colon en oclusión.³

El Prof. Alberto Valls⁴ en 1959 presenta una descripción de la anatomía del colon y los principios de técnica en relación a la anatomía, reconoce segmentos fijos y móviles del colon, la irrigación y drenajes linfáticos de los diferentes sectores. Presenta múltiples formas de exteriorizar el contenido colónico, fistulas, apendicotomías, cecostomías y colostomías terminales, en asa o en caño de escopeta y establece ciertos principios para realizarlas, como evitar infección peritoneal y parietal, evitar las estenosis de las

Localización		
Cecostomías	14
Urgencia	12
Elección	2
Colostomía transversa	35
Urgencia	17
Elección	18
Colostomía sigmoidea	39
Urgencia	12
Elección	27

Si analizamos solamente los casos de cánceres del colon terminal, vemos:

	Cáncer de sigmoide	Cáncer de recto	Cáncer rectosigmoideo
Colostomía transversa	14	5	9
Colostomía sigmoidea		13	5

Tiempo promedio de internación: 56 días, Máx. 267, Mín. 3.

Figuras 1 y 2

Cáncer de recto	18
Cáncer rectosigmoideo	14
Cáncer de sigmoide	14
Cáncer de ano	4
Sigmoiditis	3
Carcinomatosis peritoneal	2
Cáncer de ovario	2
Oclusión por megacolon	2
Cáncer de vejiga	1
Cáncer de colon derecho	
Cáncer de ciego	1
Cáncer de colon transverso	1
Cóndilomatosis anal	1
Absceso apendicular	1
Rectitis estenosante	1
Oclusión dinámica	1
Oclusión por hidas	1
Oclusión no clasificada	
Reintervención de ano sigmoideo	
Diverticulitis (melena)	1
Tuberculosis rectosigmoidea	
Fistula gastrocólica	1
Herida de sigmoide	1
Colitis ulcerosa	1
Estrechez rectosigmoidea	1
Oclusión de delgado (error diagnóstico)	

Cuadro 1

neobocas resecano un ovalo de piel, el sepultamiento mediante la liberación de mesos si hay necesidad, evitar el prolapso mediante fijación a la pared, respetar la circulación proximal y distal del colon, y buscar cierto grado de continencia exteriorizando las colostomías a través de disociación y separación muscular. Recomienda las colostomías como primer tiempo en cáncer de colon, pero también se pueden realizar anastomosis de entrada, pero en caso de oclusiones esta contraindicada. En el mismo sentido el Dr. Aquiles Lanza⁵ presenta un relato sobre manejo y cierre de las colostomías.

También en este año el Dr. Juan Cendan⁶ presenta una detallada clasificación de las colostomías, su topografía, autores y años de realización y Abel Chifflet⁷ analiza las alteraciones del colon desfuncionalizado y las complicaciones de las colostomías, hernias, eventraciones, y diferentes prolapsos.

Recién para el año 1967 el Dr. Raul Praderi⁸ presenta 2 casos de oclusiones de colon izquierdo abiertas por cáncer, con reconstrucción primaria exitosas, se trata de 2 pacientes jóvenes (42 y 44 años), sin comorbilidades y con buen estado general. Recomienda la aspiración intraoperatoria del contenido intestinal; en estos casos a través del ileon. Concluye que la cuidadosa selección de los pacientes (jóvenes, oclusiones abiertas y con buen estado general) pueden favorecer el resultado. Posteriormente en 1970⁹ presenta una revisión entre 1962-1970 en diferentes hospitales operados por cirujanos de la Clínica del Prof. Chifflet. Se realizaron 33 cirugías colónicas por cáncer en oclusión, 12 derechos y 21 izquierdos. En todos los casos se realizo resección primaria del tumor. Colon derecho resección y anastomosis primaria, 2 pacientes fallecieron. Colon izquierdo todos con resección del tumor y degravitacion; 6 cecostomias mediatizadas por sonda, 9 colostomías a 2 cabos y los otros 6 colostomías y cierre cabo distal sin mortalidad. Recomienda priorizar la resección tumoral en todos los casos y la reconstrucción inmediata en casos seleccionados.

Juan Pertuso¹⁰ en 1970, presenta una descripción exhaustiva y detallada de las causas y tratamiento de la oclusión en el colon. Refiriéndose al cáncer de colon en oclusión, en su presentación citando a otros autores como Piquinella, Del Campo y Perdomo recomiendan evitar las colostomías ciegas y realizar en su lugar un laparotomía que permita identificar la causa y sitio de la oclusión y actuar en consecuencia. Para el colon derecho recomienda cecostomía o ileo-transversotomía y para el izquierdo cirugía en 3 tiempos, colostomía, resección y luego anastomosis. Refiere importante la descompresión intestinal preoperatoria con SNG o sonda rectal e intraoperatoria mediante aspirado del contenido intestinal.

En el mismo trabajo presenta la casuística de cánceres de colon en oclusión tratados en el Hospital de Clínicas en el periodo 1954-1970, analiza mortalidad y resultados de la resección primaria

Se trata de 137 pacientes, donde se demuestra que la edad y el tiempo de evolución de la oclusión son factores pronósticos relevantes. (Figuras 3-4)

	Nº de casos	Fallecidos
Menores de 30 años	5	2
31 a 40 años	6	0
41 a 50 años	17	3
51 a 60 años	17	3
61 a 70 años	45	12
Mayores de 70 años	47	13

	Nº de casos	Fallecidos
Menos de 24 horas		6
24-48 horas		1
48-72 horas		3
Más de 72 horas		23

Figuras 3 y 4

Cuando analiza la incidencia de la conducta terapéutica en la mortalidad demuestra que la resección primaria tiene mejores resultados. (Figura 5)

	Nº de casos	Fallecidos
Resección primaria	44	8 (18,1 %)
Operaciones escalonadas ..	84	22 (26,9 %)
Laparotomía exploradora ..	4	1 (25 %)
Sin operación	5	3 (60 %)

Figuras 5

OCCLUSION DE COLON POR CANCER
(Mortalidad global)

Casuística Hospital de Clínicas: 137 casos.

1) Colon derecho:		
Oclusión completa	19/3	15,7 %
Oclusión incompleta ..	11/2	18,1 %
2) Colon izquierdo:		
Oclusión completa	80/27	33,75 %
Oclusión incompleta ..	18/2	11,1 %
Total	137/34	24,8 %

Casuística Prof. Cendan Alfonso:

1) Colon derecho:		
Oclusión completa	16/2	12,5 %
Oclusión incompleta ..	9/0	0 %
2) Colon izquierdo:		
Oclusión completa	44/14	31,8 %
Oclusión incompleta ..	33/3	9 %
Total	102/19	18,6 %

De los resultados y el análisis comparativo con la casuística del Prof. Cendan concluye que la mortalidad es alta en cánceres en oclusión pero similar a estudios internacionales.

A partir de 1970 y basados en publicaciones internacionales y las nacionales previamente citadas, los cirujanos comienzan a preparar y seleccionar mejor los pacientes para reconstrucción primaria. Siguiendo este concepto aparecen en Uruguay trabajos referidos al tema, en 1971 los Dres. Asiner, Rodríguez de Vecchi et al.¹¹ presentan 7 casos de Cáncer de colon en obstrucción con reconstrucción primaria. De estos, 3 corresponden al colon derecho, 1 transversal y 3 izquierdos. Los casos de colon derecho y transversal con resección y anastomosis primaria y en el colon izquierdo 2 pacientes con resección y anastomosis primaria pero con colostomía transversa. Concluyen que la resección y anastomosis primarias es la conducta para los cánceres de colon derecho y transversal, del lado izquierdo se deben considerar otros factores como el estado general, la edad, y las características de la oclusión, no recomendable en casos de oclusión con válvula ileocecal continente. En todos los casos la aspiración del contenido intestinal intraoperatorio resulta primordial.

Para 1979 el Dr. Luis Perrone et al.¹² presentan 5 casos de oclusiones de colon izquierdo con resección tumoral y anastomosis primaria, esta vez con la técnica de sutura monoplano extramucoso y anastomosis extraperitoneal subcutánea con fijación del colon y su meso al peritoneo como se muestra en la siguiente figura 6.

Con esta variante técnica los autores logran una anastomosis primaria en el colon izquierdo exitosa.

En este año (1979) el Dr. Armand Ugon et al.¹³ presentan 194 resecciones -anastomosis cólicas practicadas en 176 pacientes de la Asociación Fraternidad en 10 años comprendidos entre julio de 1968 y julio de 1978. Rango etario entre 29 -91 años, el 66% eran mayores de 60 años. 128 pacientes de coordinación y 66 de urgencias, 70 % por enfermedad cancerosa y 30 % enfermedades benignas. En su análisis sobre las fallas de sutura, 32 pacientes (17%) describen que las anastomosis que más fallaron se realizaron con catgut cromado, del lado izquierdo en pacientes con cáncer sin diferencias en cuanto a la oportunidad.

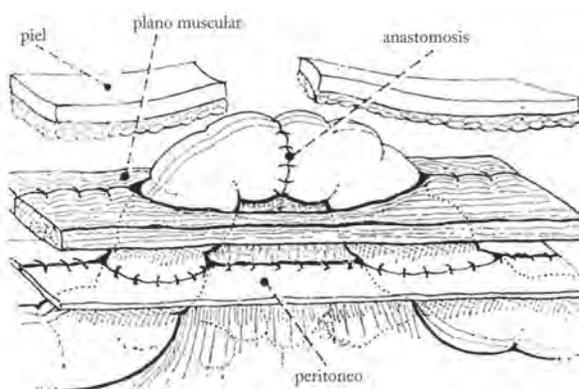
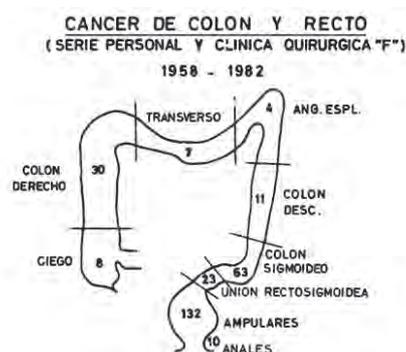


Figura 6: Esquema de la anastomosis colo-cólica en situación extraperitoneal y subcutánea

Una revisión posterior realizada por el Dr. Carlos Sarroca et al.¹⁴ en 1985; de pacientes operados en el periodo 1958-1982 en la Clínica Quirúrgica F, sobre 297 casos de cánceres de colon y recto encuentra 24 casos de cánceres múltiples (12 sincrónicos y 12 metacrónicos) y 273 (92%) casos esporádicos que se analizan. Representa la primera serie de cánceres múltiples en Uruguay presentada según la bibliografía consultada¹⁵ (Figura 7)

Este trabajo define grupos de riesgo donde los de mayor riesgo representan los pacientes con antecedentes familiares, metacrónicos y sincrónicos; la edad promedio de aparición diferentes: poliposis familiar alrededor de 4 década, metacrónicos promedio 56 años y esporádicos 63 años. Recomienda un seguimiento estricto, metódico y riguroso de los pacientes con mayor riesgo priorizando la detección precoz. La recidiva en este trabajo fue de 5-10% mayor en el recto.



Reconoce la mejoría del pronóstico vital con la combinación de cirugía y terapias adyuvantes y establece además que el tratamiento de esta enfermedad debe realizarlo un equipo multidisciplinario comandado por el cirujano pero con la participación de endoscopistas, patólogos, clínicos, oncólogos, genetistas y asistentes sociales.

En 1994 el Dr. Andres Colet¹⁶ et al., presentan una serie de 42 pacientes sometidos a hemicolectomía derecha por cáncer entre 1987-1989 en Hospital Maciel y otros centros. Se analizaron diferentes variables como topografía (Fig 8), edad (media 63 años), sexo (sin diferencias) y oportunidad (34 pacientes de coordinación y 8 de urgencia.) Diagnóstico mediante clínica, CxE y FCC. Presentaron complicaciones 26% de los pacientes y 2.3% mortalidad. Como recomendaciones expresan; diagnóstico precoz mediante hemocult pacientes de 50 años o más y en casos positivos FCC, consideran importante la preparación mecánica del colon con manitol y antibioticoterapia profiláctica, mejor resultado parietal con incisiones transversas y esta indicada la resección aun con exclusivo criterio paliativo.

Cánceres metácrónos			
1. A.M.	76 a.	Sigmoide + Transverso	7 a. Bien
2. C.L. de V.	51 a.	Sigm. + Desc. + Cuéllio útero	+ Útero
3. N.B. de H.	44 a.	Sigm. + Recto + Desc. + Colostom.	Bien
4. R.V.S.	52 a.	Ciego + 3 en Sigm. + Polip.	2 a. Bien
5. E.F.	61 a.	Pulmón + 2 en Sigm. + Polip.	1 a. Bien
6. E.G. de G.	56 a.	Lip. Ciego + Endometrio + Ang. Izq.	10 a. Bien
7. P.G.S.	46 a.	Piel + Transverso	16 a. Bien
8. L.G.S.	52 a.	Ang. Der. + Sigm.	1 a. Bien
9. A.G.S.	49 a.	Ang. Izq. + Ang. Der. + Acant. Labio	10 a. Bien
10. P. de C.	63 a.	Ang. Izq. + Sigm. + Polip.	7 a. Bien
11. A.B. de H.	69 a.	Sigmoide + Polipo	1 a. Bien
12. S.Sch.	60 a.	Sigmoide + pólplo	2 a. Bien

Cánceres sincrónicos			
1. E.F.	77 a.	Colon D + Recto + Carcinomatosis	+
2. M.R.	65 a.	Ciego + Recto + Met. Hepáticas	+
3. J.C.	65 a.	Transverso + Transverso + Poliposis	7 a. Bien
4. A.F. de G.	43 a.	Ang. Izq. + Sigm. + Poliposis	4 a. Bien
5. J.S.	81 a.	Sigmoide + Sigmoide	1 a. Bien
6. M.P.F.	72 a.	Ciego + Ang. Espl. (urgencia).	+
7. H.N.B.	38 a.	Colon D. + Sigmoide	2 a. Bien
8. F.G.	67 a.	Colon D. + Sigm. + Polip. Famil.	+
9. V.F.	72 a.	Ciego + Colon D. - Colon Izq. + Polip.	1 1/2 a. +
10. L.P.	68 a.	Transvers. + Ang. Esplen.	1 a. Bien
11. R.C.	37 a.	Recto + Polip. familiar	7 a. Recid. Perin.
12. A.B.	55 a.	Sigmoide + Poliposis	+

12 Casos	Fallecen: 6
— 6 con poliposis (2 familiar)	— 2 op. c/carcinomat.
— 2 Neo rectosig. + poliposis (1 familiar)	— 2 op. de urg.
Resección radical	Viven: 6
— Colectomía: 5 casos	— 1 c/rectid. perineal
— Colectomía parcial: 5 casos	
— No resec. por carcinomatosis: 2 casos	

Figura 7

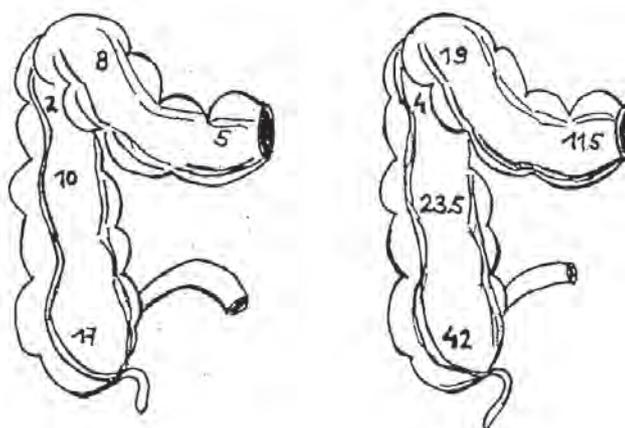


Figura 8: A la izquierda, se representa la topografía de los cánceres operados en numeros totales. A la derecha, se muestra el porcentaje de acuerdo a la localización en el colon derecho.

Tabla 8. Pacientes con complicaciones supuestamente corregibles

	Muertos	Vivos
Complicaciones no corregibles	13	3
Complicaciones corregibles	4	32
	17	35

Figura 9

En el mismo año se presenta un trabajo sobre cáncer colorrectal por los Dres. Leites, A. Sarroca, C y Pouso, J.¹⁷ Se revisan HC de pacientes sometidos a cirugía en el periodo 1982-1991 en el HCFFAA. Se encontraron 227 pacientes de los cuales 50 fueron excluidos por no cumplir con criterios establecidos. Se analizaron en total 168 pacientes, 114 se realizaron suturas primarias y 54 colostomía Hartmann. 52 pacientes (30%) presentaron complicaciones siendo 8/114 pacientes falla de sutura (7%). Hubieron 20 reintervenciones y la mortalidad fue de 10%. Concluyen en la necesidad de estudios prospectivos multicéntricos para mejorar resultados, evitar complicaciones prevenibles (tabla 8), (29 supuraciones de pared; 15 pacientes presentaron como única complicación, 9 infecciones urinarias y 7 evisceraciones), recomiendan la reintervención precoz en casos de dudas.

En 1995 se presenta el primer estudio prospectivo de base poblacional en la ciudad de Montevideo sobre la incidencia de cáncer colorrectal por los Dres. Luis Carriquiry, Alberto Piñeiro et al.¹⁸ El estudio de incidencia fue concebido como un estudio prospectivo de registro de una cohorte de base poblacional: la totalidad de los nuevos casos de cáncer colorrectal diagnosticados en un año ca-alendarario -para el caso 1991- entre los pobladores habituales de la ciudad de Montevideo.

Se utilizaron 3 vías de acceso para obtener los datos (Fig. 10):

- Listas de coordinación operatoria.
- Centros de estudios endoscópicos (FCC, RSC).
- Laboratorios de anatomía patológica.

Se identificaron un total de 554 pacientes, no hubo diferencias en cuanto al sexo, el rango etario entre 23 - 94 años, promedio fue de 69 años (77% de los pacientes mayores de 60 años). (Fig. 11)

Hubieron 3.4% de cánceres metácrónos y 1.9 sincrónicos. 421 se realizaron cirugías coordinadas y 133 de urgencia (24%). En cuanto a topografía 170 derechos, 179 izquierdos y 204 se encontraban en el recto. Un total de 96% de los pacientes fueron operables pero solo 89% resecables. 93 pacientes (16.8%) tenían metástasis hepáticas sincrónicas y 5.4% carcinomatosos peritoneal. En cuanto a la clasificación anatomopatológica hubo una cantidad no despreciable de pacientes sin estudio anatomopatológico (Fig.12), otros sin ganglios en la pieza y también sin estudios de ganglios por parte del patólogo.

En cuanto al resultado de las piezas 81.1% de las resecciones se encontraron márgenes libres y 18.9 márgenes comprometidos. La mortalidad, 68 pacientes fallecieron en la internación (12.3%), 10.1 en cirugías coordinadas y 23.2 en cirugías de urgencia. Otro hecho importante a destacar es que solo 13.5 % de los pacientes recibieron tratamiento adyuvante asociado a la cirugía curativa.

Para finalizar concluyen que las características de los pacientes con cáncer colorrectal en Montevideo son similares a las que se presentan en cohortes no seleccionadas de los países desarrollados con alta incidencia de la enfermedad.

Uruguay comparte con Argentina el honor de tener la mas alta tasa de mortalidad por cáncer colorrectal en Latinoamérica, representa en nuestro país en 1988 la segunda causa de muerte por cáncer luego del cáncer de pulmón, cifra que se mantiene hasta actualmente.

Como comentario final este estudio que puede tener sesgo de subregistro (pacientes que no concurren a consultas o aquellos que no se registran en las HC, ficha operatoria, anatomía patológica, etc.), nos muestra una realidad que puede extrapolarse a todo el país (participaron 25 centros, 6 laboratorios y 19 consultorios endoscópicos); y que debemos

Tabla 1. Vías de acceso utilizadas en PCCRM

Vías de acceso	Públicos	IAMC	Privados
Centros quirúrgicos	6	14	5
Consultorios endoscópicos	6	3	10
Lab. de anatomía patológica	6		

Figura 10

Tabla 2. Distribución de los 554 pacientes por edades

Edades	Nº pacientes	% del total
< 30 años	1	0,1
30-39 años	13	2,3
40-49 años	31	5,5
50-59 años	76	13,7
60-69 años	184	33,2
70-79 años	171	30,8
80-89 años	76	13,7
> 90 años	2	0,3

Figura 11

Tabla 5. Distribución según estadios de Dukes

Estádios de Dukes	Resecciones mayores	Resecciones curativas
A	35 (7,6%)	31 (8,9%)
B	162 (35,2%)	138 (39,8%)
C	206 (44,7%)	140 (40,4%)
Indeterminable	58 (12,8%)	37 (10,7%)

Figura 12

tener en cuenta si queremos aspirar a realizar una cirugía oncológica con estándares de calidad, ellas son entre otras: estudios preparatorios evaluando estadificación prequirúrgica, valoración general y nutricional; técnicas (correcto manejo de márgenes mediante resecciones amplias, correcta disección mesial mediante conocimiento anatómico exhaustivo), patológicas (mediante análisis y búsqueda de todas las adenopatías mesiales y bordes quirúrgicos), oncológicas (enviando los pacientes a adyuvancia cuando este indicado); todo lo que nos conduce al actual manejo interdisciplinario de esta enfermedad.

Hasta aquí hemos analizado los trabajos presentados y publicados en el siglo XX donde hemos visto la evolución de la cirugías colorrectales a lo largo de los años, desde la indicación de colostomías ciegas, a exploración y colostomías; y hacia 1970 resección tumoral y colostomía.

A partir de esa fecha se inician las anastomosis, comenzando en el colon derecho (ileo-transversostomías), para finalizar con las anastomosis en colon izquierdo (antes contraindicadas), con cecostomías, ileostomías o colostomías de degravitación y sobre finales de siglo anastomosis sin degravitación. También con el transcurso de los años los cirujanos fueron comprendiendo y comprobando que la preparación preoperatoria, la limpieza del colon con manitol, la antibioprofilaxis, la degravitación intraoperatorio en las oclusiones, y la utilización de diferentes materiales en las anastomosis tenían una incidencia en el resultado.

A partir de 1985 el Dr. Sarroca y cols. marcan la diferencia entre cánceres esporádicos, metácrónicos y sincrónicos, los vinculan con los síndromes polipósicos conocidos, y demuestra las distintas edades de su presentación. Analiza la importancia del diagnóstico precoz y por primera vez reconoce la importancia del manejo multidisciplinario de la enfermedad.

Sobre finales de siglo se reconoce la necesidad de estudios prospectivos multicéntricos para analizar y mejorar los resultados a corto, mediano y largo plazo, adquiriendo relevancia el estudio anatomopatológico de la pieza, la estadificación tumoral y la adyuvancia como complemento del tratamiento quirúrgico.

La evolución de la cirugía, el advenimiento de nuevos equipamientos llevan en 1990 a la realización de la primera colectomía por laparoscopia en EEUU, inicialmente en patología benigna, muy discutible en ese momento en patología oncológica.

Los trabajos publicados en Uruguay en el siglo XXI se analizarán más adelante en este relato.

BIBLIOGRAFIA

1. Del Campo, Juan. Cáncer de Colon. Tratamiento. Séptimo Congreso Uruguayo de Cirugía 1957;1:9-21.
2. Gilbert, Pierre. Colostomías realizadas en hospital de Clínicas en los 5 años comprendidos entre 1954-1959. Décimo Congreso Uruguayo de Cirugía. 1959;1:276-282.
3. Acosta, Carlos. Heridas de colon y recto. 17 Congreso Uruguayo de Cirugía 1966;1:231-249.
4. Valls, Alberto. Anatomía del colon y principios de la técnica en relación a la colostomía. Décimo Congreso Uruguayo de Cirugía. 1959;1:243-258.
5. Lanza, Aquiles. Manejo y cierre de la colostomía. Décimo Congreso Uruguayo de Cirugía. 1959;1:283-297.
6. Cendan Alfonso, Juan. Colostomías. Décimo Congreso Uruguayo de Cirugía. 1959;1:195-242
7. Chifflet, Abel. El colon desfuncionalizado. Décimo Congreso Uruguayo de Cirugía. 1959;1:259-267.
8. Praderi Raul. Resección primaria y anastomosis en las oclusiones agudas por cáncer de colon izquierdo. Cir. Uruguay 1967;(37)3-4:123-125
9. Praderi Raul. Técnica y resultados de la resección primaria del cáncer de colon en agudo. Cir. Uruguay 1970;(40)2: 108-112
10. Pertusso Juan. Cirugía de urgencia del colon. Cir. Urug. 1970; (6)1: 469-527
11. Asiner B., de Vecchi V., Valls A., Balboa O. Resección y anastomosis en una etapa en las complicaciones agudas del cáncer de colon Cir. Uruguay 1971(41)3:243-249
12. Perrone L., Suaya, H., Paperan J. et al. Resección y anastomosis en un tiempo por oclusión de colon. Anastomosis extraperitoneal y subcutánea. Sutura monoplano extramucosa. Cir. Uruguay 1979;(49)1:35-36.
13. Armand Ugon, A.; Harretche, M. y col. Análisis estadístico de 194 resecciones -anastomosis colónicas en 176 pacientes Cir. Uruguay 1979;(49) 6:482-483.
14. Sarroca, C.; Praderi, L.; Lerena, A. Cánceres múltiples de colon y recto. Revista de Cirugía 1985 (55);1: 17-22
15. Viola, H.; Quadrelli, R.; Marabotto, N. Poliposis familiar de colon. Diagnóstico. Revista de Cirugía 1985 (55);1: 44-47.

16. Colet A., Cassinascio A., Iacopino J., et al. Hemicolectomía derecha por cáncer primitivo de colon. *Cir. Uruguay* 1994; (64)1:33-5.
17. Leites, A.; Pouso, J.; Sarroca, . Cirugía colorrectal 177 intervenciones por patología tumoral Complicaciones a 30 días. *Cir. Uruguay* 1994; 64: 26-9
18. Carriquiry L., Piñeiro A, Maggiolo J., et al. Cáncer colorrectal Un estudio prospectivo de base poblacional en la ciudad de Montevideo. Resultados preliminares del estudio de incidencia. *Cir. Uruguay* 1995; 65: 94-105

EPIDEMIOLOGIA

Dr. Sergio Sauto Volpi.

4.1 CANCER EN URUGUAY Y EL MUNDO

El cancer es la principal causa de muerte, en el mundo en 2020 fallecieron 10 millones de personas en 2020 (Fig 1). En la segunda mitad del siglo XX, donde se logro el control de las enfermedades infecciosas debido al progreso de la medicina, mediante la prevención (vacunas, antibióticos, etc.) y tratamientos específicos, se consiguió también una mejor calidad y mayor expectativa de vida. Este cambio de perfil ha permitido que emergieran las enfermedades crónicas y degenerativas, especialmente cardiovasculares y el cáncer que representan la principal causa de muerte.

Summary statistic 2020			
	Males	Females	Both sexes
Population	3 929 973 836	3 864 824 712	7 794 798 844
Number of new cancer cases	10 065 305	9 227 484	19 292 789
Age-standardized incidence rate (World)	222.0	186.0	201.0
Risk of developing cancer before the age of 75 years (%)	22.6	18.6	20.4
Number of cancer deaths	5 528 810	4 429 323	9 958 133
Age-standardized mortality rate (World)	120.8	84.2	100.7
Risk of dying from cancer before the age of 75 years (%)	12.6	8.9	10.7
5-year prevalent cases	24 828 480	25 721 807	50 550 287
Top 5 most frequent cancers excluding non-melanoma skin cancer (ranked by cases)	Lung Prostate Colorectum Stomach Liver	Breast Colorectum Lung Cervix uteri Thyroid	Breast Lung Colorectum Prostate Stomach

Figura 1: Incidencia y mortalidad en el mundo

Según la OMS, un tercio de las muertes por cáncer se vinculan al consumo de tabaco y alcohol, a un elevado índice de masa corporal, a una baja ingesta de frutas y verduras y a la falta de actividad física, lo que representa una enorme porcentaje de pacientes en los cuales mediante medidas higiénico-dietéticas se podrían prevenir.¹

El cáncer se produce por la transformación de células normales en células tumorales, a través de un proceso que requiere varias etapas e involucra factores individuales y genéticos (mutaciones, condiciones inmunológicas y hormonales), y agentes externos; carcinógenos físicos (radiaciones ionizantes y UV), químicos (tabaco, alcohol, aflatoxinas que contaminan alimentos, nitrosaminas, etc) y biológicos (algunos virus, bacterias y parásitos).

La acumulación de dichos carcinógenos en el tiempo, llevan al desarrollo del cancer y explican su mayor frecuencia en edades avanzadas a lo que suma además una disminución en la eficacia de los mecanismos reparadores celulares. Por lo tanto se requieren múltiples mutaciones genéticas durante muchos años para finalmente producir un crecimiento aberrante que resulte en cáncer.^{2,3}

4.2 CANCER DE COLON

El desarrollo del cáncer colorrectal (CCR) se produce como consecuencia de una compleja interacción de factores hereditarios y otros denominados ambientales que se relacionan con la alimentación y el estilo de vida.

El 31 de marzo se conmemora el Día Mundial contra el Cáncer de Colon. En este día se busca concientizar a la población y al equipo de salud sobre la importancia que tiene la prevención de esta enfermedad promoviendo hábitos de vida saludables y diagnosticar de forma precoz las lesiones precursoras o el cáncer colorrectal (CCR).

En 2020 el CCR tuvo una incidencia en el mundo de 1.93 millones de personas ocupando el tercer lugar luego del cancer de mama y pulmón y una mortalidad de 960.000 solo detrás del cancer de pulmón.(Fig. 1,2,3)

Number of new cases in 2020, both sexes, all ages

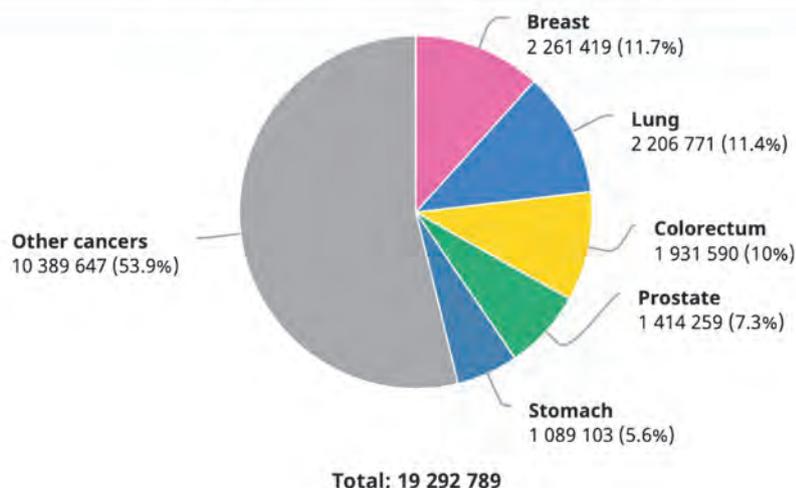


Figura 2: Incidencia del cancer por órgano afectado

Number of deaths in 2020, both sexes, all ages

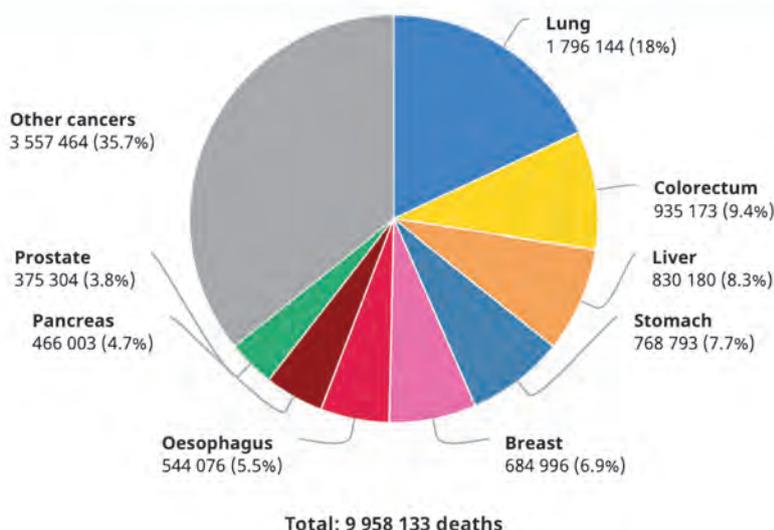


Figura 3: Muertes por cancer por órgano de afectación

La incidencia de CCR es de 5% en la población general, pero a partir de los 50 años tiene un crecimiento progresivo, ocurriendo más del 90 % en mayores de esta edad.

El cáncer de colon esporádico representa el 80-85 % de todos los casos de CCR y ocurre en pacientes de riesgo promedio, de 50 años o más, sin factores de riesgo predisponentes obvios. Sólo alrededor del 15-20% de todos los casos son familiares y ocurren en pacientes de riesgo moderado con antecedentes familiares de adenomas colorrectales o cáncer.

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) el CCR tuvo una incidencia de 240.000 casos nuevos y una mortalidad de 112.000, estando Uruguay en el triste segundo lugar, solo superado por Canada. Para 2030 se prevé un aumento de un 60% en la incidencia y las muertes un 70-80% para esta región del mundo.(Fig.4), sin embargo para Uruguay se prevé una incidencia y mortalidad menores.

Según cifras de la Organización Mundial de la Salud, el CCR representa el 10% del total de cánceres en el mundo y el 65% ocurren en países con altos Índices de Desarrollo Humano (IDH), donde este factor demográfico se explica por la mayor expectativa de vida y además mayor tiempo de exposición a factores de riesgo conocidos (sedentarismo, obesidad, hábitos tabaqueros e ingesta de alcohol, entre otros).⁴⁵

Existen patrones de incidencia y mortalidad por CCR que se relacionan estrechamente con el índice de desarrollo humano de los países; actualmente se reconocen 3 patrones demográficos diferentes: 1: países donde la incidencia y mortalidad siguen aumentando (America latina, Asia y Europa del Este); 2: países donde las tasas de incidencias aumentan pero la mortalidad empieza a declinar (Canada y algunos países europeos, Dinamarca, Finlandia, Italia, etc); y 3: países donde las tasas de incidencia y mortalidad declinan, EEUU, Japón, Israel, Nueva Zelanda, etc, vinculado seguramente a la realización de pruebas de tamizaje efectivas, tratado lesiones precancerosas pero también al control de los factores de riesgo corregibles.

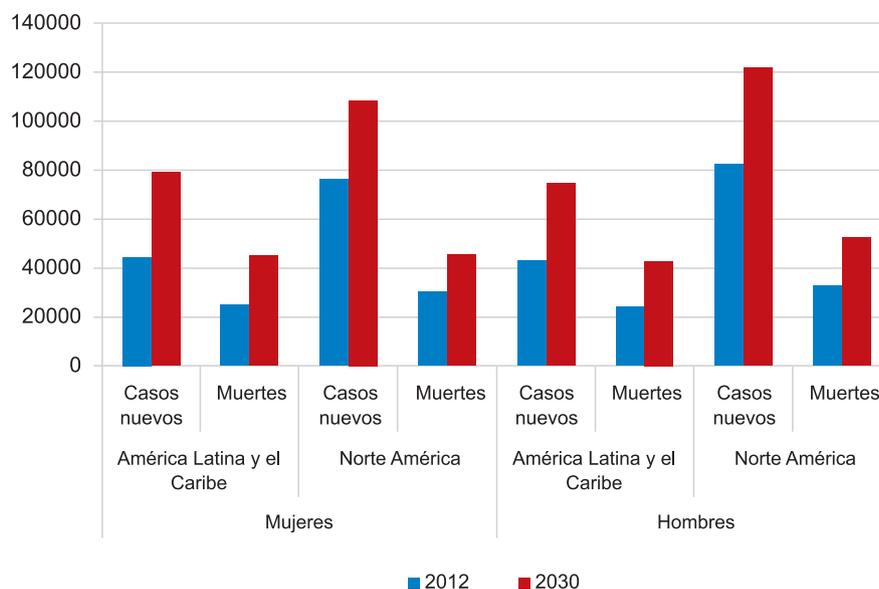


Figura 4: Número de nuevos casos y muertes por cáncer colorrectal por sexo en 2012 y 2030

Uruguay comparte con Argentina (Fig. 6,7) una tasa de incidencia altísima, similar a los países desarrollados, lo que contrasta con la mayoría de los países latinoamericanos donde la incidencia es baja. Si comparamos la mortalidad con países o regiones desarrolladas vemos que el control de la mortalidad es bastante menor; cuando analizamos el índice de Mortalidad/Incidencia (M/I) vemos que EEUU y Canada tienen 0.36, Europa Occidental 0.34 y Australia Nueva Zelanda 0.26, mientras que en Uruguay ese índice es de 0.47.^{4 6 7}

En 2020 Uruguay fue de los países con mayor incidencia de cancer de colon tanto en hombres como mujeres según la OMS, siendo para ambos sexos 32 casos x100.000h y una mortalidad de 14.3 casos x 100.000h. (Fig. 6,7).

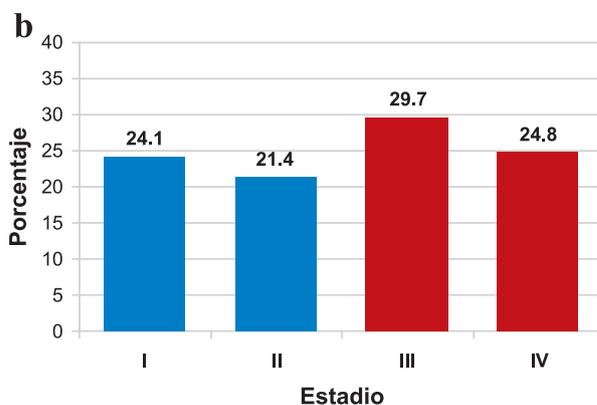


Figura 5: estadios al momento del diagnostico

El numero total al año 1833 casos, ocupa el tercer lugar en hombres (907 casos al año,) luego del cáncer de pulmón y próstata, y el segundo lugar en mujeres (926 casos al año), luego del cáncer de mama.

Las cifras señaladas para Uruguay corresponden al RNC-CHLCC, periodo 2009-2013.

En el CCR especialmente los estudios de detección precoz juegan un importante papel en el control de la enfermedad, lamentablemente en nuestro país tenemos un elevado porcentaje de pacientes en estadios III y IV, 54.5%. (Fig. 5)

Se trata entonces de un problema de salud publica que nuestro país lo ha jerarquizado y definido como un objetivo prioritario del Ministerio de Salud Publica a través del Programa Nacional de Control de Cáncer (PRONACCAN) en la definición de sus Objetivos Nacionales Sanitarios (ONS) para 2030 .

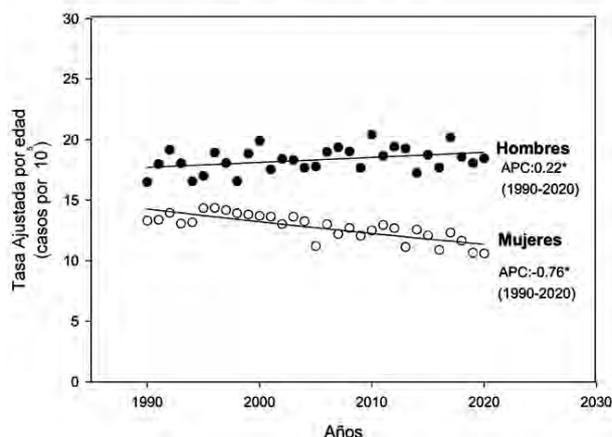
En la guía práctica de tamizaje del cáncer colorrectal 2018 del Ministerio de Salud Pública en términos generales y basada en la evidencia científica disponible recomiendan comenzar con el tamizaje en pacientes de riesgo promedio a través del test inmunoquímico de sangre oculta en las heces (ESOMFi) a partir de los 50 años y hasta los 74-75 años, repetir cada dos años en casos negativos. En caso de ser positivo este test se realiza una fibrocolonoscopia. Si la FCC fue completa y en buenas condiciones de limpieza del colon no es necesario repetir por 10 años.^{8 9 10 11}

Para la población de riesgo alto (personas con antecedentes personales o familiares de cáncer colorrectal o portadoras de riesgo genético o de enfermedad intestinal inflamatoria crónica como la colitis ulcerosa crónica y la enfermedad de Crohn), el tamizaje debe comenzar antes de los 50 años y se realiza mediante colonoscopia.

Para finalizar queremos decir que el CCR representa en Uruguay un gran problema para la salud pública, con altas tasas de incidencia, las mayores de Latinoamérica y con una mortalidad bastante superior a la de los países desarrollados si bien en la siguiente figura se observa una leve tendencia al descenso en mujeres y estabilización en hombres.

Resulta fundamental la detección precoz siguiendo las pautas sanitarias propuestas a fin de disminuir el número de estadios avanzados y lograr una mejor y mayor supervivencia.

MORTALIDAD EN URUGUAY
CANCER DE COLO-RECTO
CIE-O 3ª Ed.: C18 - C20



Colon

Source: Globocan 2020

Age standardized (World) incidence rates, colon, males, all ages

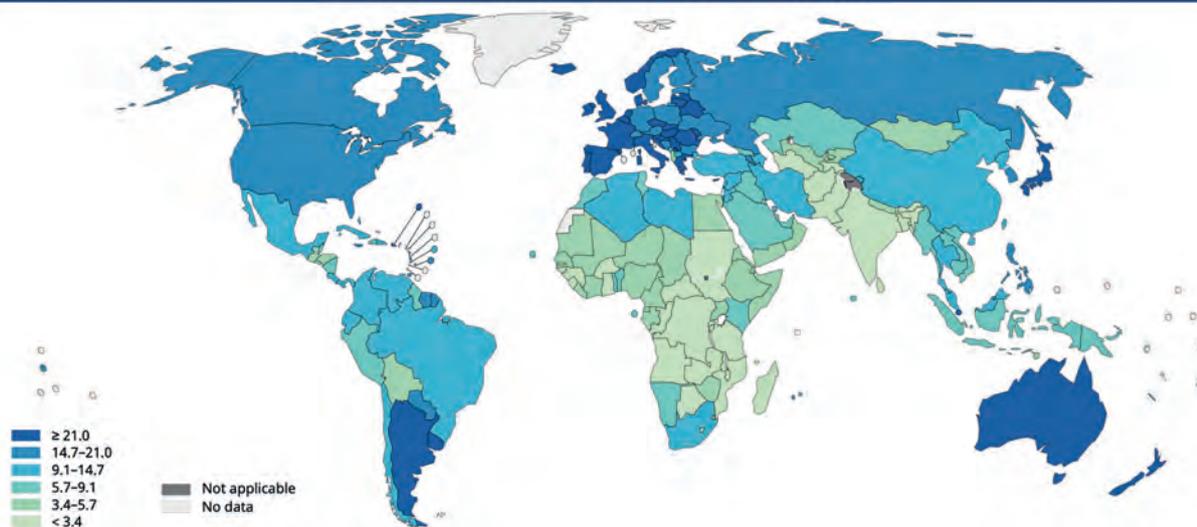


Figura 6: Incidencia en Hombres. Uruguay alta incidencia

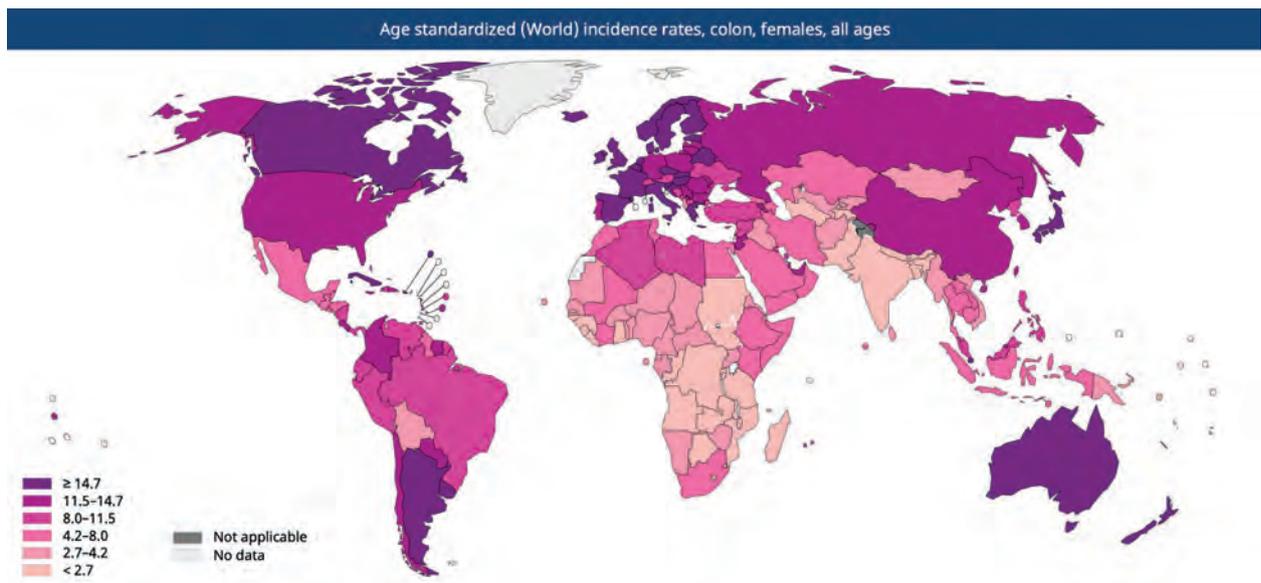


Figura 7: Incidencia en Mujeres. Uruguay alta incidencia

BIBLIOGRAFIA

1. Sitio Web Organización Mundial de la Salud (OMS)
2. Pavlovic-Calic N, Muminhodzic K, Zildzic M, Smajic M, Gegic A, Alibegovic E, et al. Genetics, clinical manifestations and management of FAP and HNPCC. *Med Arch* 2007; 61: 256-259.
3. Ernst Fredericks, Gill Dealtry and Saartjie Roux Molecular aspects of Colorectal Carcinogenesis: A Review *Journal of Cancer Biology & Research* 2015
4. Barrios E & Garau M. Epidemiología del cancer en uruguay y el mundo. *An Facultad Med (Univ Repúb Urug)*. 2017;4(1):9-46
5. Bosman FT. Colorectal cancer. In: Stewart BW, Wild C, editors. *World cancer report 2014*. Lyon, France: IARC-WHO; 2014. p. 392-402
6. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683-91.
7. Alonso R, Garau M, Musetti C, Camargo B, Vacca N, Lutz JM, et al. Five years relative survival estimates for leading sites in Uruguay, period 2002-2009. Poster presented at: 35th International Association of Cancer registries Annual Scientific Conference; 2013; Buenos Aires, Argentina.
8. Ministerio de Salud. Objetivos Sanitarios Nacionales 2030 [Internet]. Uruguay. Disponible en: http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Objetivos Sanitarios Nacionales COMPLETO
9. Guía practica de tamizaje del cancer colorrectal 2018. Disponible en <http://www.msp.gub.uy>
10. Canadian Task Force on Preventive Health Care, Bacchus CM, Dunfield L, Gorber SC, Holmes NM, Birtwhistle R, et al. Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care. *CMAJ Can Med Assoc J*. 2016 Mar 15;188(5):340-8.
11. European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group, von Karsa L, Patnick J, Segnan N, Atkin W, Halloran S, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy*. 2013;45(1):51-9

ANATOMIA

Dr. Sergio Sauto Volpi.

5.1 ANATOMIA QUIRURGICA DEL COLON

El intestino grueso es la parte del tubo digestivo comprendido entre la válvula ileocecal y el ano. Está formado por el colon, el recto y el conducto anal. Funcionalmente el colon es el responsable de la absorción de agua y electrolitos favoreciendo la deshidratación y compactación de los materiales que no fueron digeribles para su eliminación.

Debido a que el motivo de este trabajo es referido al cáncer de colon exclusivamente, excluirémos la anatomía del recto y conducto anal.

El colon se divide en varias partes de acuerdo a la topografía: ciego, colon ascendente, ángulo hepático, colon transverso, ángulo esplénico, colon descendente y sigmoides. En conjunto se dispone en forma de marco en la cavidad abdominal. Su longitud varía entre 90-150 cm y constituye una quinta parte aproximadamente de la longitud de todo el tubo digestivo.

El colon derecho consta del ciego (segmento inicial del colon, situado por debajo de la íleo-cecal) y el colon ascendente (relativamente superficial). El colon transverso cruza el abdomen de derecha a izquierda y lo divide en dos zonas supramesocólica e inframesocólica. La porción derecha del colon transverso es más superficial que la izquierda donde el ángulo izquierdo adquiere una posición profunda que genera mayores dificultades durante el abordaje quirúrgico. El colon izquierdo se inicia profundo en el ángulo y consta de 2 segmentos, el descendente y el sigmoides.

En conjunto este sector del intestino grueso se inicia en el extremo distal del íleon y termina en el promontorio sacro, lugar donde desaparecen las tenias colónicas como bandas diferenciadas. Estas tenias son las 3 tiras de músculo longitudinal dispuestas en forma de bandas a intervalos de 120 grados alrededor de su diámetro transversal, de esa forma el músculo longitudinal del colon es incompleto. Desde el punto de vista quirúrgico estas bandas tienen particular interés en la ubicación del apéndice (Fig. 1) debido a que en el ciego convergen en la base apendicular. Las saculaciones o haustras colónicas se disponen entre estas tenias y están separadas por los pliegues semilunares que le dan una forma característica abollonada.

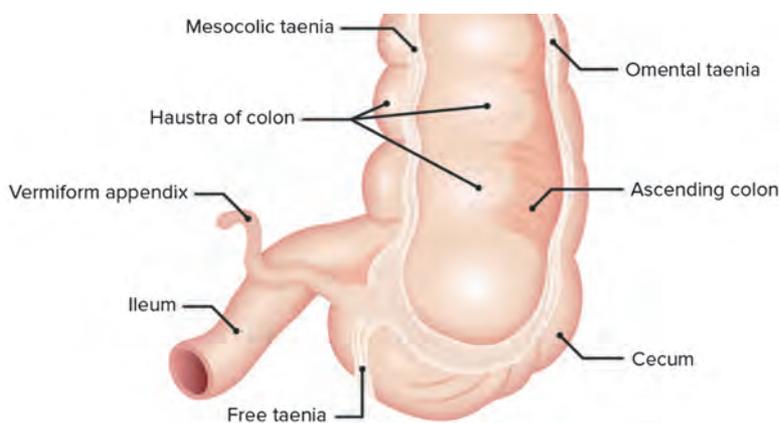


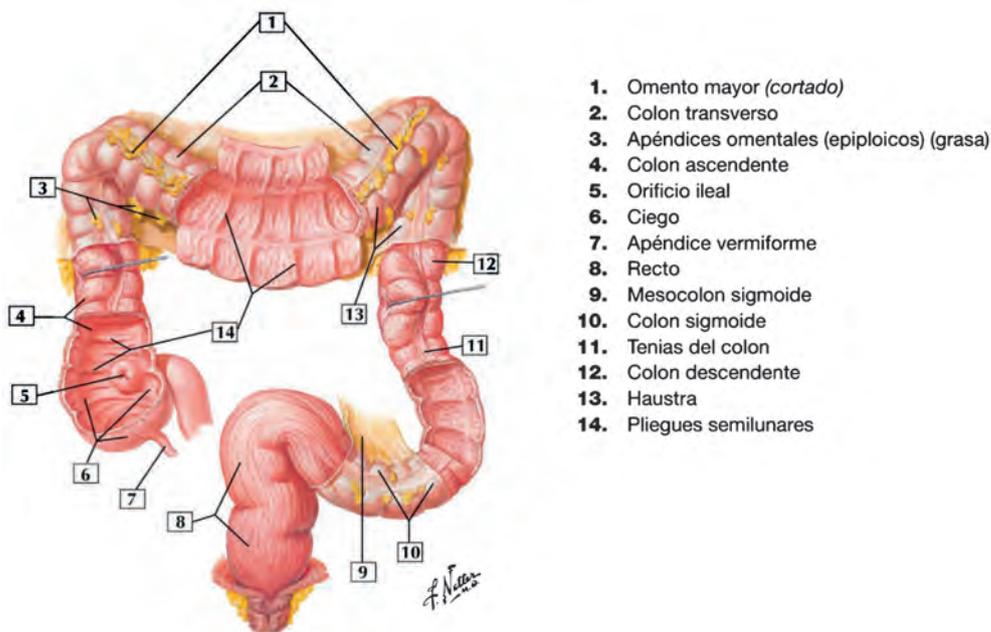
Figura 1

A nivel del sigmoides, las tenias se reducen a dos, una anterior y otra posterior, para desaparecer un poco por debajo de la unión colorrectal.

Para el cirujano, estas tenias cólicas suelen ser la zona de elección para una anastomosis debido a que ese sector grueso y fibroso es más fácil de sujetar y más resistente.

El colon se encuentra fijo en sus porciones ascendente y descendente ocupando una localización retroperitoneal, esta fijación en las goteras parieto-cólicas (fascia de Toldt), impide su volvulación, hecho que es más frecuente en los segmentos móviles como el sigmoides, ciego y colon transverso. Toma contacto con casi todos los órganos peritoneales y retroperitoneales por lo que sus síntomas se pueden manifestar de muy variada forma.

Su diámetro interno es variable, donde el ciego tiene una diámetro entre 7,5 - 8,5 cm y el sigmoides apenas 2,5 cm, esta luz reducida del sigmoides con contenido fecal sólido es la responsable que pequeñas lesiones puedan originar obstrucciones importantes.

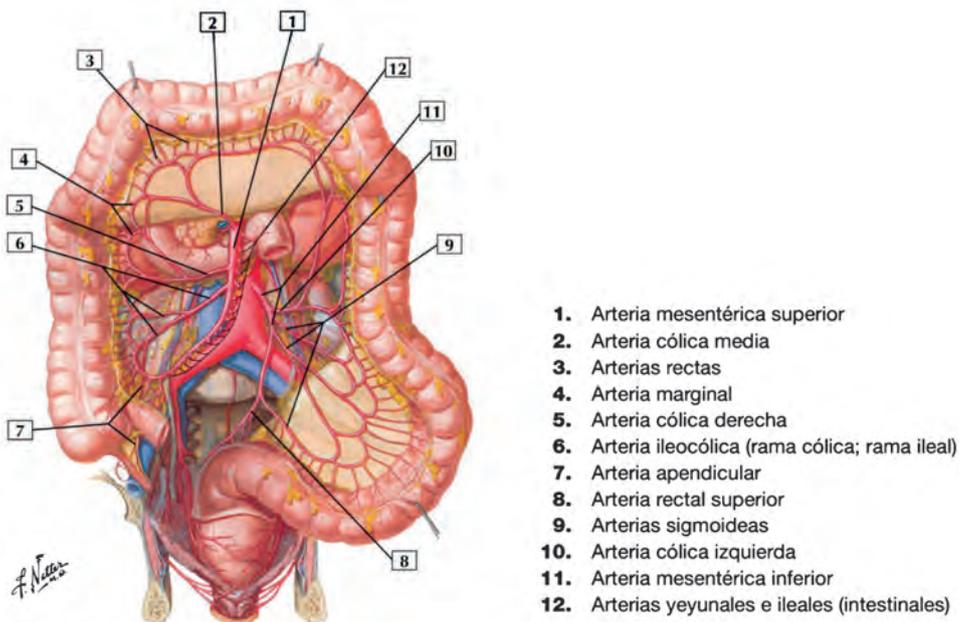


Tomada de: Hansen JT. Netter. Flashcards de Anatomía. 4ta Edición España. Elsevier. 2017

5.2 IRRIGACION ARTERIAL

El colon derecho y el izquierdo son dos entidades anatómicas distintas, con su vascularización arterial y venosa propia, un drenaje linfático independiente y una inervación separada, hechos se suma importancia a la hora de realizar cirugías oncológicas sobre este órgano.

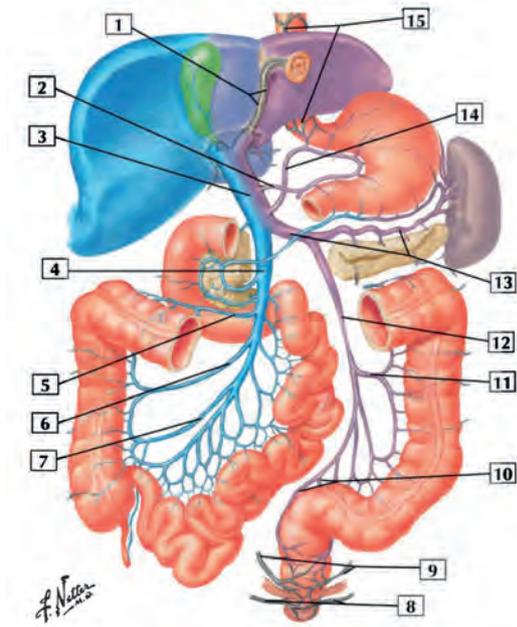
La vascularización del colon para el cirujano, consta principalmente de dos porciones: el colon derecho, vascularizado por las ramas de la arteria mesentérica superior (arterias ileocólica, cólica derecha y cólica media), y el colon izquierdo, vascularizado por la arteria mesentérica inferior (arterias cólica izquierda, sigmoidea y rectal superior). El limite vascular se encuentra en la union del tercio medio del transverso con el tercio izquierdo (punto deGriffith), en ese sector se unen ambas irrigaciones a través de la arcada de Riolo o arteria marginal de Drummond.



Tomada de: Hansen JT. Netter. Flashcards de Anatomía. 4ta Edición España. Elsevier. 2017

5.3 DRENAJE VENOSO

En el colon las venas siguen el mismo trayecto que las arterias y se denominan con los mismos nombres. La excepción es la vena mesentérica inferior que sigue su propio trayecto, asciende retroperitoneal sobre el psoas, pasa a la izquierda del ligamento de Treitz, luego retropancreática para desembocar en la vena esplénica, formando el tronco esplenomesaraico que al unirse con la vena mesentérica superior forman la vena porta.

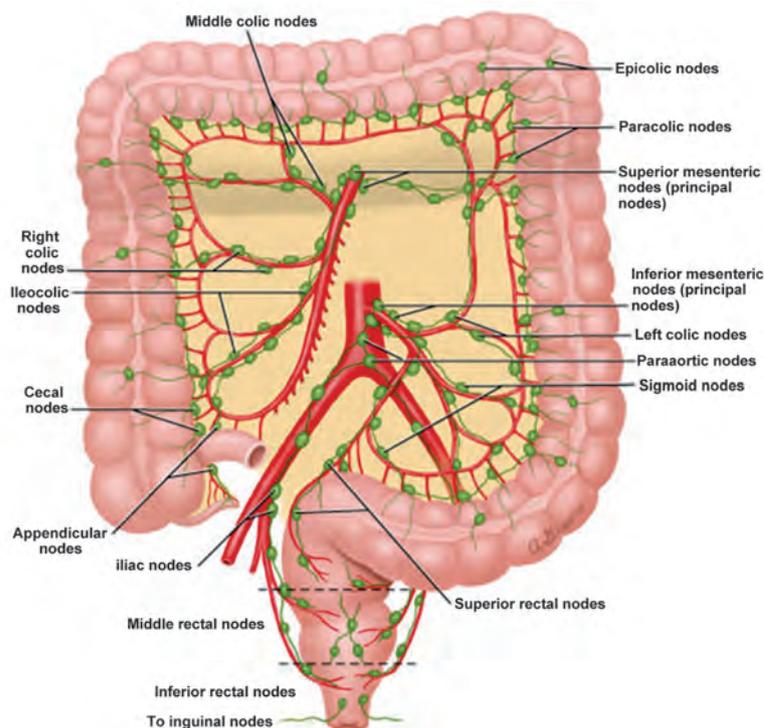


1. Venas paraumbilicales
2. Vena gástrica derecha
3. Vena porta hepática
4. Vena mesentérica superior
5. Vena cólica media
6. Vena cólica derecha
7. Vena ileocólica
8. Venas rectales inferiores
9. Venas rectales medias
10. Venas rectales superiores derecha e izquierda
11. Vena cólica izquierda
12. Vena mesentérica inferior
13. Vena esplénica
14. Vena gástrica izquierda
15. Venas esofágicas

Tomada de: Hansen JT. Netter. Flashcards de Anatomía. 4ta Edición España. Elsevier. 2017

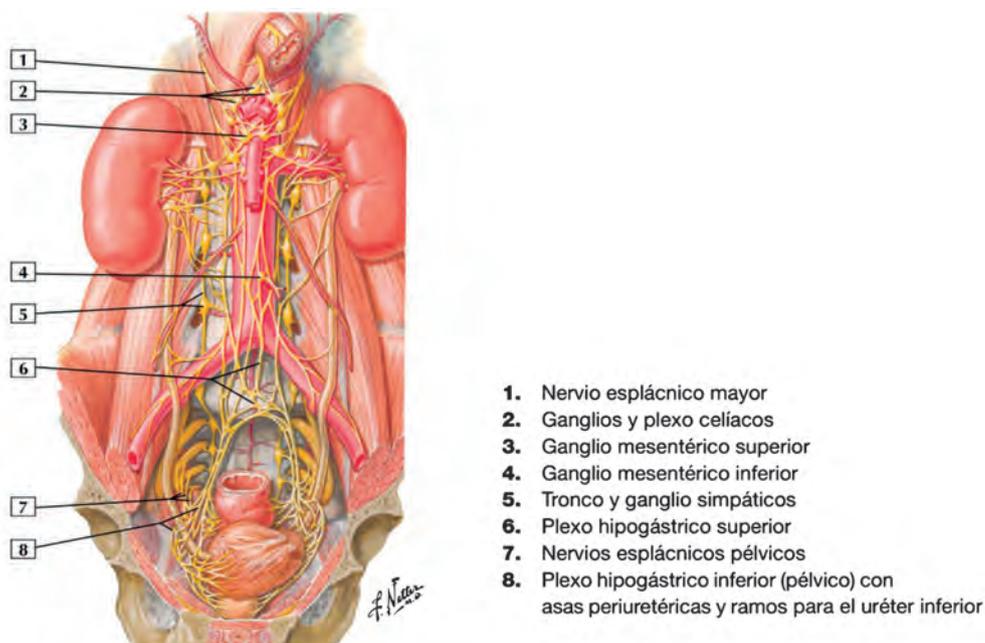
5.4 DRENAJE LINFÁTICO

El drenaje linfático del colon comienza en una red intramural en la muscular de la mucosa que comunican con ganglios extramurales que siguen el trayecto inverso a las arterias regionales y se dividen en 4 grupos: 1- epicólicos que son intramurales, 2- paracólicos borde externo de la pared, 3- ganglios intermedios que siguen trayecto de arterias marginales y 4- principales a lo largo de los orígenes de las arterias mesentéricas superior e inferior.



5.5 INERVACION

La inervación del colon proviene de ramas simpáticas y parasimpáticas que siguen el trayecto de las arterias, los nervios simpáticos tienen una función inhibitoria y los parasimpáticos una función estimulante del peristaltismo colónico. Los ganglios forman dos plexos: el plexo mesentérico superior, destinado a la inervación del colon derecho, se dispone alrededor del origen de la arteria mesentérica superior. Los ganglios del plexo mesentérico inferior, destinado al colon izquierdo, se agrupan alrededor del origen de la arteria mesentérica inferior. Entre ambos plexos se sitúa una profusa red anastomótica: el plexo intermesentérico. El plexo hipogástrico superior se sitúa por delante de la aorta abdominal, se origina de los ramos simpáticos del plexo mesenterio inferior, entre el origen de la arteria mesentérica inferior y la bifurcación aórtica. Aunque el plexo se dispone lateral y posterior al plano de la fascia, sus elementos permanecen próximos al plano de disección oncológica. Su lesión puede ocasionar trastornos tales como disfunción sexual o dificultad en la continencia urinaria o fecal. Por tanto, se recomienda respetar 1-2 cm proximales de los tejidos celuloganglionares que rodean la mesentérica inferior.



Tomada de: Hansen JT. Netter. Flashcards de Anatomía. 4ta Edición España. Elsevier. 2017

BIBLIOGRAFIA

1. Valls A. Anatomía del colon y principios de técnica en relación a la colostomía. Cir Uruguay 1959; 1: 243-58.
2. Hansen JT. Netter. Flashcards de Anatomía. 4ta Edición España. Elsevier. 2017
3. Goldberg SM, Nivatvongs S, Rothenberger DA. Colon, recto y ano. En Schawrtz S. Vol II Principios de Cirugia. 5ta Edicion Mexico. Interamericana. 1989; 1093-1101.
4. Gallot D. Anatomie chirurgicale du colon. EMC (Elsevier SAS, Paris), Techniques chirurgicales - Appareil digestif. 2006; 535-40.

ANATOMIA PATOLOGICA

Dr. Sergio Sauto Volpi

La incidencia del cáncer colorrectal viene en aumento progresivo en el mundo entero lo que ha incrementado la demanda de internación hospitalaria en los últimos años. Los avances en el conocimiento de la enfermedad y los cambios en las técnicas de estudio y tratamiento han ayudado al equipo multidisciplinario a tener mayores y mejores diagnósticos vinculados a estudios anatomopatológicos más precisos. Para lograr esos resultados es necesario que el manejo de las piezas sea correcto y estandarizado, y la nomenclatura a emplear en las lesiones sea exacta. Por lo tanto el patólogo debe conocer con detalle las exploraciones o actuaciones que condicionan su diagnóstico ya que un informe correcto tiene gran trascendencia y permite confirmar el diagnóstico, informar del pronóstico, hacer un plan terapéutico individualizado, y obtener datos para registros de cáncer y epidemiología, facilitando la educación y la investigación.

6.1 INFORMACIÓN CLÍNICA BÁSICA

Todas las piezas obtenidas tras cualquier procedimiento quirúrgico y/o endoscópico deberán remitirse al servicio de Anatomía Patológica acompañados de una hoja de petición de estudio en la que se hará constar siempre que sea posible la siguiente información demográfica y clínica:^{1 2 3 5}

1. Fecha del procedimiento.
2. Identificación del paciente (nombres y apellidos, número de HC y CI, edad, fecha de nacimiento y sexo).
3. Breve resumen clínico utilizando los datos más relevantes (AF, AP, hallazgos relevantes de imágenes, endoscópicos o quirúrgicos y probable diagnóstico)
4. Tipo de procedimiento: diagnóstico, curativo, paliativo.
5. Tipo de muestra: biopsia, polipectomía (completa, incompleta, fragmentada), resección quirúrgica (colectomía total o parcial, hemicolectomía, resección anterior, etc.), y perforación tumoral si ocurrió en el intraoperatorio.
6. Número de especímenes, identificar cada uno de ellos por su localización anatómica.
7. Médico y Servicio responsables.

6.2 ESTUDIO MACROSCOPICO

Datos básicos del estudio anatomopatológico que se deben incluir:

1. Pieza quirúrgica analizada (hemicolectomía derecha, izquierda, sigmoides, etc.)
2. Localización del tumor (sobre todo para rectosigmoides)
3. Diámetro tumoral máximo
4. Distancia al borde longitudinal más próximo
5. Presencia de otras lesiones (sincrónicas), y presencia de otras estructuras (asas, vejiga, epiplón, etc.)

Es conveniente siempre la documentación fotográfica macroscópica de la pieza resecada sin abrir y luego de abierta.

6.3 ESTUDIO MICROSCOPICO

Los datos básicos que se deben incluir son:

1. Tipo histológico
2. Grado de diferenciación histológica
3. Tamaño del tumor
4. Extensión local del tumor (estadio pT) y distancia máxima de extensión extramural
5. Márgenes de resección
6. Afectación ganglionar (Invasión venosa, linfática y perineural)
7. Enfermedad metastásica confirmada histológicamente
8. Grado de regresión tumoral tras tratamiento neoadyuvante (para cánceres de recto, exceden los objetivos del relato)
9. Estudio de biomarcadores

Dado la importancia del estudio microscópico lo analizaremos por separado.

1. Tipo histológico

El tipo histológico más importante de cáncer de colon es el adenocarcinoma, que supone del 90 al 95% de todos los tumores. Es el único tipo histológico que se clasifica por estadios. (1-3)

La clasificación de la OMS de tumores malignos es:

A. Tumores Epiteliales

- Adenocarcinoma convencional (la mayoría)
- Adenocarcinoma mucinoso (mas del 50% mucina extracelular) 17%
- Adenocarcinoma de células en anillo de sello (mas del 50% mucina intracelular)
- Carcinoma de células escamosas (raro)
- Carcinoma medular: se asocia a inestabilidad de microsatélites (IMS) y caracterizado por patrón sincitial e infiltrado linfocitario denso
- Carcinoma adenoescamoso (raro)
- Adenocarcinomas serrados
- Carcinoma indiferenciado: tumor maligno epitelial sin ninguna evidencia de diferenciación más allá de la propiamente epitelial (sin diferenciación glandular, escamosa, ni neuroendocrina)

B. Tumores neuroendocrinos (2-7%)

- De célula grande
- De célula pequeña
- Carcinoma mixto

C. Tumores no Epiteliales

- Leiomiosarcoma, sarcomas, linfomas, etc. (0.1-0.3%)

2. Grado de Diferenciación histológica:

Grado 1 - Bien diferenciado: mas del 95% del tumor forma glándulas

Grado 2 - Moderadamente diferenciado: un 50-95% del tumor forma glándulas.

Grado 3 - Pobrementemente diferenciado : menos del 50% del tumor forma glándulas

Grado 4 - Indiferenciado: menos del 5% del tumor forma glándulas

Otros autores prefieren dividir los adenocarcinomas en:

- De bajo grado (equivale a los bien y moderadamente diferenciados)
- De alto grado (equivale a los pobrementemente diferenciados y a los indiferenciados)

3. Tamaño del tumor

Se deben informar las medidas en mm en las 3 dimensiones, dos medidos en superficie endoluminal y el tercero en el espesor máximo de infiltración parietal macroscópica.

En casos de pólipos con carcinomas la medida del foco.

4. Extension local del tumor

Mediante el sistema TNM, se utiliza la "T" (tumor) más una letra o un número (0 a 4) para describir la profundidad con la cual el tumor primario se ha extendido dentro del revestimiento del intestino.

TX: no es posible evaluar el tumor primario.

T0: no hay evidencia de cáncer de colon o recto.

Tis: se refiere al carcinoma in situ. Las células cancerosas se encuentran solo en el epitelio o la lámina propia.

T1: el tumor ha crecido en la submucosa.

T2: el tumor ha crecido en la lámina muscular propia

T3: el tumor ha crecido a través de la lámina muscular propia y llega hasta la subserosa.

T4a: el tumor ha crecido en la superficie del peritoneo visceral, es decir, que ha crecido a través de todas las capas del colon.

T4b: el tumor ha crecido en otros órganos o estructuras, o se ha adherido a ellos.

5. Márgenes de resección

Se deben informar todos los márgenes de la pieza, proximal, distal y circunferencial. También los anillos anastomóticos salvo que microscópicamente el tumor se encuentre a más de 3 cm del margen distal. Se considera margen libre cuando el tumor se halla a más de 1 mm del mismo. Según la afectación del margen de resección se clasifica como:

R0 – Completa

R1 – Afectación microscópica de márgenes

R2 – Afectación macroscópica de márgenes y enfermedad metastásica biopsiada.

6. Afectación ganglionar

Las N del sistema TNM indican si el cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos cercanos. Para considerar un paciente como pN0 se exigen al menos 12 ganglios negativos.

Se debe hacer constar el número de ganglios afectados y el número de ganglios analizados.

La presencia de ganglios positivos es indicativo de Estadio III

Cuando existe afectación de ganglios alejados y fuera del mesocolon o mesorrecto (ilíacos, paraaórticos) se debe considerar el caso pM1.

- NX: No hay descripción de la afectación ganglionar debido a una información incompleta.
- N0: No hay afectación de los ganglios linfáticos.
- N1: Compromiso en uno a tres ganglios linfáticos regionales.
- N2: Compromiso en cuatro o más ganglios linfáticos regionales.

Se denominan células tumorales aisladas, a depósitos <0,2 mm y se informa pN0, entre 0,2 y 2 mm se consideran micrometástasis ganglionares, y se considera pN+ (mic). En estos casos se recomienda volver a analizar la pieza quirúrgica para buscar más adenopatías.

Siempre estudiar el ganglio más próximo a la ligadura vascular pues su estado tiene un valor pronóstico1.

La presencia de invasión linfovascular incluye vasos pequeños (linfáticos, capilares y vénulas postcapilares) y grandes y se asocia con metástasis ganglionares y parece ser un factor independiente de comportamiento agresivo.

7. Enfermedad metastásica confirmada histológicamente

La M del sistema TNM corresponde a la evaluación de las metástasis. Habitualmente estas se confirman por imágenes o en la descripción operatoria pero también se pueden confirmar histológicamente. Las adenopatías fuera del eje vascular principal son consideradas pM1 (por ejemplo nódulos paraaórticos, ilíacos comunes y externos). Actualmente las metástasis se han subdividido en:

pM1a - afectación de 1 órgano a distancia,

pM1b - afectación de 2 ó más órganos a distancia, y

pM1c - enfermedad metastásica peritoneal (independiente de la afectación de otro órgano).

8. Grado de regresión tumoral tras tratamiento neoadyuvante

Si bien es muy importante el grado de respuesta a la neoadyuvancia cuando el paciente ha recibido este tratamiento, (dado sus implicancias en la terapéutica y el pronóstico), generalmente se usa para el cáncer de recto, lo cual excede los objetivos de este relato.

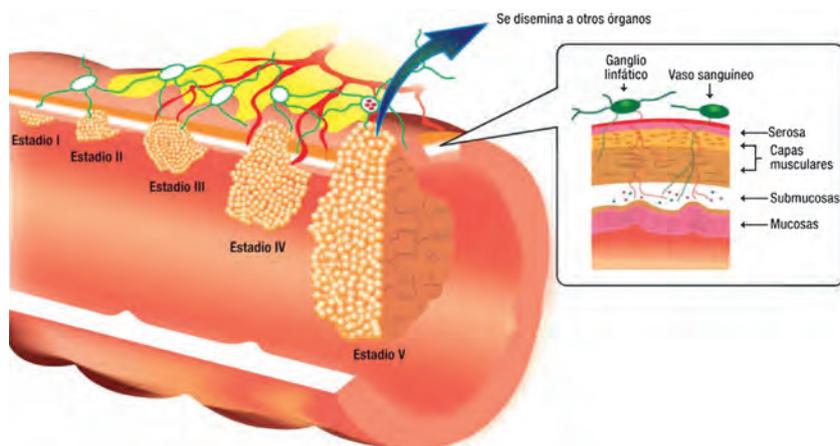


Figura 1: Estadios de cáncer colorrectal de acuerdo con American Cancer Society. www.cancer.org.

9. Estudio de biomarcadores

Los biomarcadores son moléculas que se encuentran en la sangre, fluidos corporales o tejidos y son indicadores de la normalidad o la anormalidad de un proceso o condición. Los biomarcadores como norma general son ADN, ARN, microRNA (miRNA), cambios epigenéticos o anticuerpos. Son útiles para personalizar el tratamiento y así mejorar las posibilidades de éxito. Hay muchos biomarcadores y están en constante expansión, aquí describiremos los que actualmente están en estudio: MSI, pérdida de heterocigosidad en el cromosoma 18q (18qLOH), mutaciones en p53, KRAS, BRAF, NRAS y PIK3CA, alteraciones en la expresión de PTEN, polimorfismos en el gen UGT1A1 y la proteína ezrina. El análisis de los mismos exceden el objetivo de este relato.

6.4 POLIPOS

En los últimos años, debido al aumento exponencial del cáncer de colon tanto en incidencia como mortalidad ha aparecido un gran interés en lograr diagnósticos precoces, en ese sentido se han implementado diferentes protocolos de tamizaje en busca de esas lesiones.

En virtud de las mejoras en las pruebas de detección temprana, y principalmente las mejoras en los equipos de endoscopia se diagnostican cada vez con mayor frecuencia lesiones asintomáticas. Estas lesiones representan un gran desafío para el patólogo dado que de su correcto estudio dependen el tratamiento y el pronóstico. Para ello resulta muy importante conocer el tamaño, morfología y sospecha clínica; además del correcto marcado y etiquetado de la pieza extraída. Resulta de vital importancia conocer claramente 1: la nomenclatura utilizada y 2: las clasificaciones de este tipo de lesiones.^{2,3,4,5,6}

1. Nomenclatura

Adenoma: Neoplasia benigna del epitelio glandular que se caracteriza por algún grado de displasia epitelial, lo que le confiere el significado de lesión premaligna. Macroscópicamente se trata de un pólipo que puede ser pediculado o séstil pero también puede ser plana o deprimida. Se distinguen diferentes tipos histológicos de adenomas (de acuerdo al patrón de crecimiento de las glándulas), los más frecuentes son:

- Tubular (crecimiento en forma de túbulos)
- Velloso (más del 50% de componente velloso)
- Tubulovelloso (20-25% al 50% de componente velloso).
- Otros tipos de pólipos son: adenoma serrado tradicional, adenoma-pólipo serrado séstil, pólipo hamartomatoso, pólipo fibroide inflamatorio, pólipo juvenil, pólipo inflamatorio o indeterminado.

A su vez la displasia puede ser de diferentes grados:

- *Displasia leve:* Los núcleos son uniformes, pseudoestratificados, las mitosis infrecuentes y los túbulos uniformes.
- *Displasia moderada:* tienen mayor pseudoestratificación y número de mitosis.
- *Displasia intensa:* los núcleos son grandes, pleomórficos, tienen desproporción núcleo-citoplasma y la pseudoestratificación nuclear es intensa. Tienen numerosas mitosis y pueden ser atípicas. Los túbulos están desorganizados y son de diferentes tamaños.

Otra clasificación más utilizada actualmente^{2,4} es la de:

- *Displasia de bajo grado* (incluiría las displasias leve y moderada).
- *Displasia de alto grado* (displasia intensa; neoplasia intraepitelial de alto grado; carcinoma in situ; adenocarcinoma in situ).

Carcinoma in situ o intramucoso: las células epiteliales atípicas infiltran la lámina propia pero no afectan a la muscularis mucosae.

Adenocarcinoma: neoplasia epitelial glandular maligna en que las células atípicas penetran más allá de la muscularis mucosae alcanzando al menos la submucosa y tienen capacidad de dar metástasis.

2. Clasificaciones

Desde el punto de vista patológico, hay varias clasificaciones de lesiones polipoideas infiltrantes, estos tumores pT1 se pueden subestadificar según el tipo de infiltración y las características de los pólipos: séstiles (Clasificación de Kikuchi) o pediculados (Clasificación de Haggitt). (Figura 2). La clasificación de Ueno se utiliza para evaluar resecciones parciales de pólipos.

A. Clasificación de Haggitt

Se utiliza mayormente para pólipos pediculados, bien resecados, el tallo cortado perpendicular y donde se pueda identificar la musculares mucosae. Se debe contar la invasión a partir de la línea entre la cabeza del pólipo y el tallo (“línea de Haggitt”). El tumor confinado a la cabeza del pólipo no se considera infiltrante (invasión 0 μm). Se debe medir en mm (figura 3).^{7,8}

Solo se aplicara si es posible, no es imprescindible en todos los casos.

Cuando un adenocarcinoma infiltra la submucosa se denomina (pT1) y de acuerdo al tipo de invasión submucosa se clasifica:

- Infiltración submucosa limitada a la cabeza del pólipo (Haggitt 1).
- Infiltración submucosa limitada al cuello del pólipo (Haggitt 2).
- Infiltración submucosa con extensión a cualquier parte del tallo (Haggitt 3).
- Infiltración del tallo con extensión al resto de la submucosa por encima de la muscularis propia (Haggitt 4).

Cuando el adenocarcinoma infiltra la muscular propia se denomina (pT2).

B. Clasificación de Kikuchi

Se utiliza solo para pólipos sésiles y cuando esta presente la totalidad de la submucosa donde también se identifica la muscular propia del pólipo. Evalúa la infiltración submucosa del adenocarcinoma de tumores planos (no pediculados),^{8,9} (Figura 4)

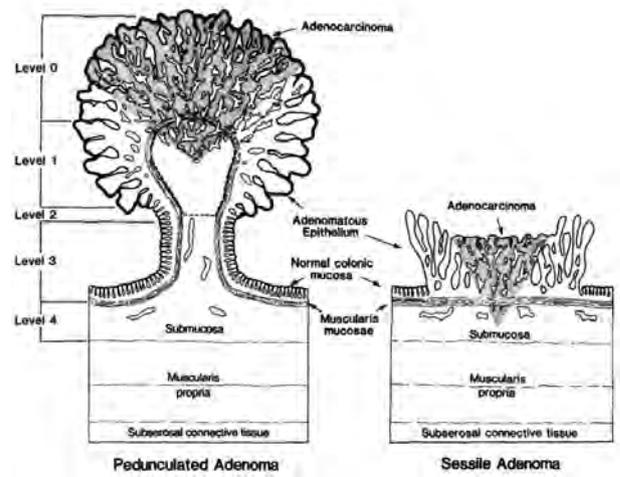
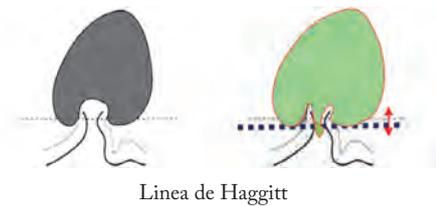


Figura 2: Infiltración según tipo de pólipo



Línea de Haggitt

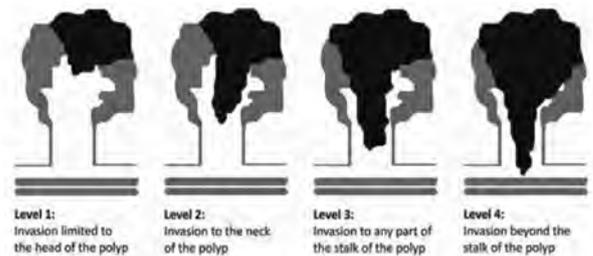


Figura 3: Clasificación de Haggitt.

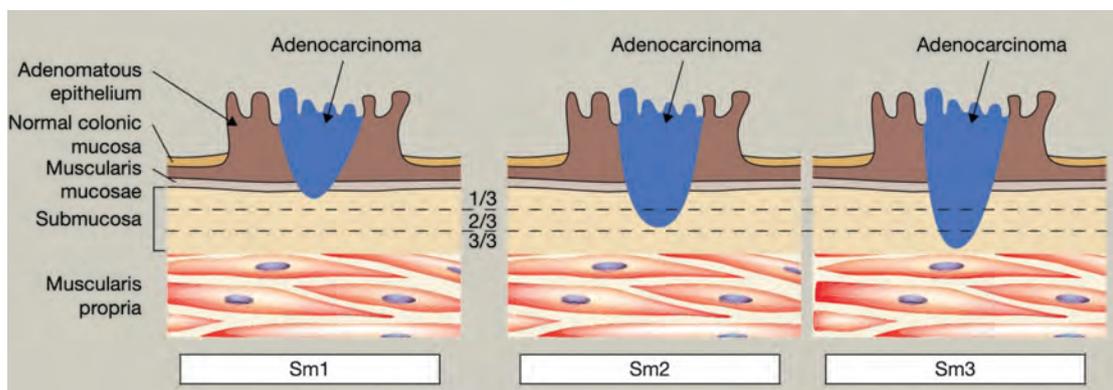


Figura 4: Clasificación de Kikuchi.

Cuando un adenocarcinoma infiltra la submucosa se denomina (pT1) y de acuerdo al tipo de invasión submucosa se clasifica:

- El adenocarcinoma infiltra el tercio superficial de la submucosa (Kikuchi sm1).
- El adenocarcinoma infiltra los dos tercios superficiales de la submucosa (Kikuchi sm2).
- El adenocarcinoma infiltra los tres tercios de la submucosa (Kikuchi sm3).

Cuando el adenocarcinoma infiltra la muscular propia se denomina (pT2).

C. Clasificación de Ueno^{8 9}

En aquellos casos en los cuales no se reseca completamente la submucosa del pólipo se utiliza esta clasificación para evaluar la infiltración de la misma:

- cuando el adenocarcinoma infiltra la muscularis mucosae y penetra menos de 2000 micras la submucosa (pT1) (bajo riesgo de metástasis ganglionar (2,5%)
- cuando el adenocarcinoma infiltra la muscularis mucosae y penetra más de 2000 micras la submucosa (pT1) (alto riesgo de metástasis ganglionar (18,2%)

Para finalizar algunas consideraciones:

Todos los tumores que invaden la muscular propia requieren realización de cirugía.

Los tumores sésiles con nivel de Kikuchi (sm1, sm2 y sm3) tienen una frecuencia de afectación ganglionar de 2%, 8% y 23% respectivamente.

Los tumores sobre pólipos pediculados tienen 25% de afectación ganglionar si llegan al tallo del pólipo (Haggitt 3) y son de mal pronóstico si llegan a Haggitt 4.

Se consideran factores de riesgo de afectación ganglionar la invasión linfática o vascular en la submucosa; el tamaño del tumor >4mm, la escasa diferenciación, la afectación del margen de resección <1mm, la profundidad mayor a 1 mm así como la presencia de focos de alto grado y/o margen infiltrativo del tumor con fenómenos de budding (presencia de células tumorales sueltas o pequeños nidos de más de 5 células tumorales en el frente de invasión tumoral)

Hasta aquí hemos analizado las principales características de los pólipos y los adenocarcinomas de colon con sus implicancias en la conductas a seguir y su significado pronóstico. Creemos muy importante el compromiso del equipo multidisciplinario para lograr estudios seguros y confiables los cuales redundaran en beneficio del paciente afectado. Según algunos autores (Fernandez MJ et al)⁸, hay recomendaciones internacionales que sugieren criterios que evalúan la calidad de los informes anatomopatológicos finales en cáncer de colon:

Número mediano de ganglios aislados en las piezas: 12 ganglios.

- Afectación serosa en 20% de los cánceres de colon.
- Afectación venosa en 30% de los cánceres de colon (a cualquier nivel).
- 95% de informes ajustados a un protocolo preformado.
- Tiempo de emisión del informe entre 8 y 10 días.

BIBLIOGRAFIA

1. Fernández MJ, Fernández VR, González E, et al. Recomendaciones para el diagnóstico anatomopatológico del cáncer de colon. En: Guerra Merino I. Libro Blanco de la Anatomía Patológica en España. 5a edición. Sociedad Española de Anatomía Patológica. Gráficas Dosbi, S. L. 2017; 241-266.
2. Langman G, Loughrey M, Shepherd N, Quirke P. Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland (ACPGBI): Guidelines for the Management of Cancer of the Colon, Rectum and Anus (2017) - Pathology Standards and Datasets. Colorectal Dis. 2017;19 (1):74-81.
3. Colina F, Ibarrola C. Protocolo e información sistematizada para los estudios histopatológicos relacionados con el carcinoma colorrectal. Rev. Esp. Patol. 2004; 37 (1): 73-90
4. Calva Arcos M, Acevedo Tirado MT. Revisión y actualización general en cáncer colorrectal. Anales de Radiología México 2009;1:99-115.
5. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017; 67(2):93-99.
6. Pai RK, Chen Y, Jakubowski MA, et al. Colorectal carcinomas with submucosal invasion (pT1): analysis of histopathological and molecular factors predicting lymph node metastasis. Modern Pathology 2017; 30:113-122.
7. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. Gastroenterology. 1985; 89(2):328-36.
8. Bombí J, Cuatrecasas M, Iglesias M, et al. Diagnóstico estructurado de los pólipos de colon resecaados mediante polipectomía endoscópica y actitud terapéutica. Documento de recomendaciones. En: Guerra Merino I. Libro Blanco de la Anatomía Patológica en España. 5a edición. Sociedad Española de Anatomía Patológica. Gráficas Dosbi, S. L. 2017; 229-239.
9. Kikuchi R, Takano M, Takagi K, Fujimoto N, Nozaki R, Fujiyoshi T, Uchida Y. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. Dis Colon Rectum. 1995; 38(12):1286-95.
10. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. Gastroenterology. 2004; 127(2):385-94.

ETIOPATOGENIA

Dr. Fernando Pinato Diaz

7.1 GENERALIDADES

El cáncer de colon al igual que otras enfermedades no transmisibles se ha convertido en un verdadero problema de salud pública. Se ha visto en los últimos años un notorio aumento de su incidencia. Representa a nivel mundial casi el 10% del total de cánceres y es el tercer tumor más incidente.^{1,2}

Existen varios factores que pueden explicar este fenómeno, que motiva la intensificación de estudios en el ámbito de la epidemiología: los cambios en la dieta, la exposición a factores ambientales, mayor y mejor conocimientos sobre carcinogénesis, los factores genéticos y la profundización en las formas hereditarias.^{1,2}

En su etiología confluyen tanto causas genéticas como ambientales. Se estima que un 70% de los tumores colorrectales son de tipo esporádico y hasta un 30% del podrían tener un componente hereditario con familiares de primer o segundo grado afectados. Un 5-6% de la población desarrollará tumores asociados con síndromes hereditarios autosómicos dominantes.^{1,2}

En sus etapas iniciales el CCR tiene un excelente pronóstico, pero representa un número importante de defunciones cuando su diagnóstico es tardío.

El diagnóstico precoz en base al rastreo y cambios en los hábitos pueden mejorar estas cifras.³

Existen tres vías de carcinogénesis implicadas en la producción y progresión del CCR, cada una con sus diferencias moleculares, clínicas e histopatológicas que pueden justificar, junto a otros mecanismos aún por descubrir, las diferentes características inmunofenotípicas del CCR en el adulto joven y en el paciente mayor.⁴

7.2 ETIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO DEL CCR

La forma más frecuente de presentación del CCR es la esporádica, sin embargo, alrededor de un 6% se transmite de forma hereditaria. Esta proporción de CCR que tiene carácter hereditario es la consecuencia de mutaciones germinales en genes concretos que incrementan la susceptibilidad para padecer cáncer. Esta susceptibilidad se transmite entre los miembros de la familia de acuerdo con distintos patrones de herencia. En los últimos años, se han identificado alrededor de 50 genes implicados en otros síndromes de predisposición hereditaria al cáncer, y se han desarrollado técnicas para su estudio y caracterización de sus mutaciones.^{5,6}

Además, el 1% de los CCR se presentan asociados a enfermedades inflamatorias intestinales, siendo proporcional este riesgo a la gravedad del cuadro y al tiempo transcurrido desde el diagnóstico.⁷

Las grandes diferencias en la incidencia de CCR que hay entre países hacen patente la participación de las costumbres y estilos de vida en el desarrollo de la enfermedad. Asimismo, los estudios en grupos de migrantes sugieren que factores ambientales juegan un papel esencial en la etiología de la enfermedad.^{8,9}

Diversos factores medioambientales juegan un rol importante en el desarrollo de las formas esporádicas y fundamentan la variada incidencia que existe alrededor del mundo. De forma que cerca del 70% de los casos de CCR es atribuible a factores de riesgo modificables.^{8,9}

Aumento del riesgo:

La edad es un factor de riesgo per se en las personas sin antecedentes personales y/o familiares de CCR. Más del 90% de los cánceres se detectan en individuos por encima de los 50 años.⁹

Factores dietéticos se han asociado a un mayor riesgo de padecer CCR, puesto que se trata de un órgano expuesto a las sustancias ingeridas y producidas en la digestión. Aun así, no se puede determinar con certeza el papel de cada uno, pero se han postulado como factores de riesgo el mayor consumo de carne rojas y grasas animales y un menor consumo de fibra.^{10,11}

Se estableció una relación entre obesidad y aumento en la incidencia y la mortalidad por CCR. En un estudio grande de cohortes, el RR ajustado de presentar cáncer de colon para las mujeres con un índice de masa corporal superior a 29 fue de 1,45.¹² En otro estudio grande de cohortes se observó un aumento similar en la mortalidad por CCR.¹³

El consumo excesivo de bebidas alcohólicas se relaciona con un aumento del riesgo de cáncer colorrectal (CCR).^{14 15}

En un análisis conjunto de 8 estudios de cohortes se calculó un RR ajustado de 1.41; para el consumo superior a 45 g/día.^{14 15}

Sobre una base de evidencia sólida, se estableció una relación entre fumar cigarrillos y el aumento en la incidencia y la mortalidad por CCR. En un análisis conjunto de 106 estudios de observación se calculó un RR ajustado (fumadores activos vs. personas que nunca han fumado) de presentar CCR de 1,18.^{16 17 18}

Disminuyen del riesgo:

Los ácidos grasos omega 3 se ha asociado con una disminución de la incidencia de CCR en estudios observacionales. En un ensayo aleatorizado con ácido eicosopentaenoico se demostró la reducción del número de pólipos en pacientes con poliposis familiar.^{10 11}

Realizar actividad física se asocia a un menor riesgo de padecer CCR; las personas con hábitos sedentarios presentan un riesgo de 1.6 veces mayor que los individuos que realizan actividad física de forma rutinaria.¹⁹

Por otra parte, el empleo de ácido acetil salicílico (AAS) o los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en la prevención primaria del CCR, ha sido ampliamente estudiado, habiéndose encontrado una reducción de la recurrencia de adenomas en un seguimiento de tres años. Sin embargo, el empleo de esta posible quimio prevención se asocia a efectos secundarios tanto cardiovasculares como gastrointestinales y renales, por lo que, hoy en día, no se puede recomendar su uso para este fin.^{20 21}

Existe controversia respecto al papel de la vitamina D como factor protector para el CCR. Estudios prospectivos han sugerido que la deficiencia de vitamina D puede contribuir a la incidencia de CCR y/o que la suplementación con vitamina D puede disminuir el riesgo de padecerlo. Otros han demostrado que los niveles bajos de vitamina D están asociados con una mayor mortalidad de pacientes con CCR. De hecho, una revisión sistemática y un metaanálisis de cinco estudios con un total de 2330 pacientes con CCR compararon los resultados de los pacientes en las categorías más altas y bajas de niveles de vitamina D y encontraron una mejor supervivencia general y mortalidad específica de la enfermedad en aquellos con niveles más altos de vitamina D.²²

Sin embargo, no se ha demostrado definitivamente que la suplementación con vitamina D mejore los resultados en pacientes con CCR. Como contrapartida varios estudios informaron que la suplementación no mejoró la supervivencia. Tampoco hubo una diferencia significativa entre la administración de suplementos de vitamina D en dosis alta y estándar para la tasa de respuesta general o la SG. Por lo tanto, actualmente no hay consenso en la detección de rutina para la deficiencia de vitamina D o la suplementación de vitamina D en pacientes con CCR.²³

Enfermedades inflamatorias:

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), representada por la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, es una afección idiopática causada por una respuesta inmunitaria desregulada a la microflora intestinal del huésped, lo que lleva a una inflamación intestinal recurrente crónica. Las personas con EII son más propensas a morir a causa de varias enfermedades, incluido el cáncer.

Las personas con una enfermedad intestinal inflamatoria, como colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, tienen un riesgo mucho mayor de presentar CCR. Este riesgo empieza a aumentar alrededor de 8 años después de la aparición de la enfermedad y se recomienda que se sometan a una vigilancia colonoscópica frecuente.²⁴

7.3 BASES GENÉTICAS DEL CÁNCER

Se define como cáncer a toda enfermedad con presencia de células que adquieren capacidad para multiplicarse descontroladamente y a su vez invadir órganos vecinos. Mientras las células normales se dividen y posteriormente sufren apoptosis durante un periodo de tiempo programado, la célula cancerígena pierde dicha capacidad y se divide casi sin límite.²⁵

Entre un 5 y un 10% de los pacientes diagnosticados de cáncer heredan factores genéticos que condicionan una predisposición a desarrollar un cáncer (la susceptibilidad), implicando esto un aumento de riesgo del desarrollo de esta enfermedad y no la certeza del diagnóstico.²⁶

Ya desde hace varios años se han iniciado estudios que intentaban demostrar el incremento de riesgo de padecer cáncer que existía en personas con historia familiar. Sin embargo, no siempre los síndromes genéticos tumorales son reconocibles fácilmente, puesto que entra en juego la penetrancia incompleta y la expresividad o el “imprinting genético”, que pueden hacer disminuir o desaparecer la presencia clínica. Por otro lado, la elevada incidencia de casos tumorales en una familia no siempre es debida a una base genética por lo tanto hay que buscar factores ambientales que puedan explicarlo.²⁷

Hanahan y Weinberg,²⁸ definieron una serie de rasgos a nivel molecular, bioquímico y celular que son compartidos por la mayoría de los tumores humanos. Propusieron una lista de seis capacidades adquiridas durante la carcinogénesis que reflejan los cambios que llevan a la transformación progresiva de las células humanas normales en células neoplásicas (figura 1).

Características distintivas de la progresión tumoral: Los seis cambios esenciales que producen el crecimiento maligno y característico.

Posteriormente, incorporando los avances en el conocimiento acerca de la biología del cáncer, los mismos autores propusieron un nuevo esquema más completo, en el que se añaden a la lista dos características emergentes funcionalmente importantes para el desarrollo del tumor: la reprogramación de la energía metabólica y la elusión a la destrucción inmune.

Asimismo, se añaden características que hacen posible la adquisición de todas las anteriores: el desarrollo de una inestabilidad genómica que produce mutaciones en las células cancerígenas, y el estado inflamatorio de las lesiones pre-malignas inducidos por el sistema inmune.⁵

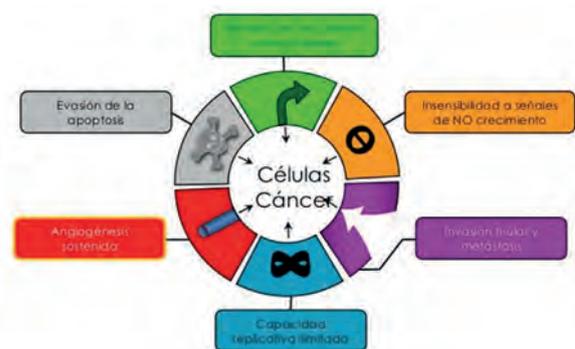


Figura 1: Tomado de Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer 2 371. Cell. 2000; 100:57-70.

En base a todos estos conceptos se ha ido construyendo paulatinamente la visión actual de los tumores, como algo más que masas aisladas de células cancerígenas en proliferación. Los tumores son complejos tejidos compuestos por múltiples tipos celulares que incluyen la participación de células normales que conforman el estroma asociado al tumor, conocido como microambiente tumoral.

La formación de un tumor es consecuencia de la inestabilidad genómica secundaria a la acumulación de múltiples alteraciones.²⁹

Desde un punto de vista general, las células normales poseen: protooncogenes, oncogenes y genes supresores.

Protooncogenes: son genes normales que pueden convertirse en oncogenes (genes inductores de tumores) mediante tres mecanismos: mutaciones puntuales (por ejemplo, mutación en el protooncogen RAS), reordenamientos cromosómicos y amplificación de los genes. Los protooncogenes codifican proteínas que ayudan a regular el crecimiento y la diferenciación celular y que están involucradas en la transducción de señales y la ejecución de señales mitogénicas.³⁰

Oncogenes: con ganancia dominante de función (suele estar mutado un alelo). Son los genes que promueven el crecimiento celular autónomo de las células neoplásicas. Se crean mediante mutaciones en protooncogenes y se caracterizan por la capacidad para promover el crecimiento celular en ausencia de señales promotoras del crecimiento normal.

Los genes supresores de tumores: con pérdida recesiva de función (ambos alelos están mutados) son genes normales que desaceleran la división celular, reparan los errores de ADN y determinan la apoptosis³¹. La ausencia completa de genes supresores de tumores normales puede llevar al desarrollo de una neoplasia, pero la presencia de una sola copia (presencia de un alelo normal), puede evitarlo.

Los genes supresores de tumores pueden inactivarse por distintos mecanismos, destacando la metilación, principal mecanismo epigenético. Es la adición de un grupo metilo (-CH₃) a una molécula. Cuando se añaden grupos metilo a

las bases citosinas, particularmente a las que están adyacentes a las guaninas (dinucleótidos CpG), se produce la inactivación del gen. Una vez que el gen está metilado, el patrón de metilación se mantiene cuando el ADN se replica. La inactivación por metilación de algunos genes supresores de tumores aparece en algunos tipos de cáncer: metilación del gen MLH1 en el CCR, el cáncer gástrico y el cáncer de endometrio y la metilación de los genes p16 y E-cadherina en el cáncer de mama y en el carcinoma broncogénico.³²

Otro mecanismo implicado en la carcinogénesis son las alteraciones a nivel de la secuencia de ADN: deleciones, amplificaciones, mutaciones génicas que pueden activar o inactivar distintas proteínas, e incluso pérdidas o ganancias de cromosomas enteros.

Si ocurre un daño en la cadena del ADN, existen mecanismos que reparan el daño previamente a la replicación. La acumulación de mutaciones por el daño en el ADN o errores en la replicación pueden provocar un cáncer. La maquinaria del ciclo celular es capaz de detectar el daño en el ADN y causar el secuestro en puntos específicos de las fases del ciclo celular (G1, S, G2 y M). Si el daño es demasiado grande para repararse, la célula inicia la apoptosis.

Hay al menos cuatro vías principales de reparación: la reparación por escisión de nucleótidos, la reparación por escisión de bases, la reparación de errores de desapareamiento y la reparación de errores de recombinación.³³

- Reparación por escisión de nucleótidos (REN): este mecanismo es responsable de reparar el daño causado principalmente por agentes exógenos. Estas mutaciones ocurren en una sola cadena de ADN, distorsionan la hélice e interrumpen la transcripción o la replicación. La reparación por este mecanismo se inicia eliminando la lesión y rellenando su hueco utilizando la cadena no dañada como muestra.
- Reparación por escisión de bases (REB): es el mecanismo de reparación más común. Repara pequeñas alteraciones en las bases, generalmente causadas por efectos del metabolismo celular (radicales de oxígeno, metilación, o mutaciones espontáneas que afectan sólo a una cadena de ADN). La REB escinde la base errónea y replica utilizando la cadena complementaria intacta como muestra.
- Reparación de emparejamientos del ADN: los genes reparadores de errores de emparejamiento (MMR) codifican proteínas cuyo papel es reconocer y reparar desemparejamientos en parejas de bases complementarias en la secuencia del ADN normal. Cuando el ADN se replica, estas proteínas identifican y corrigen los errores. Si la proteína reparadora no funciona, los errores de emparejamiento se acumulan en otros genes. Así, los individuos que portan mutaciones en los genes MMR acumulan muchas mutaciones esporádicas en otros genes y estas pueden originar el cáncer. Los individuos con estas mutaciones poseen un fenotipo de dinucleótidos repetidos e inestables que sugiere que existe esta alteración en la reparación.
- Reparación de la recombinación de las roturas de doble cadena (RRRDC): las roturas de doble cadena están causadas por los rayos X o por productos químicos. Tras detectarse, una serie de reacciones complejas inician la reparación de la RRRDC interrumpiendo el ciclo celular y reclutando factores reparadores.

7.4 FACTORES GENETICOS Y MOLECULARES DEL CCR

El cancer colorrectal (CCR) representa un ejemplo apropiado para estudiar la carcinogénesis y los eventos moleculares que ocurren y se desarrollan en un tumor, siendo el resultado de un proceso secuencial de alteraciones en los genes que controlan el crecimiento, el desarrollo y la diferenciación celular.

La mayoría de los CCR surgen a partir de adenomas siguiendo el modelo de carcinogénesis formulado en 1990 por Fearon y Vogelstein. La mucosa colorrectal se caracteriza por presentar inestabilidad genética que produce cambios, primero hiperplásicos, después adenomatosos y posteriormente carcinoma in situ e invasor (figura 2).³⁴

Fearon y Vogelstein propusieron un modelo genético de tumorigénesis como proceso secuencial, llamado secuencia adenoma-carcinoma, que propone que la acumulación de mutaciones germinales y somáticas condiciona las características del tumor.

Este modelo establece que el CCR es el resultado de mutaciones en genes con importantes funciones como la regulación de la proliferación celular o en la reparación del daño al ADN; que se requiere mutaciones en más de un gen, y que la secuencia de las mutaciones es importante para determinar la progresión del CCR (figura 3).³⁵

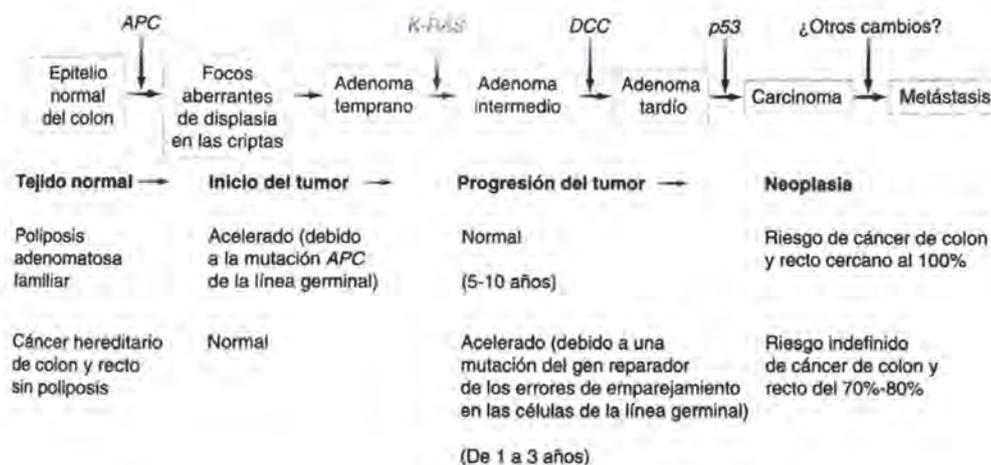


Figura 2: Modelo de carcinogénesis por Fearon y Vogelstein. Tomado de Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell.1990; 61:759-67

El CCR puede presentarse en tres formas, según su forma de transmisión: esporádico, familiar y hereditario (Figura 4).

La forma esporádica, que es la más frecuente, no tiene hasta el momento ningún factor familiar o hereditario asociado, mientras que las formas familiares y hereditarias siguen un patrón de herencia bien definido. Los cánceres colorrectales hereditarios se desarrollan mediante etapas definidas que van desde lesiones en la cripta del colon a través de adenomas hasta manifestar el cáncer y se caracterizan por la acumulación de múltiples mutaciones en genes supresores de tumor y oncogenes que afectan el balance entre la proliferación celular y la apoptosis. Existe más de una vía de carcinogénesis colorrectal y probablemente existan varios caminos para el inicio, desarrollo y progresión de un CCR.

El hecho de poseer una secuencia adenoma-carcinoma y la fácil accesibilidad al colon y a la toma de muestras mediante la endoscopia, ha permitido el estudio de los cambios genotípicos que van desde la mucosa normal hasta el cáncer invasivo. La existencia de 20 formas de cáncer colorrectal hereditarias, asociadas o no a pólipos, ha permitido desarrollar una hipótesis genética en el proceso de la carcinogénesis colorrectal (Figura 5).^{35 36}

Existen cambios genéticos específicos que son los que gobiernan la transformación del epitelio colónico normal hacia un epitelio con capacidad invasiva. Esto, llevó en 1990 al planteamiento de las bases moleculares del CCR como un proceso secuencial de alteraciones genéticas. Este modelo confería a células del epitelio colónico un crecimiento acelerado, precisando de mutaciones en líneas germinales o somáticas para determinar la transformación maligna. En estudios posteriores, se ha demostrado que además de una secuencia de alteraciones, lo que determina el comportamiento biológico del tumor es la acumulación de dichas mutaciones (Figura 6).³⁷

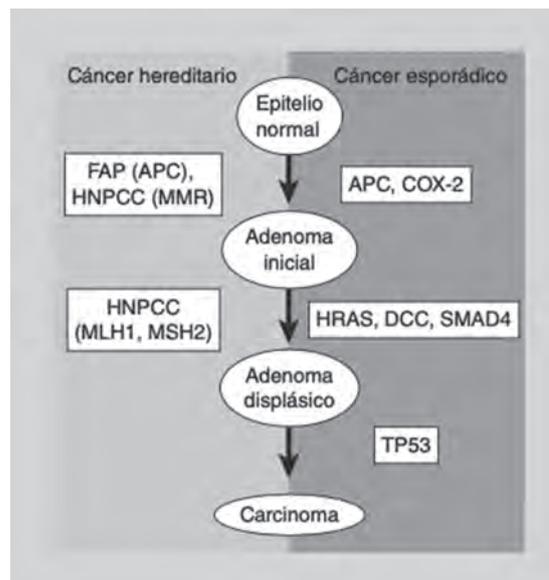


Figura 3: tomado de Lin YM, Furukawa Y, Tsunoda T, et al. Molecular diagnosis of colorectal tumors by expression profiles of 50 genes expressed differentially in adenomas and carcinomas. Oncogene. 2002; 21:4120-8.

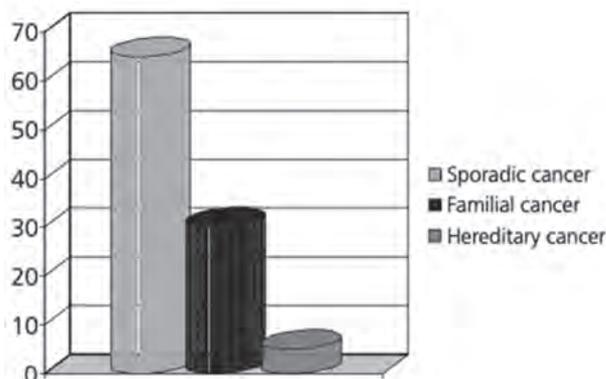


Figura 4: Tomado de Lin YM, Furukawa Y, Tsunoda T, et al. Molecular diagnosis of colorectal tumors by expression profiles of 50 genes expressed differentially in adenomas and carcinomas. Oncogene. 2002; 21:4120-8.

Las mutaciones en líneas germinales son las determinantes de los síndromes hereditarios, mientras que los CCR esporádicos son el resultado del acumulo de mutaciones somáticas.

Diferentes mutaciones genéticas se han relacionado con la carcinogénesis del CCR, pero la función exacta de muchos de estos genes en la iniciación y progresión de la enfermedad aún no se ha confirmado.

Las alteraciones más frecuentes en el CCR son:

- La activación de oncogenes, como K-RAS, CTNNB1 (activación mutacional de β -catenina) y c-MYC.
- La inactivación de genes supresores del crecimiento tumoral, que se expresan mediante deleciones de los cromosomas 5q (donde está situado el gen APC), 18q (gen DCC o “deleccionado en cáncer de colon”) y 17q (donde se localiza el gen p53).
- El fallo del sistema de reparación de ADN: la inactivación de una familia de genes supresores de tumor involucrados en la reparación del daño al ADN, conocidos como genes MMR o Mismatch, en donde se incluyen el homólogo humano 2 mutS (MSH2), el homólogo humano 1 mutL (MLH1) y el gen de segregación posmeiótica aumentado de tipo 2 (PMS2).

En etapas tardías de la formación del CCR se ha descrito además inactivación mutacional de otros genes supresores de tumor como DPC4/SMAD4 y activación mutacional de oncogenes como el COX-2. Las mutaciones en estos genes inducen a errores de la replicación de ADN, lo que se conoce como inestabilidad de microsatélites (IMS).³⁸

Vías de carcinogénesis:

La carcinogénesis es el mecanismo por el cual las células normales adquieren un comportamiento agresivo e invasor.

Se han descrito tres vías principales implicadas en la producción y progresión del CCR: la inestabilidad cromosómica (INC) o vía supresora, la inestabilidad de los microsatélites (IMS) o vía mutadora y la vía o fenotipo metilador (FM) o de islas de CpG.

Cada una de ellas muestra diferencias desde el punto de vista molecular, histopatológico y del pronóstico. Puede haber solapamiento de las diferentes vías de carcinogénesis; sin embargo, el mecanismo dominante será el que determine diferentes asociaciones clínicas, e incluso el tipo de lesión precursora.

- La inestabilidad cromosómica (INC) o modelo supresor, se caracteriza por etapas de progresión debidas a la inactivación de genes supresores de tumores, como el gen p53, y a la activación de oncogenes que favorecen la progresión tumoral como el gen K-RAS. En estos tumores se producen una progresión de cambios genéticos con correspondientes cambios histológicos.

La mayor parte de los CCR esporádicos (80-85%) siguen la vía de la INC, que se caracteriza por la aneuploidía y la alta frecuencia de pérdida de heterocigosidad (LOH, Loss of Heterozygosity) . También es la vía de carcinogénesis de síndromes hereditarios como la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF), con mutaciones a nivel germinal del gen APC.^{39 40}

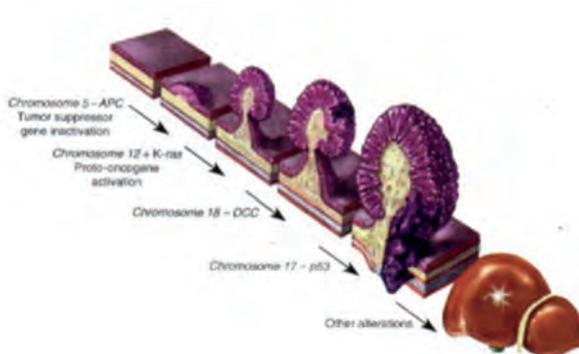


Figura 5: Secuencia adenoma-carcinoma. Tomado de Notterman DA, Alon U, Sierk AJ, et al. Transcriptional gene expression profiles of colorectal adenoma, adenocarcinoma, and normal tissue examined by oligonucleotide arrays. Cancer Res. 2001; 61:3124-30.

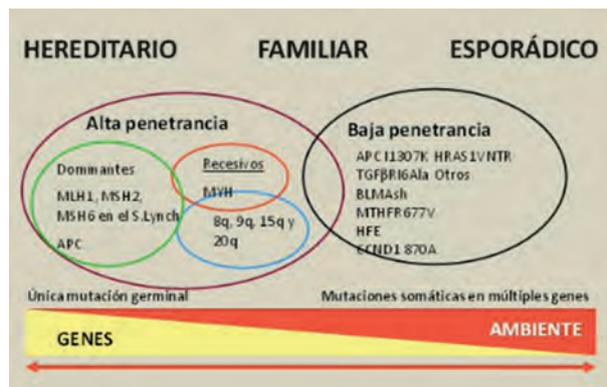


Figura 6: Modelo poligénico de herencia del CCR. Tomado de Armaghany T, Wilson JD, Chu Q, et al. Genetic alterations in colorectal cancer. Gastrointest Cancer Res. 2012; 5:19-27

• El modelo mutador o IMS, descrito por Yamamoto et al, se caracteriza por fallos del sistema de reparación de falsos emparejamientos introducidos en el ADN por agentes de origen endógeno (proceso de replicación del ADN, etc.) o exógeno (radicales libres de oxígeno, entre otros) que constituyen la causa de progresión en los casos de cáncer de colon. Las células con deficiente capacidad de reparación de ADN acumulan errores en los microsatélites de los MMR (figura 7).⁴¹

Los microsatélites son marcadores de alto valor informativo formados por secuencias cortas de bases de nucleótidos que se repiten hasta cientos de veces. La IMS está presente en un porcentaje que varía del 55 al 86% de los casos de Síndrome de Lynch y del 15 al 20% de los casos de cáncer de colon esporádico. Este tipo de tumores se caracterizan por una localización más frecuente en el colon derecho, mayor producción de mucina, presencia de células en anillo de sello, un bajo grado diferenciación tumoral y resistencia al tratamiento con 5-fluorouracilo.⁴²

• El Fenotipo Metilador o FM o vía serrada, es la vía más recientemente descrita. En los tumores con FM alto se pueden identificar ciertas características diferenciadoras desde el punto de vista molecular, como una mayor tasa de mutación del gen BRAF y menor de p53. Se caracteriza por la metilación de islas CpG promotoras de genes supresores de tumores, lo que provoca un silenciamiento epigenético (inactivación) de varios genes, en principio de forma aleatoria⁴³. La activación del gen BRAF, que supone la inhibición de la apoptosis fisiológica a nivel de las células epiteliales del colon, y la metilación del promotor de MLH1, originando los casos de CCR esporádicos con IMS. Los tumores que surgen de esta vía representan aproximadamente el 35 % de los CCR.^{44 46}

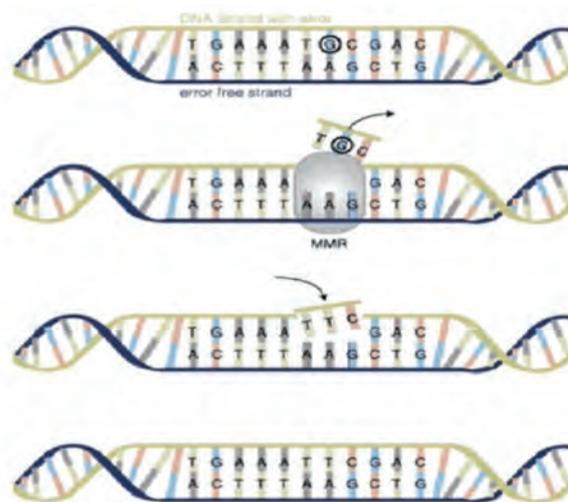


Figura 7: Mecanismo de acción de los MMR. Tomado de Yamamoto H, Sawai H, Perucho M. Frameshift somatic mutations in gastrointestinal cancer of the microsatellite mutator phenotype. Cancer Res.1997; 57:4420-6.

Las alteraciones moleculares propias de la vía serrada incluyen:

- La activación de la vía de señalización de las MAPK cinasas (mutación en BRAF y K-RAS).
- El silenciamiento epigenético de genes a través de la hipermetilación de sus regiones promotoras.
- La adquisición del fenotipo de inestabilidad de microsatélites (IMS) secundaria a metilación del promotor del gen MLH1.

La lesión precursora mas frecuentemente asociada a esta vía de carcinogénesis es el adenoma serrado sésil, sin embargo, son necesarias otras alteraciones para que el pólipo degenera en CCR (figura 8).

A modo de resumen..

El CCR presenta una gran heterogeneidad genética, debido a que puede desarrollarse por diferentes vías; entre las descritas más a menudo se encuentran la vía supresora, la mutadora y la de la metilación. La vía por la cual se produce el cáncer dependerá del gen alterado inicialmente; por ejemplo, si ocurre una alteración en un gen supresor de tumores o en un protooncogén, como APC o K-RAS respectivamente, se desarrolla la vía supresora; si, por el contrario, la mutación se presenta en un gen de reparación como MLH1 o MSH2, se desencadena la vía mutadora, mientras que si se produce una inactivación en la expresión de genes por mecanismos epigenéticos, el cáncer se podría desarrollar por la vía de la metilación.

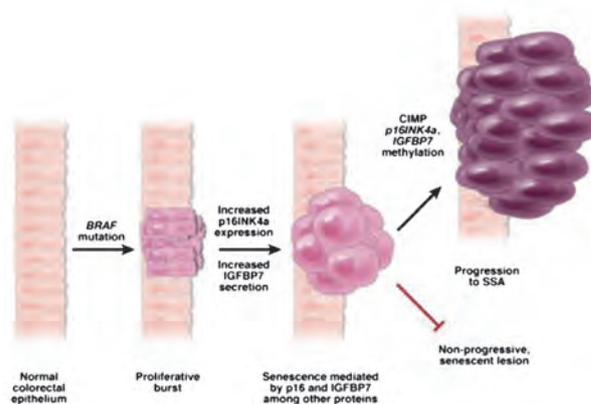


Figura 8: Modelo de desarrollo de CCR mediante la vía serrada. Tomado de Armaghany T, Wilson JD, Chu Q, et al. Genetic alterations in colorectal cancer. Gastrointest Cancer Res. 2012; 5:19-27.

El disponer de una caracterización más detallada de los mecanismos genéticos, epigenéticos y ambientales que predisponen al CCR serviría para un mejor entendimien-

to de sus bases moleculares y sería de gran utilidad para la implementación de un mejor diagnóstico genético, que permitiese la detección temprana en familias que presentan un alto riesgo de desarrollar este tipo de cáncer. Asimismo, favorecería el desarrollo de nuevos fármacos antineoplásicos con el objeto de lograr una terapia más eficiente que mejore la tasa de supervivencia de los pacientes con CCR. El estudio del CCR hereditario y los síndromes polipósicos como la FAP y el HNPCC ha contribuido significativamente a la comprensión de la patogénesis del CCR.

7.5 SINDROMES POLIPOSICOS

Dentro de los síndromes hereditarios está la Poliposis Familiar Adenomatosa (PAF) que representa aproximadamente el 1% y el Cáncer Colorrectal Hereditario no Polipósico (HNPCC) que representa entre el 1-5%, según los diferentes estudios hechos en distintas poblaciones ya que parece ser que hay diferentes frecuencias dependientes de la localización geográfica. Estas formas hereditarias demandan, en muchas ocasiones, un alto grado de sospecha para su diagnóstico y requieren un manejo específico y especializado. Además, el diagnóstico del CCR hereditario tiene importantes consecuencias no solo para el paciente, para el que existen medidas de prevención altamente efectivas, sino también para su familia, que pueden ser portadores de la misma condición. Los avances más significativos en el campo del CCR hereditario se han producido en el diagnóstico y caracterización de estos síndromes, y en el descubrimiento de nuevos genes responsables.^{46 47}

La clasificación más completa que se ha realizado de los desórdenes hereditarios que predisponen al CCR la publicaron Lynch y Lynch en 1998.^{46 47}

Dicha clasificación no solo define los diferentes síndromes, sino también exponen su patrón de herencia y mutación germinal conocida. La información sobre pólipos en el síndrome y otros cánceres asociados; características no cancerosas de cada síndrome; indagación respecto a su presencia en la población; manejo quirúrgico y/o profilaxis; pruebas de ADN a individuos presintomáticos y asesoramiento genético (tabla 1).

Según estos autores existen los siguientes síndromes individuales que predisponen al CCR:

- Poliposis adenomatosa familiar, PAF.
- Poliposis adenomatosa familiar atenuada (AFAP).
- Poliposis coli juvenil.
- Síndrome de Peutz-Jeghers.
- Poliposis adenomatosa ligera del colon y CCR de Burt.
- Cáncer colorrectal hereditario no polipoideo (HNPCC). Síndrome de Lynch.
- Cáncer colorrectal familiar tipo X.
- Colitis ulcerosa familiar y enfermedad de Crohn. Con excepción de las dos últimas, el resto se transmite de forma autosómica dominante.

<ul style="list-style-type: none"> • La Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF), y variantes <ul style="list-style-type: none"> ▪ Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada (PAFA) ▪ Poliposis asociada a <i>MUTYH</i> (PAM) ▪ Síndrome de Gardner ▪ Síndrome de Turcot 	
<ul style="list-style-type: none"> • Los síndromes de poliposis hamartomatosa 	Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ)
	Poliposis juvenil familiar
	Síndrome de PTEN-hamartoma-tumor
	Poliposis mixta hereditaria
<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Jass o Neoplasia Serrada Familiar 	
<ul style="list-style-type: none"> • Poliposis Hiperplásica (PH) 	
<ul style="list-style-type: none"> • Síndromes de cáncer colorrectal hereditario no polipósico 	Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico (CCHNP) o Síndrome de Lynch (SL)
	Cáncer Colorrectal familiar de tipo X (CCFTX)

Tabla 1: tomado de Lynch HT, Lynch JF. Genetics of colorectal cancer. Digestion 1998; 59: 481-92.

Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF):

La PAF tiene un fenotipo clínico muy característico representado por poliposis profusa. Se describe como un desorden autosómico dominante que se presenta típicamente con cáncer colorrectal a edades precoces de manera secundaria a la poliposis adenomatosa extensa en el colon. La PAF se manifiesta en pacientes que heredan mutaciones germinales en el gen APC localizado en 5q21-q22. La mayoría de las mutaciones en este gen producen un truncamiento de la proteína, con lo cual el estudio de este gen se podría llevar a cabo por la técnica de truncamiento de proteína (PTT), en la cuál la presencia de una proteína de menor tamaño nos indicaría que existe una alteración.^{48 49 50} La prevalencia de la PAF es de 1 cada 10000 nacidos vivos; la media de edad de aparición del CCR es de alrededor de los 39 años. La edad media de aparición de los pólipos es de alrededor de los 16 años.^{48 49 50}

La PAF cuenta con una serie de manifestaciones clínicas, principalmente la presencia de múltiples adenomas que evolucionan a carcinomas gastrointestinales y una variedad de manifestaciones extracolónicas. La vigilancia endoscópica debe comenzar a los 10-15 años, y dado que el riesgo de desarrollar CCR es del 100%, estos pacientes requieren cirugía profiláctica.^{48 49}

Existen variantes de la PAF, como el síndrome de Gardner y el de Turcot.^{50 51}

El síndrome de Gardner:

Se identifica por la presencia de manifestaciones extracolónicas, como osteomas, quistes epidermoides e hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (CHRPE).

El síndrome de Turcot:

Es definido también como la forma atípica de la PAF y se caracteriza por la presencia de poliposis colorrectal y tumores cerebrales. Cuando se asocia una mutación del gen APC se relaciona con tumores del SNC como el meduloblastoma. Otros pacientes presentan mutación en los genes MMR, asociada al Síndrome de Lynch y desarrollan glioblastomas.

Se han descrito también formas atenuadas de FAP, las cuales se caracterizan por presentar menos de 100 pólipos en el colon e inicio más tardío del CCR, y se asocian con mutaciones en el extremo terminal 5' o 3' del transcrito del gen APC. La vigilancia endoscópica debe realizarse a partir de los 10 a 15 años.⁵²

Gen APC

Es el primer gen involucrado en la carcinogénesis colorrectal. Denominado gen de la poliposis adenomatosa coli, se ubica en el cromosoma 5q21-q22 y está constituido por 15 exones que producen un polipéptido de 2,843 aminoácidos. Se expresa en una variedad de tejidos epiteliales, sobre todo en células posmitóticas. Este gen codifica para la proteína APC, la cual posee sitios de unión a las proteínas: β -catenina, principalmente, entre otros. Forma parte de la vía de señalización Wnt, cuya función primordial es mantener la homeostasis del epitelio intestinal.^{49 50}



Figura 9: Paciente con PAF (de los autores). Colectomía Profiláctica.

Las mutaciones más frecuentes del gen APC dan lugar a proteínas truncadas inactivas, que interfiere en su función provocando un exceso de la reserva de β -catenina plasmática. Este exceso de β -catenina migra al núcleo y se une al promotor Tcf-Lef, resultando en una activación de diferentes blancos secuencia abajo (el c-myc, un protooncogen, y la Ciclina D1) que conlleva a la proliferación celular. Dicha activación del promotor Tcf-Lef también conduce a una disminución de la E-cadherina que media la adhesión y la proliferación celular.⁵⁰

A la proteína APC se le conocen diversas funciones :

- 1 - Regulación de la señalización inducida por la β -catenina.
- 2 - Regulación de la adhesión celular a través de la β -catenina y la E-cadherina.
- 3 - Regulación de la migración celular por mediación de la interacción con los microtúbulos.
- 4 - Bloqueo del ciclo celular tal vez mediante inhibición directa de los componentes del ciclo celular.
- 5 - Regulación coordinada de la adhesión y motilidad celular.

Poliposis asociada a MYH (MAP)

Es un síndrome hereditario que se caracteriza por el desarrollo de poliposis colorrectal con aumento del riesgo de CCR. Es de carácter autosómico recesivo, causado por la mutación en el gen homólogo MutY, este gen localizado en el cromosoma 1p34.

El riesgo de desarrollar un CCR a lo largo de la vida llega al 80%. Se desconoce la incidencia en la población general, pero se estima alrededor el 1%. La mutación genética en el MYH resulta cambios G:C a T:A que se manifiestan en las regiones codificantes de APC y otros genes como el K-RAS y BRCA1/2. Las pruebas genéticas para MAP se realizan en aquellos pacientes con pólipos antecedentes familiares de CCR, con patrón de herencia recesiva y un resultado negativo para PAF/PAFa.⁴⁸⁻⁴⁹

HNPCC o Síndrome de Lynch:

El HNPCC o síndrome de Lynch es un trastorno autosómico dominante causado principalmente por mutaciones en al menos cinco de los genes MMR, el MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 y PMS2, estos genes están implicados en los mecanismos de reparación del ADN y se conocen como MMR. El 50% de las familias con este síndrome tienen mutaciones en estos genes y las mutaciones están localizadas mayoritariamente en los genes MLH1 y MSH2. Las mutaciones encontradas en el resto de los genes reparadores representan solo el 1% del total de las mutaciones encontradas. Otros genes como MSH3 y MLH3 se ha visto que son genes secundarios en el proceso del HNPCC.⁵³

La selección de las familias con síndrome HNPCC se debe llevar a cabo siguiendo los criterios de Amsterdam, Amsterdam modificado y las guías de Bethesda. Estas guías tienen unos criterios mucho más amplios, pero debido a que en el síndrome HNPCC una de las características de los tumores de los pacientes es la presencia de inestabilidad a microsatélites, se puede usar esta prueba como cribaje para seleccionar que pacientes son susceptibles de tener una mutación en los genes reparadores. Por otro lado recientemente se han publicado estudios de la expresión de las proteínas MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2, como método de selección para estudiar las alteraciones genéticas. Esto añade una segunda aproximación molecular que nos indica que gen debemos estudiar primero (tabla 2).⁵⁴

Los criterios mínimos para clasificar al HNPCC son que el CCR sea diagnosticado y verificado histológicamente en al menos tres familiares de primer grado pertenecientes a dos o más generaciones sucesivas y que la edad de inicio sea menor de 50 años en al menos un paciente. Además de la afectación del colon (más a menudo el lado derecho), los órganos comúnmente afectados por el cáncer son el endometrio, el ovario, el estómago, la vesícula biliar, el páncreas y el aparato urinario.⁵⁵

Amsterdám I	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tres o más familiares con CCR, uno de los cuales debe ser familiar de primer grado de los otros dos. 2. Al menos dos generaciones afectadas. 3. Uno o más casos de CCR diagnosticado antes de los 50 años. 4. Debe descartarse PAF.
Amsterdám II	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tres o más familiares con un cáncer asociado al CCHNP (colorrectal, endometrio, intestino delgado, ovario, úter, pelvis renal, cerebro, tracto hepatobiliar, tumores sebáceos de piel), uno de los cuales es familiar de primer grado de los otros dos. 2. El CCR aparece al menos en dos generaciones. 3. Uno o más casos de CCR diagnosticado antes de los 50 años.
Bethesda I	<ol style="list-style-type: none"> 1. Familias que cumplen los criterios de Amsterdam. 2. Individuos con dos cánceres asociados al CCHNP, CCR sincrónicos o metacrónicos o cánceres extracolónicos asociados al CCHNP. 3. Individuos con CCR y un familiar de primer grado con cáncer colorrectal y/o un cáncer extracolónico asociado al CCHNP y/o un adenoma colorrectal; uno de los cánceres diagnosticado antes de los 45 años y al adenoma antes de los 40. 4. CCR o endometrial diagnosticado antes de los 45 años. 5. CCR derecho con patrón indiferenciado diagnosticado antes de los 45 años. 6. CCR de células en anillo de sello diagnosticado antes de los 45 años. Adenomas diagnosticados antes de los 40 años.
Bethesda II	<p>Ídem que Bethesda I pero la edad al diagnóstico pasa de 45 a 50 años.</p>
Bethesda revisado	<ol style="list-style-type: none"> 1. CCR diagnosticado antes de los 50 años. 2. CCR u otros tumores asociados al CCHNP, sincrónicos o metacrónicos, independientemente de la edad al diagnóstico. 3. CCR diagnosticado antes de los 60 años con hallazgos histológicos de linfocitos, reacción linfocitaria tipo Crohn, diferenciación mucinosarcoma de sello, patrón de crecimiento medular. 4. CCR diagnosticado en uno o más familiares con tumores asociados al CCHNP, independientemente de la edad al diagnóstico.

Tabla 2: Criterios de Amsterdam y guías de Bethesda. Tomado de Vasen H.F, Watson P, Mecklin J.P, Lynch H.T. New clinical criteria for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. Gastroenterology. 1999; 116:1453-1456.

El diagnóstico del SL supone un reto en la práctica clínica, principalmente porque en muchas ocasiones se requiere un alto grado de sospecha para llegar a un diagnóstico. Además la falta de conocimiento del síndrome por una proporción significativa de los médicos implicados en el manejo de los pacientes con CCR, y la habitual falta estudio de la historia familiar, hacen que este síndrome permanezca infra diagnosticado.^{55 56}

El diagnóstico del síndrome de Lynch permite aplicar medidas preventivas centradas principalmente en el CCR y el endometrio/ovario en las mujeres. La estrategia de prevención en el caso del CCR consiste en la realización de colonoscopías de cribado cada 1-2 años a partir de los 20-25 años. Esta estrategia ha demostrado disminuir la mortalidad por CCR de forma significativa. En el caso de aparición de un CCR, dado el alto riesgo de aparición de un CCR metacrónico en el seguimiento, se recomienda la realización de una colectomía total con anastomosis ileorrectal, especialmente en pacientes jóvenes.^{55 56}

La estrategia más efectiva para diagnosticar el SL es la realización de inmunohistoquímica o estudio de IMS en todos los casos de CCR (llamada estrategia universal). La aplicación de la estrategia universal para el diagnóstico del SL debe ir acompañada de la creación de protocolos y circuitos de derivación a centros especializados, dada la falta de una respuesta homogénea por parte de los médicos responsables del manejo del CCR. Hasta un 20% de los CCR de pacientes con SL pueden presentar metilación somática del promotor de MLH1. Por tanto, la detección de metilación de MLH1 en el tumor no descarta este síndrome y no puede ser usado como predictor negativo de mutaciones germinales.^{54 55}

El asesoramiento genético forma parte de la valoración multidisciplinaria de los pacientes que están siendo evaluados por síndromes de cancer hereditarios.

El servicio de información de la familia es un proceso extremadamente útil de modelo de asesoría genética que favorece la comunicación entre el equipo multidisciplinario de síndrome de cancer hereditario con un gran numero de miembros de las familias.

El estudio de los individuos en busca de mutaciones en la línea germinal debe estar siempre precedido de asesoramiento genético, y una vez que los resultados de las pruebas se encuentren disponibles recibir nuevamente el asesoramiento genético.

Se debe informar lo que significa ser portador de una mutación germinal que puede producir cancer antes de realizarse las pruebas. Los individuos con pruebas positivas deben recibir la información necesaria en cuanto a las medidas de prevención, seguimiento y tratamiento adecuados al riesgo.^{57 58}

Síndrome Familiar X:

Aproximadamente el 40-50% de las familias con cáncer colorrectal hereditario que se ajustan a los criterios de Ámsterdam I no muestran IMS, ni alteraciones inmunohistoquímicas, ni ninguna otra evidencia de alteración en alguno de los genes MMR. Estas familias se agrupan bajo el nombre de Cáncer Colorrectal familiar de Tipo X (CCFTX), y presentan diferencias clínicas significativas con respecto a las familias con SL:

- Una mayor edad media de aparición del CCR.
- Es más frecuente la localización distal de los tumores.
- Los tumores son menos frecuentemente mucinosos.
- Hay menos individuos con tumores múltiples.
- Existe una tendencia a desarrollar solo cáncer de colon, y el riesgo de hacerlo es menor que en las familias con SL.⁵⁹

La etiología de esta enfermedad no se conoce aún, pero estas características parecen indicar que la causa de la susceptibilidad al CCR en estas familias no está relacionada con los genes MMR. De esta forma actualmente se puede decir que el diagnóstico de cancer familiar X es por descarte.⁵⁹

Otros autores compararon las características moleculares de los tumores asociados al síndrome X con tumores en el Síndrome de Lynch. El estudio demostraba que los tumores sin mutaciones en los genes reparadores presentaban un nuevo patrón molecular caracterizado por una escasez de cambios en las rutas normalmente implicadas en carcinogénesis colorrectal, principalmente ausencia de activación de la ruta Wnt, ausencia de inestabilidad cromosómica y ausencia de mutaciones en TP53, distinguiendo así este grupo de tumores de aquellos asociados al Síndrome de Lynch y de los cánceres esporádicos.⁶⁰

La recomendación respecto al seguimiento en estas familias es diferente a el Síndrome de Lynch. Se debe comenzar con las revisiones colorrectales 5-10 años antes de la edad de diagnóstico del CCR más joven en la familia.

Síndromes de poliposis hamartomatosos:

Se han descrito algunos síndromes familiares caracterizados por múltiples hamartomas o pólipos. Entre estos padecimientos se incluyen el síndrome de Peutz- Jeghers (PJS), la Poliposis Juvenil y algunos síndromes relacionados, como el síndrome de Cowden y el de Bannayan-Riley-Ruvalcaba.

Síndrome de Peutz-Jeghers - SPJ

Es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por máculas melanocíticas en los labios, la mucosa bucal y los dedos, además de múltiples pólipos hamartomatosos gastrointestinales. Estos individuos tienen un mayor riesgo de sufrir diversas neoplasias de tipo gastrointestinal, de mama, de ovario y de testículo. Entre las principales mutaciones encontradas en la línea germinal se ubican las alteraciones en el gen *LKB1/STK11*, el cual codifica para una cinasa serina-treonina.⁶¹ Sin embargo, no todas las familias con SPJ se asocian a este locus, lo que sugiere que en su patogénesis están implicados otros genes.⁶²

Síndrome de Poliposis Juvenil

Este síndrome se diagnostica si se cumplen al menos uno de los siguientes tres criterios: 10 o más pólipos colónicos juveniles, pólipos juveniles en el sistema gastrointestinal o cualquier cantidad de pólipos juveniles en una persona con antecedentes familiares de Síndrome de poliposis juvenil. El riesgo de transformación maligna de un pólipo juvenil es del 10-40%. Actualmente se han relacionado tres genes con el Síndrome de Poliposis Juvenil: *SMAD4* y *BMPRI1A*, implicados en la señalización de TGF y *PTEN*, un gen supresor de tumores con actividad de fosfatasa.^{63 64}

Síndrome de Cowden

También llamado síndrome de hamartomas múltiples, se trata de una enfermedad de origen genético que se transmite mediante un patrón autosómico dominante. Se caracteriza por la aparición en diferentes órganos de una serie de tumores benignos denominados hamartomas. Las principales localizaciones son: piel, tiroides, mama, tracto gastrointestinal, cerebro y útero.⁶⁵

Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba

Es un trastorno hamartomatoso raro, también conocido como síndrome de Bannayan-Zonana. Los individuos con este síndrome frecuentemente presentan macrocefalia, retardo del desarrollo e hipotonía. El crecimiento de hamartomas tales como pólipos intestinales, lipomas subcutáneos o viscerales es un hallazgo frecuente. La enfermedad se hereda de manera autosómica dominante. En la mayoría de los casos, los niños tienen un peso y talla anormalmente elevados al nacer, retrasándose posteriormente el crecimiento hasta alcanzar la normalidad.⁶⁶

Síndromes	Genes	Herencia	Riesgo de CCR	Número de pólipos	Histología de los pólipos
Síndromes polipósicos con adenomas					
FAP	<i>APC</i>	AD	1 %	100-1,000	Adenoma
FAP atenuada	<i>APC</i>	AD	> 90%	< 100	Adenoma
Presencia de la mutación 11307K	<i>APC</i>	AD	~ 10%	Pocos	Adenoma
Síndrome de Gardner	<i>APC</i>	AD	100 %		
HNPCC	<i>hMLH1</i>				
	<i>hMSH2</i>				
	<i>hMSH6</i>				
	<i>hPMS1</i>				
	<i>hPMS2</i>				
Muir-Torre	<i>hMLH1</i> <i>HMSH2</i>	AD	0.8%	Pocos	Adenoma
Poliposis asociada a MYH	<i>MYH</i>	AR	1 %	< 100	Adenoma
Síndrome de Bloom	<i>BLM</i>	AR	0.1%	Pocos	Adenoma
JPS con hamartomas					
PJS	<i>LKB1/STK11</i>	AD	0.4%	Pocos	Hamartoma
Poliposis <i>colif</i> juvenil	<i>SMAD4</i>	AD	10-40%	Pocos	Hamartoma
	<i>BMPRI1A</i>				
	<i>PTEN</i>				
Síndrome de Cowden	<i>PTEN</i>	AD		Pocos	Hamartoma
Síndrome de Bannayan-Riley- Ruvalcaba	<i>PTEN</i>	AD	10-40%	Pocos	Hamartoma
Otros síndromes					
Síndrome de Turcot (variante atípica de FAP)	<i>APC</i>	AD	1 %	100-1,000	Adenoma
Síndrome poliposo hereditario mixto	No identificados	AD	0.3%	Pocos	Mixta

Tabla 3: Resumen de los tipos de CCR hereditarios y los síndromes polipósicos relacionados. AR: autosómico recesivo;

AD: autosómico dominante; MYH: Gen homólogo a Mut Y. Tomado de Rivera, B., Gonzalez, S., Sanchez-Tome, E., Blanco, I., Mercadillo, F., Leton, R., et al. Clinical and genetic characterization of classical forms of familial adenomatous polyposis: a Spanish population study.

Ann Oncol. 2022(4): 903-909.

BIBLIOGRAFÍA

1. Imperiale TF, Abhyankar PR, Stump TE, et al.: Prevalence of Advanced, Precancerous Colorectal Neoplasms in Black and White Populations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018; 155 (6): 1776-1786.
2. PDQ[®] sobre los exámenes de detección y la prevención. PDQ Prevención del cáncer colorrectal. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Actualización: <06/23/2022>. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/colorrectal/pro/prevencion-colorrectal-pdq>. Fecha de acceso: <18/08/2022>.
3. [Internet] Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
4. C.I. Juárez-Vázquez, M.A. Rosales-Reynoso: cancer colorrectal: alteraciones geneticas y moleculares. *Gaceta Médica de México*. 2014;150:154-64.
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation *Cell*. 2011;144(5):646-74.
6. Hampel H, Bennett RL, Buchanan A, et al.: Una guía de práctica del Colegio Americano de Genética Médica y Genómica y la Sociedad Nacional de Consejeros Genéticos: indicaciones de referencia para la evaluación de la predisposición al cáncer. *Genet Med* 2015;7(1):70-87.
7. Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, et al. Colorectal cancer. *Lancet*. 2010; 375:1030- 47.
8. Boyle P, Langman JS. ABC of colorectal cancer: Epidemiology. *BMJ*. 2000;321:805- 8.
9. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2022. American Cancer Society, 2022. Fecha de acceso 08/18/ 2022.
10. Martínez ME, Marshall JR, Giovannucci E. Diet and cancer prevention: the roles of observation and experimentation. *Nat Rev Cancer*. 2008; 8:694-703.
11. Wynder EL, Reddy BS: Dietary fat and fiber and colon cancer. *Semin Oncol*.2003;10 (3): 264-72.
12. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al.: Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003; 348 (17): 1625-38.
13. Ma Y, Yang Y, Wang F, et al.: Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One*. 2013;8(1):e53916.
14. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, et al.: Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med*.2004;140 (8): 603-13.
15. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al.: Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 2011; 22 (9): 1958-72.
16. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, et al.: Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300 (23): 2765-78.
17. Liang PS, Chen TY, Giovannucci E: Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*.2009;124 (10): 2406-15.
18. Cheng J, Chen Y, Wang X, et al. Meta-analysis of prospective cohort studies of cigarette smoking and the incidence of colon and rectal cancers. *Eur J Cancer Prev*. 2015; 24:6-15.
19. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, et al.: Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer*.2009;100 (4): 611-6.
20. Asano TK, McLeod RS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and Aspirin for preventing colorectal adenomas and carcinomas. *CochraneDatabase Syst Rev*. 2004; 2:CD004079.
21. Rostom A, Dubé C, Lewin G, et al.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*.2007;146 (5): 376-89.
22. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, et al. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2018:djy087- djy087.
23. Ng K, Nimeiri HS, McCleary NJ, et al. Effect of High-Dose vs Standard-Dose Vitamin D3 Supplementation on Progression-Free Survival Among Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: The SUNSHINE Randomized Clinical Trial. *Jama* 2019;321:1370-79.
24. Peixoto, R.D., Ferreira, A.R., Cleary, J.M. et al. Risk of Cancer in Inflammatory Bowel Disease and Pitfalls in Oncologic Therapy. *J Gastrointest Canc* 2022. <https://doi.org/10.1007/s12029-022-00816-0>
25. Urioste Azcorra M, Bando Casado HC. Planteamientos básicos del cáncer hereditario: Principales síndromes. Madrid 2011. Editorial ADE-MAS. ISBN:97884- 937689-6-6.
26. Nagy R, Sweet K, Eng C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. *Oncogene*. 2004;23 :6445-70.
27. Fletcher O, Houlston RS. Architecture of inherited susceptibility to common cancer. *Nat Rev Cancer*. 2010; 10:353-61.
28. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer 2 371. *Cell*. 2000; 100:57-70.
29. Al-Sohaily S, Biankin A, Leong R, et al. Molecular pathways in colorectal cancer443. *JGastroenterolHepatol*. 2012; 27:1423-31.
30. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA*.1996;276:1575-9.
31. Grady WM. Genetic testing for high-risk colon cancer patients. *Gastroenterology*. 2003; 124:1574-94.
32. Hoeijmakers JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature*. 2001; 411:366-74.
33. Lodish HF. *Molecular cell biology* 22. 2000;4th ed.
34. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*.1990; 61:759-67.
35. Lin YM, Furukawa Y, Tsunoda T, et al. Molecular diagnosis of colorectal tumors by expression profiles of 50 genes expressed differentially in adenomas and carcinomas. *Oncogene*. 2002; 21:4120-8.
36. Notterman DA, Alon U, Sierk AJ, et al. Transcriptional gene expression profiles of colorectal adenoma, adenocarcinoma, and normal tissue examined by oligonucleotide arrays. *Cancer Res*. 2001; 61:3124-30.
37. Armaghany T, Wilson JD, Chu Q, et al. Genetic alterations in colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res*. 2012; 5:19-27.

38. Fearon, E.R. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annual review of pathology*. 2011; 6: 479- 507.
39. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009; 361:2449-60.
40. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instability in colorectal cancers. *Nature*. 1997; 386:623-7.
41. Yamamoto H, Sawai H, Perucho M. Frameshift somatic mutations in gastrointestinal cancer of the microsatellite mutator phenotype. *Cancer Res*. 1997; 57:4420-6.
42. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science*. 1993; 260:816-9.
43. Issa JP. CpG island methylator phenotype in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4:988- 93.
44. Armaghany T, Wilson JD, Chu Q, et al. Genetic alterations in colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res*. 2012; 5:19-27.
45. Veigl ML, Kasturi L, Olechnowicz J, et al. Biallelic inactivation of hMLH1 by epigenetic gene silencing, a novel mechanism causing human MSI cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95:8698-702.
46. Goel A, Arnold CN, Niedzwiecki D, et al. Characterization of sporadic colon cancer by patterns of genomic instability. *Cancer Res*. 2003; 63:1608-14.
47. Lynch HT, Lynch JF. Genetics of colorectal cancer. *Digestion* 1998; 59: 481-92.
48. Half, E., Bercovich, D., and Rozen, P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009; 4: 22.
49. Jasperson, K.W., Tuohy, T.M., Neklason, D.W., and Burt, R.W. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*. 2010; 138(6): 2044-2058.
50. Rivera, B., Gonzalez, S., Sanchez-Tome, E., Blanco, I., Mercadillo, F., Leton, R., et al. Clinical and genetic characterization of classical forms of familial adenomatous polyposis: a Spanish population study. *Ann Oncol*. 2022(4): 903-909.
51. Cruz-Correa M, Giardiello FM. Familial adenomatous poliposis. *Gastro- intest Endosc*. 2003; 58:885-94.
52. Soravia C, Berg T, Madlensky L, et al. Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli. *Am J Hum Genet*. 1998; 62:1290-301.
53. Vasen H.F.A, Mecklin J.P, Meera-Khan P.M, Lynch H. A. T. The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; 34:424-425.
54. Vasen H.F, Watson P, Mecklin J.P, Lynch H.T. New clinical criteria for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the Internatonal Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology*. 1999; 116:1453-1456.
55. Caldes T, Godino J, de la Hoya M, Garcia-Carbonero I, Perez-Segura P, Eng C, et al. Prevalence of germline mutations of MLH1 and MSH2 in hereditary nonpolyposis colorectal cancer families from Spain. *Int. J. Cancer*. 2002; 98:774-779.
56. Francesc Balaguer. Genética del cáncer colorrectal. *Gastroenterol Hepatol*. 2013; 36(2): 73-79.
57. Parry S, Win AK, Parry B, Macrae FA, Gurrin LC, Church JM, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut*. 2011; 60:950-7.
58. Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE, Strecker MN, et al. A new definition of genetic counseling: National Society of Counselors Task Force report. *J Genet Counsel* 2006; 15:77-83.
59. Lindor, N.M., Rabe, K., Petersen, G.M., Haile, R., Casey, G., Baron, J., et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA*. 2005; 293(16):1979-1985.
60. Abdel-Rahman, W.M., Ollikainen, M., Kariola, R., Jarvinen, H.J., Mecklin, J.P., Nystrom-Lahti, M., et al. Comprehensive characterization of HNPCC-related colorectal cancers reveals striking molecular features in families with no germline mismatch repair gene mutations. *Oncogene*. 2005; 24(9): 1542-1551.
61. Hemminki A, Avizienyte E, Roth S, et al. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Duodecim*. 1998; 114(7):667-8.
62. Jenne DE, Reimann H, Nezu J, et al. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet*. 1998; 18:38-43.
63. Sayed MG, Ahmed AF, Ringold JR, et al. Germline SMAD4 or BMPR1A mutations and phenotype of juvenile polyposis. *Ann Surg Oncol*. 2002; 9:901-6.
64. Olschwang S, Serova-Sinilnikova OM, Lenoir GM, Thomas G. PTEN germ-line mutations in juvenile polyposis coli. *Nat Genet*. 1998; 18:12-4.
65. Chen YM, Ott DJ, Wu WC, Gelfand DW. Cowden's disease: a case report and literature review. *Gastrointest Radiol*. 1987; 12(4):3259.
66. Parisi MA, Beth Dunulos M, Leppig KA, Sybert VP, Eng C, Hudgins L. The spectrum and evolution of phenotypic findings in PTEN mutation positive cases of Bannayan Riley Ruvalcaba syndrome. *J Med Genet*. 2001; 38:52-8.

PRESENTACION CLINICA Y ESTUDIOS DIAGNOSTICOS

8.1 PRESENTACION CLINICA

Dr. Santiago Bonilla Etulain

El cáncer colorectal es una enfermedad común y letal. Se estima que aproximadamente 151030 casos nuevos de cáncer colorectal son diagnosticados anualmente en los Estados Unidos, los cuales aproximadamente 106180 son de colon, y el resto son de recto.¹

La presentación clínica del cáncer de colon (CC) se puede dar de tres formas distintas:²

1. De manera asintomática, donde el cáncer de colon se detecta incidentalmente o mediante estudios paraclínicos de screening.
2. Por la presencia de síntomas o signos clínicos propios del tumor.
3. En situaciones de emergencia, debido a la aparición de complicaciones agudas.

En los casos de pacientes asintomáticos, el hallazgo incidental del cáncer ocurre durante el estudio de otra enfermedad.

Un capítulo aparte es el estudio de tamizaje del cáncer de colon, mediante pruebas no invasivas basadas en materia fecal, como el análisis de sangre oculta en heces mediante pruebas inmunoquímicas fecales o análisis de sangre oculta en heces a través del método de guayaco. Existen también pruebas invasivas como la colonoscopia indicada luego de los 45 o 50 años como método de tamizaje en la población general.

En los casos de pacientes sintomáticos,³ la clínica del CC se da ante la aparición de síntomas sugestivos. Estos son diferentes según la localización del cáncer en el colon, el tamaño del tumor, y la presencia de metástasis.

Cuando se topografía en colon derecho, el paciente se presenta con tumoración palpable en hemiabdomen derecho y anemia ferropénica debido al sangrado tumoral, que en esta topografía proximal del cancer de colon tiende a ser imperceptible clínicamente. Si bien existen casos con enfermedad avanzada donde el sangrado es evidente. La anemia por lo general es crónica y bien tolerada debido a lo antes mencionado pudiendo presentarse también con un síndrome funcional anémico dado por debilidad, fatiga, disnea y palpitaciones.

Los tumores del colon transversal y del colon izquierdo causan más comúnmente obstrucción parcial o completa debido a que la luz es más estrecha que en el colon derecho y el residuo fecal tiende a ser más formado debido a la reabsorción del agua. Son cánceres exofíticos y circunferenciales que más frecuentemente causan obstrucción de la luz colónica. La obstrucción parcial produce constipación, náuseas, distensión y dolor abdominal. Ocasionalmente de forma paradójica puede producir diarrea intermitente por pasaje del residuo fecal líquido por la estrecha luz que deja la obstrucción.

Los tumores del colon trasverso pueden además dar dispepsia si infiltran estómago (máscara gástrica), anemia ferropénica y alternancia constipación diarrea.

Los tumores del colon izquierdo se presentan con enterorragia, gleras y alternancia constipación diarrea. El sangrado evidente es más común de los cánceres más distales, porque los cánceres proximales raramente producen este síntoma, ya que la sangre llega mezclada con la materia fecal y existe degradación química durante el tránsito colónico.

Frente a tumores avanzados, estos pueden generar síntomas de repercusión general, como astenia, adinamia, adelgazamiento y anorexia y/o adenopatías sistémicas (nódulo de Troisier, o también llamado nódulo de Virchow), o dar lugar a diferentes complicaciones, como signos y síntomas de oclusión intestinal, perforación con peritonitis localizada o difusa y más raramente hemorragia digestiva baja severa.

8.2 METODOS DIAGNÓSTICOS

A) Exámenes de detección del cáncer colorrectal (CCR)

Las principales sociedades y organizaciones de atención preventiva abogan por la detección del CCR en personas asintomáticas. Se ha demostrado que las pruebas de screening detectan neoplasias malignas asintomáticas en estadio temprano y mejoran la mortalidad. Sin embargo, si bien el cumplimiento de las directrices de detección del CCR está mejorando constantemente, sigue siendo relativamente bajo.⁴

Han sido evaluados varios métodos de tamizaje para detectar lesiones premalignas (adenomas) o CCR en etapas tempranas, pero ninguno de ellos es considerado el test ideal, dado que todos tienen fortalezas y debilidades, desde el punto de vista de la sensibilidad, especificidad, efectividad, conveniencia, seguridad, disponibilidad y costo.⁵

Hasta la fecha, la mayoría de las guías habían sugerido iniciar las pruebas de detección a la edad de 50 años. Sin embargo, en 2021, dada la creciente incidencia en adultos más jóvenes, el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos (USPSTF), se ha alineado con la Sociedad Americana del Cáncer y el Colegio Americano de Gastroenterología y han emitido una recomendación actualizada para iniciar las pruebas de detección a los 45 años en todos los adultos sin factores de riesgo. Como excepción a esta regla están las personas con enfermedad inflamatoria intestinal, antecedentes de radiación abdominal, antecedentes familiares positivos o un síndrome hereditario predisponente. En estos casos, como ya fue presentado anteriormente, la edad de inicio del screening o vigilancia es individualizado.

Estudios de sangre oculta en materia fecal (ESOMF)

En esta prueba se toman muestras de materia fecal y se analizan para valorar la presencia de cantidades pequeñas de sangre. En las pruebas de primera generación se usaron análisis con guayaco para la búsqueda de sangre, pero estos son menos sensibles y específicos que las pruebas inmunoquímicas actuales.

En los primeros ensayos controlados aleatorizados (ECA) en los que se evaluó la reducción de la mortalidad por cáncer colorrectal (CCR) se usaron pruebas con guayaco. El resultado fue la disminución de la mortalidad por CCR, y proporcionó el importante fundamento para establecer la recomendación de realizar exámenes de detección del CCR. Las pruebas con guayaco de primera generación se están reemplazando con pruebas inmunoquímicas más sensibles y específicas las cuales no se han sometido a estudio con un ECA que incluya un grupo de control que no se someta a exámenes de detección.

La información de la toma de cada tipo de ESOMFg varía para los diferentes tipos de examen; por lo general, incluye la recolección de hasta 3 muestras diferentes durante 3 días distintos; en algunos casos, se utiliza un palillo de madera para esparcir cantidades pequeñas de una muestra sobre una tarjeta con 2 ventanas o, en caso contrario, se coloca en un recipiente para muestras.

Con la prueba de guayaco se identifica la actividad tipo peroxidasa característica de la hemoglobina humana y de animales. Por lo tanto, la prueba registrará la sangre de la carne ingerida, las hemorragias en las vías respiratorias superiores como epistaxis, hemorragias gastrointestinales altas y lesiones del colon, por lo que presenta muchos falsos positivos, con sensibilidades reportadas para cáncer colorrectal que oscilan de 27 a 57%, y tan baja como el 8% para adenomas. La carne roja y muchos vegetales y frutas contienen peroxidasa que pueden condicionar resultados falsos positivos. El cáncer colorrectal no sangrante y pólipos en personas que ingieren vitamina C pueden condicionar falsos negativos en esta prueba.⁸

La Colaboración Cochrane llevó a cabo una revisión sistemática de la evidencia de los beneficios. Examinaron los ensayos aleatorizados de exámenes de detección de CCR en los que se realizaron ESOMFg en una o más ocasiones. Observaron que los individuos del ensayo asignados a exámenes de detección tuvieron una mortalidad por CCR un 16 % más baja. No hubo diferencia en la mortalidad por cualquier causa entre el grupo que se sometió a exámenes de detección y el grupo de control. Se informó de un valor predictivo positivo (VPP) bajo para el ESOMFg, lo que indica que la mayoría de los resultados positivos fueron positivos falsos. El VPP osciló entre el 5,0 % y el 18,7 % en los ensayos en los que se emplearon preparaciones sin rehidratar (estudios de Fionia y Nottingham), y entre el 0,9 % y el 6,1 % en los ensayos en los que se emplearon preparaciones rehidratadas (estudios de Gotemburgo y Minnesota). En el informe no se analizó la contaminación de los grupos de control de los ensayos ni la información sobre tratamiento por estadio de la enfermedad.^{9,10}

En los primeros estudios de prevalencia, el 1 al 5% de los individuos sometidos a los ESOMFg obtuvieron resultados positivos. De estos, alrededor del 2 al 10% tenían cáncer, y alrededor del 20 al 30% tenían adenomas, según la manera en que se realizó el estudio.^{11 12}

Cuatro ensayos clínicos controlados tienen como objetivo evaluar la eficacia de los exámenes de detección con ESOMFg. Si bien se han perfeccionado los estudios de sangre oculta en materia fecal, siendo más sensibles, dado que miden la hemoglobina humana (y que se analizan más adelante), todavía no se han notificado los resultados de su rendimiento en ECA.

En el caso de ESOMFg, el ensayo sueco fue un estudio dirigido a personas de 60 a 64 años.¹³

En el ensayo inglés, se seleccionaron candidatos de listas de médicos de familia.¹⁴

En el ensayo danés, se ofreció realizar exámenes de detección a una población de 45 a 75 años que se asignó al azar a un grupo de estudio o de control.^{15 16}

En el ensayo de Minnesota, se asignaron al azar 46.551 hombres y mujeres de 50 a 80 años en 3 grupos: exámenes de detección de cáncer colorrectal con ESOMFg, ESOMF rehidratada (con un porcentaje pequeño sin rehidratar) cada año ($n = 15.570$), cada 2 años ($n = 15.587$) o control ($n = 15.394$). En este ensayo se demostró que un examen de detección anual con ESOMF disminuyó la mortalidad por CCR en un 33 % después de 18 años de seguimiento (en comparación con el grupo de control) y que las pruebas bienales produjeron una reducción relativa en la mortalidad del 21 %.¹⁷ Es posible que parte de la reducción se explique por la detección casual de cáncer mediante colonoscopías; la rehidratación de las preparaciones con guayaco aumentó mucho la positividad y, en consecuencia, aumentó el número de colonoscopías realizadas.¹⁸ En los análisis posteriores que realizaron los investigadores del ensayo de Minnesota mediante modelos matemáticos, se indicó que entre el 75 % y el 84 % de los pacientes logró una reducción de la mortalidad debido a la detección sensible de CCR por medio de la prueba; la detección casual cumplió una función moderada (16–25 % de la reducción).¹⁹ Cerca del 85 % de los pacientes con resultado positivo de una prueba se sometieron a procedimientos diagnósticos con colonoscopia o enema de bario con doble contraste más sigmoidoscopia flexible (SF). Después de 18 años de seguimiento, la incidencia del CCR se redujo en un 20 % en el grupo de exámenes anuales de detección y en un 17 % en el grupo de exámenes bienales de detección. Después de un seguimiento a lo largo de 30 años, hubo una reducción sostenida de la mortalidad por CCR del 32 % en el grupo de exámenes anuales de detección y del 22 % en el grupo de exámenes bienales de detección. No hubo reducción de la mortalidad por cualquier causa en ninguno de los grupos. Un dato importante que no se incluyó en el informe fue, por ejemplo, el tratamiento de los casos de CCR por estadio y por grupo, y el alcance de los exámenes de detección del CCR en cada grupo según el uso de ESOMF, sigmoidoscopia o colonoscopia tras finalizar el protocolo del ensayo.^{20 21}

En el ensayo inglés, se asignó cerca de 76.000 personas en cada grupo. Desde 1985 hasta 1995, a quienes pertenecían al grupo de pruebas de tamizaje se les ofreció un ESOMFg sin rehidratación cada 2 años durante 3 a 6 ciclos. Durante una mediana de seguimiento de 7,8 años, el 60 % completó al menos una prueba y el 38 % completó todas las pruebas. La incidencia acumulada de CCR fue similar en ambos grupos, y en este ensayo se informó de una reducción del RR del 15 % en la mortalidad por CCR.²² La tasa de complicaciones graves por la colonoscopia fue del 0,5 %. Se presentaron 5 muertes en un lapso de 30 días a partir de la cirugía por CCR o adenoma identificados por medio de exámenes de detección en un total de 75.253 pacientes sometidos a exámenes de detección.²³ Al cabo de una mediana de seguimiento de 11,8 años, no se observó ninguna diferencia en cuanto a la incidencia del CCR entre los grupos de intervención y de control. El cociente de tasas de mortalidad específicas de la enfermedad relacionadas con los exámenes de detección fue de 0,87. El cociente de tasas de mortalidad por todas las causas fue de 1,00.²⁴ Cuando la mediana de seguimiento se extendió a 19,5 años, hubo una reducción del 9 % en la mortalidad por CCR, pero no hubo reducción en la incidencia del CCR ni en la mortalidad por todas las causas.²⁵

En el ensayo danés realizado en Fionia (Dinamarca) se inscribieron alrededor de 31 000 personas en 2 grupos; se ofreció a las personas del grupo de exámenes de detección someterse a un ESOMFg sin rehidratación cada 2 años, durante 9 ciclos, por un período de 17 años. El 77 % completó el primer examen de detección y más del 90 % de las personas invitadas a cada examen de detección posterior se sometieron a un ESOMF. Este ensayo demostró una reducción del 18 % en la mortalidad por CCR a los 10 años de seguimiento,²⁶ del 15 % a los 13 años de seguimiento y del 11 % a los 17 años de seguimiento.²⁷ La incidencia de CCR y la mortalidad general fueron casi idénticas en ambos grupos.

En el ensayo sueco de Gotemburgo, se inscribió a todos los 68.308 ciudadanos nacidos entre 1918 y 1931, con edades de 60 a 64 años, y se los asignó al azar a grupos de exámenes de detección y de control de similar tamaño. No se estableció contacto con los participantes del grupo de control y estos no sabían que eran parte del ensayo. El examen de

detección se ofreció con frecuencias distintas a 3 cohortes diferentes, según el año de nacimiento. El examen de detección se realizó con el ESOMFg Hemocult-II después de una restricción alimentaria. Cerca del 92 % de las pruebas se rehidrataron. Se invitó a las personas con resultado positivo de la prueba a someterse a un examen que incluyó historia clínica, sigmoidoscopia flexible y enema de bario de doble contraste. El seguimiento osciló entre 6 años con 7 meses hasta 19 años con 5 meses, según la fecha de inscripción. El criterio principal de valoración fue la mortalidad específica por CCR. La tasa general de cumplimiento con los exámenes de detección fue del 70 %, y el 47,2 % de los participantes completaron todos los exámenes de detección. De los 2.180 participantes con un resultado positivo de la prueba, 1890 (86,7 %) se sometieron a una evaluación diagnóstica completa en donde se detectaron 104 cánceres y 305 adenomas de al menos 10 mm. En total, hubo 721 casos de CCR (152 Dukes D, 184 Dukes C) en el grupo de exámenes de detección y 754 CCR (161 Dukes D, 221 Dukes C) en el grupo de control, con un cociente de incidencia de 0,96. Hubo 252 muertes por CCR en el grupo de exámenes de detección y 300 en el grupo de control, con un cociente de mortalidad de 0,84. La diferencia en la mortalidad por CCR surgió después de 9 años de seguimiento. La mortalidad por todas las causas fue muy similar en los 2 grupos, con un cociente de mortalidad de 1,02.¹³

Estudio de sangre oculta en materia fecal inmunoquímica (ESOMFi): Evidencia de ensayos controlados no aleatorizados para evaluar la detección de lesiones

La prueba inmunoquímica se creó con el fin de detectar la hemoglobina humana intacta. La ventaja del ESOMFi sobre el ESOMFg es que no detecta la hemoglobina de fuentes alimentarias no humanas. El ESOMFi tampoco detecta la hemoglobina humana digerida de forma parcial que proviene de las vías respiratorias altas o del tracto digestivo superior. Los estudios preliminares de varios tipos de ESOMFi que se diseñaron con fines comerciales definen su sensibilidad y especificidad al compararlas con una colonoscopia realizada de forma simultánea. En estos estudios también se examinan estos desenlaces teniendo en cuenta diferentes valores de corte, así como el beneficio de tomar múltiples muestras de materia fecal versus únicas.^{29 30}

Por lo general, los ESOMFi son mucho más sensibles que los ESOMFg; también son más sensibles para la detección de cáncer en comparación con la capacidad de detección de neoplasias benignas. Los valores de corte más altos disminuyen la sensibilidad y aumentan la especificidad. Es posible que las pruebas inmunoquímicas de materia fecal varíen en relación con el número de muestras analizadas y los valores de corte para definir un resultado positivo.³⁰

En una revisión sistemática de estudios sobre ESOMFi realizada en 2019 se incluyeron 31 estudios, con 120.255 participantes y 18 tipos de ESOMFi. La colonoscopia se usó como el estándar de referencia, lo que permitió el cálculo de la sensibilidad y la especificidad de la prueba.³¹ El rendimiento dependió del valor de corte para definir un resultado positivo, de manera que un valor de 10 µg/g (microgramos de hemoglobina por gramo de heces) se tradujo en una sensibilidad para el CCR de 91% y una especificidad de 90%, mientras que un valor de 20 µg/g dio como resultado una sensibilidad de 71% con una especificidad de 95%. Para adenomas en estadio avanzado, el valor de 10 µg/g confiere una sensibilidad de 40% y una especificidad de 90%. En general, los ESOMFi ofrecen una sensibilidad mejorada en gran medida en comparación con el ESOMFg, aunque se compromete algo la especificidad.

Es posible que la sensibilidad para el diagnóstico de los ESOMFi varíe según la ubicación de la lesión en el colon. Las lesiones proximales quizás sean más difíciles de detectar por varios motivos, incluso por el hecho de que pueden originarse en lesiones serradas que son planas, que a veces están menos vascularizadas que los adenomas tradicionales, y suelen sangrar con menor frecuencia. En un programa de exámenes de detección poblacional con ESOMFi (ajustada para detectar 100 ng de hemoglobina por ml de amortiguador) realizadas cada 2 años, se evaluaron personas que se realizaron 6 ESOMFi a lo largo del tiempo para averiguar la frecuencia de detección de lesiones proximales y distales.³² En 12 años (2002–2014), se realizaron 441.000 ESOMFi a 123.000 individuos. La tasa de detección del cáncer de colon proximal disminuyó solo de la primera a la segunda serie de exámenes de detección (0,63–0,36 por 1000 participantes sometidos a exámenes de detección), mientras que la tasa de detección para el cáncer de colon distal y el cáncer rectal disminuyó a lo largo de las 6 series (cáncer distal, de 1,65 en la primera serie a 0,17 en la 6a serie). (Se observaron tendencias similares para los adenomas avanzados). La tasa proporcional de cáncer de intervalo (el número de cánceres observados versus el número esperado) fue más alta en el colon proximal que en el distal (25,2 vs. 6,0 %), lo que indica que es posible que muchos cánceres proximales (o sus precursores inmediatos) se hayan pasado por alto con ESOMFi. Estos resultados sugieren que ESOMFi es menos sensible para los CCR proximales y, sin duda, para los adenomas avanzados; sin embargo, es posible que la tasa de omisión se haya sobreestimado si se omitió una lesión precursora durante la colonoscopia que se hizo como consecuencia del resultado positivo en el ESOMFi. En general, estos resultados plantean dudas sobre el grado de eficacia del ESOMFi para prevenir la mortalidad por CCR proximal.

Kaiser Permanente es un seguro de salud del norte y sur de California que evaluó el cambio con el tiempo en el rendimiento y la aceptabilidad del ESOMFi en un programa de tamizaje. Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo

de 323.349 personas de 50 a 70 años, que se siguió hasta por 4 ciclos de exámenes de tamizaje durante 4 años. De los pacientes invitados, el 48,2 % participó en el primer ciclo; entre el 75,3 % y el 86,1 % de los que todavía eran aptos participaron en los siguientes ciclos. Los autores informaron que “el empleo programático de exámenes de detección con ESOMFi permite detectar el 80,4 % de los pacientes que reciben un diagnóstico de CCR durante el primer año de pruebas, incluso el 84,5 % en el primer ciclo y entre el 73,4 % y el 78,0 % en los siguientes ciclos”. Una observación importante fue el grado de participación que se comprobó. Una limitación del estudio es que no quedó claro cómo se abordó el sesgo de verificación; por ejemplo, cuando los participantes con un resultado positivo de una prueba se someten de manera preferente a una evaluación diagnóstica a fin de comprobar la presencia o ausencia de CCR, pero los participantes con un resultado negativo de una prueba, que quizá tengan CCR, no se someten a dicha evaluación. Aunque se empleó un método retrospectivo para determinar si un participante padecía de cáncer, no está claro si la duración del seguimiento fue suficiente como para identificar a todas las personas que debían incluirse en el denominador para el cálculo de sensibilidad. A pesar de ello, los hallazgos indican que los resultados posteriores de ESOMFi fueron, al menos de manera parcial, independientes de los resultados previos. Es posible que un seguimiento más prolongado permita aclarar este tema. En este estudio, no se logró evaluar la reducción de la mortalidad.³³

La posibilidad de que la prueba ofrezca resultados falsos positivos debido a un mayor riesgo de hemorragia digestiva alta es motivo de preocupación en el momento de tomar el ESOMF y los protocolos previos a la prueba; en consecuencia, se deberán suspender los regímenes de dosis baja de aspirina durante al menos una semana antes del ESOMF. En un estudio diagnóstico en curso (2005–2009) en 20 consultorios de medicina interna y gastroenterología del sur de Alemania, se puso a prueba el rendimiento del ESOMFi. Se identificó a 1979 pacientes (233 usuarios habituales de dosis bajas de aspirina y 1746 pacientes que nunca la tomaron) en las historias clínicas para su inscripción en el análisis. Todos los pacientes suministraron una muestra de materia fecal que se tomó durante la semana previa a la preparación para la colonoscopia. La muestra se tomó según las instrucciones, en un recipiente que se mantuvo refrigerado o congelado hasta que se entregó al consultorio el día de la colonoscopia; además, los pacientes aceptaron llenar un cuestionario estándar sobre el consumo de analgésicos y dosis bajas de aspirina (para la prevención de enfermedades cardiovasculares). Las muestras de materia fecal se descongelaron tras una mediana de 4 días después de llegar al laboratorio central (se enviaron congeladas desde los consultorios receptores). Las concentraciones sanguíneas ocultas en la materia fecal se midieron mediante 2 análisis automatizados tipo ESOMFi, de acuerdo con las instrucciones del fabricante (RIDASCREEN Haemoglobin y RIDASCREEN Haemo-/Haptoglobin Complex, r-biopharm, Bensheim [Alemania]) siguiendo los procedimientos clínicos y se enmascararon los resultados de la colonoscopia. Se encontraron neoplasias en estadio avanzado en 24 usuarios de aspirina (10,3 %) y en 181 pacientes que no la consumían (10,4 %). En el punto de corte recomendado por el fabricante, las sensibilidades para las 2 pruebas fueron del 70,8 % en los usuarios de aspirina, en comparación con el 35,9 % en quienes no la consumían, y el 58,3 % en los usuarios en comparación con el 32 % en quienes no la consumían ($P = 0,001$ y $P = 0,01$, respectivamente). Las especificidades fueron del 85,7 % en los usuarios en comparación con 89,2 % para los pacientes que no la consumían, y del 85,7 % para los usuarios en comparación con 91,1 % para los pacientes que no la consumían ($P = 0,13$ y $P = 0,01$, respectivamente). Para estos ESOMFi, la sensibilidad para las neoplasias en estadio avanzado fue bastante superior con el consumo de dosis bajas de aspirina mientras que la especificidad solo se redujo de forma leve, lo que indica que el consumo de aspirina podría ser beneficioso para aumentar la sensibilidad sin disminuir demasiado la especificidad.³⁴

Combinación de estudio de sangre oculta en materia fecal y sigmoidoscopia flexible(SF): Efecto en la detección de neoplasias

Una combinación de ESOMF y sigmoidoscopia quizás aumente la detección de lesiones en el colon izquierdo (en comparación con la sigmoidoscopia sola), lo que también tal vez aumente la detección de lesiones en el colon derecho. La sigmoidoscopia detecta lesiones en el colon izquierdo de manera directa, pero detecta lesiones en el colon derecho solo de manera indirecta cuando una sigmoidoscopia positiva (que se define de varias maneras: como un hallazgo de adenoma avanzado, cualquier adenoma o cualquier pólipo) se usa para generar un colonoscopia de todo el colon.

En 13 centros médicos de Atención de Veteranos de Portland, Oregon, se realizó una colonoscopia para determinar tanto la prevalencia de neoplasia así como también la sensibilidad en la detección con una única prueba de sangre oculta fecal más sigmoidoscopia. En 2885 veteranos (97 % hombres; mediana de edad, 63 años), la prevalencia de un adenoma en estadio avanzado en una colonoscopia fue del 10,6 %. La neoplasia avanzada se definió como una lesión que mide al menos 10 mm de diámetro, compuesta de un 25 % o más de tejido con características histológicas vellosas, displasia de alto grado o cáncer invasivo. Se calculó que el examen de detección combinado de un ESOMF único y una sigmoidoscopia permitiría detectar el 75,8 % (IC 95 %, 71,0–80,6 %) de las neoplasias en estado avanzado. El examen del recto y del colon sigmoidees durante la colonoscopia se definió como sustituto de la sigmoidoscopia. Esto representó un aumento pequeño, pero estadísticamente insignificante, de la tasa de detección de una neoplasia avanzada al compararlo con la sigmoidoscopia sola (70,3 %). Sería posible lograr este último resultado al asumir que todos los pacientes con un adenoma en el colon distal se someten a una colonoscopia completa. Dicho estudio concluye que la detección

única con una prueba de sangre oculta fecal con rehidratación y sigmoidoscopia no detecta neoplasia colónica avanzada en el 24% de los sujetos con la afección.³⁵

En otro estudio de 21 794 personas asintomáticas (el 72 % eran hombres), que se sometieron tanto a una colonoscopia como a un ESOMFi para detectar sangre oculta, se comparó la detección de cánceres del lado derecho debida a diversos resultados de las pruebas. El ESOMFi solo tuvo una sensibilidad del 58,3 % y una especificidad del 94,5 % para el diagnóstico de cáncer proximal. El ESOMFi más el hallazgo de neoplasia avanzada en el rectosigmoides tuvo una sensibilidad del 62,5 % y una especificidad del 93 %. Se encontró que agregar una sigmoidoscopia al ESOMFi no mejora en gran medida la detección de los cánceres del colon proximal, en comparación con el ESOMFi solo. Pero concluye que una estrategia de selección combinada de sigmoidoscopia y ESOMFi es más efectiva que cada método por sí solo. Por lo tanto, esta estrategia debe considerarse especialmente en las comunidades que no son capaces de realizar una tamizaje con colonoscopia, pero debe repetirse a intervalos apropiados para disminuir la tasa de detección de fallas de lesiones proximales clínicamente relevantes.³⁶

B) Diagnóstico positivo.

El diagnóstico de un CCR se realiza mediante el examen histológico de una biopsia que generalmente se obtiene durante una colonoscopia o del estudio de una pieza quirúrgica. Histopatológicamente, la mayoría de los cánceres que surgen en el colon y el recto son adenocarcinomas, como ya fue expresado en el capítulo de Anatomía Patológica.

B.1. Videocolonoscopia (VCC)

La colonoscopia es la prueba de diagnóstico más precisa y versátil para el CCR, ya que puede localizar y biopsiar lesiones en todo el intestino grueso, detectar neoplasias sincrónicas y reseca los pólipos. Los CCR sincrónicos, definidos como dos o más tumores primarios distintos diagnosticados en un mismo momento o dentro de los seis meses posteriores a un CCR inicial, separados por un intestino normal, y no debido a la extensión directa o la metástasis, ocurren en el 3 al 5 por ciento de los pacientes.³⁷ La incidencia es algo menor (aproximadamente el 2,5 por ciento) cuando se excluye a los pacientes con síndrome de Lynch. La presencia de cánceres sincrónicos debería plantear la sospecha clínica del síndrome de Lynch o la poliposis asociada a MUTYH.

En los últimos años hubo un aumento importante en la cantidad de VCC realizadas en consecuencia de la constatación de que la polipectomía colorectal disminuye la incidencia de cáncer colorectal.³⁸

Como el sigmoides es el “villano” del colonoscopista, no se puede comenzar el procedimiento sin una buena técnica, porque el inicio del examen es la parte más difícil. Una técnica adecuada, con introducción del endoscopio desde el ano hasta el ileon en poco tiempo, con bajo estímulo para el paciente, permite la retirada del endoscopio con el endoscopista descansado, con tiempo y energía suficiente para encontrar las lesiones que, en última instancia, es el objetivo principal del examen.³⁹

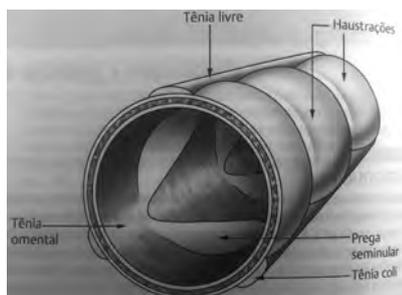


Figura 1: Las 3 tenias del colon pueden ser notadas tanto de la serosa como desde la mucosa y tiene gran importancia para guiar al endoscopista en direccional el eje longitudinal del colon, principalmente en las angulaciones. Tomada de: Sugai BM, Da Silveira Rohr MR. Preparo de Cólon. En: Averbach M, et al, editores. Tratado ilustrado de Endoscopia Digestiva. 1ra ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter Publicações; 2018.



Figura 2: Los pliegues semilunares son nítidos y dividen las haustraciones. Tomada de: Sugai BM, Da Silveira Rohr MR. Preparo de Cólon. En: Averbach M, et al, editores. Tratado ilustrado de Endoscopia Digestiva. 1ra ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter Publicações; 2018.



Figura 3: Foto endoscópica panorámica de la anatomía normal de la válvula ileocecal de aspecto lipomatoso, ciego y orificio apendicular interno. Tomada de: Sugai BM, Da Silveira Rohr MR. Preparo de Cólon. En: Averbach M, et al, editores. Tratado ilustrado de Endoscopia Digestiva. 1ra ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter Publicações; 2018.

El endoscopista que realiza el procedimiento debe de tener un conocimiento anatómico exhaustivo del recto, colon e ileon, tanto de la parte interna como de las paredes de dichos sectores y las estructuras adyacentes.

El recto mide cerca de 15-18 cm de extensión longitudinal en el adulto, con un diámetro interno en torno a 6-7 cm, compuesto internamente por tres pliegues de mucosa denominadas, válvulas de Houston. La distancia aproximada de cada una de esas válvulas del margen anal es de 5, 8 y 12 cm para la inferior, media y superior, respectivamente. La válvula media esta a la izquierda y corresponde a la reflexión peritoneal anterior, que es un punto anatómico importante entre el recto intra y extraperitoneal, y las otras dos válvulas están a la derecha. El espesor del recto es de 7 mm aproximadamente.⁴⁰

El colon mide cerca de 150 cm de largo, atraviesa el abdomen en toda su extensión, es tubular, y alterna entre partes fijas y partes móviles. Tiene un diámetro interno medio de 7,5 cm, siendo el mayor diámetro en el ciego-ascendente, pero con pared fina, entre 3,5 y 5 mm. Habitualmente las partes móviles son sigmoides, transverso y ciego, y las partes fijas son el ascendente y el descendente por la intimidad de las paredes al retroperitoneo.

La mucosa normal tiene una coloración rosada y vasos finos. Los pliegues semilunares aparecen entre las haustraciones, algunas más planas, otras mas elevadas. El bazo y el hígado muchas veces son observados durante el examen como una “sombra” azulada en los respectivos ángulos. Hay tres tenias que acompañan la musculatura longitudinal en la pared del colon: tenia omental, coli y libre. Ellas producen una impresión longitudinal en la mucosa intestinal y guían el eje que el colonoscopista debe seguir para la introducción del endoscopio (figura 1 y 2). En el transverso cómo son más nítidas y equidistantes, diseñan un aspecto triangular.

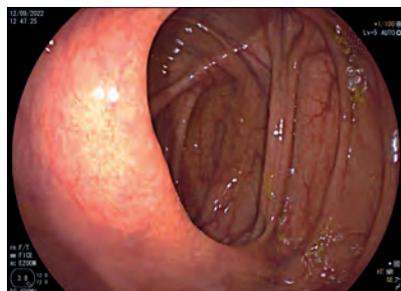


Figura 4: Foto endoscopia de la válvula ileocecal de aspecto lipomatoso y ciego por detrás. Bonilla S, Vieira da Cunha G. CASMER 2022. Elaboración propia.



Figura 5: Foto endoscópica de orificio interno apendicular. Bonilla S, Vieira da Cunha G. CASMER 2022. Elaboración propia.



Figura 6: Foto endoscópica de la retrovisión del recto inferior visualizando la línea pectínea. Bonilla S, Vieira da Cunha G. CASMER 2022. Elaboración propia.

El ciego y la válvula ileocecal son marcos anatómicos nítidos (figura 3 y 4). En el fondo del ciego se identifica los tres pliegues de la mucosa que corresponde a las tenias, con el orificio apendicular interno en el centro, recordando el logo de la marca Mercedes-Benz (figura 5). La válvula ileocecal es prominente, bilabiada, con aspecto lipomatoso por el deposito de grasa.

La mucosa del ileon terminal con sus vellosidades tiene un aspecto aterciopelado, a veces con pequeños nódulos que corresponden a los folículos linfoides, principalmente en los niños y en el adulto joven³⁹.

Dado que no se ha finalizado ningún ECA sobre los efectos de la colonoscopia en la mortalidad o incidencia del CCR, la evidencia de los beneficios es indirecta. La mayoría de la evidencia indirecta corresponde a la tasa de detección de las lesiones que quizá sean importantes desde el punto de vista clínico (como CCR incipiente o adenomas avanzados). Se dispone de algunos resultados de casos y controles. Cinco ECA de colonoscopia (NCT01239082, NCT00883792, NCT00906997, NCT02078804 y ChiCTR1900025257) están en curso.

Aunque la evidencia es indirecta, la sensibilidad de una prueba de detección de CCR para identificar adenomas (y para CCR) quizás sea útil al considerar su posible utilidad clínica, dado que no se ha finalizado ningún ECA sobre el efecto de la colonoscopia sobre la mortalidad o incidencia del CCR. La colonoscopia se suele considerar como el padrón oro, el método de referencia, porque evalúa de manera directa la presencia física de lesiones en el colon. Sin embargo, es posible que en la colonoscopia se pasen por alto alrededor del 10 % de los cánceres y adenomas avanzados, debido a una limpieza intestinal subóptima o por lesiones ocultas detrás de los pliegues (haustras) del colon, o por causa de un examen subóptimo por parte del endoscopista. Datos recientes indican que la magnitud de la tasa de detección de adenomas por parte de un colonoscopista (medida de forma habitual como el porcentaje de colonoscopias en el que se encuentra un adenoma) está relacionada con la reducción de la incidencia del CCR.

Tasa de detección de adenomas (TDA)

Los endoscopistas tienen diferentes tasas de detección de adenomas, la cual está relacionada de forma inversa, entre otros factores a tener en cuenta, a la velocidad de inspección que tienen durante la retirada del endoscopio. En un estudio, se observaron diferencias entre gastroenterólogos en relación con las tasas de detección de adenomas (TDA). Los endoscopistas cuya media de tiempo hasta retirar el colonoscopio fue de 6 minutos o más tuvieron tasas de detección más altas que los que demoraron menos de 6 minutos (28,3 vs. 11,8 %; $P < 0,001$ para cualquier neoplasia, y 6,4 vs. 2,6 %; $P < 0,005$ para neoplasias avanzadas).⁴¹

En los primeros 10 años del programa de exámenes de detección de CCR de Alemania, la detección de los adenomas que no estaban en estadio avanzado aumentó en hombres desde el 13,3 % hasta el 22,3 % y en las mujeres desde el 8,4 % hasta el 14,9 %. Sin embargo, la gran mayoría de los adenomas que no estaban en estadio avanzado eran pequeños (menos de 0,5 cm) y su importancia clínica era incierta. La detección de adenomas en estadio avanzado y CCR aumentó en una proporción mucho más baja.⁴²

Existen 4 elementos que contribuyen con la tasa de detección de adenomas: 1- examen detrás de los pliegues (haustas). 2- preparación del colon (limpieza de la mucosa, dado por la escala de preparación intestinal de Boston, BBPS por sus siglas en inglés)⁴³ (figura 7). 3- distensión luminal. 4- tiempo dedicado a la visualización (tiempo de retirada del colonoscopio).⁴⁴

El grado de detalle con el que los endoscopistas buscan los adenomas y cánceres planos quizás afecte la tasa de detección general de adenomas y lesiones cancerosas planas. En un estudio en el que los endoscopistas usaron endoscopios de luz blanca de alta resolución, se observó que las lesiones planas o no polipoides representaron solo el 11 % de todas las lesiones superficiales del colon, pero la probabilidad de presentar un cáncer (neoplasia in situ o cáncer invasivo) fue 9,8 veces más alta en lesiones planas o no polipoides que en las lesiones polipoides. Sin embargo, dado que la definición de plano o no polipode fue tener una altura inferior a la mitad del diámetro, es probable que muchas de las lesiones que se clasificaron como no polipoides en este estudio se identificaran de manera rutinaria y se describieran por los endoscopistas estadounidenses como sésiles (figura 8 y 9). La presencia de lesiones muy planas o hundidas —las lesiones deprimidas son muy infrecuentes, pero tienen una probabilidad alta de contener cáncer— requiere que los endoscopistas presten mayor atención a este problema. Es posible que las lesiones planas desempeñen alguna función en el fenómeno de los casos de cáncer que se pasan por alto.

Recientemente un estudio en China presentó un sistema basado en inteligencia artificial (IA) para medir la calidad del examen de pliegues (CEP) durante la retirada del



Figura 7: segmentos de mucosa no visualizados por presencia de materia fecal sólida, no aspirable con el endoscopio. Los segmentos se puntúan de 0 a 3, dicho segmento se puntúa 1. Bonilla S, Vieira da Cunha G. CASMER 2022. Elaboración propia.

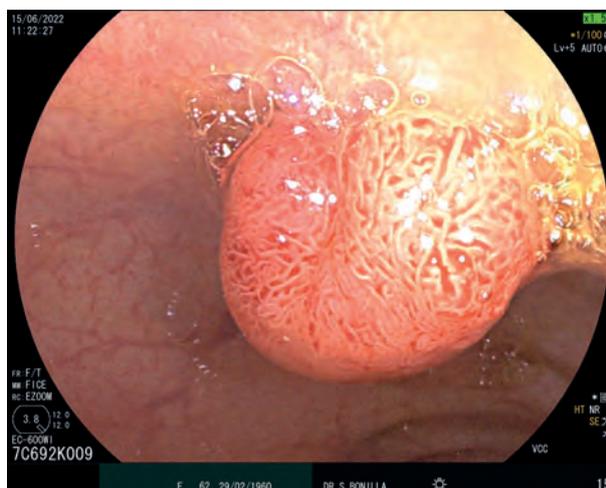


Figura 8: lesión elevada, sésil, de superficie lisa, normocrómica de 5 mm de extensión basal. Bonilla S, Vieira da Cunha G. CASMER 2022. Elaboración propia.



Figura 9: misma lesión visualizada con cromoscopia digital donde se objetiva un patrón vascular de calibre y distribución regular, y un patrón superficial tubular regular. Clasificación J-NET 2A. Histología probable neoplasia intramucosa de bajo grado. Bonilla S, Vieira da Cunha G. CASMER 2022. Elaboración propia.

endoscopio. También se evaluó la relación entre la evaluación del sistema de puntuaciones de la CEP y la CEP de los expertos, la tasa de detección de adenomas (TDA), el tiempo de retirada del colonoscopio, y la capacidad del sistema para mejorar la CEP durante la colonoscopia.

En cuanto a los resultados, las evaluaciones del sistema de la CEP de cada endoscopista se correlacionaron significativamente con las puntuaciones de los expertos ($P < 0,001$), la TDA histórica ($P = 0,001$) y el tiempo de retirada ($P = 0,01$). Para las colonoscopias realizadas por endoscopistas con TDA previamente bajas ($< 25\%$), la asistencia de IA mejoró significativamente la CEP, evaluada por el sistema de IA (0,29 frente a 0,23) y expertos (14,00 vs. 11,67) (ambos $P < 0,001$), por lo que concluye que una evaluación del sistema de la CEP está fuertemente correlacionada con las puntuaciones de la CEP de los expertos, la TDA histórica y el tiempo de retirada de cada endoscopista. El sistema tiene el potencial de mejorar la CEP.⁴⁶

En una organización para el mantenimiento de la salud, se evaluó el efecto de las TDA durante el seguimiento posterior a 314.872 colonoscopias realizadas entre 1998 y 2010 por 136 gastroenterólogos; cada uno realizó al menos 300 colonoscopias en ese período. La meta era determinar las tasas de CCR de intervalo, CCR avanzado de intervalo y muerte por CCR, y relacionar dichas tasas con las TDA de cada gastroenterólogo. Se presentaron 712 cánceres de intervalo (155 en estadio avanzado) y 147 muertes por CCR. Una de las limitaciones del estudio consistió en que no fue posible determinar la característica específica de la TDA que llevó a la reducción del cáncer de intervalo; por ejemplo, no está claro si se debió a alguno de los siguientes factores:

- Extracción de adenomas pequeños que podrían crecer rápido y convertirse en CCR.
- Una TDA que sea un resultado indirecto de la capacidad del endoscopista de extraer los adenomas de forma más completa.
- Una TDA que sea un resultado indirecto de la capacidad de un endoscopista de detectar mejor las lesiones grandes, planas o serradas.
- Una TDA más alta que conduce a recomendaciones de someterse a colonoscopia de vigilancia con mayor frecuencia después de la polipectomía.

Otra limitación consiste en que no se logró medir los perjuicios de la colonoscopia relacionados con la TDA.⁴⁷

Evidencia de ensayos controlados no aleatorizados sobre la incidencia o reducción de la mortalidad del cáncer colorrectal

Si bien no hay un ECA para evaluar la reducción de la incidencia o de la mortalidad por CCR por medio de colonoscopia, a partir de los datos de casos y controles sobre sigmoidoscopia mencionados con anterioridad, se especuló en el pasado que la protección para el colon derecho quizá sea similar a la del colon izquierdo. Se cuenta con algunos datos de casos y controles, en donde informan que sólo la colonoscopia se asoció con una reducción de la mortalidad por cáncer de colon proximal.⁴⁸

Se está a la espera de resultados más confiables de ECA sobre la colonoscopia para confirmar los estudios de sigmoidoscopia que informan que es posible una reducción de la mortalidad por CCR de alrededor del 50 % en el colon derecho, similar al efecto demostrado de la sigmoidoscopia en el colon izquierdo. Esta afirmación está limitada por una serie de factores, incluso que las lesiones proximales quizás sean de un tipo patológico diferente (por ejemplo, una apariencia serrada y una vía molecular diferente).

B.2. Colonoscopia virtual (colonografía por tomografía computarizada [CTC])

La colonoscopia virtual (CV, conocida también como CTC o TC con neumocolon), inicialmente desarrollada e introducida por Vining en la Wake Forest University en 1994 en el meeting anual de la Sociedad de Gastroenterología, hace referencia al examen de las imágenes del colon generadas por computadora que se crean a partir de datos obtenidos en una TC abdominal. Utiliza los datos de un volumen de información del abdomen adquirido mediante equipos de tomografía computada helicoidal o multislice (TCH-TCMS) creando imágenes computarizadas las cuales son posteriormente procesadas por programas especiales permitiendo observar el interior del colon en vistas tridimensionales (3D). Estas imágenes simulan el efecto de una colonoscopia convencional. La CV presenta varias ventajas sobre la VCC entre ellas menor tiempo de examen, el estudio se realiza sin anestesia, permite la evaluación completa de la luz del colon como también la pared colónica y el resto del abdomen.

En los casos donde la colonoscopia se realice de forma incompleta (5-10%) por no poder sobrepasar una lesión o porque el paciente no la tolere, presenta la gran ventaja de poder evaluar el sector proximal del colon, de gran ayuda con

el fin de descartar o confirmar la presencia de lesiones sincrónicas no vistas por VCC (figura 10). También cuando de antemano, un paciente rechace el procedimiento o por la existencia de contraindicación a la misma, las guías ESGE y ESGAR aceptan a la colonoscopia virtual como una opción valida alternativa en la detección de lesiones colorrectales superiores a 1 cm.⁴⁹ Dentro de las desventajas con respecto a la VCC es que la CV es sólo diagnóstica, cuando se encuentra una lesión el paciente debe someterse posteriormente a una VCC para biopsia o extracción de la lesión. Otras desventajas son el cierto disconfort que pueden sentir los pacientes dado que tienen que tomar laxantes para limpiar el colon antes del procedimiento, además de tener que inflar el colon mediante la colocación de una sonda rectal justo antes del examen radiográfico, y la exposición a radiación.

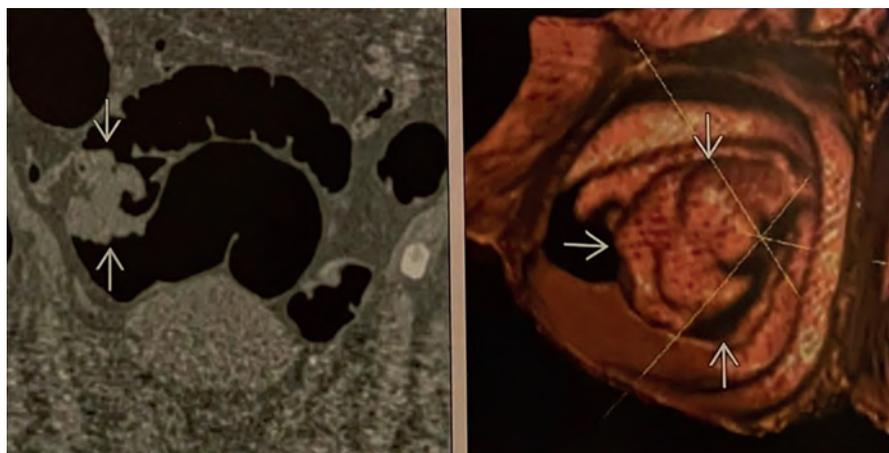


Figura 10: Izquierda: Imagen frontal en 2D de una CTC donde se ve una masa en el sigmoides, un CC. Aunque esta masa era lo suficientemente grande para impedir el paso del endoscopio hacia proximal, resulto posible tanto limpiar como distender el colon proximal. Derecha: Vista endoluminal en 3D de la CTC del mismo paciente.

La interpretación de los hallazgos requiere de personal médico entrenado. Para alcanzar buenos resultados en la lectura de estos estudios los médicos radiólogos necesitan desarrollar habilidades a través de programas de entrenamiento donde se enseñen aspectos tecnológicos y de informática los cuales deben combinarse con una comprensión básica de la apariencia del colon normal y anormal en vistas 2D y 3D.

Las dificultades más habituales que presentan en la evaluación incluyen el diagnóstico de lesiones planas, pólipos parcialmente cubiertos por materia fecal, pseudotumores en los ángulos, divertículos invertidos, pólipos pediculados móviles, movilidad colónica que hace que un pólipo real se asemeje a materia fecal, apariencias extrañas de la válvula ileocecal, masas parcialmente sumergidas en fluidos y la lectura de segmentos pocos distendidos.

El grupo American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) realizó un estudio grande donde reclutó 2600 pacientes asintomáticos, obteniendo los datos completos en 2531, de más de 50 años, (edad media de 58 años) en 15 centros de estudio que se sometieron a exámenes de detección con CTC y VCC. El criterio de referencia fue la VCC, incluso exámenes de VCC repetidos para personas con lesiones que se identificaron por CTC, pero no por VCC. En las 109 personas que tenían por lo menos un adenoma o un cáncer de 10 mm o más grande, 98 (90 %) casos se detectaron por medio de CTC (se derivó a toda persona con una lesión de CTC \geq 5 mm), por lo tanto la sensibilidad del estudio fue del 90% para pacientes con adenomas o cánceres \geq 10 mm. La especificidad fue del 86 % y el VPP, del 23 %. Este estudio genera varias inquietudes. Por ejemplo, la mayoría de las lesiones, aunque no todas, que se identifican por CTC y no por VCC tuvieron seguimiento con VCC repetida. El diseño no permitió el seguimiento de los pacientes, por lo que es posible que se pasaran por alto lesiones de crecimiento rápido y que solo se harían visibles después del seguimiento.

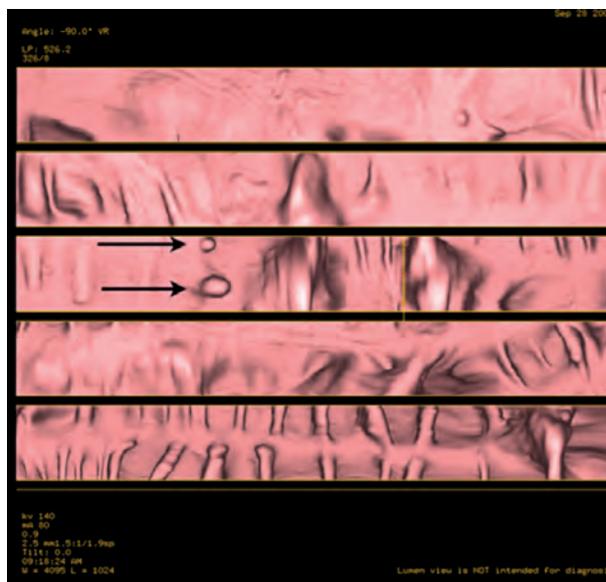


Figura 11: Vista de disección virtual de dos puntos enteros visualizando 45 grados de la pared. Dos pólipos (flechas) en paciente con poliposis adenomatosa familiar. Tomada de: Gollub MJ, Schwart LH, Akhurst T. Update on colorectal cancer imaging. Radiol Clin North Am. 2007;45(1):85-118.

Dado que los centros que realizaron los exámenes de detección eran en su mayoría centros académicos, y los radiólogos y endoscopistas estaban cuidadosamente entrenados, no está claro si es posible generalizar los resultados.⁵⁰

Se ha evaluado el uso de la colonoscopia virtual sin preparación mecánica con laxantes para detectar pólipos colorectales. Esto es importante dado que los pacientes pueden evitar entrar en un programa de tamizaje por la gran desventaja de la preparación con laxantes, necesaria tanto para la colonoscopia convencional como para la colonoscopia virtual.⁵¹ Por lo tanto, en un estudio prospectivo en Roma vieron la capacidad para marcar las heces con un material de contraste yodado ingerido los días previos, realizando una "limpieza electrónica", que es un proceso que elimina las heces marcadas mediante un programa informático, lo que permitió detectar lesiones más grandes de 8 mm, con una sensibilidad del 95 % y una especificidad del 92 %. El material específico de identificación que se usó en este estudio provocó náuseas a casi el 10 % de los pacientes y diarrea en el 6,4%. Además los autores plantean que puede haber un sesgo a favor del marcado fecal con contraste frente a la preparación intestinal porque el cuestionario de población se completó después de la VCC.⁵²

Las anomalías extracolónicas se detectan de manera habitual con CTC. Esto se vio en un estudio australiano, en donde el 15 % de los pacientes de 100 pacientes, derivados a CTC por síntomas o antecedentes personales, presentaron hallazgos extracolónicos, y el 11 % de los pacientes necesitaron exámenes médicos adicionales por anomalías renales, esplénicas, uterinas, hepáticas y de vesícula biliar, la mayoría benignos. Concluye que este método puede conducir a costos de investigación y procedimiento, y que estos datos deberían evaluarse en estudios de viabilidad y rentabilidad sobre la detección del cáncer colorrectal utilizando VCC.⁵³ Es incierto el grado en que estos hallazgos contribuirán a beneficios o perjuicios, tanto económico, de tiempo realizando más estudios, así como en cuanto al efecto de los hallazgos extracolónicos en la ansiedad y el funcionamiento psicológico de los pacientes. Se necesitarán a futuro trabajos que aborden dicha problemática.

B.3. Detección de mutaciones del ADN en las heces

Se han tipificado bien los cambios genético-moleculares relacionados con la presentación de adenomas y carcinomas colorrectales. Se han formulado técnicas avanzadas para detectar varias de estas mutaciones genéticas en la materia fecal.

En 2014 se presentó un trabajo realizado en 90 centros de salud de Estados Unidos y Canadá, donde reclutaron participantes de entre 50 y 84 años (con tendencia hacia mayores de 65 años) para examen de detección con VCC inscriptos entre 2011 y 2012. Se obtuvieron resultados completamente evaluables de 9989 pacientes entre los 12776 participantes. Compararon una prueba de ADN de heces no invasiva y multiobjetivo con una prueba inmunoquímica fecal (FIT) en personas con riesgo promedio de cáncer colorrectal. La prueba de ADN incluyó ensayos moleculares cuantitativos para mutaciones de KRAS, metanfetamina NDRG4 y BMP3 aberrante, y α -actina, además de un inmunoensayo de hemoglobina. La sensibilidad y la especificidad del ensayo fueron comparables con las de un análisis FIT comercial (OC FIT-CHEK Polymedco), usando la colonoscopia como método de referencia. Se presentaron 65 casos de CCR y 757 adenomas en estadio avanzado, o pólipos serrados sésiles de 1 cm o más. La sensibilidad para el CCR fue del 92,3 % (60 de 65 CCR) para la prueba multidirigida y del 73,8 % para FIT. La sensibilidad para las lesiones en estadio avanzado fue del 42,4 % para la prueba multidirigida y del 23,8 % para FIT. La sensibilidad para la displasia de grado alto fue del 69,2 % para la prueba multidirigida y del 46,2 % para FIT. La sensibilidad para los pólipos serrados sésiles de 1 cm o más fue del 42,4 % para la prueba multidirigida y del 5,1 % para FIT. En un análisis de curva de rendimiento diagnóstico, se observó que la prueba multidirigida tuvo una sensibilidad más alta que la FIT sola, incluso si se reduce el valor de corte de FIT para tratar de aumentar la sensibilidad. Una limitación es que no se disponía de información sobre el rendimiento de pruebas repetidas en el tiempo ni del intervalo adecuado para realizar el examen. En general, la prueba multidirigida fue más sensible que FIT tanto para el CCR como para las lesiones precancerosas en estadio avanzado, pero la prueba fue menos específica.⁵⁴

En 2014, la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos aprobó esta prueba multidirigida como examen de detección del cáncer colorrectal.

Cumplimiento con los exámenes de detección

El beneficio de los métodos de tamizaje para el CCR se obtiene sólo si las personas aptas se someten en efecto a dichos exámenes. Es sabido los inconvenientes vinculados con el cumplimiento de los exámenes de detección; en particular, entre las personas de ingresos bajos y sin seguro médico. También ha sido motivo de preocupación que algunas personas quizá cumplan en menor medida con los exámenes de detección por colonoscopia que con las pruebas en heces. En un ECA bien dirigido de un sistema de salud de Texas, Estados Unidos, se estudió a una población sin seguro médico, con el objetivo de determinar si los programas de divulgación organizados por correo aumenta el alcance de los exá-

menes de detección de CCR en comparación con la atención médica habitual, y si la elección de la FIT es superior a la VCC en la detección de CCR en una población sin seguro médico. La tasa de cumplimiento fue del 40,7 % cuando se hizo una campaña de divulgación consiste en una invitación por correo para usar y devolver un FIT incluido sin costo y seguimiento con llamadas telefónicas recordatorias. Las invitaciones a realizarse la colonoscopia gratuitas enviadas por correo y los recordatorios telefónicos de seguimiento produjeron una tasa de cumplimiento del 24,6 %. La tasa de cumplimiento de la atención médica habitual en este ensayo fue del 12,1 %. Por lo que concluye que las invitaciones por correo para exámenes de detección de CCR con FIT fueron mayores que para realizarse colonoscopia, y ésta última a su vez, mayor a la atención médica habitual.⁵⁵

B.4. Colon por enema con doble contraste (CxE)

Desde la década de 1920, el examen radiológico del colon con bario y aire ha sido una modalidad importante, hasta el advenimiento de la colonoscopia. Originalmente fue el único examen completo del colon, que fue mejorando con el tiempo, dando una información anatómica importante de todo el marco cólico y del recto, por lo que los datos que brinda es complementario a la VCC. Es una prueba barata y sencilla, y los riesgos son bajos.



Figura 12: CxE doble contraste revela un pólipo del colon izquierdo pediculado con un tallo largo. Tomada de: Gollub MJ, Schwart LH, Akhurst T. Update on colorectal cancer imaging. Radiol Clin North Am. 2007;45(1):85-118.



Figura 13: CxE doble contraste observando en colon trasverso zona de estrechamiento que muestra defecto de llenado en relación con un adenocarcinoma de colon (flecha). Tomada de: Calva M, Acevedo MT. Revisión y actualización general en cáncer colorrectal. Anales de Radiología México. 2009;8(1):99-115.

Con la evolución de los estudios endoscópicos, el número de CxE comenzaron a disminuir, lo que trajo como consecuencia que un menor número de radiólogos estén capacitados para realizar un examen técnicamente adecuado. Actualmente en el mundo, solo una minoría de los programas de capacitación en radiología son capaces de ofrecer a los residentes una enseñanza completa para dominar este examen, el cual es interactivo en vivo, y cuyos resultados dependen en gran medida del examinador.

Los resultados varían según la población a estudiar y el tamaño de las lesiones colónicas. En pacientes sintomáticos se informó una sensibilidad para la detección de cáncer entre 85 y 90%, cayendo para la detección de adenomas mayores de 1 cm a 75 a 90%. Para lesiones más pequeñas tiene una sensibilidad de sólo el 50 al 80%.⁵⁶ Por lo que estos resultados observados no se pueden extrapolar a la población de detección de CCR, donde se debe de tener en cuenta la baja tasa de detección de pólipos.

El carcinoma precoz tienen apariencia variable. Las lesiones sésiles tienen apariencia en placa, en la visión de perfil aparece como una lesión aplanada que protruye con base ancha y escasa elevación de la mucosa, límites bien definidos y úlceras centrales poco profundas. Las lesiones pediculadas aparecen generalmente con un pedículo corto y grueso, y la cabeza del pólipo irregular o lobulada.

En el carcinoma avanzado, cuando la lesión es polipoidea y grande, aparece con la pared declive, con defecto de repleción en el acúmulo de bario y la pared no declive con perfilado en blanco. Cuando la lesión es semianular, también llamada “en silla de montar”, en la vista de perfil presenta unos márgenes convexos delimitados por el bario. Cuando la lesión avanza y ya tiene el aspecto anular, circunferencial total, adquiere el clásico aspecto de “corazón de manzana”, donde se ve un estrechamiento circunferencial del colon, con márgenes colgantes como crestas e impresiones digitales en el colon proximal dilatado.

Los tumores vellosos malignos pueden presentarse como “lesión en alfombra”, que adquiere el aspecto de una lesión aplanada con mínima protrusión hacia la luz, y nódulos radiotransparentes rodeados por surcos llenos de bario, lo que se conoce como patrón nodular fino o reticular.

Por lo general la apariencia radiográfica no puede predecir con confianza la histología, a pesar que algunos aspectos radiográficos sugieren una histología como tubular o adenoma veloso. Debido a su relativa pobre eficacia, debe usarse sólo cuando la VCC no esta disponible o está contraindicada, y tampoco lo está la CTC, dado que la mayoría de las guías desaconsejan el CxE, que según el grupo de consenso EURECCA ha sido sustituido en la actualidad por la CTC.

C) Diagnóstico de extensión lesional

La imagenología tiene un papel crucial en el diagnóstico, la estadificación y en el seguimiento de los pacientes con CCR.

C.1. Tomografía Computarizada (TC)

La importancia del estudio del CCR con TC en el diagnóstico de lesiones precoces es controvertido, pero sí no caben dudas cuando la lesión alcanza un tamaño considerable (limitada detección en lesiones menores a 5 mm) o condiciona obstrucción al tránsito.

Esta tecnología se ha desarrollado rápidamente desde tomógrafos helicoidales de un solo detector a tomógrafos helicoidales de 4, 8, 16, 64 y 256 detectores disponibles actualmente.

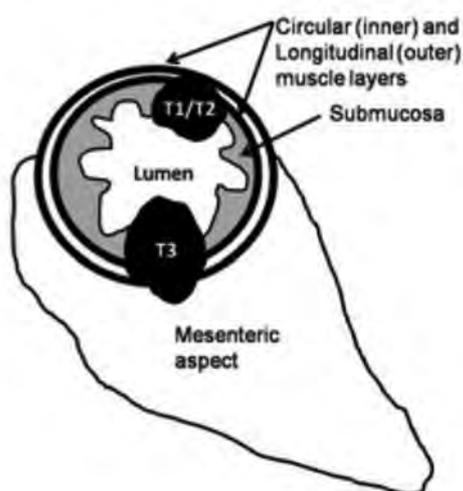


Figura 14: Esquema gráfico del estadio T1, T2 y T3 según la clasificación TNM. Tomada de: Gómez Huertas M, Pérez Rosillo MA, Salmerón Ruiz A, Medina Benitez A. Aportación del TC en la estadificación del carcinoma de colon. Seram [Internet]. 22 de noviembre de 2018 [citado 22 de julio de 2022];. Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/1724>.

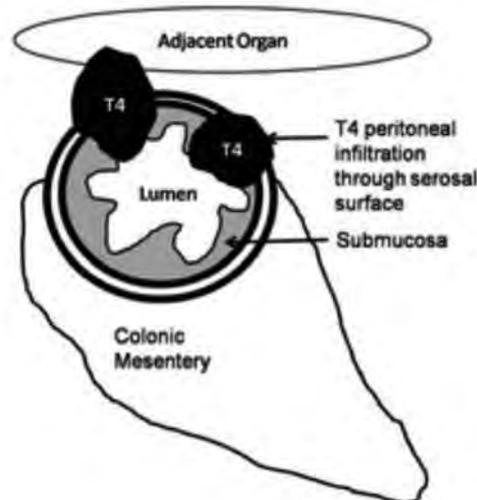


Figura 15: Esquema gráfico del estadio T4 según la clasificación TNM. Tomada de: Gómez Huertas M, Pérez Rosillo MA, Salmerón Ruiz A, Medina Benitez A. Aportación del TC en la estadificación del carcinoma de colon. Seram [Internet]. 22 de noviembre de 2018 [citado 22 de julio de 2022];. Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/1724>.

A partir del uso de tomógrafos de 16 cortes se ha logrado la adquisición volumétrica durante una sola inspiración cubriendo la totalidad del tórax, abdomen y la pelvis.⁵⁷ La adquisición de cortes ultrafinos (0.5, 0.625, o 0.75 mm) permite el reformado de las imágenes en cualquier plano sin pérdida de resolución, lo que ha puesto a la tomografía a la par de la imagen de la Resonancia Magnética, debido al avance tecnológico del procesamiento multiplanar.

La TC es ampliamente usada para la estadificación del CCR. Es la técnica más útil para la detección de enfermedad loco-regional, identificar lesiones sincrónicas, metástasis a distancia, y así ayudar a implementar el tratamiento correcto.⁵⁸ Complicaciones como obstrucción, perforación y fístula pueden ser identificadas. También es útil en la visualización de recurrencias, en la valoración de relaciones anatómicas, en documentar la anatomía postquirúrgica y en la confirmación de ausencia o de nuevas lesiones durante y posterior a la terapia adyuvante.

Los hallazgos típicos en la TC que hacen sospechar el diagnóstico de un CC son la visualización de un segmento circunferencial corto de engrosamiento de la pared colónica con adenopatías mesentéricas regionales agrupadas, sabiendo que el grosor de la pared del colon distendido normal tiene que ser menor a 3 mm, cuando éste está entre 3 y 6 mm es indeterminado, y cuando es mayor a 6 mm es claramente anormal. También se puede visualizar un tumor dentro de la luz, con márgenes externos lisos del intestino. Tras la administración de contraste intravenoso (iv) se realza de forma variable y puede mostrar áreas de necrosis central. La extensión extracolónica se visualiza como una masa con borde irregular, bandas de tejidos blandos que se extienden desde la superficie serosa hasta la grasa pericólica, y borramiento de los planos grasos entre el colon y los tejidos circundantes.⁵⁹

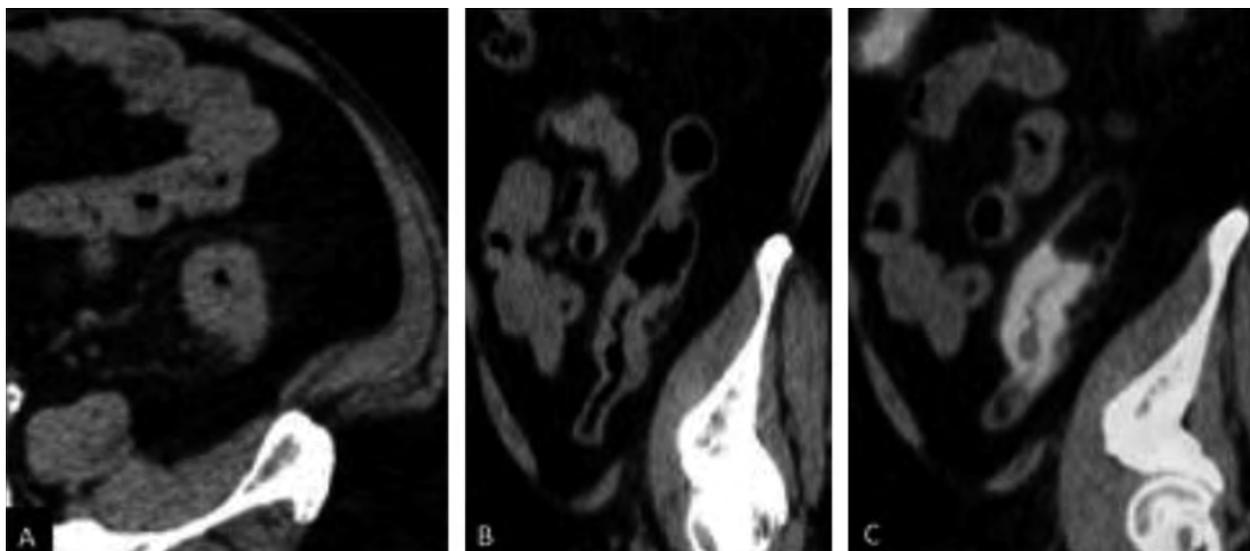


Figura 16: Tumor estenosante del colon descendente estadio T3. (A) Corte axial. (B) Reconstrucción MPR en plano sagital de TC de abdomen y pelvis con contraste i.v. en fase portal y correspondencia con estudio de PET-TC (C). Engrosamiento irregular parietal del colon descendente con infiltración de la grasa pericólica que muestra marcada captación del radiotrazador en PET-TC. Tomada de: Gómez Huertas M, Pérez Rosillo MA, Salmerón Ruiz A, Medina Benitez A. Aportación del TC en la estadificación del carcinoma de colon. Seram [Internet]. 22 de noviembre de 2018 [citado 22 de julio de 2022];. Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/1724>

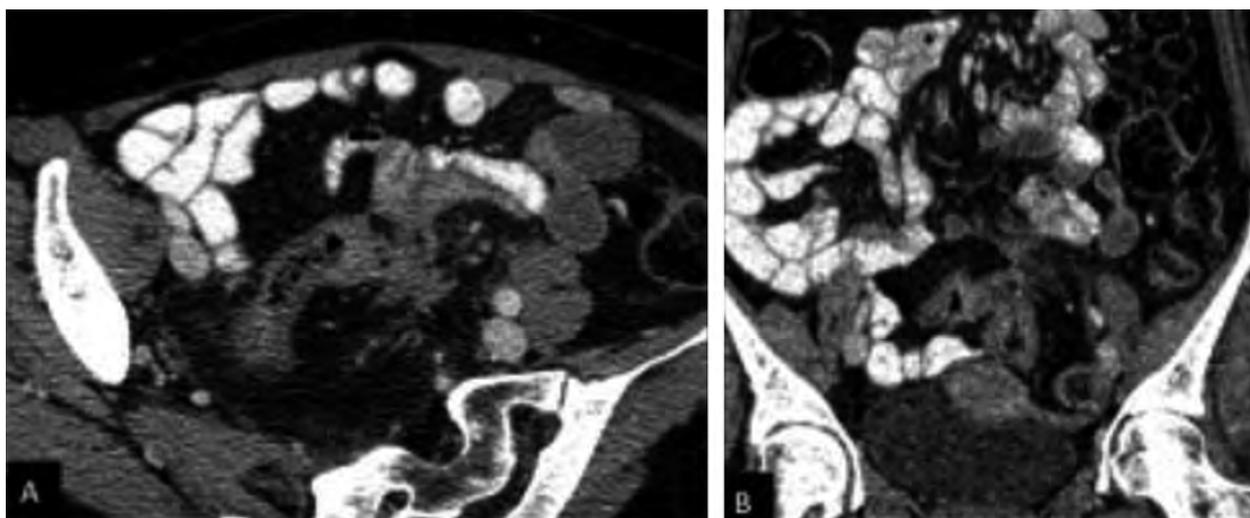


Figura 17: Carcinoma de colon sigmoidees estadio T4. (A) Corte axial. (B) Reconstrucción MPR en plano coronal de TC de abdomen y pelvis con contraste i.v. en fase portal. Se aprecia infiltración de la grasa de morfología nodular y aspecto espiculado que contacta y tracciona el borde mesentérico de un asa ileal con signos de infiltración del mismo. Tomada de: Gómez Huertas M, Pérez Rosillo MA, Salmerón Ruiz A, Medina Benitez A. Aportación del TC en la estadificación del carcinoma de colon. Seram [Internet]. 22 de noviembre de 2018 [citado 22 de julio de 2022];. Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/1724>

En cuanto a la capacidad de evaluación de la extensión local (estadio T), se presenta como una masa extracólica, engrosamiento o infiltración de la grasa pericólica, o como una pérdida de planos grasos entre el colon y los órganos adyacentes (figuras 14 y 15). La TC muestra una baja sensibilidad y especificidad, en torno al 61% y el 67-81%, respectivamente. La baja sensibilidad resulta de la incapacidad para detectar extensión tumoral intramural microscópica. Sí es capaz de demostrar con fiabilidad la invasión de órganos adyacentes como vejiga, vagina, útero, próstata, vesículas seminales, asas, uréteres, estómago, musculatura abdominal y pélvica, etc.

La TC no es capaz de identificar invasión a través de la muscular propia. Es muy difícil la distinción entre los estadios T1 y T2. En el estadio T3, la infiltración más allá de la muscular propia, consiste en la extensión lisa o nodular del tejido tumoral hacia el contorno de la pared intestinal con extensión hacia la grasa pericólica (figura 16).

En las imágenes que comprueban estadio T4, se visualiza la invasión de órganos adyacentes, perforación tumoral o infiltración peritoneal (figura 17).

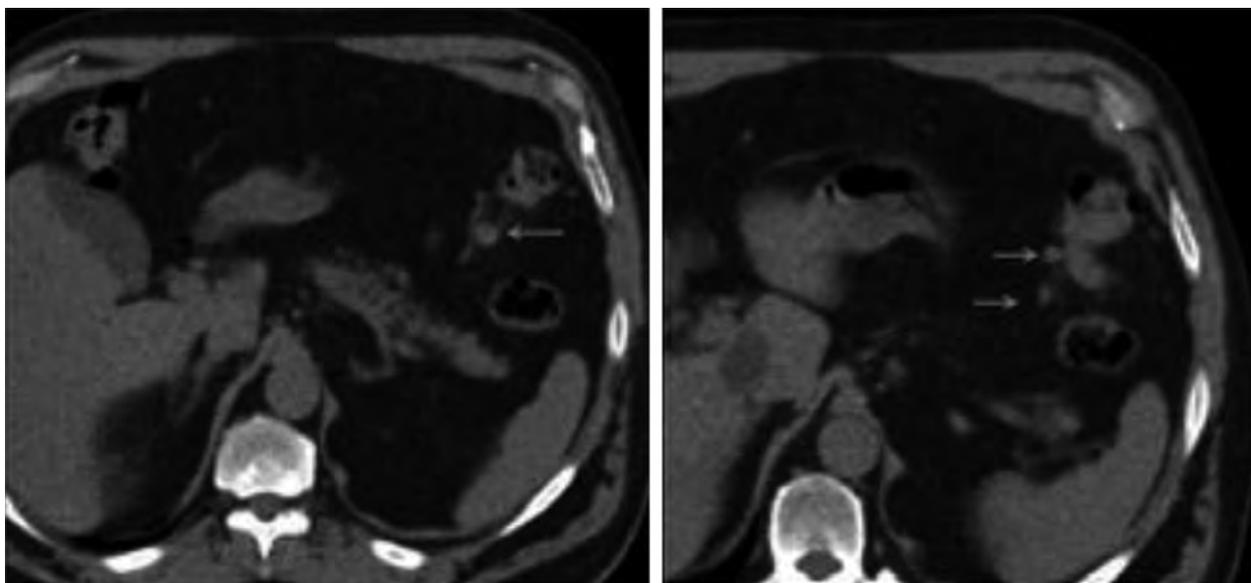


Figura 18: Diseminación metastásica ganglionar de un cáncer en ángulo esplénico. TC sin contraste i.v. Se observan tres adenopatías en la grasa mesentérica en contigüidad con la tumoración de morfología redondeada, la mayor de ellas con eje corto de unos 11 mm. Flechas azules = adenopatías metastásicas. Tomada de: Gómez Huertas M, Pérez Rosillo MA, Salmerón Ruiz A, Medina Benitez A. Aportación del TC en la estadificación del carcinoma de colon. Seram [Internet]. 22 de noviembre de 2018 [citado 22 de julio de 2022]; Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/1724>.

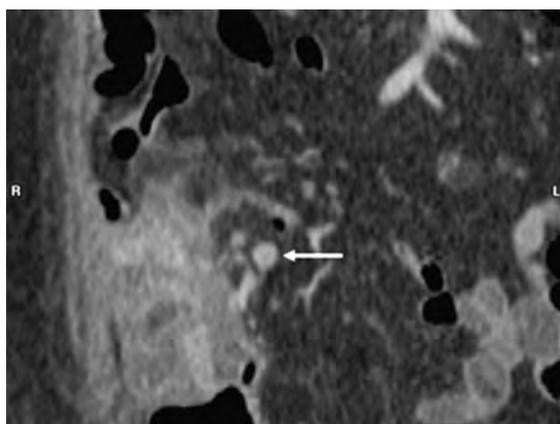


Figura 19: Ganglio linfático agrandado, con realce, de más de 1 cm de tamaño (flecha) confirmado como maligno en histología. Tomada de: Dighe S, Swift I, Brown G. CT staging of colon cancer. Clin Radiol. 2008;63(12):1372-9.

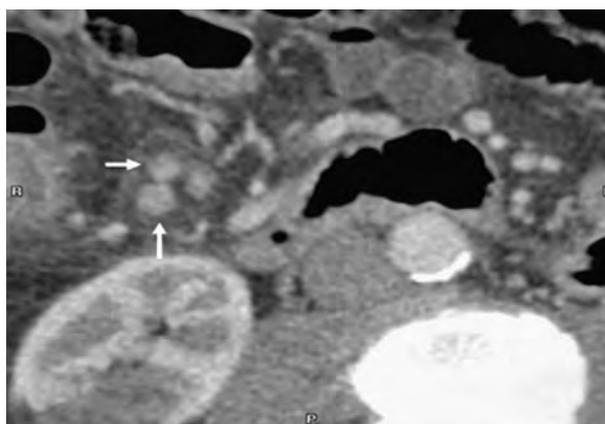


Figura 20: Grupo de ganglios linfáticos agrandados y con realce, que parecen malignos en la TC, pero que fueron reportados como ganglios inflamados benignos en histología. Tomada de: Dighe S, Swift I, Brown G. CT staging of colon cancer. Clin Radiol. 2008;63(12):1372-9.

Además de las limitaciones en la determinación de la profundidad de la invasión tumoral en la pared colónica (T), también presenta limitaciones en la valoración ganglionar, como la incapacidad para distinguir entre adenopatías metastásicas y reaccionales (N), dado que pequeños ganglios pueden albergar focos tumorales en su interior, y por el contrario, ganglios aumentados pueden que no. Las cifras de sensibilidad y específicas publicadas son muy variadas y oscilan entre un 66-83% y 35-81%, respectivamente. Los criterios más comúnmente usados para sospechar malignidad en los ganglios son: tamaño superior a 1 cm y morfología redondeada, grupo de 3 o más ganglios (figura 18), presencia de áreas de necrosis central, cualquier ganglio hipercaptante visto en la vecindad del tumor colónico a lo largo de los vasos en el mesenterio colónico, y un realce que supere los 100 UH (figura 19 y 20).⁶⁰

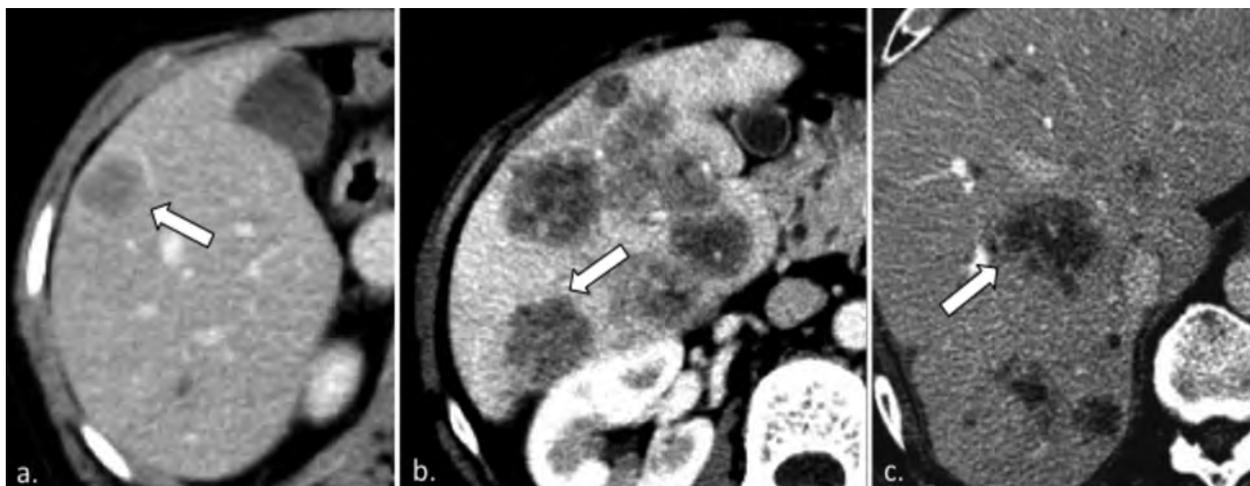


Figura 21: La interfase entre el parenquima sano y la metastasis puede ser liso (a), nodular (b), o infiltrativo (c). Tomada de: Camacho JL, Brugger FS, Montoya FA, Lemerrier P, Rodriguez TC, Ballester VC. Criterios de respuesta basados en la imagen de TC con contraste, para metastasis de carcinoma colorectal en quimioterapia con Bevacizumab. Poster SERAM 2014 / S-1102 [Internet]. Disponible en: <https://epos.myesr.org/poster/est/seram2014/S-1102>. DOI: <https://dx.doi.org/10.1594/seram2014/S-1102>

La enfermedad a distancia es la forma de debut en el 20-25% de los pacientes. La localización de la metástasis esta determinado por la localización del tumor primario y su drenaje linfovascular. Por eso, a diferencia de los tumores de recto medio e inferior que presentan mayor prevalencia de metástasis pulmonares por presentar drenaje a través de las venas hemorroidales en la vena cava inferior, los tumores localizados en todo el colon y el recto superior que tienen su drenaje por la vena porta determina la aparición de metástasis en el hígado.

En el cáncer de colon metastásico, el hígado es el órgano mayormente afectado. La TC presenta una precisión alta (95%) y una sensibilidad muy aceptable (85%). Se presentan como nódulos hipovasculares con realce en anillo en la fase arterial, lesiones focales hipodensas y heterogéneas en la fase portal, y algunas grandes con calcificaciones y/o áreas centrales de baja atenuación que representan posibles focos de necrosis y cambios quísticos (figura 21).⁶¹

Las limitaciones de la TC son cuando el tamaño de la metástasis es inferior a 1 cm. Esto dificulta considerablemente su evaluación mediante TC (la sensibilidad decae al 31-38%), así como la presencia de un hígado esteatósico, por lo que en estos casos seleccionados se puede optar por completar el estudio con una ecografía dirigida y/o RM. Con la ecografía se puede alcanzar una precisión comparable a la TC y su implementación en el contexto intraoperatorio mejora considerablemente la sensibilidad. La RM es una herramienta inestimable en la resolución de problemas para evaluar lesiones hepáticas.

Es importante recordar que la quimioterapia modifica el parénquima hepático tanto por modificaciones vasculares como por esteatosis hepática.

La TC tiene la mejor resolución que cualquier técnica de imagen conocida y es la primera opción para la detección de nódulos pulmonares, dado que es el segundo sitio de diseminación a distancia, con una frecuencia que va del 5 al 15%. La TC de tórax se recomienda en la estadificación inicial de todo cáncer de colon, ya que por más que no modifique considerablemente la estadificación TNM inicial, permite su comparación posterior. La forma de presentación es mediante nódulos pulmonares, linfangitis carcinomatosa o derrame pleural. Un inconveniente frecuente es la detección de nódulos pulmonares menores a 1 cm, difíciles de caracterizar por TC. Generalmente sí son indeterminadas por TC, menores a 5 mm y en número menor a 6, tienen alta probabilidad de ser benignas.

La carcinomatosis peritoneal se presenta como nódulos en epiplón o en el peritoneo, acompañados de ascitis. Casos más avanzados, generan extensas masas sólidas en el omento mayor, que se conocen como “omental cake”.

Las metástasis a cerebro y hueso son infrecuentes. Las metástasis óseas suelen ser líticas, pero a veces pueden ser líticas-escleróticas. Las metástasis cerebrales no tienen características propias, y suelen ser indistinguibles de las metástasis de otros sitios.

C.2. Resonancia Nuclear Magnética (RNM)

Es un estudio no invasivo, no ionizante, que permite obtener imágenes en el plano sagital, axial o coronal, y en el que las diferentes secuencias de pulso utilizadas (tiempos de relajación protónica específicos en los ejes longitudinal -T1- o transversal - T2 -) permiten definir una misma región anatómica potenciando una u otras características. Además se puede usar diferentes tipos de contrastes paramagnéticos, el más utilizado es el gadolinio, pero pueden utilizarse otros con captación celular específica a la región a estudiar, que mejoran aún mas la caracterización de las lesiones. La RNM de alta resolución espacial puede diferenciar cuando un CC presenta características de mal pronóstico como lo son la extensión extramural, la invasión venosa, la afectación de ganglios y la infiltración peritoneal. Se ha calculado una eficacia del 94% para predecir el estadio clínico.⁵⁵

La resonancia magnética del hígado con contraste puede identificar más lesiones hepáticas de las que visualiza la TC y es particularmente valiosa en pacientes con cambios hepáticos grasos de fondo (esteatosis).⁶³ Un metaanálisis concluyó que la resonancia magnética es el estudio de imagen de primera línea preferido para evaluar las metástasis hepáticas de CCR en pacientes que no se han sometido previamente a terapia neoadyuvante o adyuvante.⁶⁴ Sin embargo, los escáneres de TC de nueva generación y el uso de imágenes trifásicas durante la administración de contraste han mejorado la sensibilidad de la TC para la detección de metástasis hepáticas. En la práctica actual, la resonancia magnética del hígado generalmente está reservada para pacientes que tienen hallazgos sospechosos pero no definitivos en la tomografía computarizada, particularmente si se necesita una mejor definición de la carga de la enfermedad hepática para tomar decisiones sobre una posible resección hepática (figura 22).

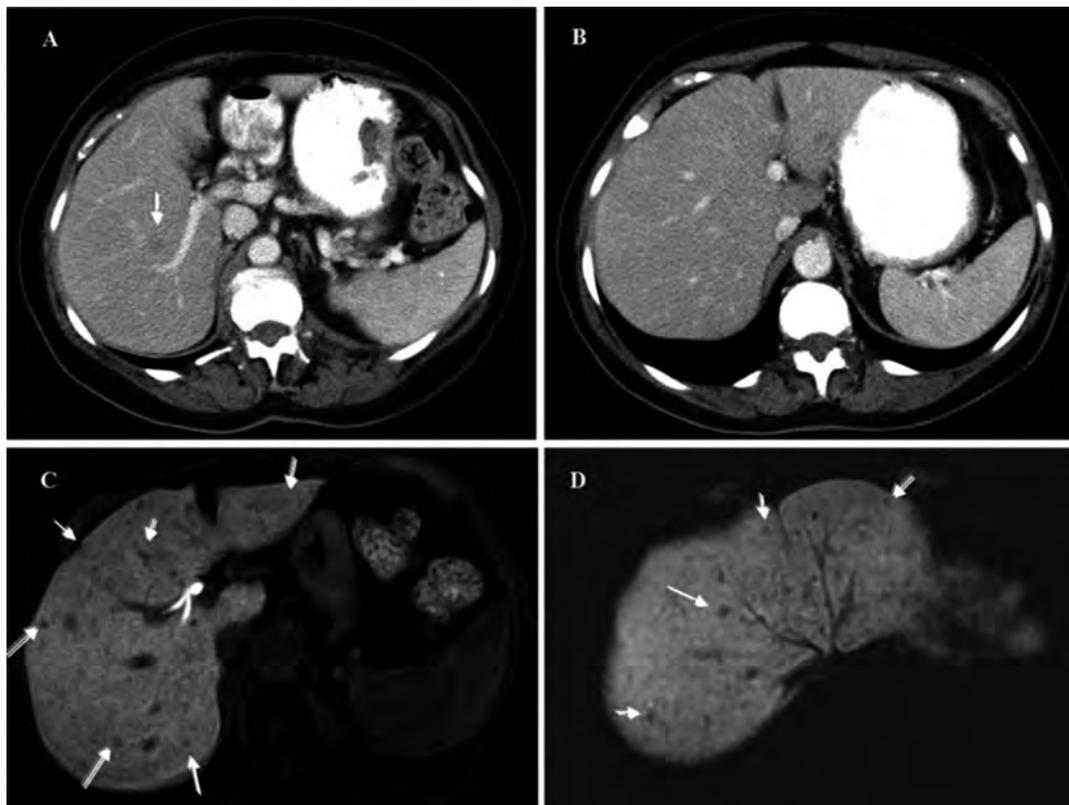


Figura 22: hombre de 44 años, cáncer de colon estadio III, resecao 1 año antes y tratado con quimioterapia. CT de seguimiento (A, B) mostró una reducción de la atenuación hepática en comparación con el bazo debido a esteatosis y una posible lesión en el lóbulo derecho (flecha). La resonancia magnética hepática se realizó con agentes de contraste hepatobiliar Eovist para evaluar la resección quirúrgica. Fase hepatobiliar retrasada diez minutos, las imágenes de RM de saturación de grasa ponderada por T1 (C, D) muestran una mejora del parénquima hepático y numerosas metástasis pequeñas y no potenciadas dispersas dentro del lóbulo derecho e izquierdo del hígado (flechas). Tomada de: Sahani DV, Bajwa MA, Andrabi Y, Bajpai S, Cusack JC. Current status of imaging and emerging techniques to evaluate liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg.* 2014;259(5):861-72.

La evaluación de las lesiones sólidas del hígado se realiza diferenciándolas según sus características en las diferentes secuencias y su comportamiento con el medio de contraste. La mayoría de las lesiones secundarias son hipertensas en T2, ya sea de forma homogénea o heterogénea, e hipointensa en T1, con bordes irregulares. Pueden mostrar halos periféricos hiperintensos secundario a edema o infiltración tumoral. Con el Gadolinio presentan un reforzamiento heterogéneo (realce perilesional fugaz durante la fase arterial, que desaparece en las fases tardías, siendo sustituido por uno hipointenso en el proceso descrito como “signo del lavado periférico”).⁶⁵

C.3. Tomografía Computarizada por Emisión de Positrones (PET-TC)

Los exámenes de diagnóstico por imagen convencionales, como la ecografía, la TC y la RNM han sido y son herramientas para el diagnóstico, la estadificación, la evaluación de la respuesta al tratamiento y el seguimiento de enfermedades oncológicas basados en cambios morfológicos. Por lo tanto cuando una enfermedad es inicial, y todavía no produjo ese cambio morfológico, puede no ser identificada con esos métodos de imágenes que se basan en cambios morfológicos. Por otra parte, cuando existen modificaciones como consecuencia de tratamientos (radioterapia, cirugía, quimioembolización, etc), resulta difícil establecer si hay tejido oncológico en actividad y descartar actividad en masas residuales. El PET utiliza trazadores unidos a átomos radioactivos emisores de positrones para detectar procesos bioquímicos y celulares, en forma no invasiva.

La FDG o 18-fluorodesoxiglucosa es el trazador más comúnmente utilizado en oncología. Es una molécula análoga a la glucosa que si bien puede ser captada por aquellos tejidos que incorporan la glucosa fisiológicamente, la sobreexpresión de los receptores, Glut 1 y 3 y la falta de metabolización de la misma en las células neoplásicas, hacen de este trazador una herramienta valiosa en la práctica oncológica. El PET scan detecta la distribución de FDG, la expresa visualmente, confeccionando un mapa metabólico (figura 23).

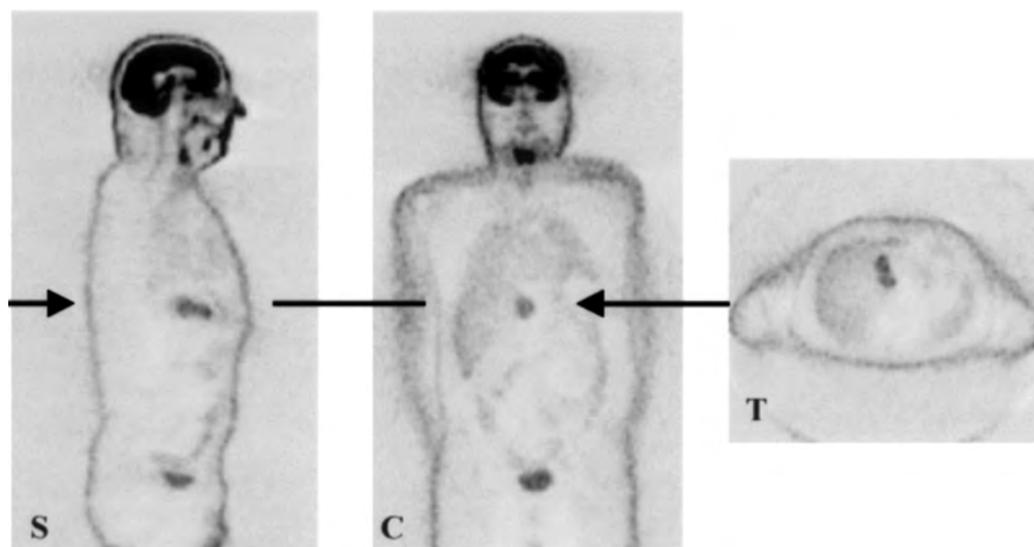


Figura 23: Cortes sagitales (S), coronales (C) y transversales (T) de todo el cuerpo (FDG-PET) centradas en una metástasis hepática encontrada en un paciente con niveles crecientes de CEA sin anomalías de TC. Las lesiones se localizaron en el margen de resección de una hepatectomía parcial realizada previamente. Tomada de: Flamen P, Hoekstra OS, Homans F, Van Cutsem E, Maes A, Stroobants S, et al. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). Eur J Cancer. 2001;37(7):862-9.

La FDG no es un trazador específico, además puede ser captado por células que intervienen en procesos inflamatorios constituyendo, en esta instancia una limitación diagnóstica.

La confección del mapa metabólico se enriqueció con la integración de la TC, aumentando la eficacia diagnóstica y creándose así un mapa metabólico con información anatómica. Puede obtenerse mediante adquisiciones de ambos métodos en equipos separados o bien en equipos integrados PET-TC, también llamados híbridos (figura 24).

La mayoría de los tipos histológicos de CCR presentan gran avidéz por la FDG, con excepción del adenocarcinoma mucinoso que presenta menor afinidad.

El PET-TC no parecen añadir información significativa a las tomografías computarizadas para la estadificación preoperatoria de rutina de CCR.⁶⁶ Pero sí tiene indicación en la localización de los sitios de recurrencia de la enfermedad

(figura 25) en pacientes que tienen un aumento del nivel sérico de CEA y una evaluación de imágenes convencionales no diagnósticas después del tratamiento primario. En este entorno, el escaneo de PET puede localizar potencialmente la enfermedad oculta, permitiendo la selección de pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento personalizado.⁶⁷

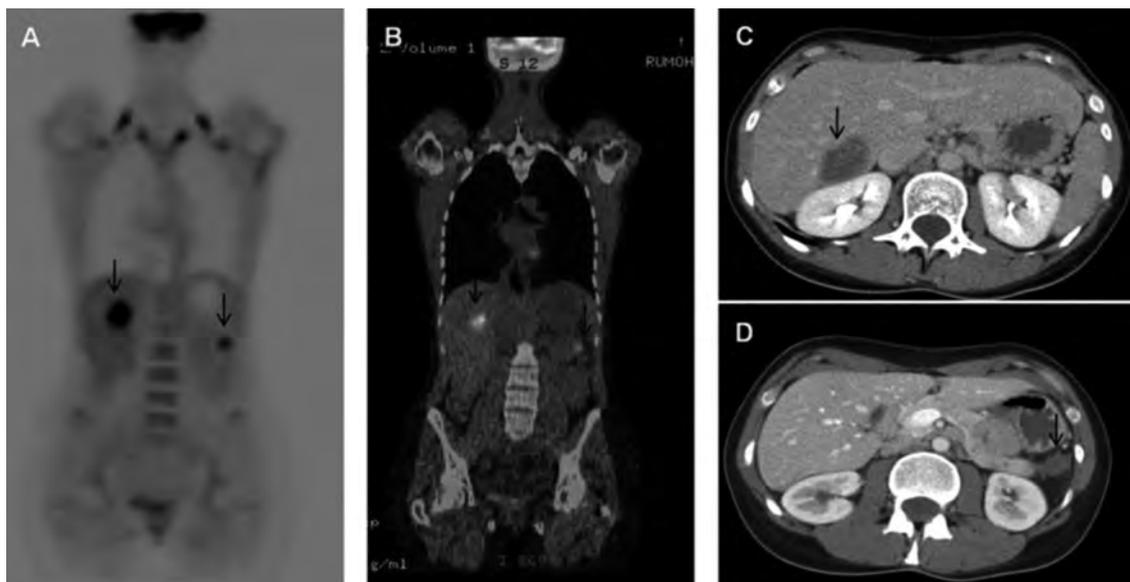


Figura 24: PET-TC mujer de 49 años. A: Imágenes coronales de FDG-PET. B: PET-TC fusionadas de cuerpo entero que muestran una intensa absorción de FDG en el hígado y otra adyacente a la cola de páncreas (flechas). C: Imagen axial que muestra el depósito metastásico en el lóbulo derecho del hígado (flecha). D: Otro depósito metastásico peritoneal extrahepático discreto, evidente en el lado izquierdo de la parte superior del abdomen en A y B (flecha) que en la imagen D se encuentra adyacente a la cola del páncreas (flecha). FDG indica 18-Fluoro-desoxiglucosa.

Tomada de: Sahani DV, Bajwa MA, Andrabi Y, Bajpai S, Cusack JC. Current status of imaging and emerging techniques to evaluate liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg.* 2014;259(5):861-72.

La sensibilidad para la detección de metastasis en los ganglios linfáticos loco-regionales es baja, son identificables sólo cuando éstos son mayores a 7 mm. La limitación del tamaño y la posibilidad de que ganglios inflamatorios concentren FDG, disminuyen la especificidad en el diagnóstico de adenopatías.

El PET-TC tiene alta sensibilidad y especificidad para visualizar enfermedad secundaria colónica, como los ganglios linfáticos periportales, ganglios linfáticos para-aórticos y en la carcinomatosis peritoneal. Implantes peritoneales mayores a 7 mm son fácilmente diagnosticables.

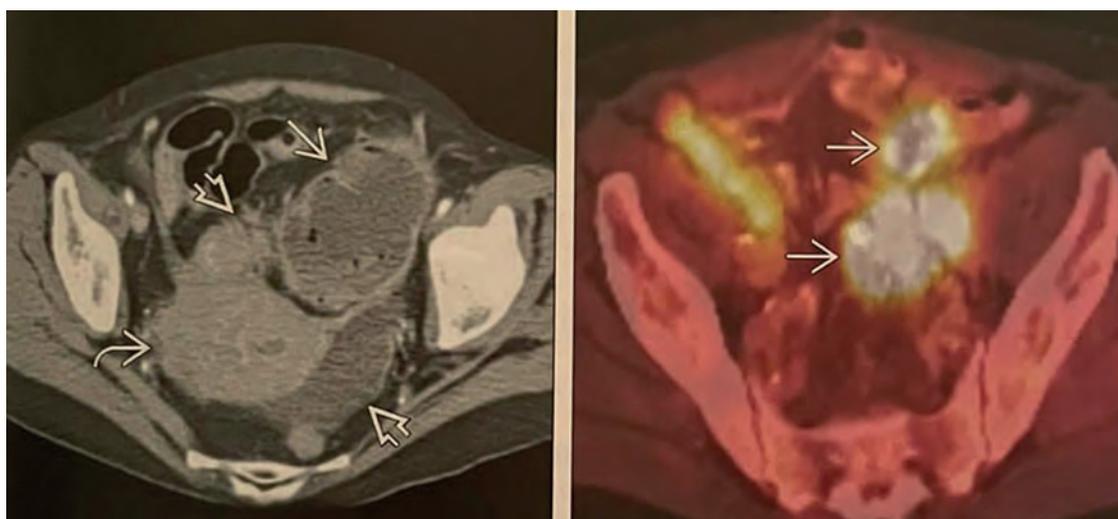


Figura 25: Izquierda: Imagen axial donde se aprecia dilatación del colon con gas y líquido. Hay una gran masa en el sigmoides y produce obstrucción del colon. También hay ascitis e infiltración de los planos grasos. Derecha: imagen axial de PET-TC de un CCR recurrente con obstrucción ureteral izquierda en la que se ven grandes masas que captan intensamente la FDG, las cuales envuelven y obstruyen el ureter izquierdo. Tomada de: Federle MP, Jeffrey RB, Woodward PJ, et al. *Carcinoma de colon. En: Diagnostico por Imagen: Abdomen. 2a ed. Madrid: Marbán; 2009. p. 66-9.*

El 95% de las metástasis colónicas ocurren en el hígado. Por lo tanto, otra de las indicaciones del PET-TC es la evaluación de pacientes que se cree que son candidatos presentes o futuros para la resección de metástasis hepáticas aisladas de CCR. El uso rutinario de PET antes del intento de resección reduce el número de laparotomías no terapéuticas, pero el impacto en los resultados a largo plazo aún es incierto. En un ensayo aleatorizado, la evaluación preoperatoria de rutina de las metástasis hepáticas de CCR potencialmente resecables con PET-TC dio lugar a un cambio en el manejo quirúrgico en el 8 % de los pacientes, pero no hubo ningún efecto en las tasas de recurrencia o la supervivencia a largo plazo.⁶⁸

Un punto importante es que la quimioterapia reciente puede alterar la sensibilidad de la PET para la detección de metástasis hepáticas colorrectales, un efecto relacionado con la disminución de la actividad metabólica celular del tumor. Sin embargo, en general, el beneficio de un PET-TC es detectar metástasis extrahepáticas en pacientes considerados candidatos a la resección hepática, y en esta situación, es apropiado obtener un PET-TC antes del inicio de la quimioterapia.

Las metástasis pulmonares también son visualizadas con alta sensibilidad y especificidad por PET-TC, aunque lesiones milimétricas visibles por TC no siempre pueden ser evaluadas metabólicamente dado el límite de resolución, establecido en 7 mm aproximadamente.

La enfermedad secundaria cerebral deben ser estudiadas preferiblemente por RM o TC con contraste.

C.4 Marcadores tumorales

Se ha asociado una variedad de marcadores tumorales con el cáncer de colon, especialmente el antígeno carcinoembriionario (CEA) y el antígeno carbohidratado 19-9 (CA 19-9). Los niveles séricos de CEA y CA 19-9 deben obtenerse antes de la operación en pacientes con cáncer de colon, particularmente como ayuda para el seguimiento posterior al tratamiento. Los niveles elevados de CEA y CA 19-9 preoperatorios que no se normalizan después de la resección quirúrgica pueden implicar la presencia de una enfermedad persistente y la necesidad de una evaluación adicional. Estos marcadores tumorales no deben usarse como prueba de detección para el cáncer de colon debido a la baja sensibilidad y especificidad de la enfermedad en etapa temprana .

D) EXÁMENES DE VALORACIÓN GENERAL

Los exámenes de laboratorio que se deben solicitar previo a una cirugía por cáncer de colon son los mismos que se solicitarían para cualquier acto anestésico-quirúrgico, y dependen de la edad y las comorbilidades que presente el paciente.

Aunque el CCR a menudo se asocia con la anemia por deficiencia de hierro, su ausencia no excluye de forma fiable la enfermedad. Las diferentes rutinas de laboratorio que se solicitan en la etapa preparatoria no juegan ningún papel en el diagnóstico del CCR, incluidas las pruebas de función hepática, que carecen de sensibilidad para la detección de metástasis hepáticas.

BIBLIOGRAFIA

1. Islami F, Ward EM, Sung H, Cronin KA, Tangka FK, Sherman R et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Part 1: National Cancer Statistics. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(12):1648-69.
2. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, Rappaport ES, Helbert B, Riggs M. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *South Med J.* 1991;84(5):575-8.
3. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer.* 2016;15:67.
4. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:250-81.
5. Aghazarian M, Aleman A, Baubet C, Delgado L, Fenocchi E, Garau M et al. Guía de práctica clínica de tamizaje del cáncer colo-rectal. 2018. MSP. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/Guia para el tamizaje del cáncer colo-rectal.pdf>
6. Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, et al. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *Am J Gastroenterol.* 2021;116:458.
7. US Preventive Services Task Force, Davidson KW, Barry MJ, et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2021;325:1965.

8. Calva M, Acevedo MT. Revisión y actualización general en cáncer colorrectal. *Anales de Radiología México*. 2009;8(1):99-115.
9. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, et al. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;1:CD001216
10. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, et al. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemocult): an update. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(6):1541-9.
11. Eddy DM. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 1990;113(5):373-84.
12. Allison JE, Feldman R, Tekawa IS. Hemoccult screening in detecting colorectal neoplasm: sensitivity, specificity, and predictive value. Long-term follow-up in a large group practice setting. *Ann Intern Med*. 1990;112(5):328-33.
13. Lindholm E, Brevinge H, Haglind E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br J Surg*. 2008;95(8):1029-36.
14. Hardcastle JD, Thomas WM, Chamberlain J, et al. Randomised, controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. Results for first 107,349 subjects. *Lancet*. 1989;1(8648):1160-4.
15. Kronborg O, Fenger C, Søndergaard O, et al. Initial mass screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. A prospective randomized study at Funen in Denmark. *Scand J Gastroenterol*. 1987;22(6):677-86.
16. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, et al. Repeated screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. A prospective randomized study at Funen, Denmark. *Scand J Gastroenterol*. 1989;24(5):599-606.
17. Mandel JS, Church TR, Ederer F, et al. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(5):434-7.
18. Lang CA, Ransohoff DF. Fecal occult blood screening for colorectal cancer. Is mortality reduced by chance selection for screening colonoscopy? *JAMA*. 1994;271(13):1011-3.
19. Ederer F, Church TR, Mandel JS. Fecal occult blood screening in the Minnesota study: role of chance detection of lesions. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(19):1423-8.
20. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(12):1106-14.
21. Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1603-7.
22. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet*. 1996;348(9040):1472-7.
23. Robinson MH, Hardcastle JD, Moss SM, et al. The risks of screening: data from the Nottingham randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Gut*. 1999;45(4):588-92.
24. Scholefield JH, Moss S, Sufi F, et al. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. *Gut*. 2002;50(6):840-4.
25. Scholefield JH, Moss SM, Mangham CM, et al. Nottingham trial of faecal occult blood testing for colorectal cancer: a 20-year follow-up. *Gut*. 2012;61(7):1036-40.
26. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet*. 1996;348(9040):1467-71.
27. Jørgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut*. 2002;50(1):29-32.
28. Kronborg O, Jørgensen OD, Fenger C, et al. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39(9):846-51.
29. Grazzini G, Visioli CB, Zorzi M, et al. Immunochemical faecal occult blood test: number of samples and positivity cutoff. What is the best strategy for colorectal cancer screening? *Br J Cancer*. 2009;100(2):259-65.
30. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, et al. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;315(23):2576-94.
31. Imperiale TF, Gruber RN, Stump TE, et al. Performance Characteristics of Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer and Advanced Adenomatous Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2019;170(5):319-29.
32. Zorzi M, Hassan C, Capodaglio G, et al. Divergent Long-Term Detection Rates of Proximal and Distal Advanced Neoplasia in Fecal Immunochemical Test Screening Programs: A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2018;169(9):602-9.
33. Jensen CD, Corley DA, Quinn VP, et al. Fecal Immunochemical Test Program Performance Over 4 Rounds of Annual Screening: A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2016;164(7):456-63.
34. Brenner H, Tao S, Haug U. Low-dose aspirin use and performance of immunochemical fecal occult blood tests. *JAMA*. 2010;304(22):2513-20.
35. Lieberman DA, Weiss DG, Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med*. 2001;345(8):555-60.
36. Kato J, Morikawa T, Kuriyama M, et al. Combination of sigmoidoscopy and a fecal immunochemical test to detect proximal colon neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(12):1341-6.
37. Mulder SA, Kranse R, Damhuis RA, et al. Prevalence and prognosis of synchronous colorectal cancer: a Dutch population-based study. *Cancer Epidemiol*. 2011;35:442-7.
38. Winawer SJ, Zauber AG, HoMN et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The national polyp study workgroup. *N Engl J Med*. 1993;329:1977-81.
39. Sugai BM, Da Silveira Rohr MR. Preparo de Cólon. En: Averbach M, et al, editores. *Tratado ilustrado de Endoscopia Digestiva*. 1ra ed. Rio de Janeiro: Thieme REvinter Publicações; 2018.

40. Sakai Y. Technique of colonoscopy. In: Sivak Jr MV. Gastroenterología endoscopia, 2nd ed. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Company. 1999. Chap.81.
41. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, et al. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2533-41.
42. Brenner H, Altenhofen L, Kretschmann J, et al. Trends in Adenoma Detection Rates During the First 10 Years of the German Screening Colonoscopy Program. *Gastroenterology.* 2015;149(2):356-66.
43. Edwin JL, Audrey H, Calderwood M, Gheorghe D, Oren KF, Brian CJ. The Boston Bowel Preparation Scale: A valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(3):620-5.
44. Rex DK. Colonoscopic withdrawal technique is associated with adenoma miss rates. *Gastrointest Endosc.* 2000;51:33-6
45. Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse RV, et al. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA.* 2008;299(9):1027-35.
46. Liu W, Wu Y, Yuan X, Zhang J, Zhou Y, Zhang W et al. Artificial intelligence-based assessments of colonoscopic withdrawal technique: a new method for measuring and enhancing the quality of fold examination. *Endoscopy.* 2022;54(10):972-9.
47. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med.* 2014;370(14):1298-306.
48. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med.* 2013;369(12):1095-105.
49. Bisschops R, East JE, Hassan C, Hazewinkel Y, Kamiński MF, Neumann H. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2019. *Endoscopy* 2019; 51:1155-79.
50. Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, Hieken JP, Dachman A, Kuo MD, et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med.* 2008;359(12):1207-17.
51. Zalis ME, Blake MA, Cai W, Hahn PF, Halpern EF, Kazam IG, et al. Diagnostic accuracy of laxative-free computed tomographic colonography for detection of adenomatous polyps in asymptomatic adults: a prospective evaluation. *Ann Intern Med.* 2012;156(10):692-702.
52. Iannaccone R, Laghi A, Catalano C, Mangiapane F, Lamazza A, Schillaci A, et al. Computed tomographic colonography without cathartic preparation for the detection of colorectal polyps. *Gastroenterology.* 2004;127(5):1300-11.
53. Edwards JT, Wood CJ, Mendelson RM and Forbes GM. Extracolonic findings at virtual colonoscopy: implications for screening programs. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(10):3009-12.
54. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med.* 2014;370(14):1287-97.
55. Gupta S, Halm EA, Rockey DC, Hammons M, Koch M, Carter E, et al. Comparative effectiveness of fecal immunochemical test outreach, colonoscopy outreach, and usual care for boosting colorectal cancer screening among the underserved: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2013;173(18):1725-32.
56. Wald C, Schieren CD, Tran TM, Erbay N. An Update on Imaging of Colorectal Cancer. *Surg Clin North Am.* 2006;86:819-47.
57. Thoeni RF, Rogalla P. CT for the evaluation of carcinomas in the colon and rectum. *Semin Ultrasound CT MR.* 1995;16(2):112-26.
58. Dighe S, Swift I, Brown G. CT staging of colon cancer. *Clin Radiol.* 2008;63(12):1372-9.
59. Federle MP, Jeffrey RB, Woodward PJ. Carcinoma de colon. En: *Diagnostico por Imagen: Abdomen.* 2a ed. Madrid: Marbán; 2009. p. 66-9.
60. Gómez Huertas M, Pérez Rosillo MA, Salmerón Ruiz A, Medina Benitez A. Aportación del TC en la estadificación del carcinoma de colon. *Seram [Internet].* 22 de noviembre de 2018 [citado 22 de julio de 2022]; Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/1724>
61. Camacho JL, Brugger FS, Montoya FA, Lemercier P, Rodriguez TC, Ballester VC. Criterios de respuesta basados en la imagen de TC con contraste, para metástasis de carcinoma colorectal en quimioterapia con Bevacizumab. Poster SERAM 2014 / S-1102 [Internet]. Disponible en: <https://epos.myesr.org/poster/esr/seram2014/S-1102>. DOI: <https://dx.doi.org/10.1594/seram2014/S-1102>
62. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls (Access ed on May 18, 2022).
63. Sahani DV, Bajwa MA, Andrabi Y, Bajpai S, Cusack JC. Current status of imaging and emerging techniques to evaluate liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg.* 2014;259(5):861-72.
64. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology.* 2010;257(3):674-84.
65. Gollub MJ, Schwart LH, Akhurst T. Update on colorectal cancer imaging. *Radiol Clin North Am.* 2007;45(1):85-118.
66. Furukawa H, Ikuma H, Seki A, Yokoe K, Yuen S, Aramaic T, et al. Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Gut.* 2006;55(7):1007-11.
67. Flamen P, Hoekstra OS, Homans F, Van Cutsem E, Maes A, Stroobants S, et al. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). *Eur J Cancer.* 2001;37(7):862-9.
68. Serrano PE, Gu CS, Moulton CA, Husien M, Jalink D, Martel G, et al. Effect of PET-CT on disease recurrence and management in patients with potentially resectable colorectal cancer liver metastases. Long-term results of a randomized controlled trial. *J Surg Oncol.* 2020;121(6):1001-6.
69. Vukobrat-Bijedic Z, Husic-Selimovic A, Sofic A, Bijedic N, Bjelogrljic I, Gogov B, et al. Cancer Antigens (CEA and CA 19-9) as Markers of Advanced Stage of Colorectal Carcinoma. *Med Arch.* 2013;67(6):397-401.

ESTADIFICACIÓN EN CANCER DE COLON

Dr. Santiago Bonilla Etulain

La estadificación de un cáncer proporciona un marco para describir el alcance de la enfermedad. El objetivo es poder tener un lenguaje común, simple y reproducible para comparar resultados (aunque no existe un sistema con una fiabilidad del 100%), poder planificar un tratamiento, establecer el pronóstico y evaluar los resultados del tratamiento.

Los cánceres de colon pueden propagarse por diseminación linfática y hematógena, así como por propagación contigua y transperitoneal. Los sitios metastásicos más comunes son los ganglios linfáticos regionales, el hígado y los pulmones. Debido a que el drenaje venoso del tracto intestinal se realiza a través del sistema portal, el primer sitio de diseminación hematógena suele ser el hígado, seguido de los pulmones, los huesos y muchos otros sitios, incluido (rara vez) el cerebro.

En 1932 el Dr. Cuthbert E. Dukes, patólogo inglés, describió el sistema de clasificación para la estadificación del carcinoma rectal. Esta clasificación se divide en: etapa A (limitado a la pared del recto), etapa B (extensión extrarectal sin ganglios linfáticos regionales), etapa C (metástasis en los ganglios linfáticos regionales (figura 1).¹ Aunque Dukes nunca describió formalmente una etapa D, describió una cuarta fase que incluyó propagación de la enfermedad a los órganos distantes. En el artículo original de Dukes, no incluyó a los carcinomas de colon, pero luego afirmó que todos los carcinomas gastrointestinales podrían ser estadificados de esta manera.²

El sistema de estadificación Tumor, Nódulos y Metástasis (TNM) del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC)/Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC) es el sistema de estadificación preferido y más utilizado para el cáncer colorrectal (CCR).³ La clasificación de Dukes, incluida la modificación Astler-Coller, ya no se utiliza.

La etapa de un cáncer de colon tiene tres componentes, tumor primario (T), invasión de los ganglios linfáticos regionales (N), y las metástasis a distancia (M), que se combinan para formar estadios del I al IV. Los estadios permiten la estratificación del pronóstico, lo que es útil para la selección del tratamiento. Las categorías T, N y M para el cáncer de colon se asignan en función de si hay signos de propagación del cáncer en el examen físico o en las pruebas de imagen radiográfica, de los hallazgos de la resección quirúrgica y el examen histológico de los tejidos resecados.

Como en todas las clasificaciones de estadificación de TNM, los hallazgos radiográficos, endoscópicos (incluyendo biopsia) e intraoperatorios se utilizan para asignar una etapa clínica (cT, cN, cM), mientras que la evaluación de la etapa patológica (pT, pN, pM) requiere un examen patológico o histopatológico general.

Si las metástasis a distancia se confirman mediante una evaluación patológica, la asignación de pM1 es apropiada. De lo contrario, no se asigna ninguna categoría pM. La designación pM0 no existe, ya que denotaría la confirmación patológica de la ausencia de metástasis a distancia en cualquier parte del cuerpo (una determinación posible solo en la autopsia). La revisión más reciente (octava edición, 2017) de la clasificación de estadificación de TNM se describe en la siguiente tabla (tabla 1).⁴

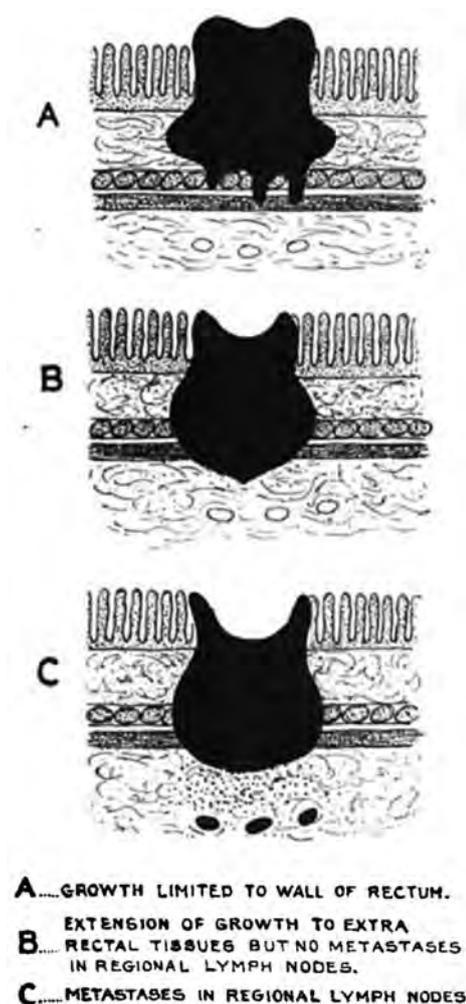


Figura 1: Clasificación de Dukes.

Tomada de: Dukes CE. The classification of cancer of rectum. J Pathol Bacteriol 1932;35(3):323-32.

TABLA 1 TNM classification and AJCC 8th edition Staging of Colon Cancer			
T Category	Definition of primary tumor (T) T Criteria		
TX	Primary tumor cannot be assessed		
T0	No evidence of primary tumor		
Tis	Carcinoma in situ, intramucosal adenocarcinoma (involvement of lamina propria, no extension through the muscularis mucosae)		
T1	Tumor invades submucosa		
T2	Tumor invades muscularis propria		
T3	Tumor invades through the muscularis propria into the pericolonic tissue		
T4a	Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum (serosa)		
T4b	Tumor invades and/or is adherent to other organs or structures		
Regional lymph node staging (N)			
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	1 to 3 regional lymph nodes are positive (tumor in lymph nodes measuring ≥ 0.2 mm), or any number of tumor deposits are present and all identifiable lymph nodes are negative		
N1a	1 regional lymph node is positive		
N1b	2-3 regional lymph nodes are positive		
N1c	No regional lymph nodes are positive, but there are tumor deposits in subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolic or perirectal tissues without regional nodal metastases		
N2a	4 or more regional lymph nodes are positive		
N2b	7 or more regional lymph nodes are positive		
Distant metastasis staging (M)			
M0	No distant metastasis		
M1a	Metastasis confined to 1 organ or site is identified without peritoneal metastasis		
M1b	Metastasis confined to 2 or more organs or sites is identified without peritoneal metastasis		
M1c	Metastasis to the peritoneal surface is identified alone or with other site or organ metastases		
Stage	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	1-2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1-N1c	M0
IIIB	T1	N2a	M0
	T3-T4a	N1-N1c	M0
IIIC	T2-T3	N2a	M0
	T1-2	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
IVA	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVB	Any T	Any N	M1a
IVC	Any T	Any N	M1b
	Any T	Any N	M1c

AJCC = American Joint Committee on Cancer.

Tabla 1: Clasificación TNM. Tomada de: Vogel JD, Eskicioglu C, Weiser MR, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Colon Cancer. Dis Colon Rectum. 2017;60(10):999-1017.

MODIFICACIONES DE LA ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN TNM

En comparación con la versión anterior de 2010, se ha introducido la etapa M1c para reflejar la carcinomatosis peritoneal como un factor pronóstico pobre, y las micrometástasis nodales (aglomerados de tumores >0,2 mm de diámetro) que ahora se califican como positivas dado los resultados de un metaanálisis que demuestra un mal pronóstico en estos pacientes (figura 3).⁵ En este metaanálisis publicado por el Dr. Buskens de los Países Bajos, demostró un aumento de la recurrencia de la enfermedad de forma estadísticamente significativa en los pacientes con CCR en estadio I/II, en presencia de micrometástasis en comparación con las células tumorales ocultas ausentes, y esa diferencia fue aún fue más pronunciada si se valoraba sólo los pacientes con cáncer de colon.

Summary of Changes

Change	Details of Change	Level of Evidence
Definition of Distant Metastasis (M)	Introduced M1c, which details peritoneal carcinomatosis as a poor prognostic factor	I
Definition of Regional Lymph Node (N)	Clarified the definition of tumor deposits	II
Additional Factors Recommended for Clinical Care	Lymphovascular invasion: reintroduced the L and V elements to better identify lymphatic and vessel invasion	I
Additional Factors Recommended for Clinical Care	Microsatellite instability (MSI): clarified the importance of MSI as a prognostic and predictive factor	I
Additional Factors Recommended for Clinical Care	Identified KRAS, NRAS, and BRAF mutations as critical prognostic factors that are also predictive	I and II

Figura 3: Resumen de los cambios. Tomada de: Jessup JM, Goldberg RM, Asare EA, Benson AB, Brierley JD, Chang GJ, et al. Colon and Rectum. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC. Chicago; 2017. p.251-74.

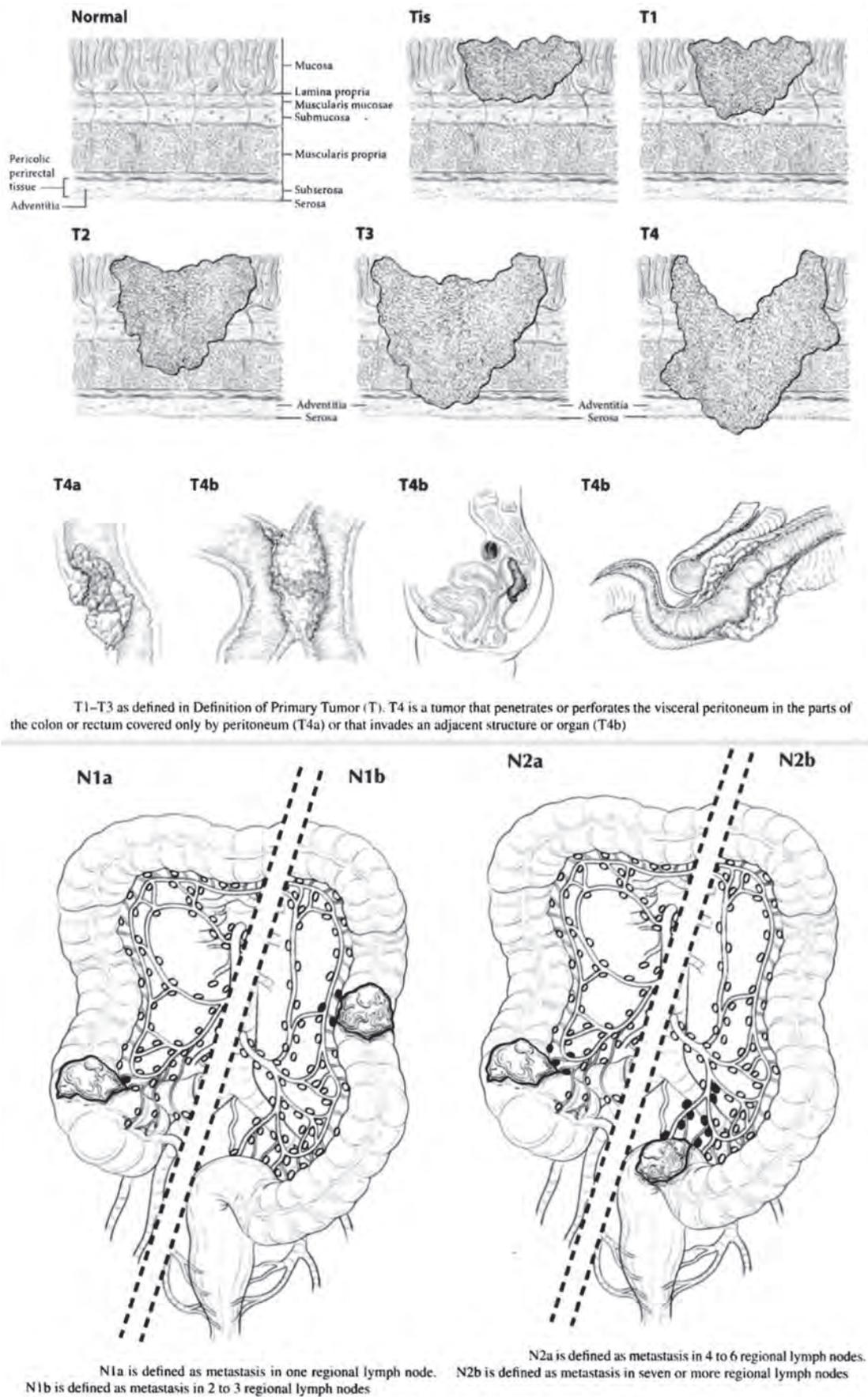


Figura 2: Clasificación TNM (T y N). Tomada de: Jessup JM, Goldberg RM, Asare EA, Benson AB, Brierley JD, Chang GJ, et al. Colon and Rectum. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC. Chicago; 2017. p.251-74.

Esta versión también reconoce los siguientes factores, que son importantes a tener en cuenta al tomar decisiones sobre el tratamiento, dado su impacto pronóstico y predictivo, pero aún no están incorporados a los criterios formales:

- CEA preoperatorio.
- Invasión linfovascular y perineural.
- Inestabilidad microsátelite, que refleja la deficiencia de enzimas de reparación de desajustes (o de mal apareamiento del ADN) y es tanto un factor pronóstico como predictivo de la falta de respuesta a la terapia con fluoropirimidina.
- Estado de mutación de KRAS, NRAS y BRAF, porque las mutaciones en estos genes están asociadas con la resistencia del tratamiento a los agentes dirigidos al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Tradicionalmente, el término "carcinoma in situ" se refiere a las células epiteliales citológicamente malignas que no penetran en la membrana basal ni invaden el estroma subyacente (lámina propia). Sin embargo, en la estadificación del CCR, la categoría pTis incluye la invasión estromal de células malignas a través de la lámina propia, pero no a través de la muscular de la mucosa. Esto es exclusivo del intestino grueso y está justificado porque la mucosa colorrectal, a diferencia de la mucosa en otras partes del tracto gastrointestinal (GI) y en otros órganos, carece de linfáticos en la lámina propia (figura 4). Como resultado, los tumores que invaden hasta la muscular de la mucosa carecen de acceso a la vascularización linfática regional y no pueden generar metástasis a través de esta ruta. Se ha recomendado que los términos "carcinoma intraepitelial" (sin invasión estromal) y "carcinoma intramucoso" (con invasión estromal de la mucosa) se utilicen para diferenciar las dos lesiones incluidas en la categoría pTis,⁷ pero esta distinción no se ha hecho ni en las clasificaciones TNM del 2010 ni en las más recientes de 2017.

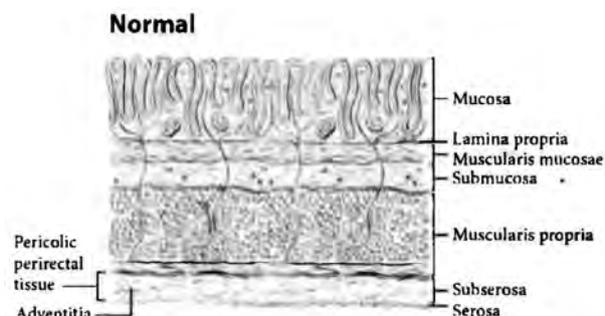


Figura 4: Capas de la pared del colon. Tomada de: Jessup JM, Goldberg RM, Asare EA, et al. Colon and Rectum. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.251.

DETERMINANTES PRONÓSTICOS

El estudio anatomopatológico de la pieza de resección se realiza luego de la resección del cáncer de colon, lo que brinda la clasificación en etapa patológica TNM de dicho cáncer. Éste es el indicador pronóstico más importante. Otros determinantes pronósticos importantes para el CC son la presencia de depósitos tumorales, la invasión linfovascular y perineural, el grado histológico de diferenciación, el CEA preoperatorio, la inestabilidad de los microsátelites (MSI) y la mutación RAS y BRAF, entre otros.

Depósitos tumorales

Un depósito tumoral es un pequeño nódulo de cáncer en la grasa pericólica/perirrectal o en el mesenterio adyacente (mesocolon o mesorecto) dentro del área de drenaje linfático del tumor primario, sin poder identificar tejido ganglionar ni estructura vascular. Si los depósitos tumorales están presentes en ausencia de cualquier ganglio regional involucrado por el carcinoma, entonces la clasificación ganglionar es N1c, independientemente de la categoría T, y los depósitos tumorales deben estar registrados en el formulario de estadificación. La evidencia indica que los depósitos tumorales son equivalentes a los ganglios positivos como factor pronóstico negativo y que la terapia adyuvante está justificada en pacientes cuyo grupo de etapa sería I o II. Presenta un nivel de evidencia I.

Extensión local del tumor

La invasión local de la enfermedad (es decir, la profundidad de la penetración del tumor) influye de forma independiente en la supervivencia.⁸ Sin embargo, la evaluación y la presentación de informes de las características que determinan la categoría T son variables, en particular la presencia o ausencia de compromiso seroso.

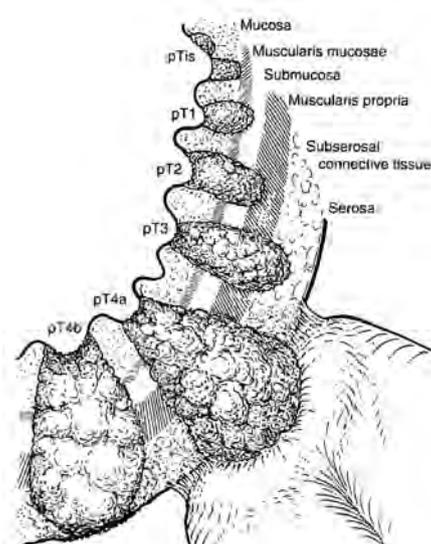


Figura 5: Representación de las subdivisiones de la categoría pT. Tomada de: Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. Cancer. 2000;88(7):1739-57.

Existe una confusión significativa en cuanto a la definición de "invasión" serosa. La determinación histológica de la penetración serosa es difícil, y la interpretación conservadora puede llevar a la subestadificación de la enfermedad. Como ejemplo, el examen citológico de un raspado de la serosa a nivel donde está el tumor primario revela células malignas en hasta el 26 % de las muestras definidas histológicamente como pT3.^{9,10} Sin embargo, cuando hay incertidumbre sobre el mayor grado de extensión del tumor, la asignación del menor valor se justifica por las reglas generales de la estadificación de AJCC. El Manual de Estadificación del Cáncer de AJCC sugiere la sección de múltiples niveles y/o la presentación de bloques adicionales de tejido para evaluar la afectación serosa por extensión directa del tumor o a través de la inflamación, cualquiera de los cuales se clasifica como T4a (figura 5).⁶ La importancia pronóstica del tumor que se acerca (<1 mm) a la superficie serosa pero no penetra en la serosa no está clara, pero se ha sugerido que presagia un mayor riesgo de recaída peritoneal.¹¹ Para los sectores del colon y el recto que no están peritonizados (por ejemplo, sectores posteriores del colon ascendente y descendente, porción inferior del recto), la categoría T4a no es aplicable.

Datos más nuevos sugieren que el tamaño del tumor puede ser un factor pronóstico adverso para el colon, pero no para el cáncer de recto. El tamaño general >4,5 cm fue un predictor independiente de un mal resultado, pero el punto de corte óptimo para el tamaño indicador de un pronóstico adverso varió con la ubicación anatómica en el colon, disminuyendo de derecha a izquierda.¹²

Tumor residual

El tumor residual después de la cirugía es un factor pronóstico adverso.¹³ La integridad de la resección depende en gran medida del estado del margen de resección circunferencial. Los códigos de enfermedad residual en el sistema de estadificación TNM (R0, R1 y R2) se definen de la siguiente manera:¹⁴ R0 - Indica una resección tumoral completa con todos los márgenes no involucrados histológicamente. R1 - Resección tumoral incompleta con compromiso de margen de resección quirúrgica microscópico. R2 - Resección incompleta del tumor con tejido residual macroscópico que no fue resecado (tumor primario, adenopatías regionales o participación en el margen macroscópico)

Prognostic impact of the number of positive nodes, total number of nodes examined, and depth of the primary tumor for patients in a population-based cohort of 144,744 patients with colon cancer

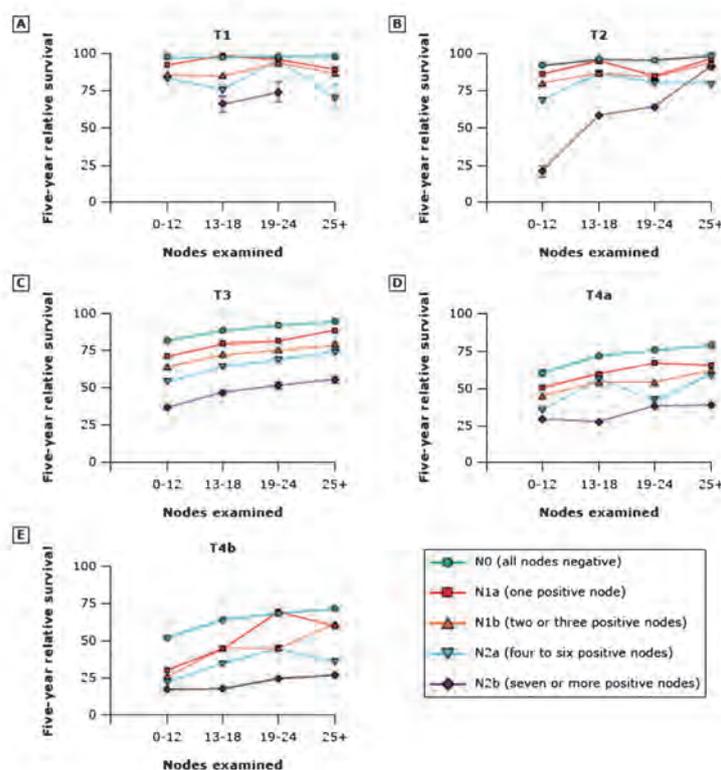


Figura 6: Interacción entre las clasificaciones T y N y los ganglios totales examinados sobre la tasa de supervivencia relativa a 5 años en el cáncer de colon. A-E: Supervivencia relativa para pT1-4 por N1a (un ganglio linfático positivo), N1b (dos a tres ganglios linfáticos positivos), N2a (cuatro a seis ganglios linfáticos positivos) y N2b (siete ganglios linfáticos positivos) en 109.953 pacientes, análisis SEER. El número total de ganglios examinados se clasifica a lo largo de la abscisa. La supervivencia relativa mejora para la mayoría de las categorías de T a medida que aumenta el número de ganglios linfáticos examinados. Tomado de: Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol.* 2010;28(2):264-71.

Margen circunferencial (radial)

El margen de resección circunferencial (CRM) corresponde a la superficie no peritonealizada disecada quirúrgicamente. Esta aplica a cualquier sector del colon y el recto que no esté cubierto (o parcialmente cubierto, como el colon ascendente y descendente y el rectosigmoide) por una capa serosa de células mesoteliales y que debe decolarse del retroperitoneo. Para el cáncer de recto medio y distal que son completamente subperitoneales en su ubicación, toda la superficie externa de la muestra se considera un CRM.

Por el contrario, para los segmentos colónicos que están completamente cubiertos por una superficie de peritoneo (serosa) (por ejemplo, ciego, transverso y sigmoide), el único margen quirúrgico que se decola quirúrgicamente es el margen mesentérico, a menos que el cáncer este adherido o invada un órgano o estructura adyacente. En tales casos, el CRM es un margen radial relevante solo cuando el punto de penetración tumoral más profundo está en el lado mesentérico del intestino y se extiende hasta la superficie de este margen con o sin penetración serosa.

Adenopatías regionales

El compromiso regional de los ganglios linfáticos es uno de los predictores más importantes del resultado después de la resección quirúrgica del CCR, solo superado por la presencia de metástasis a distancia. La afectación linfática es una indicación para la terapia adyuvante tanto para el cáncer de colon como para el cáncer de recto, con el objetivo de disminuir el riesgo de metástasis a distancia.

La incidencia del compromiso de los ganglios regionales está relacionada tanto con la profundidad de la invasión transmural del tumor primario como con el grado histológico. El número de ganglios linfáticos involucrados es un fuerte predictor de resultado (figura 6).¹⁵ Como resultado, la clasificación TNM estratifica el compromiso ganglionar de acuerdo con el número de ganglios linfáticos involucrados. El número de ganglios involucrados influye en el resultado tanto en las categorías N1 como N2, independientemente de la categoría T, tanto para el cáncer de recto como para el de colon. Además del número de ganglios afectados, el número total de ganglios linfáticos en la muestra quirúrgica influye directamente en el pronóstico tanto para la enfermedad en estadio II (nodo negativo) como en estadio III (nodo positivo).¹⁶

Tanto para el cirujano como para el patólogo, es importante alcanzar a un número suficiente de ganglios, al menos 12, dado que constituye una exigencia para la estadificación adecuada del cáncer de colon. El empleo de soluciones reveladoras disolventes de grasa (de aclaramiento ganglionar) han demostrado su utilidad en el incremento de ganglios detectados. Su empleo supone trabajo extra para el laboratorio de anatomía patológica. Por eso, es razonable su utilización cuando de forma convencional se aíslan escasos ganglios, y existe el riesgo de establecer un falso “estadio II”.^{17 18}

Pero para el patólogo, se le impone un nuevo problema, que es el “techo ganglionar”, es decir, hasta cuándo tiene que buscar o utilizar estas técnicas más complejas, para lograr el número adecuado para la estadificación. Lo cual, es todavía más complejo si vemos los trabajos actuales que dan mayor importancia a la relación ganglionar (lymph node ratio, LNR), o sea, a la relación entre el número de ganglios metastásicos y el total de ganglios resecaados.¹⁹ Una revisión sistemática de 16 estudios que incluyeron a 33.984 pacientes con cáncer de colon o recto en estadio III concluyó que el LNR era un predictor independiente de la supervivencia general, supervivencia libre de enfermedades y específica del cáncer. Sin embargo, no hay consenso en cuanto a los valores de corte óptimos que definen la categoría LNR con los mejores resultados. No hay ensayos prospectivos que aborden este problema, y los valores utilizados en los análisis retrospectivos disponibles varían ampliamente.²⁰

Micrometástasis ganglionares

Existe controversia en cuanto a la importancia pronóstica de las células tumorales aisladas (ITC, por sus siglas en inglés) en las adenopatías regionales.

La influencia de las ITC y las micrometástasis ganglionares ha sido llevada a primer plano por el desarrollo de estudio del ganglio centinela y técnicas como la inmunohistoquímica (IHC) y la reacción en cadena de la polimerasa de la transcriptasa inversa (RT-PCR) para detectar el ARN específico del tumor, que detecta pequeños grupos o células tumorales individuales en los ganglios linfáticos. El uso de estos estudios complementarios puede resultar en la re-estadificación de hasta el 50% de los pacientes con CCR que tienen ganglios histológicamente negativos, dependiendo de la categoría pT.²¹ Sin embargo, la importancia biológica de estas micrometástasis no está clara; se ha demostrado que su detección altera el pronóstico en algunos,²² pero no en todos los estudios. Una razón es que algunos autores definen las ITC como grupos de hasta 20 células tumorales o pequeños grupos de células tumorales que miden $\leq 0,2$ mm en la mayor dimensión.²³

En la estadificación ganglionar cuando la presencia de ITC es detectada por técnicas histológicas estándar o IHC, se codifica como pN0 (i+), y un tumor que se detecta solo mediante técnicas moleculares especiales como RT-PCR se codifica como pN0 (mol+).²⁴

Las micrometástasis, por otro lado, se definen como grupos de células tumorales que miden $\geq 0,2$ mm en mayor dimensión. Un metaanálisis demostró un mal pronóstico para los pacientes con grupos tumorales de $\geq 0,2$ mm de diámetro, pero no para los ITC.⁵ Sin embargo, basándose en gran medida en el metaanálisis, en la revisión más reciente de la octava edición (2017), que entró en vigor en los Estados Unidos el 1 de enero de 2018, las micrometástasis ganglionares (grupo de células tumorales $> 0,2$ mm de diámetro) se designaron específicamente como positivas, mientras que las células tumorales aisladas no se puntuaron en absoluto. Fuera de los Estados Unidos, la Unión para el Control Internacional del Cáncer (UICC) ha implementado los cambios de la octava edición a partir del 1 de enero de 2017.

Depósitos tumorales extraganglionares y extratumorales

La séptima edición del Manual de Estadificación del Cáncer fue la primera en usar el término "depósitos tumorales" para designar nódulos discretos de tumor de cualquier tamaño o forma dentro de la grasa pericólica o perirectal o en el mesenterio adyacente en el área de drenaje. En la octava edición, los depósitos tumorales se definieron como "nódulos tumorales discretos dentro del área de drenaje linfático del carcinoma primario sin tejido linfático identificable o estructura vascular o neuronal identificable" y se codificaron como N1c.²⁵ Se consideran el equivalente a las metástasis ganglionares (un ganglio linfático reemplazado por un tumor), incluso si carecen de arquitectura ganglionar residual, e incluso en ausencia de metástasis en cualquiera de los ganglios linfáticos regionales identificados, los que elevan el cáncer a la etapa III. Cada depósito de tumor debe contarse por separado y el número debe ser registrado en el informe de patología. Sin embargo, el número de depósitos tumorales no se añade al número de ganglios positivos en la categoría N si uno o más de los ganglios regionales identificados contienen tumor metastásico. La revisión más reciente de 2017 aclara aún más la definición de depósitos tumorales.⁶ La presencia de estos depósitos tumorales es una fuerte característica de pronóstico adverso. La influencia adversa en el pronóstico se observa en pacientes con y sin metástasis ganglionares.²⁶

Invasión linfovascular

La invasión tumoral en pequeños vasos no neuromusculares que pueden representar linfáticos postcapilares o pequeñas venas es un importante determinante pronóstico. Representan factores pronósticos adversos independientes.²⁷

La invasión venosa y angiolinfática debe informarse como presente o ausente en todos los tumores, incluidos los pólipos malignos, y la ubicación anatómica debe especificarse como intramural o extramural. El diagnóstico de invasión linfovascular (LVI) requiere la identificación de células tumorales, ya sea dentro de un canal endotelial o rodeados por una lámina elástica. Los vasos pequeños no interpretados definitivamente como linfáticos o venulas deben identificarse como vasos angiolinfáticos.

Dada su importancia pronóstica, LVI es uno de los factores clínico-patológicos que se incluye en la definición de cáncer de colon en estadio II de "alto riesgo" de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO),²⁸ la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN)²⁹ y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO).³⁰ La presencia de la LVI podría influir en el uso de quimioterapia adyuvante.

Invasión perineural

Hay evidencia de nivel 1 de que la invasión perineural (PNI) se asocia con un mal pronóstico. Por lo que la PNI es otro de los factores clínico-patológicos incluidos en la definición de cáncer de colon en estadio II de "alto riesgo" de ASCO,²⁸ NCCN²⁹ y ESMO³⁰ que podrían influir en el uso de la quimioterapia adyuvante en este entorno. A pesar de que no cambia el estadio TNM, todo hallazgo de PNI debe registrarse en el informe de anatomopatológico.

Tipo histológico, grado de diferenciación y presencia de mucina

El tipo histológico no ha demostrado ser un factor pronóstico independiente para los adenocarcinomas colorrectales, con la excepción de algunos subtipos de alto grado (por ejemplo, anillo de sello, tumores mal diferenciados o indiferenciados).³¹

El grado histológico refleja el grado de diferenciación tumoral y es una característica que ha demostrado ser un factor pronóstico independiente de la etapa.⁸ Sin embargo, la clasificación histológica es subjetiva, con una variabilidad interobservador significativa y ningún sistema es ampliamente aceptado y de uso uniforme.³²

Muchos tumores producen mucina. Ésta puede permanecer dentro de las células (células del anillo de sello) o secretarse. Los tumores que producen grandes cantidades de mucina extracelular (es decir, cuando la masa tumoral es $\geq 50\%$ de mucina) se clasifican como carcinomas mucinosos. Si bien los cánceres de anillo de sello están claramente asociados con un pronóstico inferior, la influencia en el pronóstico de un componente mucinoso extracelular no está clara y los datos disponibles son contradictorios. Al menos algunos datos sugieren que la presencia de mucina se asocia de forma independiente con peores resultados en tumores rectales pero no de colon.³¹

Borde tumoral y brote tumoral

La configuración del tumor en el borde tiene una importancia pronóstica que es independiente de la etapa. Específicamente, se ha demostrado que un patrón de crecimiento irregular e infiltrante en lugar de un borde de avance suave (expansivo) es un factor pronóstico adverso independiente. Una de las características de borde infiltrante es la incapacidad para definir los límites de la invasión tumoral mediante el examen microscópico.³³

El brote tumoral se define como la presencia de grupos microscópicos de células cancerosas indiferenciadas por delante del frente invasivo del tumor, y es otra característica específica del borde del tumor.³⁴ Se plantea la hipótesis de que el brote tumoral refleja un desprendimiento de células e invasión de estroma en el frente invasivo de un carcinoma, y se presume que es un paso temprano en el proceso metastásico. Algunos datos sugieren que cuando es extenso, puede tener un valor pronóstico mayor que el grado y que su valor pronóstico es independiente de la configuración general del borde del tumor. Un sistema de clasificación de tres niveles para el brote tumoral (BD1 a 3) (figura 7 y 8) fue respaldado por la Conferencia Internacional de Consenso de Tumores,³⁵ y se vió que especímenes con brote de BD3 (≥ 10 brotes) están asociados con un mayor riesgo de recurrencia en el cáncer colorrectal en estadio II, así como también una peor sobrevida a 5 años que aquellos sin altos niveles de brote tumoral.

Los BD-3 se incluyen como una de las características clínicopatológicas del cáncer de colon de alto riesgo en estadio II que se utilizan en el proceso de toma de decisiones para indicar la quimioterapia adyuvante (guía de la ASCO).²⁸

Respuesta inmunitaria del huésped

La infiltración de linfocitos en los tumores es un factor pronóstico favorable.³⁶ En particular, una alta densidad de células T CD8+ y células CD45RO+ (tanto linfocitos CD4+ como CD8+) se ha asociado con ausencia de metástasis temprana, y una mejor supervivencia del paciente. Esto ha llevado a sugerir que esta respuesta indica que los mecanismos defensivos del huésped están operativos.³⁷ Sin embargo, no hay datos directos que respalden tal hipótesis.

También se encontró que una alta densidad de un tipo diferente de células T, células T reguladoras (que se caracterizan por el fenotipo CD4+CD25+ y se cree que modulan la respuesta inmune antitumoral),³⁸ tiene una importancia pronóstica más fuerte en CCR que la infiltración de las células CD8+ o CD45RO+.

A pesar de estos datos, actualmente, la respuesta inmunitaria del huésped aún no se considera un indicador pronóstico estándar para el uso clínico. Sin embargo, se están realizando esfuerzos multinacionales que combinan factores tumorales e inmunes para desarrollar y validar un "inmunoscore" para cuantificar el infiltrado inmunitario in situ como un nuevo instrumento para la clasificación y el pronóstico del CCR.^{39 40}

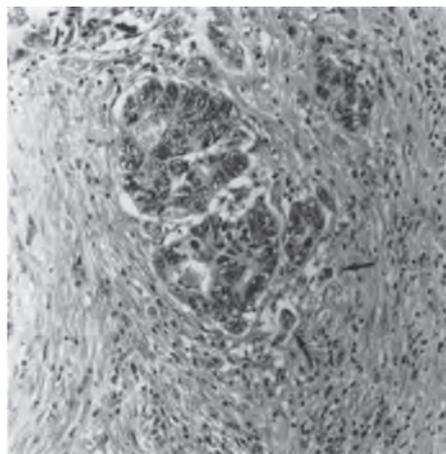


Figura 7: Brote tumoral (flechas) de grado leve (BD-1). Tomada de: Hase K, Shatney C, Johnson D, Trollope M, Vierra M. Prognostic value of tumor "budding" in patients with colorectal cancer. Dis Colon Rectum. 1993;36(7):627-35.

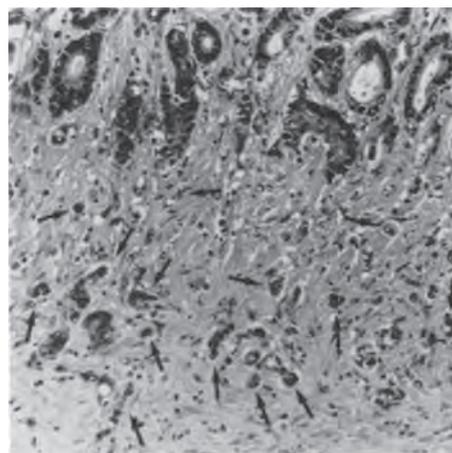


Figura 8: Brote tumoral (flechas) (BD-2). Tomada de: Hase K, Shatney C, Johnson D, Trollope M, Vierra M. Prognostic value of tumor "budding" in patients with colorectal cancer. Dis Colon Rectum. 1993;36(7):627-35.

Fibrosis peritumoral

La consistencia dura típica de los tumores de colon avanzados se debe a la respuesta estromal desmoplásica. Algunos estudios han demostrado que dicha fibrosis es un factor pronóstico adverso independiente,⁴¹ pero esto aún es controversial, dado que en otros estudios no se pudo comprobar.⁴²

Densidad de la microvascularización

La densidad de la microvascularización intratumoral (MVD, por sus siglas en inglés) es un reflejo de la angiogenesis inducida por el tumor. MVD ha estado asociado de forma independiente con una supervivencia más corta en algunos pero no todos los estudios. Esto se puede explicar por la variabilidad en la evaluación de la MVD,⁴³ ya que no existen guías de interpretación de la MVD.³¹

Diferenciación neuroendocrina focal

La diferenciación neuroendocrina extensa es un factor pronóstico adverso en el CCR, pero la importancia de la diferenciación neuroendocrina focal no está clara; los datos disponibles son contradictorios.^{44 45}

Ubicación del tumor

La localización del tumor primario es un factor pronóstico en el CCR,^{46 47} pero no en todos los estudios esto se ha demostrado.⁴⁸ En un metaanálisis de 66 estudios que incluían 1.427.846 pacientes con todas las etapas de la enfermedad, la ubicación del tumor primario del lado izquierdo (localización del tumor en ángulo esplénico o distal a éste) se asoció con un riesgo significativamente reducido de muerte. Esto fue independiente del estadio tumoral, la raza, el uso de quimioterapia adyuvante, el año de estudio y la calidad de los estudios incluidos.⁴⁷

Puede que la biología molecular sea la responsable de las diferencias en el pronóstico según la localización del tumor primario, ya que se ha demostrado que las mutaciones en BRAF o KRAS (que están asociadas con un peor pronóstico) son más frecuentes en los cánceres del lado derecho.⁴⁹

Los datos del Atlas del Genoma del Cáncer han demostrado una diferencia en la distribución de los subtipos moleculares de consenso entre los tumores del lado derecho y el izquierdo.⁵⁰ Sin embargo, los datos son inconsistentes, ya que algunos estudios han demostrado mejor pronóstico para el lado izquierdo en tumores de tipo salvaje RAS,⁵¹ otros para los del lado derecho que son RAS pero no BRAF mutados,⁵² y otros informa que los hipermutados (>10 mutaciones por megabase) están asociados a mejor pronóstico, pero estos generalmente tienen más probabilidades de ser del lado derecho.⁵³

También la localización del tumor podría ser un factor predictivo para la respuesta a las terapias que se dirigen al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en pacientes con CCR metastásico de tipo salvaje RAS.

Presentación clínica:

Ciertas características clínicas están asociadas con un peor pronóstico, como por ejemplo presentar cifras elevadas de antígeno carcinoembrionario (CEA) en el preoperatorio, la presencia de obstrucción o perforación.

CEA preoperatorio - En la mayoría de los estudios, un valor de CEA elevado en el preoperatorio es de importancia pronóstica, aunque se debate el valor de corte óptimo. Sin embargo, hay otros estudios que no lograron demostrar dicha importancia pronóstica.⁵⁴

En varios estudios, los niveles de CEA $\geq 5,0$ ng/mL tienen un impacto adverso en la supervivencia que es independiente del estadio tumoral.^{55 56 57 58 59}

Otros sugieren que un nivel de corte de 3,0 ng/mL produce la máxima sensibilidad y especificidad para la recurrencia.⁶⁰

Independientemente del valor de corte utilizado, estos datos han llevado a algunos a recomendar que la elevación preoperatoria de CEA se incorpore al sistema de estadificación TNM convencional para el cáncer de colon.¹³ La revisión actual de 2017 (tabla 1) no incluye el CEA en suero en la asignación de etapas, pero recomienda que la información se recopile para el valor pronóstico (y para el monitoreo postoperatorio de la recurrencia).^{6 24}

Obstrucción y/o perforación intestinal - Se ha demostrado en varios estudios que existe un pronóstico adverso cuando el CCR se presenta con obstrucción al momento del diagnóstico.^{61 62} Del mismo modo, también se observa que la perforación es una característica pronóstica adversa en la mayoría de los estudios.⁶³

Éstas representan factores clínico-patológicos que definen el cáncer de colon en estadio II de "alto riesgo" de la NCCN⁶⁴, ESMO³⁰ y ASCO.²⁸ La presencia de estas características de alto riesgo podría influir en el uso de quimioterapia adyuvante en este entorno.

Factores moleculares

Se ha estudiado el valor pronóstico de una amplia gama de prometedores marcadores moleculares y qué clínicamente son potencialmente aplicables en el CCR. Hasta la fecha, el único factor que se utiliza de forma rutinaria para la toma de decisiones en la atención clínica es la deficiencia de MMR (reparación de errores de emparejamiento del ADN, por sus siglas en inglés). Se utiliza otro marcador para su capacidad predictiva (las mutaciones RAS predicen una falta de eficacia para los agentes dirigidos al EGFR), y un tercer marcador (mutaciones BRAF) tiene una utilidad potencial como factor pronóstico y predictivo. Una guía actualizada sobre biomarcadores moleculares para la evaluación del CCR de la Sociedad Americana de Patología Clínica (ASCP)/CAP/Asociación de Patología Molecular (AMP)/ASCO recomienda lo siguiente:^{65 66}

- Los médicos deben pedir pruebas del estado de MMR (síndrome de deficiencia de reparación de emparejamiento, por sus siglas en inglés, dMMR) en pacientes con CCR para la estratificación pronóstica y/o para la identificación de pacientes con alto riesgo de síndrome de Lynch.
- Los pacientes con CCR que están siendo considerados para la terapia anti-EGFR deben recibir pruebas mutacionales RAS, incluidos los codones KRAS y NRAS 12 y 13 del exón 2; 59 y 61 del exón 3; y 117 y 146 del exón 4 (pruebas RAS ampliadas o extendidas).
- El análisis mutacional BRAF V600 debe realizarse en tumores dMMR con pérdida de MLH1 para evaluar el riesgo del síndrome de Lynch. La presencia de una mutación BRAF favorece fuertemente un tumor esporádico, pero la ausencia de una mutación BRAF no excluye el riesgo de síndrome de Lynch.

La clasificación de estadificación de TNM más reciente (octava edición, 2017) considera que las mutaciones BRAF tienen una importancia tanto pronóstica (evidencia de nivel 1) como predictiva (evidencia de nivel 1).⁶

Deficiencia de reparación de desajuste:

Las mutaciones en uno de los varios genes MMR del ADN se encuentran en el síndrome de Lynch (no poliposis hereditaria CCR [HNPCC]) y en el 15 al 20 % de los cánceres esporádicos de colon.⁶⁷ El término inestabilidad microsatélite (MSI) se refiere a la expansión o contracción de secuencias cortas de ADN repetidas que son causadas por la inserción o eliminación de unidades repetidas.

Entre los pacientes con CCR localizados, los tumores que son dMMR (MSI-H) están asociados con tumores de supervivencia más larga que los tumores MMR competentes (pMMR) que tienen baja inestabilidad microsatélite (MSI-L; es decir, muestran inestabilidad en <30 a 40% de los loci de microsatélite) o son microsatélites estable.

Se desconoce la base biológica de este hallazgo. MSI es uno de los factores pronósticos clínicamente significativos que se recomiendan para la recolección tanto en los criterios de estadificación TNM actuales de 2010 como en los más recientes de 2017 para CCR.^{6 24}

RAS y BRAF - La patogénesis del CCR implica la acumulación de modificaciones genéticas y epigenéticas dentro de las vías que regulan la proliferación, la apoptosis y la angiogénesis.

Las mutaciones RAS y BRAF son de valor pronóstico y predictivo en el CCR metastásico:

- Las mutaciones de KRAS que involucran el codón 12 o 13 se pueden identificar en el 12 al 75% de los tumores; se han asociado de forma independiente con un peor pronóstico.^{68 69} Aunque hay menos información disponible, las mutaciones de NRAS también se asocian con un pronóstico inferior.⁷⁰
- Las mutaciones activadoras de BRAF, la mayoría de las cuales ocurren en el codón 600 (V600E), se producen en menos del 10% de los CCR esporádicos (pero están especialmente asociadas con el tabaquismo) y son un fuerte marcador pronóstico negativo tanto para los tumores de etapa temprana como para los tumores avanzados/recurrentes. Los datos disponibles también apoyan la opinión de que las mutaciones BRAF V600E confieren resistencia a la terapia anti-EGFR.

La clasificación de estadificación de TNM más reciente considera que las mutaciones RAS y BRAF V600E tienen una importancia tanto pronóstica (evidencia de nivel 1) como predictiva (evidencia de nivel 1). Por lo tanto, las pruebas para el estado mutacional de RAS y BRAF se han convertido en parte de la evaluación patológica de rutina para la CCR mayor que la etapa I.

Todos los demás marcadores moleculares - El valor pronóstico de una amplia variedad de prometedores marcadores moleculares y potencialmente aplicables clínicamente se han estudiado en CCR, incluyendo:

- Contenido de ADN (aneuploidía)
- Genes supresores de tumores (LOH 1p, LOH 8p; LOH 5q; SMAD4, gen TP53)
- Oncogenes distintos de RAS y BRAF (por ejemplo, c-myc)
- Apoptosis/genos relacionados con el suicidio celular (Bcl-2; BAX; activación de la proteasa de la apoptosis Factor-1 [APAF1])
- Genes relacionados con la síntesis de ADN (timidilato sintatasa; timidina fosforilasa)
- Factores de crecimiento y genes receptores de factores de crecimiento (transformando factores de crecimiento aYb, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano-2 [HER2])
- Genes inhibidores de la quinasa dependientes de ciclinas y ciclina (p27; p21)
- Genes relacionados con la angiogénesis (factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF])
- Molécula de adhesión y genes de glicoproteína (CD44; E-cadherina [CDH1]; sialo-Tn Antígeno)
- Metaloproteinasas de matriz y sus inhibidores (MMP; plasminógeno tipo uroquinasa Activador)
- Genes supresores de metástasis (por ejemplo, NM23H1B)
- Sobreexpresión y altos niveles circulantes de microARN
- Aberraciones epigenéticas como los niveles de metilación
- Receptor-gamma activado por proliferador de paroxismo (PPARG)
- ADN tumoral circulante
- Colágeno soluble tipo IV
- Eliminaciones en 18q

La influencia independiente de estos marcadores en el pronóstico sigue sin probarse. La variabilidad en la metodología del ensayo, los resultados conflictivos de varios estudios que examinan el mismo factor y la prevalencia de múltiples estudios pequeños que carecen de análisis multivariados y que son estadísticamente pobres, contribuyen a la falta de datos concluyentes.

Perfiles moleculares pronósticos:

El perfil de expresión génica ha identificado firmas moleculares, como la puntuación de recurrencia de 12 genes (Onco-type DX Colon Cancer Assay), que pueden aumentar los indicadores pronósticos convencionales en su capacidad de predecir los resultados del cáncer de colon entre pacientes con enfermedad ganglionar negativa (etapa II) y ganglionar positiva (etapa III). Sin embargo, antes de que estas herramientas puedan adoptarse para un uso clínico generalizado, se necesita una validación externa en ensayos clínicos prospectivos para evaluar su fiabilidad,⁷¹ utilidad pronóstica y predictiva (es decir, su capacidad para predecir qué pacientes con enfermedad de estadio II se beneficiarían para beneficiarse de la quimioterapia adyuvante).

Clasificación molecular:

Se están realizando esfuerzos para desarrollar clasificaciones basadas en la expresión genética del CCR. Parece haber al menos tres vías moleculares que conducen a la carcinogénesis colorrectal: 1- la vía de la inestabilidad cromosómica (CIN), que está implicada en el síndrome hereditario, poliposis adenomatosa familiar (FAP); 2- la vía de reparación de desajustes del ADN, que está implicada en la condición hereditaria síndrome de Lynch, así como en una proporción de CCR esporádicos en las que hay pérdida de función MMR del ADN; y 3- la vía del pólipo hiperplásico/serrado del fenotipo de hipermetilación, que se caracteriza por una alta frecuencia de metilación de algunas islas CpG (fenotipo de hipermetilación de islas de CpG [CIMP]-positivo).⁷²

Varios grupos independientes han propuesto subtipos de CCR basados en distintos perfiles de expresión génica global. Un sistema de clasificación molecular propuesto sugiere la presencia de cuatro subtipos moleculares únicos clínicamente relevantes con características distintivas:

- CMS1 (similar a MSI) - Contiene la mayoría de los tumores MSI-H con mutaciones en genes que codifican las proteínas MMR del ADN, lo que resulta en una alta carga mutacional. El subtipo similar a MSI también está enriquecido para tumores con un CIMP y mutaciones en el oncogen BRAF.
- CMS2 (canónico) - Subtipo con alto CIN, así como activación de las vías Wnt y MYC.
- CMS3 (metabólico) - Enriquecido en tumores con mutaciones de KRAS y muestra interrupción de las vías metabólicas.
- CMS4 (mesenquimal) - Fenotipo mesenquimal y, con frecuencia, fenotipo CIMP.

Los esquemas de clasificación molecular se han asociado con el pronóstico.^{73 74} Los tumores CMS1 tienen un buen pronóstico, los tumores CMS4 tienen un mal pronóstico y los tipos CMS2 y CMS3 tienen un pronóstico intermedio. Además, de acuerdo con la importancia pronóstica de la respuesta inflamatoria peritumoral, la fibrosis y la densidad de la microvascularización, la evidencia disponible sugiere que estos subtipos moleculares están correlacionados con firmas microambientales (es decir, inmunes, fibroblásticas y angiogénicas).⁷⁵

- El subgrupo enriquecido con MSI (CMS1) de buen pronóstico se caracteriza por la sobreexpresión de genes específicos de los linfocitos citotóxicos.
- El subgrupo mesenquimal de mal pronóstico expresa marcadores de linfocitos y de células de origen monocítico, y muestran una firma angiogénica, inflamatoria e inmunosupresora que también se encuentra en otros tumores, incluidos los cánceres de mama y riñón. Las células estromales en estos tumores probablemente producen las quimiocinas y citocinas que favorecen la inflamación asociada al tumor y apoyan la angiogénesis, lo que resulta en un mal pronóstico.
- Por el contrario, los subtipos canónicos y metabólicos con pronóstico intermedio exhiben bajas firmas inmunitarias e inflamatorias.

Si bien estos resultados son intrigantes y pueden allanar el camino para futuros sistemas de estratificación pronóstica de base molecular que ayuden en la selección de terapia específica,⁷⁶ la clasificación molecular aún no está lista para su incorporación a los sistemas de estadificación o modelos pronóstico disponibles, y es difícil de reproducir en la práctica clínica, ya que requiere el análisis de un gran número de genes.

BIBLIOGRAFIA

1. Dukes CE. The classification of cancer of rectum. *J Pathol Bacteriol* 1932;35(3):323-32.
2. Dukes CE. Surgical pathology of rectal cancer. *J Clin Pathol*. 1949;2(2):95-8.
3. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershewald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-9.
4. Vogel JD, Eskicioglu C, Weiser MR, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(10):999-1017.
5. Sloothak DA, Sahami S, van der Zaag-Loonen HJ, van der Zaag ES, Tanis PJ, Bemelman WA, et al. The prognostic value of micrometastases and isolated tumour cells in histologically negative lymph nodes of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(3):263-9.
6. Jessup JM, Goldberg RM, Asare EA, Benson AB, Brierley JD, Chang GJ, et al. Colon and Rectum. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC. Chicago; 2017. p.251-74.
7. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer*. 2000;88(7):1739-57.
8. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, Newland RC, Pheils MT, Smyth E, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br J Surg*. 1985;72(9):698-702.
9. Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. *Gastroenterology*. 1997;112(4):1096-102.
10. Zeng Z, Cohen AM, Hajdu S, Sternberg SS, Sigurdson ER, Enker W. Serosal cytologic study to determine free mesothelial penetration of intraperitoneal colon cancer. *Cancer*. 1992;70(4):737-40.
11. Panarelli NC, Schreiner AM, Brandt SM, Shepherd NA, Yantiss RK. Histologic features and cytologic techniques that aid pathologic stage assessment of colonic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(8):1252-8.
12. Kornprat P, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Schlemmer A, Rehak P, Langner C. Value of tumor size as a prognostic variable in colorectal cancer: a critical reappraisal. *Am J Clin Oncol*. 2011;34(1):43-9.
13. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(7):979-94.
14. Gress DM, Edge SB, Greene FL, Washington MK, Asare EA, Brierley JD, et al. Principles of Cancer Staging. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.29.
15. Chen SL, Bilchik AJ. More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study. *Ann Surg*. 2006;244(4):602-10.
16. Baxter NN, Ricciardi R, Simunovic M, Urbach DR, Virnig BA. An evaluation of the relationship between lymph node number and staging in pT3 colon cancer using population-based data. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(1):65-70.

17. Scott KWM, Grace RH. Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after fat clearance. *Br J Surg*. 1989;76(11):1165-7.
18. Abbassi-Ghadi N, Boshier PR, Goldin R, Hanna GB. Techniques to increase lymph node harvest from gastrointestinal cancer specimens: a systematic review and meta-analysis. *Histopathology*. 2012;61(4):531-42.
19. Garcia B, Guzman C, Johnson C, Hellenthal N, Monie D, Monzon J. Trends in lymph node excision and impact of positive lymph node ratio in patients with colectomy for primary colon adenocarcinoma: population based study 1988 to 2011. *Surg Oncol* 2016; 25(3):158-63.
20. Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Prognostic value of the lymph node ratio in stage III colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(11):2847-55.
21. Gill S, Haince JF, Shi Q, Pavey ES, Beaudry G, Sargent DJ, et al. Prognostic Value of Molecular Detection of Lymph Node Metastases After Curative Resection of Stage II Colon Cancer: A Systematic Pooled Data Analysis. *Clin Colorectal Cancer*. 2015;14(2):99-105.
22. Rahbari NN, Bork U, Motschall E, Thorlund K, Buchler M, Koch M, et al. Molecular detection of tumor cells in regional lymph nodes is associated with disease recurrence and poor survival in node-negative colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2012;30(1):60-70.
23. Mescoli C, Albertoni L, Pucciarelli S, Giacomelli L, Russo VM, Fassan M, et al. Isolated tumor cells in regional lymph nodes as relapse predictors in stage I and II colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):965-71.
24. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.143.
25. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th, Amin MB (Ed), Springer, New York 2017. p.269.
26. Lord AC, D'Souza N, Pucher PH, Moran BJ, Abulafi AM, Wotherspoon A, et al. Significance of extranodal tumour deposits in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2017;82:92-102.
27. Takebayashi Y, Aklyama S, Yamada K, Akiba S, Aikou T. Angiogenesis as an unfavorable prognostic factor in human colorectal carcinoma. *Cancer*. 1996;78(2):226-31.
28. Baxter NN, Kennedy EB, Bergsland E, Berlin J, George TJ, Gill S, et al. Adjuvant Therapy for Stage II Colon Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2022;40(8):892-910.
29. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021 Mar 2;19(3):329-59. doi: 10.6004/jncn.2021.0012. PMID: 33724754.
30. Argilés G, Taberero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. ESMO Guidelines Committee. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020(10):1291-305.
31. Hynstrom JR, Hu CY, Xing Y, You YN, Feig BW, Skibber JM, et al. Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol*. 2012(9):2814-21.
32. Blenkinsopp WK, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Kearney G, Fielding LP. Histopathology reporting in large bowel cancer. *J Clin Pathol*. 1981;34(5):509-13.
33. Halvorsen TB, Seim E. Association between invasiveness, inflammatory reaction, desmoplasia and survival in colorectal cancer. *J Clin Pathol*. 1989;42(2):162-6.
34. Hase K, Shatney C, Johnson D, Trollope M, Vierra M. Prognostic value of tumor "budding" in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1993;36(7):627-35.
35. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol*. 2017;30(9):1299-311.
36. Mlecnik B, Tosolini M, Kirilovsky A, Berger A, Bindea G, Meatchi T, et al. Histopathologic-based prognostic factors of colorectal cancers are associated with the state of the local immune reaction. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):610-8.
37. Pagès F, Berger A, Camus M, Sanchez-Cabo F, Costes A, Molitor R, et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2654-66.
38. Zou W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(4):295-307.
39. Galon J, Mlecnik B, Bindea G, Angell HK, Berger A, Lagorce C, et al. Towards the introduction of the 'Immunoscore' in the classification of malignant tumours. *J Pathol*. 2014;232(2):199-209.
40. Yomoda T, Sudo T, Kawahara A, Shigaki T, Shimomura S, Tajiri K, et al. The Immunoscore is a Superior Prognostic Tool in Stages II and III Colorectal Cancer and is Significantly Correlated with Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Expression on Tumor-Infiltrating Mononuclear Cells. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(2):415-24.
41. Crispino P, De Toma G, Ciardi A, Bella A, Rivera M, Cavallaro G, et al. Role of desmoplasia in recurrence of stage II colorectal cancer within five years after surgery and therapeutic implication. *Cancer Invest*. 2008;26(4):419-25.
42. Caporale A, Amore Bonapasta S, Scarpini M, Ciardi A, Vestri A, Ruperto M, et al. Quantitative investigation of desmoplasia as a prognostic indicator in colorectal cancer. *J Invest Surg*. 2010;23(2):105-9.
43. Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, Cucherat M, Morere JF, Benamouzig R, et al. Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature. *Br J Cancer*. 2006;94(12):1823-32.
44. Foley EF, Gaffey MJ, Frierson HF Jr. The frequency and clinical significance of neuroendocrine cells within stage III adenocarcinomas of the colon. *Arch Pathol Lab Med*. 1998;122(10):912-4.
45. Liu Y, Xu J, Jiao Y, Hu Y, Yi C, Li Q, et al. Neuroendocrine differentiation is a prognostic factor for stage II poorly differentiated colorectal cancer. *Biomed Res Int*. 2014;2014:789575. doi: 10.1155/2014/789575. Epub 2014 Jun 29. PMID: 25093184; PMCID: PMC4100365.
46. Zhang Y, Ma J, Zhang S, Deng G, Wu X, He J, et al. A prognostic analysis of 895 cases of stage III colon cancer in different colon subsites. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30(9):1173-83.

47. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, Ghidini M, Turati L, Dallera P, et al. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017;3(2):211-9.
48. Karim S, Brennan K, Nanji S, Berry SR, Booth CM. Association Between Prognosis and Tumor Laterality in Early-Stage Colon Cancer. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1386-92.
49. Sinicrope FA, Mahoney MR, Yoon HH, Smyrk TC, Thibodeau SN, Goldberg RM, et al. Alliance for Clinical Trials in Oncology. Analysis of Molecular Markers by Anatomic Tumor Site in Stage III Colon Carcinomas from Adjuvant Chemotherapy Trial NCCTG N0147 (Alliance). *Clin Cancer Res.* 2015;21(23):5294-304.
50. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature.* 2012;487(7407):330-7.
51. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, Taberero J, Van Cutsem E, Beier F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA Oncol.* 2017;3(2):194-201.
52. Taieb J, Kourie HR, Emile JF, Le Malicot K, Balogoun R, Taberero J, et al. Pan-European Trials in Alimentary Tract Cancer (PETACC)-8 Investigators. Association of Prognostic Value of Primary Tumor Location in Stage III Colon Cancer With RAS and BRAF Mutational Status. *JAMA Oncol.* 2018;4(7):e173695.
53. Campbell BB, Light N, Fabrizio D, Zatzman M, Fuligni F, de Borja R, et al. Comprehensive Analysis of Hypermutation in Human Cancer. *Cell.* 2017;171(5):1042-56.
54. Konishi T, Shimada Y, Hsu M, Tufts L, Jimenez-Rodriguez R, Cercek A, et al. Association of Preoperative and Postoperative Serum Carcinoembryonic Antigen and Colon Cancer Outcome. *JAMA Oncol.* 2018;4(3):309-15.
55. Wiggers T, Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. *Dis Colon Rectum.* 1988;31(1):33-41.
56. Quah HM, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schrag D, Landmann RG, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum.* 2008;51(5):503-7.
57. Wolmark N, Fisher B, Wieand HS, Henry RS, Lerner H, Legault-Poisson S, et al. The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer. Results from NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) clinical trials. *Ann Surg.* 1984;199(4):375-82.
58. Park JJ, Choi GS, Lim KH, Kang BM, Jun SH. Serum carcinoembryonic antigen monitoring after curative resection for colorectal cancer: clinical significance of the preoperative level. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(11):3087-93.
59. Thirunavukarasu P, Talati C, Munjal S, Attwood K, Edge SB, Francescetti V. Effect of Incorporation of Pretreatment Serum Carcinoembryonic Antigen Levels Into AJCC Staging for Colon Cancer on 5-Year Survival. *JAMA Surg.* 2015;150(8):747-55.
60. Kim CG, Ahn JB, Jung M, Beom SH, Heo SJ, Kim JH, et al. Preoperative Serum Carcinoembryonic Antigen Level as a Prognostic Factor for Recurrence and Survival After Curative Resection Followed by Adjuvant Chemotherapy in Stage III Colon Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(1):227-35.
61. Chen HS, Sheen-Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. *Surgery.* 2000;127(4):370-6.
62. Mohd Suan MA, Tan WL, Soelar SA, Ismail I, Abu Hassan MR. Intestinal obstruction: predictor of poor prognosis in colorectal carcinoma? *Epidemiol Health.* 2015;37:e2015017. doi: 10.4178/epih/e2015017. PMID: 25868638; PMCID: PMC4459110.
63. Belt EJ, Stockmann HB, Abis GS, de Boer JM, de Lange-de Klerk ES, van Egmond M, et al. Peri-operative bowel perforation in early stage colon cancer is associated with an adverse oncological outcome. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(12):2260-6.
64. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(3):329-59.
65. Kakar S, Shi Ch, Berho ME, Driman DK, Fitzgibbons P, Frankel WL, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. Updated recommendations from the College of American Pathologists. <https://documents.cap.org/protocols/cp-gilower-colonrectum-17protocol-4010.pdf>
66. Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, Grody W, Cushman-Vokoun AM, Funkhouser WK, et al. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2017;35(13):1453-86.
67. Shibata D, Peinado MA, Ionov Y, Malkhosyan S, Perucho M. Genomic instability in repeated sequences is an early somatic event in colorectal tumorigenesis that persists after transformation. *Nat Genet.* 1994;6(3):273-81.
68. Cerottini JP, Caplin S, Saraga E, Givel JC, Benhattar J. The type of K-ras mutation determines prognosis in colorectal cancer. *Am J Surg.* 1998;175(3):198-202.
69. Modest DP, Ricard I, Heinemann V, Hegewisch-Becker S, Schmiegel W, Porschen R, et al. Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol.* 2016;27(9):1746-53.
70. Cercek A, Braghiroli MI, Chou JF, Hechtman JF, Kemeny N, Saltz L, et al. Clinical Features and Outcomes of Patients with Colorectal Cancers Harboring NRAS Mutations. *Clin Cancer Res.* 2017;23(16):4753-60.
71. Mahar AL, Compton C, Halabi S, Hess KR, Weiser MR, Groome PA. Personalizing prognosis in colorectal cancer: A systematic review of the quality and nature of clinical prognostic tools for survival outcomes. *J Surg Oncol.* 2017;116(8):969-82.
72. Noffsinger AE. Serrated polyps and colorectal cancer: new pathway to malignancy. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:343-64.

73. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med.* 2015;21(11):1350-6.
74. Phipps AI, Limburg PJ, Baron JA, Burnett-Hartman AN, Weisenberger DJ, Laird PW, et al. Association between molecular subtypes of colorectal cancer and patient survival. *Gastroenterology.* 2015;148(1):77-87.e2.
75. Becht E, de Reyniès A, Giraldo NA, Pilati C, Buttard B, Lacroix L, et al. Immune and Stromal Classification of Colorectal Cancer Is Associated with Molecular Subtypes and Relevant for Precision Immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2016;22(16):4057-66.
76. Sveen A, Bruun J, Eide PW, Eilertsen IA, Ramirez L, Murumägi A, et al. Colorectal Cancer Consensus Molecular Subtypes Translated to Preclinical Models Uncover Potentially Targetable Cancer Cell Dependencies. *Clin Cancer Res.* 2018;24(4):794-806.

TRATAMIENTO

Dr. Gonzalo Vieira da Cunha Zigango

En términos generales, el tratamiento del cáncer de colon tiene como objetivo la cura o el control local de la enfermedad, lo cual se obtiene en la gran mayoría de los casos. La evolución de las técnicas quirúrgicas, anestésicas y cuidado perioperatorio, ha llevado a la sensible reducción de la morbilidad y aceleró el tiempo de recuperación.

10.1 ABORDAJE MULTIDICIPLINARIO

El cancer de colon es el segundo en prevalencia a nivel mundial. Sabemos que la cirugía es el único tratamiento pretendidamente curativo. Las cirugías mayores llevan a una reducción del 20 al 40% de la capacidad fisiológica y funcional del paciente, inclusive en ausencia de complicaciones. Hay evidencia emergente que sugiere que muchos de los efectos negativos de la cirugía mayor pueden reducirse a través de la atenuación del estrés quirúrgico.

Los esfuerzos para mejorar el proceso de recuperación se han centrado principalmente en los factores intraoperatorios (como la cirugía mínimamente invasiva, el bloqueo neural aferente, y en el postoperatorio como, por ejemplo, la nutrición y movilización precoz.

Sin embargo, sabemos que el período preoperatorio puede ser un mejor tiempo para intervenir en los factores que contribuyen a la recuperación, tanto física como mental, y aliviar la angustia emocional asociada con la anticipación de la cirugía y el proceso de recuperación.

Programas que se focalicen en una prehabilitación, psicológica, física y nutricional, creemos que pueden mejorar la recuperación funcional del paciente en el postoperatorio.

Rooijen et al. BMC Cancer (2019).¹ Este es el primer estudio randomizado de 714 pacientes divididos en 2 grupos. Ambos grupos recibirán atención perioperatoria de acuerdo con las pautas de recuperación mejorada después de la cirugía (ERAS). Los resultados primarios para la medición serán la capacidad funcional (evaluada mediante la prueba de caminata de seis minutos) y el estado posoperatorio determinado con el Índice Integral de Complicaciones. Los resultados secundarios incluirán la health related quality of life, la duración de la estadía hospitalaria y un análisis de rentabilidad. Han investigado un programa de prehabilitación realizando intervención nutricional, psicológica, cesación del tabaco y ejercicio físico, con el objetivo de comprobar una mejoría en la recuperación funcional del paciente en el postoperatorio.

Conocido es que el trabajo en equipo multidisciplinario trae un enorme beneficio al paciente en el tratamiento de patologías médicas y quirúrgicas. La patología oncológica y específicamente el cáncer de colon no es la excepción.

Protocolos Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) o Enhanced Recovery Pathways (ERP), protocolo de vías de recuperación mejorada, se han vuelto predominantes en cirugía colorrectal.

Estos programas combinan el uso de un enfoque multidisciplinario, protocolización del manejo perioperatorio, y la educación del paciente.

Estudios unicéntricos, observacionales, estudios multicéntricos, y metanálisis han informado que, la aplicación de estos protocolos perioperatorios, se asocian con mejoras en los resultados postoperatorios. Muchos de los componentes del ERP podrían considerarse como una atención estándar, a pesar de eso, y de las recomendaciones de los sistemas de salud, aún existen barreras para su implementación plena.

La adherencia a las recomendaciones que componen un ERP en el perioperatorio se ha asociado con mejoras en los resultados postoperatorios, incluso con reducciones en las complicaciones.

El protocolo ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) es un programa multidisciplinario de atención, brindado a los pacientes con el fin de promover una recuperación rápida. Desarrollado por primera vez por Kehlet, ERAS ha llegado a ser reconocido como el “gold estándar” de la atención para el manejo de pacientes que se someten a cirugía.

Muchos estudios han demostrado que el protocolo ERAS es seguro, rentable y acorta la duración de la estancia hospitalaria en pacientes sometidos a cirugía colorrectal. La revisión de la literatura y los metaanálisis confirman que la aplicación del protocolo ERAS en la cirugía colorectal, permite una disminución de las complicaciones postoperatorias, principalmente las no quirúrgicas comparado con el abordaje tradicional.^{2,3,4,5}

Un programa formal para la implementación del protocolo ERAS requiere tres elementos:

- Un protocolo operativo ERAS actualizado y compartido.
- Un equipo dedicado a la formación de operadores y al aumento cumplimiento del protocolo.
- Un sistema de auditoría y retroalimentación (A&F) para verificar cumplimiento del protocolo y seguimiento clínico resultados.

El estudio POWER ha demostrado que tener un protocolo no es suficiente para mejorar los resultados, pero un aumento en la adherencia al protocolo ERAS se asocia con una disminución de las complicaciones postoperatorias; por lo tanto, la auditoría continua de la adherencia a ERAS y los resultados postoperatorios son esenciales.⁶

10.2 ABORDAJE NUTRICIONAL

El procedimiento quirúrgico en si, promueve un estrés metabólico y un proceso inflamatorio, proporcional al porte quirúrgico.

El aumento de las citoquinas proinflamatorias, que ocurre por la propia enfermedad lleva a una depleción de glucógeno, tejido adiposo y masa muscular, a través de la glucogenólisis, lipólisis y proteólisis respectivamente, con consecuente liberación de sustratos para la producción de proteínas de fase aguda, cicatrización efectiva y respuesta inmune.^{7,8}

La resistencia a la insulina y el aumento de la tasa metabólica también ocurren, potencializando el efecto catabólico. El aumento de la captación de glucosa por células no sensibles a la insulina, se ha visto relacionado a las complicaciones más comunes en el postoperatorio como ser las infecciosas y cardiovasculares.⁸

La normalización de la sensibilidad a la insulina toma de dos a cuatro semanas después de cirugías abdominales sin complicaciones, tiempo similar al requerido para la recuperación del paciente. La resistencia a la insulina desarrollada luego de la cirugía, está relacionado con la duración de la estancia hospitalaria y la magnitud del proceso inflamatorio, reforzando su importancia en la respuesta al estrés quirúrgico.⁹

Desde una perspectiva nutricional y metabólica, el manejo nutricional debe:

- Ser integrado al manejo global del paciente
- Evitar ayunos prolongados en el preoperatorio
- Promover el retorno precoz de la dieta en el postoperatorio
- Iniciar terapia nutricional precozmente en pacientes con riesgo nutricional
- Control glicémico adecuado
- Reducir factores que promuevan el catabolismo o retrasen la función gastrointestinal
- Garantir aporte nutricional adecuado para facilitar movilización precoz, síntesis proteica y función muscular.³

La terapia nutricional en el período peroperatorio con el uso de suplementos hiperproteicos orales o vía enteral es recomendada por el período de 7-14 días, en cirugías gastrointestinales de medio y gran porte, en pacientes que tienen diagnóstico de riesgo nutricional o de desnutrición, inclusive si esto lleva a un retraso en la intervención quirúrgica.

En el período postoperatorio la alimentación enteral precoz (en hasta 24hs) cuando la vía oral no puede ser utilizada o cuando la alimentación oral no llega al 50% de las necesidades por más de 7 días. Caso la vía gastrointestinal no pueda ser utilizada, la vía parenteral se encuentra recomendada, sea de forma exclusiva o suplementar.

Inmunonutrición

La inmunosupresión es resultante de la gravedad de la respuesta orgánica al trauma y está relacionada a complicaciones potencialmente graves en el postoperatorio. La terapia nutricional es una herramienta muy valiosa para atenuar este fenómeno y prevenir esas complicaciones.⁹

Este es el concepto de inmunonutrición en cirugía, en el cual la suplementación de. Nutrientes como arginina, glutamina, ácido graso omega 3, nucleótidos, así como micronutrientes con actividad antioxidante como el Zinc, Vitaminas

A, C y E, tienen como objetivo estimular la respuesta inmune, garantizar el sustrato para la síntesis de proteínas, y amenizar la gravedad de la respuesta inflamatoria.¹⁰

Con la suplementación se constata un aumento de la producción y maduración linfocitaria y aumento de los precursores para la síntesis del colágeno. El ácido graso omega 3, desempeña un importante papel en la modulación de la respuesta inflamatoria, reduciendo la producción de prostaglandinas y leucotrienos inflamatorios.⁹

En la práctica estos suplementos deben ser utilizados en el período perioperatorio, por 5-7 días antes de la cirugía, pudiendo dar continuidad en el postoperatorio.^{11 12 13 14 15 16}

Ayuno preoperatorio

La práctica del ayuno preoperatorio fue instituida para prevenir complicaciones respiratorias debido a la aspiración del contenido gástrico durante la anestesia, evitando así la neumonitis química resultante de este hecho, caracterizada por la lesión pulmonar aguda, provocada por esta aspiración.

La seguridad de abreviar el ayuno a dos horas, antes de la inducción anestésica está bien documentada.¹⁷ Hay evidencia de que el volumen de residuos gástricos con doce, ocho o seis horas de ayuno es similar al que se encuentra en ayuno de seis horas para sólidos y dos horas para líquidos sin residuos, con o sin carbohidratos.¹⁸ En el resultado de un metanálisis de 27 estudios y 1.976 participantes no se encontraron casos de aspiración o neumonía con la abreviatura de ayuno preoperatorio.¹⁹

La Sociedad Americana de Anestesiología y la guía ACERTO,²⁰ recomienda un ayuno de dos horas para líquidos libres de residuos y seis horas para sólidos como seguros y beneficiosos para el paciente.²¹

Con un alto nivel de evidencia y un fuerte grado de recomendación, esta guía establece que los pacientes sin alteraciones en el vaciamiento gástrico que van a someterse a una cirugía coordinada, deben ingerir líquidos enriquecidos con carbohidratos (maltodextrina) dos horas antes de la inducción anestésica.

Como fundamento básico para cambiar este paradigma, está la observación que el ayuno preoperatorio prolongado, además de ser incómodo e innecesario, aumenta la respuesta endocrina y metabólica al trauma quirúrgico.²²

Los beneficios de la abreviatura del ayuno documentados por varios autores están relacionados con la reducción de la resistencia a la insulina, reducción de la respuesta inflamatoria,²³ el aumento de la capacidad funcional,²⁴ reducción del tiempo de hospitalización, reducción de ansiedad, sed, hambre y reducción de la incidencia de náuseas y vómitos en el postoperatorio.²⁵

Se ha demostrado que la ingesta de una bebida rica en carbohidratos encontró aumento del 50% en la acción de la insulina después de aproximadamente tres horas de ser ingerida.²⁶ En pacientes sometidos a cirugía abdominal electiva, un estudio de cohorte prospectivo obtuvo resultados favorables con la abreviatura del tiempo de ayuno preoperatorio con respecto a la reducción de concentraciones cortisol sérico, interleuquina-6 y resistencia a la insulina, medidos a través del “homeostatic model assessment” (HOMA-IR), en comparación con pacientes que en ayunas según el protocolo tradicional.²⁷

La adición de fuentes de proteína como glutamina, proteína hidrolizada y proteína de suero en la bebida enriquecida con carbohidratos parece ser seguro y potenciar los beneficios asociados con una mayor sensibilidad a la insulina, aumento de la producción de glutatión y reducción de la respuesta inflamatoria aguda. Sin embargo, en comparación con los estudios que utilizaron sólo maltodextrina, el uso de maltodextrina asociada con una fuente proteica son aún escasos y con un número reducido de pacientes.²⁸

Realimentación postoperatoria

Estudios en el área de fisiología y motilidad gastrointestinal indican que el estómago y el páncreas secretan de uno a dos litros de líquidos por día, que son fácilmente absorbidos. Al evaluar la actividad mio-eléctrica gastrointestinal, se observa que el vaciamiento gástrico y la absorción intestinal están presentes desde el primer día del postoperatorio.²⁹

Los ensayos clínicos controlados y aleatorizados, así como los metanálisis, demuestran que la realimentación temprana después de la cirugía se puede realizar sin riesgo y con beneficios potenciales para los pacientes, como ser, una estadía hospitalar más corta, menor incidencia de complicaciones infecciosas y reducción de costos.^{30 31 32}

La realimentación temprana promueve la regeneración de las microvellosidades intestinales, lo que reduce la posibilidad de translocación bacteriana y la aparición de sepsis, siendo particularmente importante en pacientes con cáncer. Además, debe tenerse en cuenta el aumento de la sensación de bienestar, lo que representa un impacto significativo en el proceso de recuperación.

10.3 PREPARACIÓN DEL COLON Y EL USO DE ANTIBIÓTICOS PREOPERATORIOS

Preparación mecánica del intestino antes de la cirugía colorrectal ha sido un tema de debate, con una gran cantidad de literatura que muestra que no hay diferencia en los resultados si se utiliza preparación mecánica o no.

- Una revisión Cochrane no demostró diferencia en infección de herida operatoria, fuga anastomótica, complicaciones infecciosas intraabdominales, o reabordajes quirúrgicos independientemente de si se utilizó o no preparación mecánica del intestino.³³
- También sabemos que la manipulación colónica durante la cirugía laparoscopia es más fácil cuando el intestino está preparado.
- Datos de seguimiento a largo plazo de varias publicaciones no encuentran diferencias en la supervivencia entre grupos (preparación intestinal versus no preparación).
- La mayoría de los autores usan preparación mecánica del intestino cuando un paciente ostomizado, para cirugías de colon izquierdo, resecciones rectales, cuando se planifica una anastomosis intracorpórea, y en aquellos casos que puede requerir una colonoscopia intraoperatoria.

Respecto al uso de antibióticos antes de la cirugía, la cobertura adecuada debe incluir flora aeróbica y flora anaeróbica.

- Los metanálisis han demostrado que existe una disminución de la infección del sitio quirúrgico cuando se compara el uso de antibióticos con placebo.
- Actualmente, los cirujanos, en su gran mayoría administran antibióticos rutinariamente dentro de 1 h del inicio de la cirugía.
- El régimen ideal no solo debe controlar infección de sitio quirúrgico, sino también considerar el costo y los efectos adversos de un régimen seleccionado.

La continuación de los antibióticos más allá de las 24 h después la cirugía coordinada no ofrece ningún beneficio y no es recomendado bajo las directrices actuales.

- Es práctica actual administrar antibióticos orales el día antes de la cirugía durante la preparación intestinal, seguida de una dosis en el quirófano. La re-dosificación varía según el antibiótico usado, vida media y la duración de la cirugía.^{34 35 36}

10.4 TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

El tratamiento endoscópico de las lesiones colonicas consiste en la resección de las mismas y la colecta de la pieza. Está indicado cuando hay baja posibilidad de metástasis a los ganglios linfáticos, y el tamaño y la localización del tumor permiten una resección en bloque. Esto incluye carcinomas intramucosos (pTis) o con ligera invasión submucosa (pT1), sin importar el tamaño o el aspecto macroscópico.

Se trata de una biopsia por escisión total, en la que, la curabilidad y la necesidad de una resección intestinal adicional se evalúan mediante el examen histopatológico de las muestras reseçadas.

El término pólipo maligno se refiere específicamente a una lesión colorrectal con cáncer que invade la submucosa pero no se extiende a la muscularis propria. Estas lesiones se clasifican como pT1 en el sistema de clasificación TNM. Un término más moderno a ser utilizado es lesión invasiva de la submucosa. La prevalencia de cáncer en los pólipos colorrectales oscila entre el 0,2 % y el 5 %.

La resección endoscópica consiste en 3 métodos: polipectomía, mucosectomía (EMR) y resección submucosa (ESD).

Polipectomía: en este método, se coloca un lazo en el tallo de la lesión y la lesión se electrocauteriza con una corriente de alta frecuencia. Este método se usa principalmente para lesiones protuberantes

EMR (mucosectomía): en este método, la lesión se eleva mediante la inyección local de un líquido, como por ejemplo solución salina fisiológica, en la submucosa, y la lesión se electrocauteriza de la misma manera que en el caso de una polipectomía. Se utiliza principalmente para tumores superficiales y grandes lesiones sésiles.

ESD (disección submucosa): en esta técnica, la lesión se eleva mediante la inyección local de un líquido, como una solución de hialuronato de sodio, en la submucosa del área perilesional; luego se realiza incisión circunferencial de la mucosa que rodea la lesión y disección de la submucosa con un bisturí especial y resección en bloque. ESD está indicado principalmente para tumores grandes, especialmente para cánceres tempranos que no pueden ser resecaados por EMR (mucosectomía). Se trata de una técnica con alta probabilidad de complicaciones, solo debe implementarse después de considerar suficiente el nivel de habilidad del endoscopista que realiza el procedimiento.

Para determinar el método a ser utilizado es esencial el conocimiento del tamaño, la profundidad de invasión y la morfología de la lesión.

Por lo antedicho, la resección endoscópica está destinada tanto al diagnóstico como al tratamiento de lesiones de colon. Dicha resección en bloque es deseable para obtener un diagnóstico preciso del estado de invasión del carcinoma, en el margen de resección y en el área más profunda.

¿Cuál es el criterio de tratamiento quirúrgico adicional al tratamiento endoscópico?, o sea ¿cuándo el tratamiento endoscópico no es suficiente?

- Invasión del margen vertical
- Invasión de la submucosa $> 0 = a$ 1000 micras
- Invasión vascular
- Carcinoma pobremente diferenciado, anillo de sello, carcinoma mucinoso
- Gemación o brote tumoral grado 2/3 en el sitio de mayor profundidad

La profundidad de la invasión de la submucosa se mide, cuando es claramente identificable la muscularis mucosae, desde el borde inferior de la misma; cuando no es posible identificarla, se mide desde la superficie de la lesión. La posibilidad de identificar o estimar la muscularis mucosae, se refiere a que no hay deformidad, ruptura, irregularidad, fragmentación, que llevaría a subestimar el compromiso de la submucosa. Aunque juzgar si hay una "deformidad" no siempre es sencillo, por ejemplo, si hay una reacción desmoplásica alrededor de la muscularis mucosae, se supone que está "deformada". En lesiones pediculadas con muscularis mucosae enredada, se mide la distancia entre el punto más profundo de invasión y la línea de referencia que es la transición cabeza-tallo (el límite entre el área tumoral y no tumoral en la mucosa). La invasión por lesiones pedunculadas que se limita al interior de la cabeza se define como "invasión de la cabeza".

Respecto a la invasión vascular: La atención a las arterias es un factor clave en la evaluación de la invasión venosa. La invasión venosa es muy probable cuando un nido de células cancerosas circulares, semicirculares u oblongas con márgenes regulares se localiza en las proximidades de una arteria y lejos de la lesión principal. Si dicho nido de células cancerosas está rodeado por estructuras de pared venosa (como una membrana elástica interna o músculo liso perivasculares), se puede concluir que representa una invasión venosa. Sin embargo, las estructuras de la pared venosa a menudo son desplazadas u obliteradas por el nido de células cancerosas, y es difícil reconocerlas en las secciones teñidas con hematoxilina y eosina.

- La presencia de células cancerosas y nidos de células cancerosas en el espacio intersticial sugiere invasión linfática. Un espacio lleno de linfa y linfocitos es especialmente probable que sea un vaso linfático. Cuando se identifican células endoteliales alrededor del espacio, se puede concluir que el espacio representa un vaso linfático. Sin embargo, a menudo es difícil identificar las células endoteliales en muestras teñidas con hematoxilina y eosina, y los espacios pueden ser artefactos creados durante el proceso de preparación de la muestra.

- Como se indicó anteriormente, la evaluación de la invasión vascular, que es un indicador importante para determinar las estrategias de tratamiento para el cáncer SM, suele ser difícil en muestras teñidas con hematoxilina y eosina. Los métodos de tinción especiales son útiles para evaluar la invasión vascular, como la tinción de Van Gieson o la tinción de Azul Victoria para la invasión venosa, y la inmunotinción D2-40 para la invasión linfática.

Definición de gemación o brote tumoral: Se define como un nido de células cancerosas que consta de una a menos de cinco células que se infiltran en el intersticio en el margen invasivo del cáncer.

Grados: Después de seleccionar un campo donde los brotes son más intensos, se cuenta el número de brotes en un campo de 0,785 mm² observado a través de un lente objetivo de 20x (lente ocular WHK de 10x). Dependiendo del número de brotes, el Grado de gemación se define de la siguiente manera:

- Grado 1: 0-4
- Grado 2: 5-9
- Grado 3: 10 o más

La tasa de metástasis en los ganglios linfáticos de los tumores de grado 2/3 es significativamente mayor que la de los tumores de grado 1. Un estudio multicéntrico realizado por el Comité del Proyecto de Investigación Incipiente (2005-) del JSCCR (Sociedad Japonesa de Cáncer Colo Rectal) en el que el Grado 1 se definió como "grado bajo" y el Grado 2/3 como "grado alto", mostró que el "grado alto" es un predictor independiente de metástasis en ganglios linfáticos.

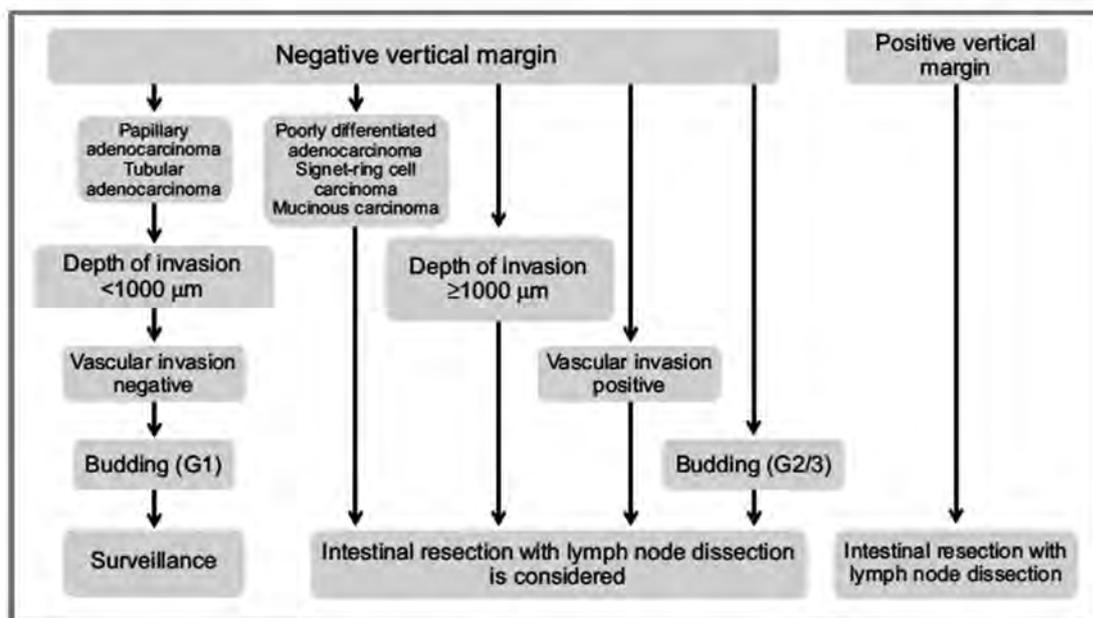


Fig-1 Estrategia terapéuticas para tumores pT1 luego de la resección

¿Qué precauciones deben tenerse en cuenta al utilizar ESD colorrectal para implementar la resección endoscópica de lesiones colónicas?

- Si bien la ESD se usa en casos de “tumores malignos en etapa temprana”, se debe considerar un diagnóstico endoscópico preoperatorio preciso, el nivel de habilidad del y la experiencia del operador respecto a la resección endoscópica, antes de decidir por este tratamiento.^{37 38}

10.5 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Como sabemos el tratamiento quirúrgico del cáncer de colon tiene como objetivo la cura y el control de la enfermedad, el cual es alcanzado en la mayoría de los casos. La resección colónica debe ser planificada de acuerdo, al estadio clínico y la localización del tumor.

De esta forma para tumores con invasión profunda de la submucosa (más allá de las 1000 micras), surge la indicación de una resección segmentar del colon con el margen y su drenaje linfático correspondiente, dada la posibilidad de metástasis ganglionar.

Al hablar de tratamiento quirúrgico oncológico con intenciones curativas debemos obligatoriamente aclarar los conceptos de:

- escisión completa del mesocolon con ligadura vascular central (CME con CVL) y
- disección ganglionar D3 de la Clasificación Japonesa de Carcinoma Colorrectal

CME con CVL

Historia:

La resección completa de un tumor colorrectal con márgenes adecuados, junto con el pedículo vascular apropiado y el drenaje linfático acompañante es la piedra angular de esta técnica para obtener el control local de la enfermedad.³⁹ De hecho, TME (escisión total del mesorrecto) es el tratamiento “gold standard” para cáncer de recto. La técnica TME se basa en el principio de que, la disección a lo largo del mesorrecto logra una muestra intacta de este, con revestimiento fascial, donde posiblemente se encuentran células tumorales en la sangre y vasos linfáticos, ganglios linfáticos y fascia incluyendo los tejidos circundantes. Siguiendo este principio es que varios estudios pioneros reportaron escisión mesocólica total como un determinante potencial de la supervivencia después de resección oncológica del colon. Bokey et al.⁴⁰ enfatizó que la movilización del colon a lo largo del plano anatómico es un principio importante que influye en el resultado; este investigador en 1980, utilizó una técnica estandarizada para la cirugía en el cáncer de colon basada en la movilización a lo largo del plano anatómico, y de esta forma, encontró una mejora en la supervivencia global (Hazard ratio, 1,5; intervalo de confianza del 95 %, 1,2–1,8).

En 2008, West y Quirke et al.⁴¹ reportaron los resultados de un estudio observacional retrospectivo sobre la asociación entre la clasificación de la patología de la pieza quirúrgica del cáncer de colon y la supervivencia. En este estudio, 399 piezas quirúrgicas resecadas fueron fotografiadas y clasificados retrospectivamente según el plano de disección mesocólico, y estos correspondían: al plano de la muscular propia (n = 95, 24%), plano intramesocólica (n = 177, 44%) y plano mesocólico (n = 127, 32%). El área transversal media del tejido más allá la muscular propia fue significativamente mayor en la cirugía que siguió el plano mesocólico (media ± desvío estándar, 2181 ± 895 mm²) en comparación con la con la intramesocólica (2109 ± 1273 mm²) y muscular propia (1447 ± 913 mm²) (p = 0,0003). También hubo un aumento significativo en la distancia desde la muscular propia hasta el margen de resección mesocólico: plano mesocólico (44 ± 21 mm) en comparación con intramesocólico (30 ± 16 mm) y muscular propia (21 ± 12 mm).

Hohenberger et al.⁴² propuso el concepto de CME en conjunto con CVL en 2009. Afirmó que el mesocolon está cubierto por envolturas viscerales y parietales correspondientes al mesorrecto que se extiende desde este al mesocolon. CME implica la consecuente separación quirúrgica de la fascia visceral de la parietal mediante disección, esta maniobra permite la movilización completa del mesocolon, y por lo tanto incluye la fascia visceral intacta en la pieza y facilita la ligadura del pedículo en su origen con seguridad y exposición. En este estudio, los pacientes con CME tuvieron menor tasa de recurrencia local y mayor supervivencia a 5 años relacionada aquellos donde se aplicó la colectomía convencional (6,5% vs 3,5% y 82,1% vs 89,1%, respectivamente). Aunque muchos autores han informado los resultados y los beneficios de esta técnica, no se implementa comúnmente debido a la complejidad y confusión respecto a la anatomía de las fascias. Recientemente se ha intentado determinar la composición real de la estructura fascial y una nomenclatura estandarizada para CME.⁴³ El mesenterio del colon se puede separar desde el peritoneo parietal posterior despegando el plano conectivo, denominado fascia de Toldt. De este modo,

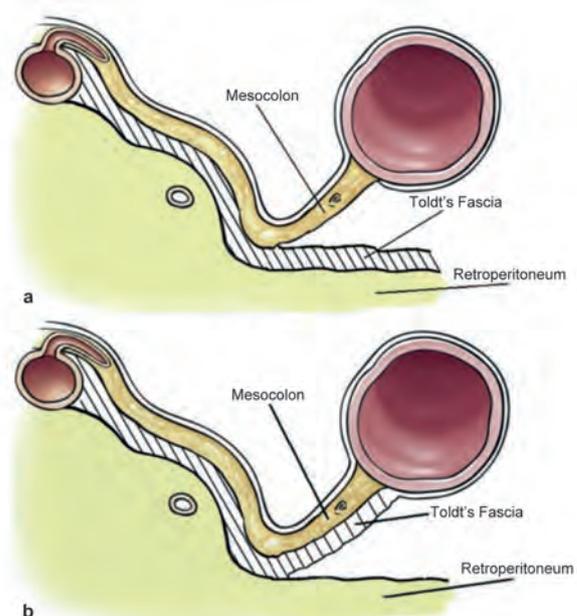


Fig.1 Kim, N. K., Sugihara, K., & Liang, J.-T. (Eds.). (2018). Surgical Treatment of Colorectal Cancer. doi:10.1007/978-981-10-5143-2

La separación meso-fascial o separación retrofascial (Fig 1 a,b)⁵ ofrece un plano integral, pilar fundamental de la CME para eliminar los vasos linfáticos, tejido vascular y neural, constituyendo una completa envoltura mesocólica con mesenterio intacto.

El concepto de CME con CVL consiste entonces en la movilización del colon y el mesocolon dentro del plano embriológico con una disección completa de los ganglios linfáticos regionales que incluye ligadura vascular central.⁴⁴ De esta

forma se produce la movilización completa de todo el mesocolon. En el manuscrito original, para la cirugía del cáncer de colon derecho, se realiza una maniobra de Kocher.

En el cáncer de colon izquierdo es obligatorio realizar el descenso el ángulo esplénico. Durante estas movilizaciones, el mesocolon no debe dañarse. Respecto al cáncer de colon descendente, este lleva la ligadura de la arteria cólica izquierda en su origen, preservando la arteria mesentérica inferior. La vena mesentérica inferior se divide por debajo del páncreas. Para el cáncer de colon sigmoides, la arteria mesentérica inferior se divide en su origen.

Para el cáncer de colon derecho y transverso, los vasos ileocólicos se dividen luego de la movilización completa del mesocolon. A continuación, los vasos cólicos derechos se dividen, si están presentes, y solo la rama derecha de los vasos cólicos medios para el cáncer de ciego y colon ascendente. Sin embargo, para los tumores del ángulo hepático y de colon transverso, se ligan los vasos cólicos medios en su origen.

A pesar de muchas controversias, CME con CVL para los pacientes con cáncer de colon debe ser cuidadosamente considerada desde la perspectiva oncológica. Esta técnica consigue un buen resultado oncológico con una morbilidad aceptable, y no es inferior a la cirugía convencional.

Por lo tanto, parece evidente que la CME con CVL se puede realizar sin grandes problemas técnicos. Puede facilitar la precisión anatómica de la disección, lo que mejora la calidad de las piezas de resección. Una futura validación con estudios de ensayo clínico bien diseñados fortalecería la base para la aplicación rutinaria de CME con CVL como una cirugía estándar para pacientes con cáncer de colon.

¿Cuál es el impacto de esta técnica?

Muchos estudios han demostrado que esta técnica mejora la calidad de la cirugía y sus resultados. Un estudio retrospectivo Danés demuestra que la CME presenta mejor sobrevida libre de enfermedad comparado con la colectomía clásica en los estadios de I a III, de los pacientes con adenocarcinoma de colon. Se demostró que la sobrevida libre de enfermedad a los 4 años de los pacientes en estadios I de la UICC (Union for Internacional Cancer Control) fue de 100% para los del grupo CME comparado con 89,8% del grupo no CME (p 0.046). En el estadio II fue de 91,9% comparado con 77,9% en el grupo no CME (p=0,0033) y en el estadio III fue de 73,5% a 67,5% respectivamente (p=0,13). Merkel et al demostraron que la implementación de CME para el cáncer de colon mejoró los indicadores de calidad de proceso y del resultado durante 30 años. En el estadio III, la tasa de recurrencia locorregional a 5 años disminuyó de 14,8 a 4,1% (p= 0,046) y la supervivencia relacionada con el cáncer a 5 años aumentó de 61,7 a 80,9% (p= 0,010).⁴⁶

Un estudio chino demostró que la CME se asoció con supervivencia libre de recurrencia local sin aumentar riesgos quirúrgicos.⁴⁷ Los programas de enseñanza quirúrgica para CME llevaron a mejores supervivencias generales y libres de enfermedad en el “Proyecto Cáncer de Colon Estocolmo”.⁴⁸

El concepto de disección D3 es similar a CME con CVL, pero no igual.

La Clasificación Japonesa de Carcinoma Colorrectal define la extensión de la disección de los ganglios linfáticos de D0 a D3 como se muestra a continuación.

- D0: disección incompleta de ganglios linfáticos pericólicos
- D1: disección completa de ganglios linfáticos pericólicos
- D2: disección completa de los ganglios linfáticos pericólicos e intermedios
- D3: disección completa de todos los ganglios linfáticos regionales

Como regla general, tanto los márgenes proximales como los distales deben ser 10 cm más allá del tumor para eliminar los linfonodos regionales.

Sin embargo, el margen de resección longitudinal también depende de la ubicación y de la vascularización.

- Para el cáncer de ciego con la disección D3, solo se dividen los vasos ileocólicos, si los vasos cólicos derechos no están presentes. Durante hemicolectomía derecha con disección D3 para cánceres más allá del ciego se ligan y seccionan los vasos ileocólicos, los vasos cólicos derechos si están presentes, y la rama derecha de la cólica media.

La disección de ganglios linfáticos a lo largo del tronco de la vena mesentérica superior entre la vena ileocólica y el tronco gastrocólico, es obligatorio para hemicolectomía derecha con disección D3. Los ganglios linfáticos alrededor de la raíz de la arteria cólica media se disecan y la raíz de la arteria cólica media queda expuesta. A partir de entonces, se divide la rama derecha de la arteria cólica media. La vena cólica media generalmente se ramifica cranealmente a la arteria cólica media, pero existen muchas variaciones en la ramificación de la vena cólica media.

- Cuando tenemos un cáncer de colon transverso irrigado tanto por la rama derecha como izquierda de la cólica media esta se liga en el origen. Cuando un cáncer de colon transverso está ubicado cerca del ángulo esplénico, se ligan y dividen la rama izquierda de los vasos de la cólica media y los vasos cólicos izquierdos. Los ganglios linfáticos alrededor de la raíz de la arteria cólica media y la arteria mesentérica inferior, suelen ser resecados preservando la arteria mesentérica inferior. La vena mesentérica inferior generalmente se divide debajo del páncreas.
- Para los cánceres ubicados en el colon sigmoidees, la arteria mesentérica inferior generalmente se divide en el origen. Sin embargo, algunas veces se divide por debajo de la arteria cólica izquierda para preservar el flujo sanguíneo proximal tanto como sea posible. En estos casos, se disecan los principales ganglios linfáticos alrededor de la raíz de la arteria mesentérica inferior, quedando de esta forma expuesta.

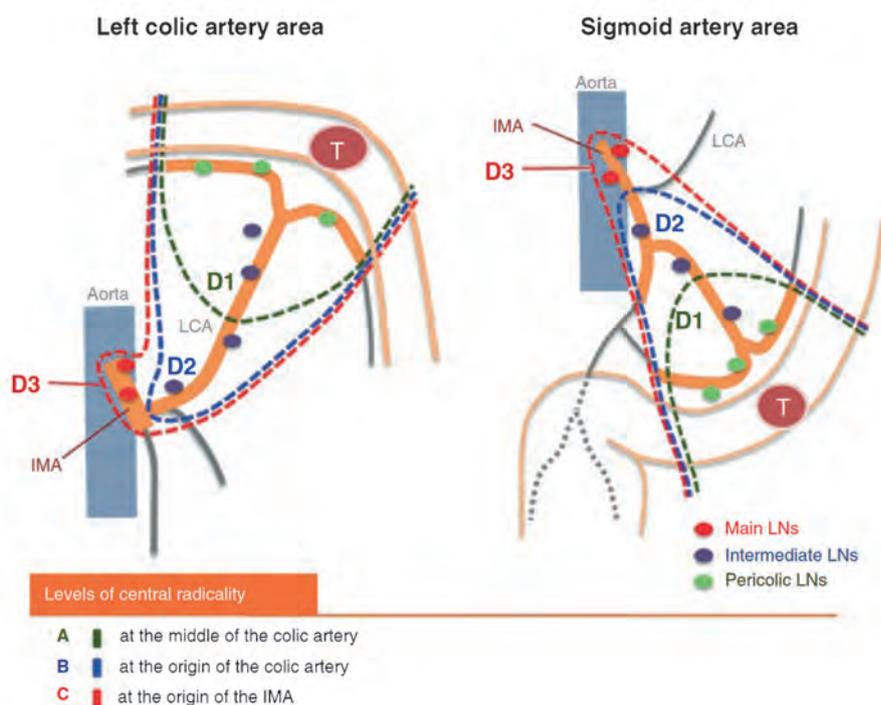


Figura 4: Kim, N. K., Sugihara, K., & Liang, J.-T. (Eds.). (2018). Surgical Treatment of Colorectal Cancer. doi:10.1007/978-981-10-5143-2

En Japón, se ha reconocido ampliamente que no todos los cánceres de colon requieren disección D3 y que la extensión óptima de la linfadenectomía varía según el estadio tumoral pre e intraoperatorio. La práctica quirúrgica del cáncer de colon en Japón puede caracterizarse por escenarios donde la linfadenectomía está estandarizada basado en una clasificación anatómica establecida desde hace mucho tiempo de la extensión de la linfadenectomía.

Ya que desde 1977, la Japanese Classification of Colorectal Carcinoma, que es emitido por la Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) y está ahora en su octava edición, ha desempeñado un papel importante en la definición de las estaciones de ganglios linfáticos y la extensión de la linfadenectomía, para optimizar el manejo quirúrgico del cáncer colorrectal.

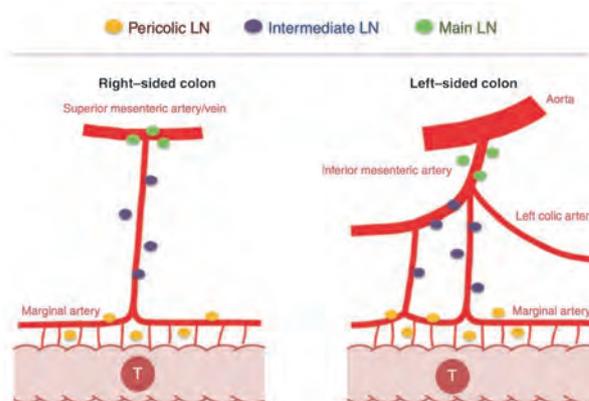


Figura 2: Kim, N. K., Sugihara, K., & Liang, J.-T. (Eds.). (2018). Surgical Treatment of Colorectal Cancer. doi:10.1007/978-981-10-5143-2

En Japón (2000-2004- JSCCR), la incidencia de metástasis ganglionares en cáncer de colon fue más alta en los ganglios pericólicos, seguidos por los intermedios y los ganglios linfáticos centrales. Basados en la literatura se informó que la metástasis en los ganglios centrales o principales se produjo en aproximadamente 1-8%. En pacientes que se sometieron a linfadenectomía D3 en cáncer de colon derecho, la incidencia de metástasis saltadas (es decir, ganglio linfático principal sin afectación de ganglios intermedios) se informó que era del 1,6%.

La extensión óptima de la resección intestinal está estrechamente asociado con, cómo definimos ganglios linfáticos pericólicos y regionales, que deben ser resecaos debido al riesgo de metástasis.

Basado en la incidencia y distribución de ganglios linfáticos positivos, la extensión óptima de la linfadenectomía se determina según hallazgos clínicos del preoperatorio e intraoperatorios, con respecto a la profundidad de la invasión tumoral y ganglios linfáticos comprometidos. En Japón, la disección D3 es el procedimiento estándar para el cáncer de colon cT3 y cT4 y para todos los cánceres de colon con linfadenopatía.

Considerando que aproximadamente el 1% tiene metástasis en los ganglios linfáticos centrales y que la precisión diagnóstica preoperatoria para la metástasis en los ganglios linfáticos no siempre es satisfactoria, las pautas japonesas permitían a los cirujanos realizar disección D2 o D3 para pacientes con cáncer de colon T2 clínico.

Ensayos controlados aleatorios para probar la supervivencia beneficio y el valor clínico de la disección D3 pueden ser difíciles de realizar y actualmente no son disponible. Basado en un análisis de pronóstico con puntaje de propensión que usó una base de datos prospectiva registrada, a gran escala, multicéntrica de la JSCCR, la disección D3 fue demostrado tener una ventaja de supervivencia significativa en pacientes con cáncer de colon pT3 y pT4, con un hard ratio para la supervivencia global de 0,8 (95% intervalo de confianza, 0,7 a 0,9).

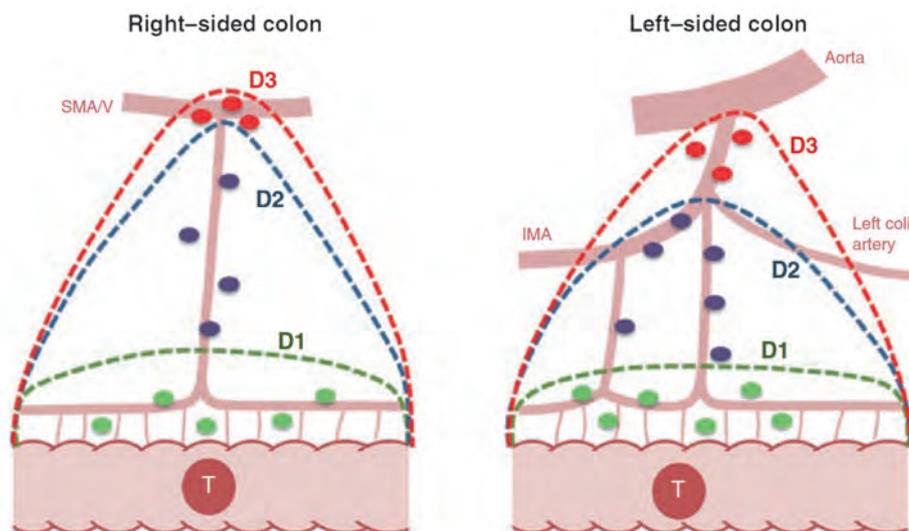


Figura 3: Kim, N. K., Sugihara, K., & Liang, J.-T. (Eds.). (2018). Surgical Treatment of Colorectal Cancer. doi:10.1007/978-981-10-5143-2

¿Cuál de las resecciones D3 o CME con CVL es mejor?

Una serie de casos de resecciones para cáncer de colon de un centro europeo y dos japoneses fueron evaluados en términos de: plano de resección, características físicas de la pieza y rendimientos respecto a número de ganglios linfáticos. La resección en el plano mesocólico tuvo tasas altas en ambas series; sin embargo, las piezas de las resecciones D3, eran significativamente más cortas (162 vs. 324 mm, $p < 0.001$), resultando en una menor cantidad de meso (8.309 vs. 17.957 mm², $p < 0,001$) y rendimiento nodal (con mediana, 18 vs 32, $p < 0,001$). La distancia desde la ligadura vascular alto hasta la pared intestinal fue equivalente (100 vs. 99 mm, $p=0,605$). Estas características eran similares entre colon izquierdo y derecho. A partir de estos resultados concluimos que tanto el plano quirúrgico como el vascular fueron similares entre CME con CVL y disección D3. Sin embargo, la longitud del intestino resecao fue significativamente más corto en disección D3 que en CME con CVL.⁴⁹

También comparamos las piezas de colectomías de cáncer de colon en estadio III entre CME con CVL, disección D3 y cirugía convencional.⁵⁰ La longitud del intestino resecao y el área del meso fué más largo y más grande en el siguiente orden: CME con CVL, cirugía convencional y disección D3. La longitud de la ligadura vascular fue similar

entre CME con disección CVL y D3, que fue más larga que la de cirugía convencional. La tasa de escisión del plano mesocólico fue equivalente entre CME con CVL y disección D3, que fue superior a la de la cirugía convencional.⁵¹

En 2013, fue lanzado un estudio de cohorte prospectivo internacional observacional, para valorar la resección intestinal óptima, extensión central y radicalidad para el Cáncer de Colon: estudio T-REX.

Este estudio tuvo como objetivo aclarar el estado real de la distribución de los ganglios linfáticos metastásicos en el cáncer de colon y proporcionar pruebas sólidas para establecer un consenso sobre la extensión óptima de la disección central de ganglios linfáticos y longitud del intestino resecado en la cirugía de cáncer de colon. Corrientemente, Corea, Alemania, Rusia, Lituania, Reino Unido, y Japón están involucrados en este experimento internacional en este campo. Se realizó un análisis morfológico de las piezas, y el valor clínico de evaluación de la calidad de la pieza quirúrgica también se divulgará en consecuencia. El establecimiento de un consenso sobre la definición de drenaje linfático regional ganglionar y la estandarización de la linfadenectomía para optimizar la cirugía del cáncer de colon, es muy esperado en un futuro próximo a través de iniciativas internacionales, incluyendo el estudio T-REX.

En conclusión, el estudio T-REX tiene como objetivo aclarar la distribución de las metastasis de los ganglios linfáticos en el cáncer de colon. Este estudio permitiría establecimiento de criterios estandarizados para el área definida de ganglios linfáticos en el cáncer de colon, lo que proporcionará evidencia confiable sobre la longitud óptima de la resección intestinal y la extensión de la linfadenectomía en la cirugía del cáncer de colon.^{52 53}

AVANCE HACIA LO MINIMAMENTE INVASIVO

Cirugía laparoscópica

En suma el tratamiento quirúrgico oncológico consiste en la resección colónica en bloque con los ganglios linfáticos pericólicos y su flujo, respetando las fascias embriológicas viscerales. Para tumores T4b que invaden otros órganos, a resección debe ser en bloque de la estructura comprometida por contigüidad, a fin de garantizar márgenes libres.

En los últimos años la cirugía del cancer de colon ha tenido un destacado avance hacia técnicas mínimamente invasivas. Estas técnicas comprobadamente han permitido reducir el trauma físico al paciente y siempre que sea posible está ampliamente recomendada. La cirugía laparoscópica es un ejemplo de esto permitiendo una reducción del dolor en el postoperatorio, mejora función pulmonar, reducción del íleo, menos infección de herida operatoria, recuperación más rápida y hospitalización más breve.

A parte de estos beneficios a corto plazo, la cirugía laparoscópica ha demostrado resultados a largo plazo similares a la cirugía abierta, lo que ha sido comprobado en estudios randomizados doble ciego como ser, CLASSIC, COLOR Y COST trial.^{54 55 56 57 58 59}

En el estudio estadounidense COST, 872 pacientes fueron aleatorizados entre resección abierta y videolaparoscópica, encontrando un resultado similar para todas las etapas en términos de supervivencia general (SG), supervivencia libre de enfermedad (SLE), tasa de recurrencia local y a distancia, mortalidad operatoria y complicaciones quirúrgicas. El grupo de cirugía videolaparoscópica tuvo un menor tiempo de duración media de la estancia hospitalar (cinco frente a seis días, valor de $p < 0,001$) y más tiempo quirúrgico (150 minutos frente a 95 minutos, valor de $p < 0,001$).

En el estudio británico CLASSIC, 794 pacientes con cáncer de colon y recto fueron aleatorizados entre resección laparoscópica y abierta, en una proporción de 2:1. Hubo una tasa de conversión del 29%. Al igual que en el estudio anterior, las tasas de complicaciones quirúrgicas y mortalidad en ambos grupos fueron similares, con estancias hospitalarias más cortas y tiempo operatorio más prolongado en el grupo de videolaparoscopia.

En el tercer estudio, llamado COLOR, 1248 fueron aleatorizados, entre resección abierta y videolaparoscópica. Se trataba de pacientes con cáncer de colon derecho o izquierdo, con el objetivo principal de evaluar la SLE en tres años. Aunque los resultados de supervivencia aún no están consolidados, los dos grupos fueron equivalentes en el número de ganglios linfáticos resecados y en márgenes negativos. El grupo de resección laparoscópica tuvo menor pérdida de sangre, reanudación más temprana de la alimentación oral y menos duración de la estancia hospitalaria, a expensas de un mayor tiempo operatorio (202 minutos vs. 170 minutos).

Estos tres grandes estudios consolidaron el papel de la videolaparoscopia en el tratamiento de cáncer colorrectal. También establecieron una curva de aprendizaje. aproximadamente 20 casos para que los cirujanos puedan utilizar esta técnica de forma segura.

Un cuarto estudio, esta vez realizado en Australia y Nueva Zelanda,⁶⁰ aleatorizó unos 600 pacientes entre colectomía laparoscópica o abierta, excluyendo tumores de recto y colon transverso, no encontrando diferencia en supervivencia global o libre de enfermedad a cinco años. Este estudio todavía presentó resultados de calidad de vida que favorecieron al brazo de laparoscopia significativamente en los tres momentos postoperatorios evaluados (dos días, dos semanas y dos meses después de la intervención). Sin embargo, la tasa de conversión fue del 14,6%, y en pacientes convertidos a cirugía abierta, el tiempo quirúrgico fue mayor y hubo mayor tasa de complicaciones infecciosas.

A estos ensayos clínicos le podemos adjudicar algunas limitaciones, como ser que gran parte de los tumores se encontraban en estadio 0-I (21-37%), el cáncer de recto fue incluido, y no fue especificada la disección ganglionar.^{16 17 18 19 20 21} En el estudio CLASSIC de Reino Unido, fue realizado en 27 instituciones y participaron 32 cirujanos. Cuando el patólogo, Philip Quirke, extrajo aleatoriamente pieza quirúrgica y revisó la dimensión de la disección ganglionar considerando CME y CVL, el 75% se sometió a cirugía D0-D1, el 25% se sometió a D2, y no hubo casos de D3.

El Japan Clinical Oncology Group en su ensayo clínico randomizado llamado JCOG 0404 para evaluar la disección D3 laparoscópica aseverando no ser inferior a la de la cirugía abierta. Para superar las limitaciones de los anteriores ensayos, este se limitó a pacientes en estadio II-III. Se realizó un detallado protocolo del procedimiento quirúrgico, a todos los pacientes se les realizó una disección D3, y los resultados a corto plazo no demostraron rendimiento inferior en la cirugía laparoscópica respecto a la abierta. Con los resultados a largo plazo, publicados en 2015, se concluyó que no puede ser demostrada la inferioridad del tratamiento laparoscópico en el cáncer de colon.

Cirugía Robótica

Se han desarrollado plataformas de cirugía robótica para superar las limitaciones intrínsecas del equipo laparoscópico, combinando algunos beneficios de la cirugía abierta y la laparoscopia permitiendo movimientos naturales dentro de un campo estrecho y proporcionando un campo tridimensional de visión controlada por el cirujano. Esta ya es realidad en los grandes centros. Desafortunadamente, la literatura es escasa para comparaciones de resultados oncológicos a largo plazo. Un grupo holandés llevó a cabo un estudio prospectivo comparando 378 pacientes sometidos a resección robótica o laparoscópica por cáncer colorrectal estadio I-III, no encontrando diferencia estadísticamente significativa entre los grupos robótico y laparoscópico en cuanto a márgenes libres, número de ganglios linfáticos resecados o tasa de recurrencia con una mediana de seguimiento de 15 meses.⁶¹ Un estudio retrospectivo coreano comparó los resultados de la colectomía derecha abierta, laparoscópica y robótica y encontró mayor tiempo quirúrgico y mayor costo en procedimientos robóticos. Se ha demostrado que la ruta robótica tiene menor tiempo de recuperación en comparación con la cirugía abierta, pero no en comparación con vía laparoscópica.⁶² Un estudio utilizando la base de datos del American College of Surgeons comparó 11,477 procedimientos laparoscópicos y robóticos y encontraron mayor tiempo quirúrgico en la vía robótica. Sin embargo, hubo una reducción en un día de hospitalización, en promedio.

Un beneficio potencial de la cirugía robótica en las colectomías es la mayor facilidad para la anastomosis ileocólica intracorpórea, que parece mejorar los resultados clínicos en comparación con la anastomosis extracorpórea. En 2017, una revisión sistemática comparó la anastomosis intracorpórea con la extracorpórea en colectomías derechas laparoscópicas, incluido un ensayo aleatorizado y 11 retrospectivas en un total de 1.492 pacientes, concluyendo que la anastomosis intracorpórea se relacionó con una disminución de la infección del sitio quirúrgico y una reducción de morbilidad general a corto plazo en un 20%, sin diferencia en la tasa de fístula o mortalidad.⁶³

La anastomosis intracorpórea requiere menos movilización del colon y una incisión más pequeña para la extracción de la pieza, que puede realizarse en el hipogastrio (Pfannestiel) o fuera línea media, reduciendo la posibilidad de hernias, que llegan al 20% en anastomosis extracorpóreas. Sin embargo, requiere mayor destreza en la sutura laparoscópica, por lo que, se puede facilitar utilizando una plataforma robótica.

La colectomía robótica ha sido comparada con el abordaje laparoscópico, principalmente en estudios de cohorte observacionales.^{64 65 66 67}

En general, la robótica parece dar como resultado tiempos quirúrgicos más largos y mayores costos, pero puede estar asociado a menores pérdida de sanguíneas, menor tiempo de recuperación de la función intestinal, estadías hospitalarias más cortas y tasas más bajas de complicaciones e infecciones.

En conclusión se recomienda que se considere la colectomía mínimamente invasiva sólo para cirujanos experimentados.

Su uso rutinario, por lo general, no se recomienda para tumores obstructivos, perforados o tumores que son claramente localmente invasivos a estructuras circundantes (es decir, T4). Pacientes con adherencias abdominales no deben someterse a una colectomía mínimamente invasiva, y aquellos que tienen adherencias prohibitivas durante la exploración debe convertirse en un procedimiento abierto.^{68 69 70}

La Cirugía Abierta para cancer de colon aun sobrevive?

La cirugía mínimamente invasiva ha sido algo innovador en el tratamiento quirúrgico en el cancer de colon. Los avances en la cirugía laparoscópica no se detendrán. Los tratamientos deben ser individualizados a cada caso y tanto la cirugía abierta como la laparoscópica puede coexistir para el tratamiento de esta patología.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL TUMOR PRIMARIO

El impacto del intervalo de tiempo, desde el diagnóstico del cáncer de colon hasta la cirugía con intención curativa, sobre el resultado oncológico, aún no está claro. Mientras que un intervalo específico para la cirugía no puede recomendarse con los datos disponibles, el cáncer no tratado progresa con el tiempo y, como tal, la cirugía debe realizarse sin demoras innecesarias.

Toda cirugía de cancer de colon, independiente de la vía de abordaje utilizada, debe comenzar con una exploración quirúrgica que incluye la inspección visual y, cuando sea posible, durante la cirugía abierta, la palpación de la cavidad peritoneal, los órganos abdominales y pélvicos para detectar o descartar lesiones sincrónicas, o más avanzadas (por ejemplo, metástasis peritoneal o afectación de otros órganos).

En el caso de metástasis peritoneales, que se descubren incidentalmente durante la exploración, se recomienda que se obtengan biopsias para confirmar el diagnóstico y que la extensión y distribución de la enfermedad sea determinada y documentada, idealmente con el uso de la Peritoneal Cancer Index.⁷¹

En general, y en ausencia de obstrucción o perforación, tanto la colectomía así como una cirugía citorreductora, en estos casos, debe ser diferida hasta que sea realizada una discusión multidisciplinaria sobre la mejor opción terapéutica y se obtenga el consentimiento informado del paciente.⁷²

Destacamos aquí la importancia de una correcta y detallada descripción operatoria, donde consten los hallazgos en la exploración, incluyendo la presencia de metástasis sincrónicas o afectación macroscópica de los ganglios linfáticos mesentéricos, y de los órganos adyacentes; así como también aspectos técnicos como ligaduras vasculares, resecciones en bloque, tipos de anastomosis realizadas y eventos adversos durante las cirugías.

La extensión de una resección curativa para el cáncer de colon depende del sitio de la lesión primaria y su drenaje linfovascular. En ausencia de patología sincrónica, una resección de colon por cáncer generalmente debe incluir márgenes longitudinales distales de 5 a 7 cm para asegurar eliminación adecuada de los ganglios linfáticos pericólicos.

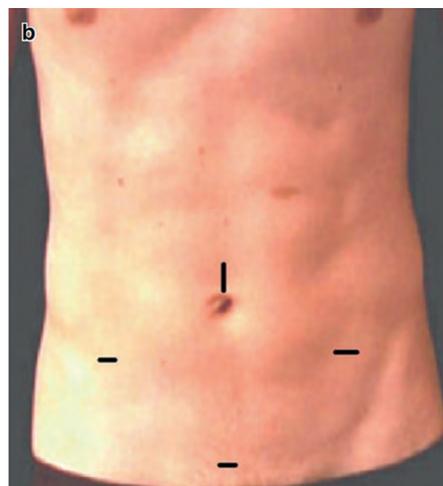
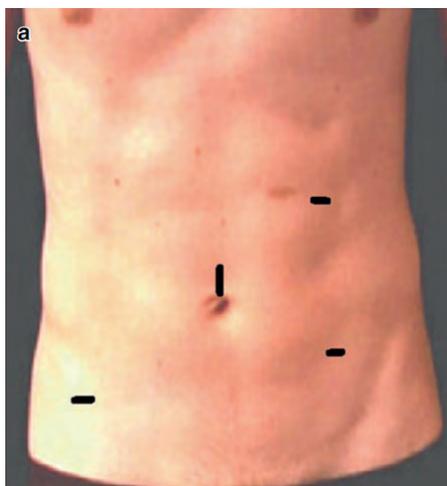
Además, el mesocolon correspondiente al segmento portador del tumor del colon debe ser removido hasta el origen de la arteria de alimentación principal para permitir la eliminación de los ganglios linfáticos intermedios y centrales, como fue analizado anteriormente. Como, el número total de ganglios linfáticos evaluados en el momento de la resección se ha asociado con la supervivencia, el examen de los ganglios linfáticos debe ser lo más completo posible. Se recomienda que al menos sean reseccionados y evaluados 12 ganglios linfáticos para asignar con confianza un estadio N0. El análisis de menos de 12 ganglios linfáticos es una característica de alto riesgo para el cáncer de colon en estadio II. En el caso de que se notifiquen menos de 12 ganglios linfáticos en el informe anatomopatológico, el cirujano debe solicitar información adicional, nueva evaluación, procesamiento y reporte de la pieza quirúrgica de acuerdo con las pautas establecidas por el Colegio Americano de Patólogos.^{73 74}

Colectomía derecha laparoscópica

La colectomía derecha está indicada para tumores localizados en la válvula ileocecal, ciego y colon ascendente hasta el nivel del ángulo hepático, y seguirá la siguiente padronización técnica:

- 1) Incisión umbilical e inserción de trocar de 10-11 mm por técnica abierta o aguja de Veress;
- 2) insuflación de CO₂ en la cavidad hasta 14-15 mm de presión;

- 3) Inserción de la óptica de 30 grados y realización de un inventario de la cavidad;
- 4) En caso de presencia de carcinomatosis peritoneal o ascitis, habrá biopsia o recolección de fluidos para citología de células neoplásicas;
- 5) Se utilizarán tres o cuatro portales de trabajo adicionales, según la necesidad de inserción de los siguientes materiales laparoscópicos, uno necesariamente de 12 mm y los otros de 5 mm: óptica de 30 grados; pinzas de agarre atraumáticas (dos); fórceps de disección laparoscópica tipo Maryland; fórceps de energía (Ligasure® o tipo ultrasónico); tijeras laparoscópicas; cánula de irrigación/succión laparoscópica; grapadoras lineales y endoclips (trocar de 12 mm);
- 6) Identificación visual o táctil para comprobar la ubicación del tumor;
- 7) Sección del ligamento redondo y falciforme del hígado y posicionamiento del epiplon mayor en el abdomen superior ayudado por la maniobra de Trendelenburg;
- 8) Colocación de las asas de intestino delgado en el superior cuadrante izquierdo con exposición del tronco de la arteria mesentérica superior; tracción de la region cecoapendicular hacia la region lateroinferior derecha del abdomen;
- 9) Identificación de la arteria ileocólica y apertura del peritoneo en el velo anterior desde el mesenterio cerca del origen de la arteria ileocólica en la arteria mesentérica más alto. Aislamiento de la arteria y vena ileocólica y ligadura de estas con endoclips LT400 o Hem-o-lok®;
- 10) Disección del plano retroperitoneal anterior al duodeno a la pared abdominal lateral derecha con atención al uréter y los vasos gonadales que corren en el retroperitoneo que debe permanecer posterior al plano de disección;
- 11) Identificación de la arteria y vena cólica derecha o rama derecha de la vena cólica medios y ligadura de estos cerca del origen con un endoclipper o utilizando pinza de energía apropiada. Atención a la rama venosa cólica del tronco de Henle, que debe controlarse para evitar el sangrado durante la disección;
- 12) Sección del epiplón mayor al nivel deseado de resección del colon distal y sección del ligamento gastrocólico a la derecha de los vasos cólicos medios;
- 13) Liberación del colon derecho de sus puntos de unión parietales en la gotera paretocólica derecha;
- 14) Verificación de liberación completa del colon derecho de sus puntos de unión retroperitoneal y vascular;
- 15) Sección del colon y anastomosis: si se realiza anastomosis intracorpórea (técnica preferida en pacientes con un IMC alto), esto se realiza después de la sección grapada del íleon terminal y el colon transverso, anastomosis ileocólica latero-lateral con sutura laparoscópica, luego se realiza el cierre de la brecha intestinal. Y el cierre de la brecha mesentérica es recomendado. La muestra se extrae a través de una incisión suprapúbica o en la fosa ilíaca, para reducir la incidencia de hernias;



- 16) Si se opta por la anastomosis extracorpórea, se retira el trocar umbilical, protección de heridas con envoltura de plástico o retractor seccionado desechable (Alexis®) y se realiza una anastomosis ileocólica manual o mecánica;
- 17) La incisión de extracción de la pieza debe cerrarse con hilo de absorción lenta, así como incisiones portales de 10-12 mm;

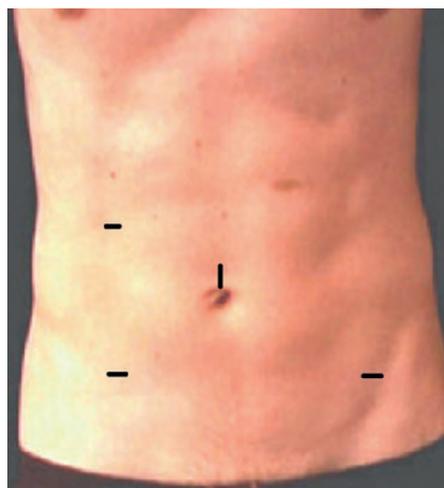
Colectomía izquierda laparoscópica

La colectomía izquierda laparoscópica está indicada para tumores localizados en el colon descendente y el colon sigmoide.

- 1) Incisión umbilical e inserción de trocar de 10-11 mm por técnica abierta o aguja de Veress;
- 2) Insuflación de CO₂ en la cavidad hasta 14-15 mm de presión;
- 3) Inserción de la óptica de 30 grados y realización de un inventario de la cavidad;
- 4) caso de presencia de carcinomatosis peritoneal o ascitis, habrá biopsia o recolección de líquido para citología de células neoplásicas;
- 5) Se utilizarán tres o cuatro canales de trabajo adicionales (portales) según sea necesario, para la inserción de los siguientes materiales laparoscópicos, uno necesariamente de 12 mm y los otros de 5 mm: óptica de 30 grados; pinzas de agarre atraumáticas (dos); fórceps de disección laparoscópica tipo Maryland; fórceps de energía (Ligasure® o tipo ultrasónico); tijeras laparoscópicas; cánula de irrigación/succión laparoscópica; grapadoras lineales y endoclips (trocar de 12 mm);
- 6) Identificación visual o táctil para comprobar la ubicación del tumor;
- 7) Sección del ligamento redondo y falciforme del hígado y posicionamiento del epiplón mayor en el piso superior del abdomen ayudado por la maniobra de Trendelenburg;
- 8) Colocación de las asas de intestino delgado en el cuadrante inferior derecha con exposición del ángulo de Treitz;
- 9) Sección del ligamento del ángulo de Treitz e identificación de la vena mesentérica inferior;
- 10) Disección de la vena mesentérica inferior, ligadura con endoclips de titanio o Hem-o-lok® y sección de la misma a la altura del ángulo de Treitz;
- 11) Disección del plano retroperitoneal con disección roma hacia el flanco izquierdo, anterior a la fascia de Gerota, los vasos gonadales y el uréter, hasta la identificación de la pared abdominal y del músculo psoas;
- 15) Identificación de la arteria mesentérica inferior y ligadura en su origen en la arteria aorta con clips LT400 o Hem-o-lok®. Sección de la arteria mesentérica a menos de 1 cm aproximadamente del origen de la aorta, preservando el plexo autonómico; o las ramas sigmoideas en caso de preservación de la arteria del cólica izquierda o de la arteria rectal superior;
- 16) Continuar la disección del plano retroperitoneal hacia la pelvis, manteniendo el cuidado del uréter y los vasos gonadales, hasta la identificación de la fascia propio del recto
- 17) Realizar la sección de los ligamentos de fijación del colon izquierdo y del colon sigmoide anteriormente al peritoneo parietal, encontrando el plano de disección posterior retroperitoneal;
- 18) Según la ubicación del tumor, proceder con la disección circunferencial a la fascia propia del recto en dirección caudal, para dar una margen mínimo de 5 cm distal al tumor, con fascia mesorrectal intacta;
- 19) Una vez establecido el límite distal de la resección, se seccionará el mesorrecto circunferencialmente hasta la identificación de la pared rectal. Este será seccionado con uno o más disparos de endosutura laparoscópica;

- 20) El segmento rectosigmoideo seccionado se exterioriza mediante una incisión en suprapúbico, y se secciona el colon descendente, asegurando un margen mínimo 5 cm proximal al tumor y segmento remanente bien vascularizado (nota: el colon liberado que alcanza la región púbica generalmente tiene suficiente extensión para una anastomosis colorrectal sin tensión);
- 21) Una vez seccionado el colon izquierdo, se introducirá la ojiva de la engrapadora sutura circular a bolsa de tabaco con hilo de polipropileno 2-0;
- 22) Reintroducción del asa de colon proximal con la ojiva en el abdomen, se cierra la incisión suprapúbica;
- 23) En este punto se verificará si la movilización del colon izquierdo permite anastomosis sin tensión con el recto superior. Si el colon no baja fácilmente al lugar definido para la anastomosis en la pelvis, será necesario proceder la disección retroperitoneal hacia el ángulo esplénico del colon con la liberación adecuada de este ángulo, así como la sección de la parte izquierda del ligamento gastrocólico;
- 24) Introducción de la grapadora circular por vía rectal, acoplando la ojiva a la grapadora, y finalización de la anastomosis colorrectal termino-terminal a través del técnica de doble grapado;
- 25) Verificación de la integridad de la anastomosis, mediante insuflación de aire vía retrógrado. Drenaje de la pelvis con drenaje tubular de silicona solo en caso anastomosis en el recto extraperitoneal o en pacientes previamente irradiados;
- 26) La incisión del portal de 10-12 mm debe cerrarse con sutura de absorción lenta;

No se recomienda el drenaje rutinario de cavidades en colectomías derechas o izquierdas. Según un metaanálisis publicado en 2016 que abarca 11 ensayos clínicos aleatorizados, y 1803 pacientes, el drenaje de la cavidad no redujo la incidencia de fístulas, infección de herida, mortalidad postoperatoria o tasa de reintervención.⁷⁵



Casos especiales pueden requerir drenaje a criterio del cirujano, luego cirugías extendidas, creación de un espacio muerto o en un área cruenta sangrantes, después de la manipulación conductos biliares o anastomosis colorrectales bajas. Algunos estudios, sin embargo, reportar un beneficio en el drenaje de la incisión subcutánea en cirugía abierta, disminuyendo la tasa de infección del sitio quirúrgico, ya sea con drenaje de succión⁷⁶ o con el uso de un sistema de presión negativa para pacientes de mayor riesgo.⁷⁷

Tumores de colon transverso

Consideraciones especiales merecen los tumores localizados en el colon transverso y ángulo esplénico, respecto a la extensión de la resección y una correcta linfadenectomía.

Si bien un metanálisis del año 2019, donde se incluyeron pacientes con cáncer de colon transverso, indicó que la colectomía transversa y colectomía extendida derecha o izquierda tienen en resultados comparables a corto y largo plazo, en 2020 un estudio nacional italiano concluyó que, en comparación con pacientes sometidos a resecciones extendidas, las resecciones segmentarias tuvieron menos complicaciones postoperatorias, incluida la fístula anastomótica (2 % frente a 4 %, $p < 0,05$) y mejoró la supervivencia libre de enfermedad a los tres años (86% vs. 78 % ($p < 0,05$)).^{78 79}

En un estudio del NCDB de 2021 en los cánceres de colon transverso, estadios I a III, la sobrevida no ajustada a cinco años fue similar para la resección extendida que la resección segmentaria (40,7% vs 41,3%, $p = 0,34$), pero luego de ajustar por covariables, la colectomía extendida por cáncer de colon transverso se asoció con menor sobrevida (HR 1,07; IC 95% 1,04-1,10; $p < 0,001$).⁸⁰ Con esta inconsistencia en los datos reportados, creemos que debe haber una determinación individual de la extensión de la resección basada en inspección cuidadosa del tumor y su (s) vaso (s) de alimentación y considerando de los resultados funcionales relacionados con cada tipo de resección.

Los cánceres del ángulo esplénico generalmente metastatizan a los ganglios linfáticos a lo largo del pedículo cólico izquierdo.^{81 82} Sin embargo, también se han identificado ganglios linfáticos positivos a lo largo de la arteria mesentérica

superior y sus afluentes, incluyendo las arterias cólica media, cólica derecha e ileocólica a una tasa de hasta el 9%.⁹ A pesar de esta observación, estudios retrospectivos y un metanálisis sugiere que las resecciones segmentarias son una alternativa razonable a la colectomía extendida bajo estas circunstancias.^{42 84}

Tumores localmente avanzados reseccables

Para lograr un control local del tumor se debe realizar la resección completa del mismo, en bloque con estructuras afectadas contiguamente.^{85 86 87} Las adherencias entre el cáncer de colon y los órganos comprometidos no deben dividirse, ya que se ha demostrado que albergan células malignas en 34% a 84% de los pacientes.^{47 88 89}

Se subrayó la importancia de una resección con margen negativo en tres grandes series recientes, de pacientes con cáncer de colon, donde se vio que los pacientes con margen positivo experimentaron significativamente peores resultados en términos de progresión de la enfermedad, y supervivencia libre de enfermedad y global.^{90 91 92} Diagnósticos previos mediante imagen (TC, RNM) pueden identificar en el preoperatorio la afectación de órganos adyacentes y facilitar la planificación preoperatoria.⁹³ Con la experiencia adecuada, tanto el abordaje laparoscópico así como robótico pueden ser apropiados para resección en bloque.⁹⁴

Para enfermedad de ganglios voluminosos o T4b clínico, también podemos considerar un **tratamiento neoadyuvante** con FOLFOX o CAPEOX. El ensayo clínico randomizado en fase III FOxTROT está evaluando si este enfoque mejora DFS. Los resultados de la fase de factibilidad del ensayo se informaron en 2012.⁹⁵ Ciento cincuenta pacientes con T3 (con ≥ 5 mm más allá de la muscularis propria) o tumores T4 fueron aleatoriamente asignados a tres ciclos de terapia preoperatoria (5-FU/LV/oxaliplatino), luego cirugía, y luego nueve ciclos adicionales de la misma terapia vs la cirugía con 12 ciclos de la misma terapia administrada después de la operación. La terapia preoperatoria mostró una reducción significativa del estadio en comparación con el tratamiento posoperatorio ($p = 0,04$), con toxicidad aceptable. Un resumen de 2019, más completo, informó datos de 1052 pacientes en el ensayo FOxTROT.⁹⁶ Observó una regresión histológica en el 59% de los pacientes que recibieron terapia neoadyuvante, incluyendo 4% respuestas patológicas completas. La terapia neoadyuvante también resultó en marcada reducción histológica del estadio, así como una disminución de resecciones quirúrgicas incompletas en comparación con el tratamiento posoperatorio (5 % frente a 10 %; $P = 0,001$).

La tasa a 2 años de recaída o enfermedad persistente (tasa de fracaso de 2 años) también mejoró con la terapia neoadyuvante, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (14 % frente a 18 %; HR, 0,77; $P = 0,11$). Estos resultados apoyan la viabilidad de la terapia neoadyuvante como una opción de tratamiento para cáncer de colon.

Cáncer de colon sincrónico

El término cáncer de colon sincrónico se utiliza para describir situaciones en las que se diagnostica un segundo cáncer de colon primario al mismo tiempo, o hasta 12 meses después, como detección del cáncer de colon índice.⁹⁷ Pueden ocurrir en hasta un 4% a 5% de los pacientes y se han asociado con una disminución de la supervivencia global.⁹⁸

Los tumores sincrónicos en el mismo segmento del colon se extirpan con una colectomía segmentaria, mientras que los localizados en segmentos separados del colon pueden tratarse con una resección extendida o dos segmentarias.⁹⁹ Mientras que las resecciones extendidas no incurrir en mayor morbilidad quirúrgica y no se han asociado con un beneficio de supervivencia, pero puede acarrear peores resultados funcionales y disminuir la calidad posterior de vida.¹⁰⁰

Cuando el cáncer de colon se asocia con un problema subyacente enfermedad colónica (p. ej., colitis ulcerosa crónica, enfermedad como síndrome de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis), la extensión de la resección debe considerar el trastorno subyacente.

TUMORES CON PRESENTACION CLINICA EN LA URGENCIA

Hasta el 20% de los pacientes con tumores de colon se presentan en un cuadro de emergencia quirúrgica. Esta pueden ser: perforación, sangrado y obstrucción.

El objetivo principal en estas situaciones es evitar los impactos negativos inmediatos de la complicación (p. ej., muerte o sepsis), 2) lograr el mejor control posible del tumor, y 3) asegurar la recuperación oportuna para permitir inicio del tratamiento sistémico apropiado, según sea necesario.

Tumor obstructivo de colon izquierdo

Una revisión sistemática y metanálisis de 27 estudios y casi 4000 pacientes, de 2020, la mayoría de los cuales con cáncer de colon izquierdo obstructivo, indicó que la colocación inicial de stent en casos curativos resultó en una mayor tasa de anastomosis primaria, disminución de la morbilidad y mortalidad a 30 días, sin diferencias significativas en tres o cinco años libres de enfermedad o sobrevida libre de enfermedad y global.¹⁰¹

Otro metanálisis de 2017 de ocho ensayos controlados randomizados que compararon la colocación de stents como un puente para la cirugía vs resección de emergencia, en tumores obstructivos de colon izquierdo demostraron una mortalidad a los 60 días del 9,6% y 9,9% ($p > 0,05$), morbilidad a los 60 días del 34% y 51% ($p = 0,02$), tasa de ostomía temporal del 34% y 51% ($p < 0,001$), y tasas de anastomosis primaria de 70% y 54% ($p = 0,04$), respectivamente.¹⁰² Además, en este análisis de 2017, el grupo que fue tratado con la resección de emergencia, requirió ostomía permanente con mayor frecuencia (35% frente a 22%). No obstante, el tratamiento inicial, con resecciones segmentarias oncológicas puede ser apropiada para pacientes seleccionados en quienes los riesgos de una anastomosis son bajos o cuando se realiza una ileostomía de derivación temporal.

Si bien se ha informado la colocación exitosa de stents en 77% a 81% de los pacientes, la colocación de stent conlleva una tasa de perforación del 2% al 9%. Los pacientes que desarrollan una perforación relacionada a la colocación de stent, tienen un mayor riesgo de recurrencia locorregional.^{103 104 105} Se recomienda que la resección tumoral sea realizada 2 semanas luego de la colocación del stent.¹⁰⁶ Una colostomía de derivación puede ser una alternativa a la colocación de stent para pacientes con cáncer de colon obstructivo del lado izquierdo.

Dos estudios de cohorte holandeses, recientes, basados en la población nacional de pacientes con cáncer de colon de colon izquierdo obstructivo comparó los que se sometieron a ostomía de derivación inicial con los que se realizó descompresión con stent. Los pacientes que fueron inicialmente tratados con una ostomía de derivación tenían más probabilidades de ser tratados con una resección laparoscópica posterior del colon obstruido (57% vs 9%, $p < 0,001$), tenían una tasa mayor de anastomosis primarias (88 % frente a 41 %, $p < 0,001$), una reducción de la mortalidad a los 90 días (1,7 % frente a 7,2 %, $p = 0,03$), una mejora significativa en la sobrevida global a los tres años (79 % frente a 73 % (IC del 95 %: 0,20–0,65)) y menor tasa de ostomías definitivas (22% vs 42%, $p < 0,0010$).^{107 108}

En última instancia, la condición del paciente, la experiencia del cirujano y del endoscopista, el material disponible y el conocimiento, así como la decisión del paciente, deben considerarse para seleccionar la opción de tratamiento óptima individualizada en paciente con tumores de colon izquierdos obstructivos.

Tumor obstructivo de colon transversal y derecho

Para pacientes con cáncer de colon transversal o derecho obstructivo y enfermedad curable, se puede optar por la colectomía inicial o realizar una descompresión endoscópica del stent con posterior colectomía de intervalo. La colectora inicial se puede realizar con seguridad en la mayoría de los casos.¹⁰⁹ La anastomosis primaria en este contexto depende sobre todo del estado general del paciente en el momento de la resección y la ausencia de otros factores que indiquen la necesidad de una ostomía desfuncionalizante o terminal.

Si bien la mayoría de los estudios que evalúan la colocación de stents como un puente para cirugía (SBTS) se han centrado en las obstrucciones del lado izquierdo, estudios retrospectivos recientes demuestran que algunos pacientes seleccionados con lesiones en el lado derecho pueden ser tratados con seguridad y eficacia con stent. Se ha informado una colocación exitosa del stent en el 87% al 96% de los casos.^{110 111} En un estudio de la base de datos nacional japonesa de 1500 pacientes donde se comparó los pacientes que se sometieron a una colectomía derecha de emergencia con la colocación de Stent como puente para la cirugía, el grupo del Stent como puente, utilizó la laparoscopia con más frecuencia (50% vs 25%, $p < 0,001$), se crearon menos ostomías (1,7 % frente a 5,1 %, $p < 0,001$), y tuvo una estancia hospitalaria reducida (13 frente a 15 días, $p < 0,001$).¹¹² Una revisión sistemática y metanálisis de 2020 de colectomías de emergencia o Stent como puente para tumores obstructivos derechos, demostró resultados similares respecto a cinco años libres de enfermedad y sobrevida global entre los grupos de tratamiento.¹¹³

Abdomen agudo perforativo en el contexto de cáncer de colon

Varios estudios retrospectivos han comparado los resultados entre los cánceres de colon perforados y no perforados.^{114 115 116} En general, los pacientes con una perforación tienen menos probabilidades de tener una anastomosis primaria y presentan un aumento de las tasas de morbilidad y mortalidad postoperatorias.

Además, los pacientes con cánceres perforados tienen significativamente menor sobrevida libre de enfermedad a cinco años y menor sobrevida global y mayores tasas de carcinomatosis peritoneal.¹¹⁷ Los pacientes con perforaciones libres tienen peor sobrevida global que los pacientes con perforaciones contenidas. En casos con de perforación de colon no

afectado, o sea, proximal a un tumor obstructivo, la resección del tumor está recomendada, siguiendo los principios oncológicos habituales. Además, el segmento perforado debe abordarse por reparación o resección con o sin derivación según a los principios de la cirugía estándar. Una anastomosis (con o sin derivación proximal) puede considerarse, como una alternativa a la creación de una ostomía terminal, en pacientes seleccionados con contaminación mínima, calidad de tejido saludable y estabilidad clínica. Alternativamente, cuando tenemos una perforación contenida o libre complicada con absceso o peritonitis, se debe considerar la resección oncológica con ostomía terminal. El uso de un stent de metal autoexpandible está contraindicado en el contexto del cáncer de colon perforado.¹¹⁸

Sangrado gastrointestinal agudo por cáncer de colon

Este debe manejarse inicialmente con tratamientos no quirúrgicos, cuando sea factible. La anemia secundaria a la pérdida crónica de sangre es común en pacientes con cáncer de colon, y esto no suele alterar el momento y el enfoque de la cirugía. Sin embargo, el sangrado agudo masivo en el contexto de un cáncer de colon es una complicación potencialmente mortal. En casos de sangrado gastrointestinal sin localización conocida, la reanimación del paciente seguidas de intentos de localizar el sitio del sangrado es lo indicado. Cuando los métodos no quirúrgicos, como angioembolización y la colonoscopia, no logran controlar el sangrado de un cáncer de colon, se requiere intervención quirúrgica. En estas circunstancias, se recomienda una resección oncológica, cuando se pueda realizar con seguridad, siguiendo los principios quirúrgicos establecidos.

10.6 TRATAMIENTO ADYUVANTE PARA TUMORES RESECABLES NO METASTASICOS

Las opciones de terapia adyuvante para pacientes con enfermedad no metastásica y tumores resecables, depende de la etapa de la enfermedad:

- Pacientes con enfermedad en estadio I y pacientes con estadio II con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H), no requieren ninguna terapia adyuvante.
- Pacientes con enfermedad en estadio II de bajo riesgo que es microsatélite estable (MSS) o MMR (DNA mismatch repair) competente (pMMR) se pueden observar sin terapia adyuvante o consider capecitabina o 5-FU/leucovorina (LV). Según los resultados del ensayo MOSAIC,^{119 120} y la posible secuelas a largo plazo de la quimioterapia basada en oxaliplatino, no se considera que FOLFOX (5-FU, LV, oxaliplatino) sea una opción de terapia adyuvante apropiada para estos pacientes con estadio II sin características de alto riesgo.
- Pacientes con enfermedad en estadio II con MSS/pMMR y en alto riesgo para la recurrencia sistémica, definida como aquellos con características de mal pronóstico, como ser los tumores T4 (estadio IIB/IIC), tumores mal diferenciados/indiferenciados, invasión linfocelular y/o perineural, tumor incipiente, oclusión intestinal; lesiones perforadas o márgenes indeterminados o positivos, ganglios muestreados inadecuadamente (<12 ganglios linfáticos), pueden ser considerado para 6 meses de quimioterapia adyuvante con 5-FU/LV, capecitabina, o FOLFOX, o 3 meses de quimioterapia adyuvante con CAPEOX (capecitabina y oxaliplatino).^{121 122} Observación! También existe la opción de no realizar terapia adyuvante en esta población.
- Para pacientes con enfermedad en estadio III de bajo riesgo (T1-3, N1), las opciones preferidas de tratamiento adyuvante son 3 meses de CAPEOX^{123 124 125} o 3 a 6 meses de FOLFOX.¹³⁰ Otras opciones de tratamiento incluir 6 meses de capecitabina¹²⁶ como agente único o 5-FU/LV en pacientes para quienes se cree que la terapia con oxaliplatino es inapropiada.^{127 128 129 130}
- Para pacientes con alto riesgo (T4, N1-2 o cualquier T, N2) estadio III de la enfermedad, las opciones preferidas para el tratamiento adyuvante son 6 meses de FOLFOX,¹³⁰ o 3 a 6 meses de CAPEOX.^{123 124 125} Otra opción de tratamiento incluyen 6 meses de capecitabina como agente único¹²⁵ o 5-FU/LV en pacientes para quienes se cree que la terapia con oxaliplatino es inapropiada.^{127 128 129 130}

Estudios poblacionales e institucionales han demostrado que los pacientes con resección el cáncer de colon tratado con terapia adyuvante tiene una ventaja de supervivencia sobre aquellos no tratados con terapia adyuvante.^{131 132 133} Por ejemplo, los pacientes de la National Cancer Database de EEUU con enfermedad en estadio III o estadio II de alto riesgo tratados de acuerdo con las pautas de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) tuvieron una ventaja de supervivencia sobre los pacientes cuyo tratamiento no se adhirió a estas pautas. Un estudio de cohorte retrospectivo de 852 pacientes con cualquier etapa de cancer de colon o recto tratado en el Centro Médico de la Universidad Memorial en Savannah, Georgia también encontró que, la concordancia con las recomendaciones de las pautas de NCCN, resultaron en un menor riesgo de muerte.¹³³

El grupo de colaboración Adjuvant Colon Cancer End Points (ACCENT) evaluó la idoneidad de varios criterios para la valoración de los ensayos clínicos sobre quimioterapia adyuvante en el cáncer de colon.

Resultados de un análisis de 20 898 pacientes en 18 ensayos clínicos randomizados de terapia adyuvantes en cáncer de colon realizados por el grupo ACCENT sugirieron que, la sobrevida libre de enfermedad después de 2 y 3 años de seguimiento, son puntos finales apropiados para los ensayos clínicos que involucran el tratamiento de cáncer de colon con quimioterapia adyuvante basada en 5-FU.¹³⁴ Una actualización de este análisis mostró que la mayoría de las recaídas ocurren dentro de los 2 años después de la cirugía, y que las tasas de recurrencia fueron inferiores al 1,5% y menos del 0,5% anual después de 5 y 8 años, respectivamente.¹³⁵

Más recientemente, un nuevo análisis realizado por el grupo ACCENT de datos de 12,676 pacientes sometidos a terapias combinadas de seis ensayos¹³⁶ determinaron que la sobrevida libre de enfermedad a los 2 y 3 años se correlacionaba con la SG a los 5 y 6 años en pacientes con enfermedad en estadio III, pero no en aquellos con enfermedad en estadio II. En todo pacientes, la correlación de la sobrevida libre de enfermedad con la sobrevida global fue más fuerte a los 6 años de seguimiento, sugiriendo que se requieren al menos 6 años para una evaluación adecuada de sobrevida global en los nuevos ensayos sobre terapia adyuvante en cáncer de colon.

Quimioterapia adyuvante en la enfermedad en estadio II

El impacto de la quimioterapia adyuvante para pacientes con cáncer de colon en estadio II se ha abordado en varios ensayos clínicos y estudios basados en la práctica clínica.

Resultados de un metanálisis de 2015 de 25 estudios de alta calidad mostraron que la sobrevida libre de enfermedad a los 5 años en pacientes con cáncer de colon en estadio II que no recibió terapia adyuvante fue del 81,4 % (IC 95 %, 75,4–87,4), mientras que fue del 79,3 % (IC 95 %, 75,6–83,1) para pacientes tratados con quimioterapia adyuvante.¹³⁷ Por otro lado, en pacientes con cáncer de colon en estadio III, la sobrevida libre de enfermedad a 5 años fue de 49,0 % (IC 95 %, 23,2–74,8) y 63,6 % (IC 95 %, 59,3–67,9) sin y con quimioterapia adyuvante, respectivamente. Estos resultados sugieren que el beneficio de la terapia adyuvante es mayor en pacientes con mayor riesgo debido al estado linfonodal.

A diferencia de los resultados de la mayoría de los otros ensayos, el ensayo QUASAR indicó un beneficio de supervivencia pequeño pero estadísticamente significativo para los pacientes con enfermedad en estadio II tratados con 5-FU/LV en comparación con pacientes que no reciben terapia adyuvante (RR de recurrencia a los 2 años, 0,71; IC del 95 %, 0,54–0,92; P = 0,01).¹³⁸ 272 En este ensayo, sin embargo, aproximadamente el 64 % de los pacientes tuvieron menos de 12 ganglios linfáticos muestreados y, por lo tanto, en realidad pueden haber sido pacientes con enfermedad de mayor riesgo que tenían más probabilidades de beneficiarse de terapia adyuvante.¹³⁹

Utilizando las bases de datos SEER, de la NCI (National Cancer Institute) de EEUU, un análisis de 2002 de los resultados de los pacientes con enfermedad en estadio II en función de si habían recibido o no tratamiento adyuvante la quimioterapia no mostró diferencias estadísticamente significativas en la SG a 5 años entre los grupos (78% vs. 75%, respectivamente), con un HR para supervivencia de 0,91 (IC 95 %, 0,77–1,09) cuando los pacientes que reciben tratamiento adyuvante se compararon con pacientes no tratados.¹⁴⁰ Por el contrario, un análisis de 2016 de 153.110 pacientes con cáncer de colon en estadio II del National Cancer, encontró que el tratamiento adyuvante se asoció con una mayor sobrevida (HR, 0,76; P < 0,001) incluso después de ajustar por comorbilidad y readmisiones hospitalarias no planificadas.¹⁴¹ Los resultados de otro estudio a nivel poblacional de los Países Bajos publicado en 2016 sugiere, que el beneficio de la terapia adyuvante en pacientes con cáncer de colon en estadio II puede limitarse a aquellos con tumores pT4.¹⁴²

La toma de decisiones sobre el uso de terapia adyuvante para pacientes con la enfermedad en estadio II debe incorporar discusiones entre el paciente y el médico, y se una decisión individualizada para cada paciente, y debe incluir explicaciones de las características específicas de la enfermedad, su pronóstico y la evidencia relacionada con la eficacia y las posibles toxicidades asociadas con el tratamiento.¹⁴³ 144 Por otro lado los pacientes con características de alto riesgo, tradicionalmente se han considerado más propensos a beneficiarse de quimioterapia adyuvante. Sin embargo, muchos pacientes con características de alto riesgo no tienen una recurrencia, mientras que algunos pacientes que se consideran de riesgo medio, si la tienen.¹⁴⁵

En general, se cree que es razonable aceptar el beneficio relativo del tratamiento adyuvante en la enfermedad en estadio III como evidencia indirecta de beneficio para el estadio II, especialmente para aquellos con características de alto riesgo.

Informaciones como, MSI, ensayos multigénicos y la influencia de la edad del paciente, puede influir en las decisiones de terapia adyuvante para el estadio II y/o enfermedad en etapa III.^{146 147}

Inestabilidad de microsatélite (MSI)

MSI es elemento importante a considerar al decidir el uso de quimioterapia adyuvante en pacientes con enfermedad en estadio II.

Mutación de genes MMR (mismatch repair) o modificaciones de estos genes (p. ej., metilación) puede resultar en deficiencia de proteína MMR y MSI.¹⁴⁸ Los tumores que muestran la presencia de MSI se clasifican como MSI-H o MSI-Low (MSI-L), dependiendo del grado de inestabilidad en el marcadores probado, mientras que los tumores sin esta característica se clasifican como MSS.¹⁴⁹ Pacientes con estado de MMR defectuoso (dMMR) son biológicamente la misma población que aquellos con estado MSI-H.

Los datos del ensayo PETACC-3 mostraron que las muestras de tumores caracterizadas como MSI-H son más comunes en la enfermedad en estadio II que en la enfermedad en estadio III (22 % frente a 12 %, respectivamente; $P < 0,0001$).¹⁵⁰ En otro gran estudio, el porcentaje de tumores en estadio IV caracterizados como MSI-H fue solo del 3,5%.¹⁵¹

Estos resultados sugieren que los tumores MSI-H (es decir, dMMR) tienen una disminución probabilidad de metástasis. De hecho, evidencia sustancial muestra que en pacientes con enfermedad en estadio II, una deficiencia en la expresión de la proteína MMR o MSI-H es un marcador pronóstico más favorable.^{152 153 154} En contraste, el impacto favorable de dMMR en los resultados parece ser más limitado en el cáncer de colon en etapa III y puede variar con localización del tumor primario.¹⁵⁵

Se recomienda pruebas MMR o MSI para todos los pacientes con antecedentes personales de cáncer de colon o recto para identificar a las personas con Síndrome de Lynch, para informar el uso de inmunoterapia en pacientes con enfermedad metastásica, y para informar decisiones para pacientes con etapa II enfermedad. Los pacientes con tumores MSI-H en estadio II pueden tener un buen pronóstico y no se benefician de la terapia adyuvante con 5-FU. La terapia adyuvante no debe administrarse a pacientes con MSI-H en estadio II de bajo riesgo. Cabe señalar que la histología pobremente diferenciada no es considerada una característica de alto riesgo para pacientes con enfermedad en estadio II con MSI-H.

Momento de la terapia adyuvante

Una revisión sistemática y metanálisis de 10 estudios que incluyeron más de 15.000 pacientes, analizaron el efecto del momento de la terapia adyuvante luego de la resección.¹⁵⁶ Los resultados de este análisis mostraron que cada retraso de 4 semanas en la quimioterapia produce una disminución del 14 % en la SG, lo que indica que la terapia adyuvante debe administrarse tan pronto como el paciente esté médicamente capacitado. Además estudio retrospectivo de 7794 pacientes con cáncer de colon en estadio II o III de la base de datos National Cancer Database evidenció que un retraso de más de 6 semanas entre la cirugía y la terapia adyuvante redujo la supervivencia, luego del ajuste para factores clínicos, tumorales y relacionados con el tratamiento.¹⁵⁷ Otro estudio retrospectivo estudio de 6620 pacientes con cáncer de colon en etapa III realizado en los Países Bajos, también encontró que comenzar la terapia adyuvante después de 8 semanas posteriores a la resección se asoció con peor supervivencia.¹⁵⁸ Destacamos que estos estudios tienen el sesgo relacionado a las comorbilidades de los pacientes, que seguramente son mayores, por lo cual se produjo mayor retraso en el inicio del tratamiento.¹⁵⁹ De hecho, el estudio muestra que los pacientes que comenzaron la terapia después de 8 semanas eran mayores de 65 años, habían tenido una resección de emergencia y/o un postoperatorio prolongado.

Duración de la terapia adyuvante

En base datos de estudios como los del grupo IDEA y ACHIEVE, 3 meses de CAPEOX o 3 a 6 meses de FOLFOX se enumeran en las pautas como opciones de terapia adyuvante preferidas para pacientes con cáncer de colon en estadio III de bajo riesgo. 3 a 6 meses de CAPEOX o 6 meses de FOLFOX se enumeran como terapia adyuvante preferida opciones para pacientes con cáncer de colon en etapa III de alto riesgo. Seis meses de 5-FU/LV infusional o capecitabina como agente único se incluyen como otras opciones de terapia adyuvante para el cáncer de colon en estadio III de bajo o alto riesgo. Para cáncer de colon en estadio II con alto riesgo de recurrencia sistémica, la opción recomendada para el tratamiento adyuvante son 6 meses de capecitabina, 5-FU/LV o FOLFOX o 3 meses de CAPEOX. Observación también puede ser una opción adecuada para la enfermedad en etapa II de alto riesgo. En esto población, no se prefiere ninguna opción de tratamiento adyuvante sobre las demás.

BILIOGRAFÍA

1. van Rooijen S, Carli F, Dalton S, Thomas G, Bojesen R, Le Guen M, et al. Multimodal prehabilitation in colorectal cancer patients to improve functional capacity and reduce postoperative complications: the first international randomized controlled trial for multimodal prehabilitation. *BMC Cancer*. 2019 Jan 22;19(1):98.
2. Ljungqvist O. Rhoads lecture 2011: insulin resistance and enhanced recovery after surgery. *J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36(4):389-98.
3. Thorell A et al. Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1999;2(1):69-78.
4. Weimann A et al. ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery. *Clinical Nutrition*. 2017;36:623-50.
5. Aguilar-Nascimento et al. ACERTO guidelines of perioperative nutritional interventions in elective general surgery. *Rev Col Bras Cir*. 2017;44(6):633-48.
6. Javier Ripoll.s-Melchor, MD; Jos.MRam.rez-Rodr.guez, PhD; Rub.n Casans-Franc.s, et al. Association Between Use of Enhanced Recovery After Surgery Protocol and Postoperative Complications in Colorectal Surgery. The Postoperative Outcomes Within Enhanced Recovery After Surgery Protocol (POWER) Study. *JAMA Surgery* Published online May 8, 2019
7. Gillis C, Carli F. Promoting perioperative metabolic and nutritional care. *Anesthesiology*. 2015;123:1455-72.
8. Alazawi W et al. Inflammatory and immune responses to surgery and their clinical impact. *Ann Surg*. 2016;64:73-80.
9. Finnerty CC et al. The surgically induced stress response. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(1):21-9.
10. Braga M et al. Clinical evidence for pharmaconutrition in major elective surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(5) Suppl):66S-72S.
11. Gianotti L et al. Enhanced recovery programs in gastrointestinal surgery: actions to promote optimal perioperative nutritional and metabolic care. *Clin Nutr*. 2020;39(7):2014-2024.
12. Braga M et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial. *Arch Surg*. 1999;134:428-33.
13. Klek S et al. Standard and immunomodulating enteral nutrition in patients after extended gastrointestinal surgery: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Clin Nutr*. 2008;27:504-12.
14. Cerantola Y et al. Immunonutrition in gastrointestinal surgery. *Br J Surg*. 2011;98:37-48.
15. Zhang Y et al. Perioperative immunonutrition for gastrointestinal cancer: a systematic review of randomized controlled trials. *Surg Oncol*. 2012;21:e87-e95.
16. Adiamah A et al. The impact of preoperative immune modulating nutrition on outcomes in patients undergoing surgery for gastrointestinal cancer - a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2019;270:247-256.
17. Bilku DK et al. Role of preoperative carbohydrate loading: a systematic review. *Ann R Coll Surg Engl*. 2014;96(1):15-22.
18. Itou K et al. Safety and efficacy of oral rehydration therapy until 2 h before surgery: a multicenter randomized controlled trial. *J Anesth*. 2012;26(1):20-7.
19. Smith MD et al. Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(8):CD009161.
20. José Eduardo de Aguilar-Nascimento, Diana B. Dock-Nascimento, Jessika Cadavid Sierra. El Proyecto ACERTO: un protocolo multimodal barato y eficaz para América Latina. *Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo*. 2019
21. American Society of Anesthesiologists Committee. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Committee on Standards and Practice Parameters. *Anesthesiology*. 2011;114:495-511.
22. Smith I et al. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28(8):556-69
23. Pinto AS et al. Fasting abbreviation among patients submitted to oncologic surgery: systematic review. *Arq Bras Cir Dig*. 2015;28(1):70-3.
24. Zani FV et al. Benefits of maltodextrin intake 2 hours before cholecystectomy by laparotomy in respiratory function and functional capacity: a prospective randomized clinical trial. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(2):249-54.
25. Singh BN et al. Effects of preoperative carbohydrate drinks on immediate postoperative outcome after day care laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2015;29(11):3267-72.
26. Svanfeldt M et al. Effect of 'preoperative' oral carbohydrate treatment on insulin action: a randomised cross-over unblinded study in healthy subjects. *Clin Nutr*. 2005;24(5):815-21.
27. Vigan. J et al. Effects of preoperative oral carbohydrate supplementation on postoperative metabolic stress response of patients undergoing elective abdominal surgery. *World J Surg*. 2012;36(8):1738-43.
28. Borges Dock-Nascimento D et al. Safety of oral glutamine in the abbreviation of preoperative fasting: a double-blind, controlled, randomized clinical trial. *Nutr Hosp*. 2011;26(1):86-90.
29. Clevers GJ et al. Myoelectric and motor activity of the stomach in the first days after abdominal surgery: evaluation by electrogastrography and impedance gastrography. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991;6:253-59.
30. Awad S et al. A meta-analysis of randomised controlled trials on preoperative oral carbohydrate treatment in elective surgery. *Clin Nutr*. 2013;32(1):34-44.
31. Lassen K et al. Nutritional support and oral intake after gastric resection in five northern European countries. *Dig Surg*. 2005;22(5):346-52.
32. Aguilar-nascimento JE et al. Early feeding after intestinal anastomoses: risks or benefits? *Rev Assoc Med Bras*. 2002;48(4):348-352.
33. Guenaga KKFG, Atallah ÁN, Castro AA, Matos D, Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD001544.

34. Ames W. T. Toh, MBBS, et al. Association of Mechanical Bowel Preparation and Oral Antibiotics Before Elective Colorectal Surgery With Surgical Site Infection: A Network Meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2018;1(6): e183226.
35. Eloy Espin Basany, et al. Preoperative oral antibiotics and surgical-site infections in colon surgery (ORALEV): a multicentre, single-blind, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 Aug;5(8):729-738.
36. Katie E Rollins, Hannah Javanmard-Emamghissi, Dileep N Lobo. Impact of mechanical bowel preparation in elective colorectal surgery: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2018 January 28; 24(4): 519-536.
37. Toshiaki Watanabe, Kei Muro, Yoichi Ajioka et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* (2018) 23:1-34.
38. Aasma Shaukat, Tonya Kaltenbach, Jason A. Dominitz, et al. Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2020;1-19.
39. Ruo L, Guillem JG. Surgical management of primary colorectal cancer. *Surg Oncol*. 1998;7:153-63.
40. Bokey EL, Chapuis PH, Dent OF, Mander BJ, Bissett IP, Newland RC. Surgical technique and survival in patients having a curative resection for colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2003;46:860-6.
41. West NP, Morris EJ, Rotimi O, Cairns A, Finan PJ, Quirke P. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. *Lancet Oncol*. 2008;9:857-65.
42. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation—technical notes and outcome. *Color Dis*. 2009;11:354-64.
43. Culligan K, Remzi FH, Soop M, Coffey JC. Review of nomenclature in colonic surgery—proposal of a standardized nomenclature based on mesocolic anatomy. *Surgeon*. 2013;11:1-5.
44. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation—technical notes and outcome. *Colorectal Dis* 2009;11(04):354-364, discussion 364-365.
45. Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, et al; Danish Colorectal Cancer Group. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population-based study. *Lancet Oncol* 2015;16(02):161-168
46. Merkel S, Weber K, Matzel KE, Agaimy A, Göhl J, Hohenberger W. Prognosis of patients with colonic carcinoma before, during and after implementation of complete mesocolic excision. *Br J Surg* 2016;103(09):1220-1229
47. Gao Z, Wang C, Cui Y, et al. Efficacy and safety of complete mesocolic excision in patients with colon cancer: three-year results from a prospective, nonrandomized, double-blind, controlled trial. *Ann Surg* 2018
48. Bernhoff R, Martling A, Sjövall A, Granath F, Hohenberger W, Holm T. Improved survival after an educational project on colon cancer management in the county of Stockholm—a population based cohort study. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(11):1479-1484
49. West NP, Kobayashi H, Takahashi K, et al. Understanding optimal colonic cancer surgery: comparison of Japanese D3 resection and European complete mesocolic excision with central vascular ligation. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1763-1769
50. Kobayashi H, West NP, Takahashi K, et al. Quality of surgery for stage III colon cancer: comparison between England, Germany, and Japan. *Ann Surg Oncol* 2014;21(Suppl 3): S398-S404.
51. Hiroto Kobayashi, MD, Nicholas P. West, FRCPath, PhD. CME versus D3 Dissection for Colon Cancer. *Clin Colon Rectal Surg* 2020; 33:344-348.
52. Manabu Shiozawa, Hideki Ueno, Akio Shiomi, et al. Study protocol for an International Prospective Observational Cohort Study for Optimal Bowel Resection Extent and Central Radicality for Colon Cancer (T-REX study). *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2021, 51(1)145-155
53. Kim, N. K., Sugihara, K., & Liang, J.-T. (Eds.). (2018). *Surgical Treatment of Colorectal Cancer*. doi:10.1007/978-981-10-5143-2
54. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2050-9.
55. Fleshman J, Sargent DJ, Green E, et al. Clinical outcomes of surgical therapy study group. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST study group trial. *Ann Surg*. 2007;246:655-62.
56. Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, et al. Colon Cancer laparoscopic or open resection study group (COLOR). Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2005;6:477-84.
57. Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group, Buunen M, Veldkamp R, et al. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:44-52.
58. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, et al. MRC CLASICC trial group. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASSIC trial): multicenter, randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;365:1718-26.
59. Green BL, Marshall HC, Collinson F, et al. Long-term follow-up of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer. *Br J Surg*. 2013;100:75-82.
60. Bagshaw PF, Allardyce RA, Frampton CM, Frizelle FA, Hewett PJ, McMurrick PJ, et al. Long-term outcomes of the Australasian randomized clinical trial comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: the Australasian Laparoscopic Colon Cancer Study trial. *Ann Surg*. 2012 Dec;256(6):915-9.
61. Polat F, Willems LH, Dogan K, Rosman C. The oncological and surgical safety of robot-assisted surgery in colorectal cancer: outcomes of a longitudinal prospective cohort study. *Surg Endosc*. 2019;33(11):3644-55.
62. Kang J, Park YA, Baik SH, Sohn S-K, Lee KY. A Comparison of Open, Laparoscopic, and Robotic Surgery in the Treatment of Right-sided Colon Cancer. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2016 Dec;26(6):497-502.
63. Van Oostendorp S, Elfrink A, Borstlap W, Schoonmade L, Sietsema C, Meijerink J, et al. Intracorporeal versus extracorporeal anastomosis in right hemicolectomy: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2017 Jan;31(1):64-77.

64. Chang YS, Wang JX, Chang DW. A meta-analysis of robotic versus laparoscopic colectomy. *J Surg Res* 2015;195:465-474.
65. Lim S, Kim JH, Baek SJ, et al. Comparison of perioperative and short-term outcomes between robotic and conventional laparoscopic surgery for colonic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Treat Res* 2016;90:328-339.
66. Trastulli S, Cirocchi R, Desiderio J, et al. Robotic versus laparoscopic approach in colonic resections for cancer and benign diseases: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0134062.
67. Zarak A, Castillo A, Kichler K, et al. Robotic versus laparoscopic surgery for colonic disease: a meta-analysis of postoperative variables. *Surg Endosc* 2015;29:1341-1347.
68. Ota DM, Nelson H, Weeks JC. Controversies regarding laparoscopic colectomy for malignant diseases. *Curr Opin Gen Surg* 1994;208-213.
69. Nelson H, Weeks JC, Wieand HS. Proposed phase III trial comparing laparoscopic-assisted colectomy versus open colectomy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1995:51-56.
70. Wishner JD, Baker JW, Hoffman GC, et al. Laparoscopic-assisted colectomy. The learning curve. *Surg Endosc* 1995;9:1179-1183.
71. Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol.* 2010;28:63-68.
72. Brind'Amour A, Dub. P, Tremblay JF, et al. Canadian guidelines on the management of colorectal peritoneal metastases. *Curr Oncol.* 2020;27:e621-e631.
73. Washington MK, Berlin J, Branton P, et al; Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133:1539-1551.
74. Lisovsky M, Schutz SN, Drage MG, Liu X, Suriawinata AA, Srivastava A. Number of lymph nodes in primary nodal basin and a "second look" protocol as quality indicators for optimal nodal staging of colon cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141:125-130.
75. Zhang H-Y, Zhao C-L, Xie J, Ye Y-W, Sun J-F, Ding Z-H, et al. To drain or not to drain in colorectal anastomosis: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2016 May;31(5):951-60.
76. Watanabe J, Ota M, Kawamoto M, Akikazu Y, Suwa Y, Suwa H, et al. A randomized controlled trial of subcutaneous closed-suction Blake drains for the prevention of incisional surgical site infection after colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2017 Mar;32(3):391-8.
77. Curran T, Alvarez D, Pastrana Del Valle J, Cataldo TE, Poylin V, Nagle D. Prophylactic closed-incision negative-pressure wound therapy is associated with decreased surgical site infection in high-risk colorectal surgery laparotomy wounds. *Color Dis Off J Assoc Coloproctology Gt Britain Irel.* 2019 Jan;21(1):110-8.
78. Milone M, Degiuli M, Allaix ME, et al. Mid-transverse colon cancer and extended versus transverse colectomy: Results of the Italian society of surgical oncology colorectal cancer network (SICO CCN) multicenter collaborative study. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46:1683-1688.
79. Milone M, Manigrasso M, Elmore U, et al. Short- and long-term outcomes after transverse versus extended colectomy for transverse colon cancer. A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2019;34:201-207.
80. Crippa J, Grass F, Achilli P, et al. Surgical approach to transverse colon cancer: analysis of current practice and oncological outcomes using the national cancer database. *Dis Colon Rectum.* 2021;64:284-292.
81. Nakagoe T, Sawai T, Tsuji T, et al. Surgical treatment and subsequent outcome of patients with carcinoma of the splenic flexure. *Surg Today.* 2001;31:204-209.
82. Vasey CE, Rajaratnam S, O'Grady G, Hulme-Moir M. Lymphatic Drainage of the Splenic Flexure Defined by Intraoperative Scintigraphic Mapping. *Dis Colon Rectum.* 2018;61:441-446.
83. Manceau G, Mori A, Bardier A, et al. Lymph node metastases in splenic flexure colon cancer: is subtotal colectomy warranted? *J Surg Oncol.* 2018;118:1027-1033.
84. de'Angelis N, Hain E, Disabato M, et al. Laparoscopic extended right colectomy versus laparoscopic left colectomy for carcinoma of the splenic flexure: a matched case-control study. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31:623-630.
85. Gezen C, Kement M, Altuntas YE, et al. Results after multivisceral resections of locally advanced colorectal cancers: an analysis on clinical and pathological T4 tumors. *World J Surg Oncol.* 2012;10:39.
86. Lee JM, Chung T, Kim KM, et al. Significance of radial margin in patients undergoing complete mesocolic excision for colon cancer. *Dis Colon Rectum.* 2020;63:488-496.
87. Rosander E, Nordenvall C, Sjvall A, Hjern F, Holm T. Management and outcome after multivisceral resections in patients with locally advanced primary colon cancer. *Dis Colon Rectum.* 2018;61:454-460.
88. Eveno C, Lefevre JH, Svrcek M, et al. Oncologic results after multivisceral resection of clinical T4 tumors. *Surgery.* 2014;156:669-675.
89. Lehnert T, Methner M, Pollok A, Schaible A, Hinz U, Herfarth C. Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients. *Ann Surg.* 2002;235:217-225.
90. Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, Berger DL. Association of radial margin positivity with colon cancer. *JAMA Surg.* 2015;150:890-898.
91. Goffredo P, Zhou P, Ginader T, et al. Positive circumferential resection margins following locally advanced colon cancer surgery: risk factors and survival impact. *J Surg Oncol.* 2020;121:538-546.
92. Khan MA, Hakeem AR, Scott N, Saunders RN. Significance of R1 resection margin in colon cancer resections in the modern era. *Colorectal Dis.* 2015;17:943-953.
93. Govindarajan A, Fraser N, Cranford V, et al. Predictors of multivisceral resection in patients with locally advanced colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:1923-1930.
94. Liu ZH, Wang N, Wang FQ, Dong Q, Ding J. Oncological outcomes of laparoscopic versus open surgery in pT4 colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2018;56:221-233.
95. Foxtrot Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a rando-

- mised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1152-1160.
96. Seymour MT, Morton D, Investigators obotIFT. FOxTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer [abstract]. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:3504-3504
 97. Mekenkamp LJ, Koopman M, Teerenstra S, et al. Clinicopathological features and outcome in advanced colorectal cancer patients with synchronous vs metachronous metastases. *Br J Cancer*. 2010;103:159-164.
 98. Bos ACRK, Matthijsen RA, van Erning FN, van Oijen MGH, Rutten HJT, Lemmens VEPP. Treatment and outcome of synchronous colorectal carcinomas: a nationwide study. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:414-421.
 99. Holubar SD, Wolff BG, Poola VP, Soop M. Multiple synchronous colonic anastomoses: are they safe? *Colorectal Dis*. 2010;12:135-140.
 100. You YN, Chua HK, Nelson H, Hassan I, Barnes SA, Harrington J. Segmental vs extended colectomy: measurable differences in morbidity, function, and quality of life. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:1036-1043.
 101. Spannenburg L, Sanchez Gonzalez M, Brooks A, et al. Surgical outcomes of colonic stents as a bridge to surgery versus emergency surgery for malignant colorectal obstruction: A systematic review and meta-analysis of high quality prospective and randomised controlled trials. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46:1404-1414.
 102. Arezzo A, Passera R, Lo Secco G, Verra M, Bonino MA, Targarona E, et al. Stent as bridge to surgery for left-sided malignant colonic obstruction reduces adverse events and stoma rate compared with emergency surgery: results of a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc*. 2017 Sep;86(3):416-26.
 103. Boland PA, Kelly ME, Donlon NE, et al. Outcomes following colonic stenting for malignant left-sided bowel obstruction: a systematic review of randomised controlled trials. *Int J Colorectal Dis*. 2019;34:1625-1632.
 104. Huang X, Lv B, Zhang S, Meng L. Preoperative colonic stents versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2014;18:584-591.
 105. Balciscueta I, Balciscueta Z, Uribe N, Garc.a-Granero E. Long-term outcomes of stent-related perforation in malignant colon obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2020;35:1439-1451.
 106. van Hooff JE, Veld J V, Arnold D, Beets-Tan RGH, Everett S, G.tz M, et al. Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. *Endoscopy*. 2020 May;52(5):389-407.
 107. Veld JV, Amelung FJ, Borstlap WAA, et al; Dutch Snapshot Research Group. decompressing stoma as bridge to elective surgery is an effective strategy for left-sided obstructive colon cancer: a national, propensity-score matched study. *Ann Surg*. 2020;272:738-743.
 108. Veld JV, Amelung FJ, Borstlap WAA, et al; Dutch Snapshot Research Group. Comparison of decompressing stoma vs stent as a bridge to surgery for left-sided obstructive colon cancer. *JAMA Surg*. 2020;155:206-215.
 109. Morita S, Ikeda K, Komori T, et al. Outcomes in colorectal surgeon-driven management of obstructing colorectal cancers. *Dis Colon Rectum*. 2016;59:1028-1033.
 110. Ji WB, Kwak JM, Kang DW, et al. Clinical benefits and oncologic equivalence of self-expandable metallic stent insertion for right-sided malignant colonic obstruction. *Surg Endosc*. 2017;31:153-158.
 111. Kye BH, Lee YS, Cho HM, et al. Comparison of long-term outcomes between emergency surgery and bridge to surgery for malignant obstruction in right-sided colon cancer: a multicenter retrospective study. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:1867-1874.
 112. Sakamoto T, Fujiogi M, Lefor AK, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Stent as a bridge to surgery or immediate colectomy for malignant right colonic obstruction: propensityscored, national database study. *Br J Surg*. 2020;107:1354-1362.
 113. Boeding JRE, Ramphal W, Rijken AM, et al. A systematicreview comparing emergency resection and staged treatment for curable obstructing right-sided colon cancer. *Ann Surg Oncol*. 2021;28:3545-3555.
 114. Balciscueta I, Balciscueta Z, Uribe N, Garc.a-Granero E. Long-term outcomes of stent-related perforation in malignant colon obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2020;35:1439-1451.
 115. Daniels M, Merkel S, Agaimy A, Hohenberger W. Treatment of perforated colon carcinomas-outcomes of radical surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30:1505-1513.
 116. Zielinski MD, Merchea A, Heller SF, You YN. Emergency management of perforated colon cancers: how aggressive should we be? *J Gastrointest Surg*. 2011;15:2232-2238.
 117. Cheynel N, Cortet M, Lepage C, Ortega-Debalon P, Faivre J, Bouvier AM. Incidence, patterns of failure, and prognosis of perforated colorectal cancers in a well-defined population. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:406-411.
 118. van Hooff JE, van Halsema EE, Vanbiervliet G, et al; European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy*. 2014;46:990-1053.
 119. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-2351.
 120. Andre T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. *J Clin Oncol* 2015;33:4176-4187.
 121. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:979-994.
 122. Benson AB, 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3408-3419.
 123. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1465-1471.

124. Schmoll HJ, Cartwright T, Taberero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007;25:102-109.
125. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1177-1188.
126. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696-2704.
127. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) Investigators. *Lancet* 1995;345:939-944.
128. Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. GERCOR. *Eur J Cancer* 1999;35:1343-1347.
129. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol* 2005;23:8671-8678.
130. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol* 1999;17:3553-3559.
131. Boland GM, Chang GJ, Haynes AB, et al. Association between adherence to National Comprehensive Cancer Network treatment guidelines and improved survival in patients with colon cancer. *Cancer* 2013;119:1593-1601.
132. Booth CM, Nanji S, Wei X, et al. Use and effectiveness of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: a population-based study. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:47-56.
133. Hines RB, Barrett A, Twumasi-Ankrah P, et al. Predictors of guideline treatment nonadherence and the impact on survival in patients with colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13:51-60.
134. Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2005;23:8664-8670.
135. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2009;27:872-877.
136. Sargent D, Shi Q, Yothers G, et al. Two or three year disease-free survival (DFS) as a primary end-point in stage III adjuvant colon cancer trials with fluoropyrimidines with or without oxaliplatin or irinotecan: Data from 12,676 patients from MOSAIC, X-ACT, PETACC-3, C-06, C-07 and C89803. *Eur J Cancer* 2011;47:990-996.
137. Bockelman C, Engelmann BE, Kaprio T, et al. Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: a systematic review and metaanalysis of recent literature. *Acta Oncol* 2015;54:5-16.
138. Gray R, Barnwell J, McConkey C, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007;370:2020-2029.
139. Hutchins G, Southward K, Handley K, et al. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1261-1270.
140. Schrag D, Rifas-Shiman S, Saltz L, et al. Adjuvant chemotherapy use for Medicare beneficiaries with stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3999-4005.
141. Casadaban L, Rauscher G, Aklilu M, et al. Adjuvant chemotherapy is associated with improved survival in patients with stage II colon cancer. *Cancer* 2016;122:3277-3287.
142. Verhoeff SR, van Erning FN, Lemmens VE, et al. Adjuvant chemotherapy is not associated with improved survival for all high-risk factors in stage II colon cancer. *Int J Cancer* 2016;139:187-193.
143. Pahlman LA, Hohenberger WM, Matzel K, et al. Should the benefit of adjuvant chemotherapy in colon cancer be re-evaluated? *J Clin Oncol* 2016;34:1297-1299.
144. Sargent DJ, Andre T, Grothey A. Further evaluating the benefit of adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 2016.
145. Benson AB, 3rd, Hamilton SR. Path toward prognostication and prediction: an evolving matrix. *J Clin Oncol* 2011;29:4599-4601.
146. Dalerba P, Sahoo D, Paik S, et al. CDX2 as a prognostic biomarker in stage II and stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2016;374:211-222.
147. Tie J, Wang Y, Tomasetti C, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med* 2016;8:346ra392.
148. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:2449-2460.
149. Kim GP, Colangelo LH, Wieand HS, et al. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study. *J Clin Oncol* 2007;25:767-772.
150. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 2010;28:466-474.
151. Koopman M, Kortman GAM, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;100:266-273.
152. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349:247-257.
153. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3219-3226.
154. Sinicrope FA, Mahoney MR, Smyrk TC, et al. Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013;31:3664-3672.

155. Sinicrope FA, Mahoney MR, Smyrk TC, et al. Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013;31:3664-3672.
156. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, et al. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2335-2342.
157. Sun Z, Adam MA, Kim J, et al. Determining the optimal timing for initiation of adjuvant chemotherapy after resection for stage II and III colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2016;59:87-93.
158. Bos AC, van Erning FN, van Gestel YR, et al. Timing of adjuvant chemotherapy and its relation to survival among patients with stage III colon cancer. *Eur J Cancer* 2015;51:2553-2561.
159. Sargent D, Grothey A, Gray R. Time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer. *JAMA* 2011;306:1199; author reply 1200.

ESTUDIO RETROSPECTIVO DESCRIPTIVO

Dres. Sauto S., Bonilla S., Vieira da Cunha G., Pinato F.

ANÁLISIS DE PACIENTES OPERADOS DE CÁNCER DE COLO-RECTAL EN EL PERÍODO 10/2014 - 10/2022 EN LA CIUDAD DE RIVERA

El cáncer de colon es uno de los cánceres más frecuentes en Uruguay¹ y el mundo, ocupando el 2º lugar en incidencia y mortalidad en mujeres y el tercero en hombres como se muestra en las figuras 1-2. Representa un gran problema para la salud pública.

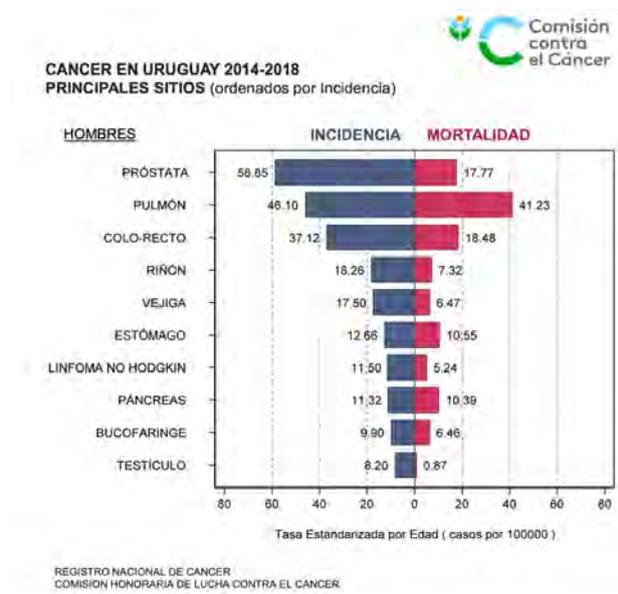


Figura 1: Incidencia y mortalidad en Hombres

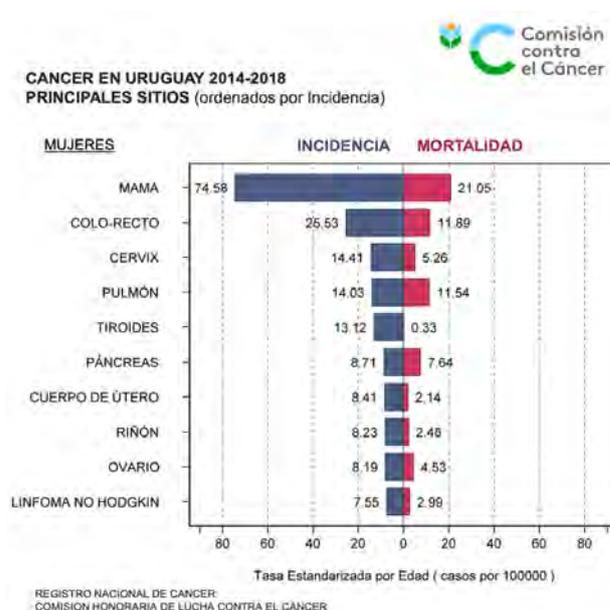


Figura 2: Incidencia y mortalidad en Mujeres

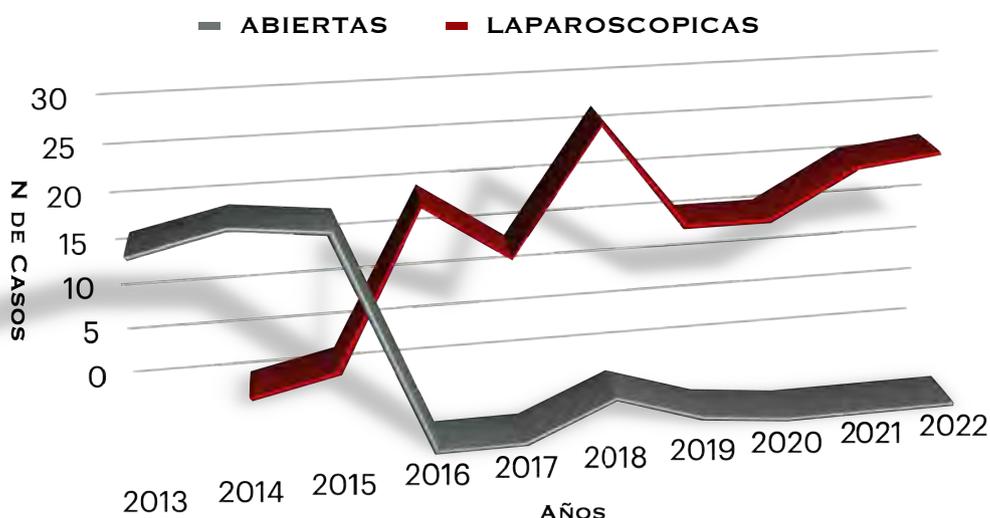
Se analiza la incidencia en los últimos 10 años de cánceres de colon operados de coordinación en 2 instituciones, una pública (ASSE) y otra privada (CASMER). Se muestra la evolución del abordaje y se analizan los resultados en los últimos 8 años, en el periodo comprendido entre octubre 2014- octubre 2022.

Se realizaron 223 cirugías de cáncer de colon recto de coordinación en la ciudad de Rivera, con un promedio de 22.3 cirugías anuales, 124 en CASMER y 99 en ASSE, como se muestra en la tabla 1.

Las mejoras en el equipamiento, la concientización del equipo en el desarrollo de esta técnica concurriendo a diferentes cursos y congresos, y el entrenamiento logrado en la cirugía mini-invasiva de otras patologías (vía biliar, laparoscopías diagnósticas, apendicectomías entre las más frecuentes) nos permitieron iniciar el abordaje laparoscópico del colon a finales del 2014, al principio con una celosa selección de pacientes, para ir aumentando progresivamente las indicaciones, logrando a partir de 2016 que casi todas las cirugías se realizaran mediante este abordaje, como se muestra en la siguiente gráfica 1.

AÑO	ASSE	CASMER	TOTAL
2013	12	10	22
2014	16	10	26
2015	15	12	27
2016	10	11	21
2017	7	8	15
2018	14	18	32
2019	4	14	18
2020	5	12	17
2021	8	14	22
2022	8	15	23
TOTAL	99	124	223

Tabla 1: Registro anual de cirugías de colon y recto por institución



Grafica 1: Evolución en el abordaje en cirugías oncológicas colorrectales

ANALISIS DE LOS RESULTADOS DE LA CIRUGIA DEL CANCER DE COLON-RECTO DE COORDINACION POR ABORDAJE LAPAROSCOPICO.

INTRODUCCION

La cirugía laparoscópica del cáncer de colon y recto es considerada en la actualidad por múltiples autores como el *gold standart*. Si bien el primer procedimiento laparoscópico sobre el colon fue descrito por Jacobs en 1991 en EEUU en patología benigna, el desarrollo de la cirugía oncológica fue muy lento y criticado debido a la incredulidad en cumplir los estándares de resección oncológicos y sobrevida a largo plazo.

En Uruguay el desarrollo a sido más lento apareciendo las primeras publicaciones en 2015 sobre 106 casos.² Nuestro grupo se encuentra trabajando desde 2014 presentando nuestra primera experiencia en la 22o Jornadas del Capitulo del Interior en Carmelo en mayo de 2018 (45 casos) y en la sección de la Sociedad de Cirugía del Uruguay en 2019 (93 casos), en patologías benignas y oncológicas.

El objetivo de este trabajo es mostrar nuestra experiencia en el abordaje laparoscópico de la patología colorrectal oncológica en Rivera, en cuanto a factibilidad y seguridad. Se analizan diferentes variables como los resultados quirúrgicos a corto y mediano plazo, la mortalidad, la radicación oncológica y el tiempo libre de enfermedad.

MATERIAL Y METODO

En cuanto al material utilizamos óptica de 30 grados con visión lateral, selladores de vasos, dispositivos de clipado (Hemolock[®]) y diferentes pinzas de presión atraumáticas y disección. Todas las cirugías se iniciaron con 4 trócares (1 cámara, 2 cirujano y 1 ayudante), pero no dudamos en colocar un quinto trócar en casos de necesidad sobre todo en recto medio y bajo, tumores grandes y pacientes obesos. El neumoperitoneo se utilizo a una presión entre 12-14 mmHg. Al principio en todas las cirugías participamos 3 cirujanos con un doble objetivo, disminuir los riesgos y acortar la curva de aprendizaje.

Las cirugías del colon derecho se realizaron con sutura extracorpórea mediante mini-incisiones mediana o transversa de flanco derecho manuales o mecánicas. En el colon izquierdo y recto se realizaron totalmente intracorpóreas seccionando distal al tumor con cargas flexibles de 60 mm, azules o violetas y sutura con cargas circulares tamaño 29 o 31. La pieza se retiro siempre por mini-incisiones de Pfannestiel.

En todos los casos los tumores resecados fueron retirados utilizando el retractor de Alexis[®] minimizando riesgos de implantes tumorales e infecciones parietales.

RESULTADOS

En el periodo 10/2014 - 10/2022 se realizaron 154 cirugías de cancer de colon por abordaje laparoscópico de coordinación en 2 instituciones locales de la ciudad de Rivera.

Se incluyeron todos los pacientes con cancer de colon recto de coordinación, los criterios de exclusión al inicio fueron tumores grandes infiltrantes de órganos o estructuras vecinas, múltiples cirugías abdominales previas y cirugías de urgencia.

En cuanto al sexo 90 (58.4%) pacientes eran mujeres y 64 (41.6%) hombres. La edad media fue de 63.7 años en un rango que oscilo entre los 31-89 años. La distribución etaria y por institución se muestra en la tabla 2.

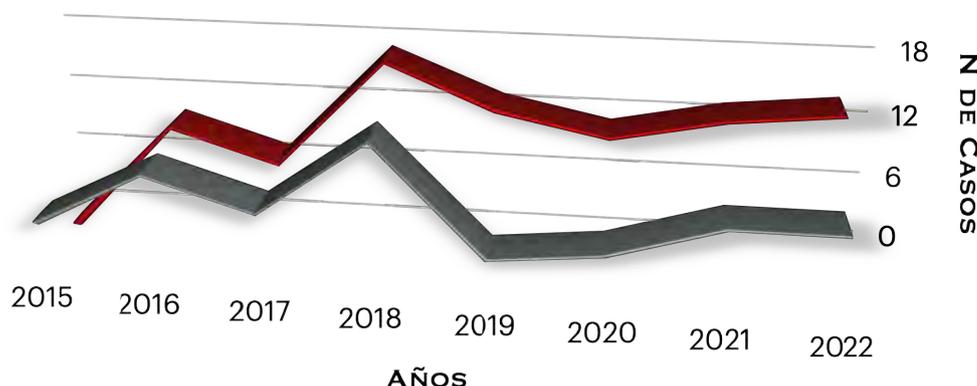
EDAD AÑOS	CASMER	ASSE	TOTAL
30-39	5	2	7
40-49	9	8	17
50-59	17	12	29
60-69	24	19	43
70-79	30	14	45
80-89	7	6	13
TODOS	93	61	154

Tabla 2: Distribución etaria por institución

El 60 % de los pacientes provienen de la actividad privada y el 40% de ASSE. Esto tiene una explicación debido a la pandemia desde 2019 en el sector publico hubo un importante descenso en el diagnostico y por consiguiente en el tratamiento fundamentalmente por dificultad en conseguir realizar endoscopias, siendo la mayoría de los pacientes operados de urgencia. Grafica 2

El 84% de los pacientes tenían mas de 50 años.

La distribución topográfica del cancer estuvo dividida en tercios entre colon derecho 33%, colon izquierdo 34% y el recto 28%. Tabla 3.



Grafica 2: Distribución anual por Institución

Del total de 154 pacientes se realizaron conversiones en 13 de ellos (8.4%) la mayoría al principio de la serie. Entre las causas se describen tamaño tumoral, obesidad y dificultad de reconocer estructuras. Se realizaron 18 colostomías, 10 de las cuales fueron terminales por amputaciones abdominoperineales y 8 transitorias en pacientes añosos, con comorbilidades asociadas y estadios avanzados de cánceres de colon izquierdo (E IIIc - E IV), por considerar mayor riesgo de complicaciones.

COLON	CASOS
DERECHO	51
TRANSVERSO	7
IZQUIERDO	52
RECTO	43
POLIPOSIS	1

Tabla 3: Distribución topográfica

La morbilidad global fue de 14.9% distribuidas según la clasificación de Claiven y Dindo³ como se muestra en la tabla 4 (anexo 1). Se realizaron a 136 pacientes reconstrucciones primarias, 12 de las cuales presentaron fallas de sutura (8.8%) y 2 pacientes fallecieron (1.3%), uno por lesión inadvertida y otro por fallo respiratorio. Fueron necesarias 16 reintervenciones (10,3%) a pacientes por distintas causas dentro de las cuales se destacan con fallas de sutura, hemoperitoneo e infarto venoso.

El estudio ganglionar se realizo a 150 pacientes (4 excluidos por falta de datos); 38 (24%) de los cuales tuvieron un recuento ganglionar menor a 12 lo que según la literatura internacional⁴ seria insuficiente para determinar compromiso N, la mayoría en pacientes en estadios I y pólipos resecaados.

De igual forma el número de ganglios promedio resecaados fue de 14.5 con un rango entre 1-36 ganglios (sector privado 15.8 y sector publico 11,7).

En la mayoría de los pacientes (152) las resecciones fueron R0, presentando en 2 pacientes bordes con infiltración microscópica R1.

El estadio de la enfermedad en el estudio anatomopatológico arrojó un 45% de estadios III y IV.

Del total de pacientes operados, 73 cumplían requisitos de terapia adyuvante postoperatoria, de los cuales 63 (86,3%) recibieron quimioterapia postoperatoria y 10 (13,7%) no recibieron, 2 pacientes se negaron, en 4 pacientes no encontramos registro en HC y 4 no recibieron por edad avanzada, mayores de 80 años.

El Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER),⁵ del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), proporciona estadísticas de supervivencia para diferentes tipos de cáncer. Esta base de datos de SEER lleva un registro de las tasas relativas de supervivencia a 5 años para el cáncer de colon o recto en los Estados Unidos, basándose en la distancia de propagación del cáncer, a su vez divide los grupos de cánceres en localizados, regionales y avanzados.

Localizado: Estadios I, IIA, y IIB de acuerdo a la clasificación de etapas del AJCC.

Regional: Estadios IIC y algunos en etapa III del sistema de estadificación del AJCC.

Distante: Estadios IV.

El último estudio comprendido entre 2008-2014 obtuvo en EEUU los siguientes resultados de supervivencia para el cáncer de colon (tabla 5)

Siguiendo lo precedentemente analizado según el SEER, analizamos en nuestra serie la supervivencia en aquellos casos con más de 4 años de seguimiento entre 1/2015-1/2019, incluyendo 72 pacientes y obtuvimos los siguientes resultados. (Tabla 6)

CONCLUSIONES

La cirugía del cáncer colorrectal mediante procedimiento laparoscópico tiene claros beneficios con respecto a la cirugía abierta; se destacan menor dolor postoperatorio, menos riesgo de infección parietal, evisceraciones y eventraciones, una recuperación y reintegro laborales precoces. Es considerada por muchos autores en la actualidad como el *gold Standard* para tratamiento del cáncer colorrectal.

Esta serie de casos, 154 pacientes consecutivos con cáncer colorrectal de elección tratados por laparoscopia en Rivera, corresponde en la actualidad a la mayor casuística publicada a nivel nacional.

Las tasas de reintervenciones, morbilidad y mortalidad son indicadores de calidad y eficiencia del proceso asistencial; en nuestra serie las reintervenciones fueron 10,7%, las comorbilidades 14,9%, fallas de sutura 8,8% y mortalidad 1,3% comparables con series nacionales publicadas: Viola M². et al (Morbilidad 28%, falla de sutura 5% y mortalidad 3,7%), Guastavino A.⁶ et al (Morbilidad 29,5%, fallas de sutura 12,5%, mortalidad 8%), Chinelli J.⁷ et al (Conversión 10%, falla de sutura 12%, mortalidad 13%). Según series internacionales con grandes números de casos publicadas,^{8 9 10} la morbilidad ronda entre 11-37%, las fallas de sutura 1,8-10% y la mortalidad 1-5%.

Anexo 1. Clasificación de Clavien y Dindo.

Grado	Definición
I	Cualquier desviación del postoperatorio normal que no requiera reintervención a cielo abierto ni endoscópica. Se considera el incluir el uso de soluciones electrolíticas, antieméticos, antipiréticos, analgésicos y fisioterapias. Incluye infección superficial tratada en la cama del paciente.
II	Se requiere tratamiento farmacológico diferente a los anteriores. Uso de transfusiones sanguíneas o de hemoderivados y nutrición parenteral.
III	Requiere reintervención quirúrgica endoscópica o radiológica
a	Sin anestesia general.
b	Con anestesia general.
IV	Complicaciones que amenazan la vida del paciente y requieren tratamiento en cuidados intermedios o intensivos.
a	Disfunción orgánica única (incluye la diálisis).
b	Disfunción orgánica múltiple.
V	Muerte del paciente.

Sufijo **d**, es cuando el paciente sufre una complicación al alta, se coloca este sufijo ante el grado.

GRADO	Numero Casos
I	2
II	3
III	
A	1
b	2
IV	
a	5
b	9
V	2 (1,3%)
Total	23 (14,9%)

Tabla 4: Grado de comorbilidades según clasificación de Clavien-Dindo

ETAPA SEER	SUPERVIVENCIA 5 AÑOS
LOCALIZADO	90
REGIONAL	71
AVANZADO	14

Tabla 5: Estudio SEER 2008-2014

ETAPA SEER	N DE CASOS	SUPERVIVENCIA 4 AÑOS
LOCALIZADO	26	92,3 %
REGIONAL	39	71,7 %
AVANZADO	7	14,2 %

Tabla 6: Supervivencia 4 años 2015-2019

Tenemos la obligación de mejorar nuestras pesquisas a fin de disminuir el 45 % de nuestros pacientes que consultaron en estadios avanzados III y IV lo que dificulta el tratamiento y ensombrece el pronóstico vital.

Las resecciones realizadas fueron oncológicas en casi todos los pacientes con solo 2 casos de resecciones R1, el recuento ganglionar en las piezas resecaadas supera el promedio internacionalmente aceptado de 12 ganglios, en nuestra serie fue 14.5. Tenemos que continuar mejorando en cuanto a estudios endoscopios precoces sobre todo en el sector público donde hemos notado a partir de la pandemia en 2019, un descenso importante en la aparición de nuevos casos.

Para finalizar queremos destacar que el abordaje laparoscópico de la patología oncológica colorrectal es factible y seguro, con buenos resultados oncológicos a mediano y largo plazo, aun en centros de mediano volumen; es necesario lograr entrenamiento en este tipo de abordajes en patologías abdominales y contar con un equipo comprometido en mejorar la calidad de la cirugía ofrecida a nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. Registro Nacional de Cáncer. Situación epidemiológica del Uruguay en relación al cáncer. Incidencia del cáncer en el quinquenio 2012-2016. Tendencia de la mortalidad por cáncer hasta 2018. Montevideo: CHLCC, 2020. Disponible en: <https://www.comisioncancer.org.uy>
2. Viola M, et al. Cirugía colorrectal videoasistida en Uruguay. *An Facultad Med (Univ Repúb Urug)*. 2015;2(1):43-52
3. Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240(2):205-13.
4. Fernández MJ, Fernández VR, González E, et al. Recomendaciones para el diagnóstico anatomopatológico del cáncer de colon. En: Guerra Merino I. Libro Blanco de la Anatomía Patológica en España. 5a edición. Sociedad Española de Anatomía Patológica. Gráficas Dosbi, S. L. 2017; 241-266.
5. Tasas de supervivencia por etapas para el cancer colorrectal. Sociedad Americana contra el cancer Actualización 2021; feb.: 41-44.
6. Guastavino A, Delgado E, Ramirez L., et al. Análisis de cirugía del cancer colorrectal en el periodo 2015-2020 en un servicio universitario de Cirugía General. *Rev Méd Urug* 2022; 38(1): e38106
7. Chinelli Ramos J, Costa J, Rodríguez Temesio G. Desarrollo de la resección colorrectal mínimamente invasiva en un servicio de cirugía universitario. *An.Fac.Med* 2019; 6(1):45-56.
8. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically as- sisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004 May 13;350(20):2050- 9.
9. Van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, Fürst A, Lacy AM, Hop WC, et al; Colorectal cancer Laparoscopic or Open Resection II (COLOR II) Study Group. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (CO- LOR II): short-term outcomes of a rando- mised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Mar;14(3):210-8.
10. Małczak P, Mizera M, Torbic G, Witowski J, Major P, Pisarska M, et al. Is the laparoscopic approach for rectal cancer superior to open surgery? A systematic review and meta-analysis on short-term surgical outcomes. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2018; 13(2):129-40.

ENCUESTA NACIONAL CANCER DE COLON 2022

Se realizó esta encuesta por medios electrónicos esperando conocer aspectos demográficos, edad, sexo, procedencia de los encuestados, vías de abordaje y técnicas quirúrgicas de acuerdo a la topografía tumoral.

Todas las variables fueron recopiladas a través de un cuestionario de 17 preguntas sobre diferentes situaciones clínicas de elección y urgencias dónde se proponían distintas posibilidades de respuesta. Del análisis de estos datos se extraen los resultados que se exponen a continuación.

Se obtuvieron 106 respuestas, en cuanto al sexo, 81 eran de sexo masculino y 25 sexo femenino, el lugar de residencia de los encuestados correspondieron 66 a Montevideo y 40 al Interior. (Fig. 1-2)

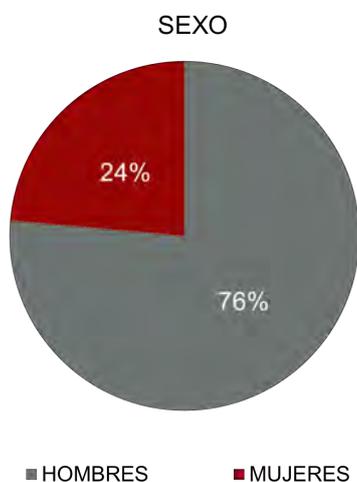


Figura 1

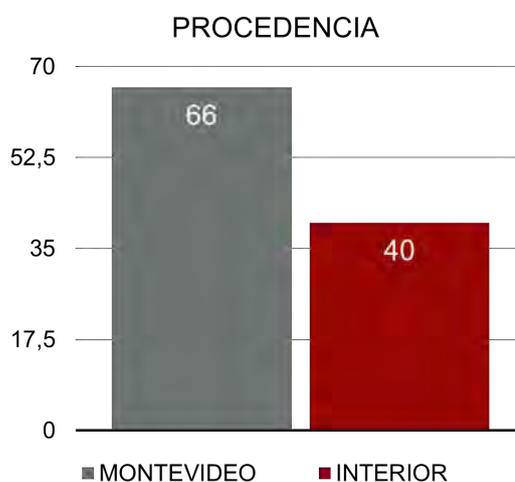


Figura 2

La distribución etaria de los encuestados (Tabla 1), mayores de 50 años correspondieron a 57 cirujanos (53.7%) y 49 menores de esa edad (46.3%), la mayoría de los cuales desempeña sus funciones tanto en el ámbito público como privado (77%) (Fig.3)

Cuando se les pregunto el tiempo en años de recibidos de especialista en Cirugía obtuvimos las siguientes cifras, con un total de 76 (72%) cirujanos con mas de 10 años de experiencia. (Tabla 2)

Las respuestas al grado de especialización fueron muy variados, encontrando solo 2 Cirujanos con dedicación exclusiva a la coloproctología, ambas del sexo femenino, desempeñando sus funciones en Montevideo, una de ellas con mas de 5 años de recibida y 3 de dedicación exclusiva y otra con mas de 20 años de recibida y 10 años de dedicación exclusiva; sin embargo la mayoría de los cirujanos se dedican a una subespecialidad en forma no exclusiva (43%), y a Cirugía General exclusivamente (33%). (Tabla 3).

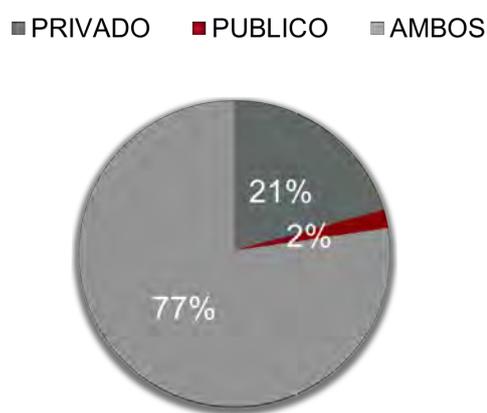


Figura 3

En la siguiente pregunta sobre el número de colectomías realizadas anualmente, las respuestas en 82 consultados fueron menos de 15 procedimientos al año, un 77%. Solo 17 cirujanos de los encuestados realizan mas de 20 procedimientos por año, 16%. (Tabla.4).

Las cirujanas con dedicación exclusiva a la coloproctología realizan en un caso menos de 15 procedimientos y en el otro más de 25 al año.

EDAD EN AÑOS	N DE CIRUJANOS
MAYORES DE 30	20
MAYORES DE 40	29
MAYORES DE 50	39
MAYORES DE 60	17
MAYORES DE 70	1

Tabla 1

AÑOS DE RECIBIDOS	N DE CIRUJANOS
MENOS DE 5	17
MAS DE 5	13
MAS DE 10	12
MAS DE 15	16
MAS DE 20	22
MAS DE 25	13
MAS DE 30	5
MAS DE 35	8

Tabla 2

ESPECIALIZACION	NUMERO DE CIRUJANOS
CIRUGIA GENERAL SIN DEDICACION A NINGUNA ESPECIALIDAD	35
DEDICACION EXCLUSIVA A COLOPROCTOLOGIA	2
CIRUGIA GENERAL CON DEDICACION A UNA SUBESPECIALIDAD DE FORMA NO EXCLUSIVA	46
CIRUGIA GENERAL CON DEDICACION A MAS DE UNA SUBESPECIALIDAD DE FORMA NO EXCLUSIVA	23

Tabla 3

En la cirugía de coordinación predominan los abordajes laparoscópicos (66 vs 40), sin embargo en caso de procedimientos de urgencia predominan ampliamente los abordajes abiertos (99 vs 7). (Fig. 4-5)

Si bien un 62 % de los cirujanos realizan abordajes mini-invasivos en cirugías de elección, la mayoría (93%) en casos de procedimientos de urgencia, optan por el abordaje abierto, este proceder, seguramente se deba a múltiples factores donde se destacan las dificultades en generar espacio en la cavidad abdominal por la distensión hidroaérea, la presencia de edema parietal de colon y asas que implican mayor riesgo de lesiones, la dificultad en conformar equipos con experiencia y la demanda mayor tiempo operatorio.

COLECTOMIAS	N DE CIRUJANOS
MENOS DE 5	25
MENOS DE 10	37
MENOS DE 15	20
MENOS DE 20	7
MENOS DE 25	9
MAS DE 25	8

Tabla 4

■ ABIERTAS ■ LAPAROSCOPICAS

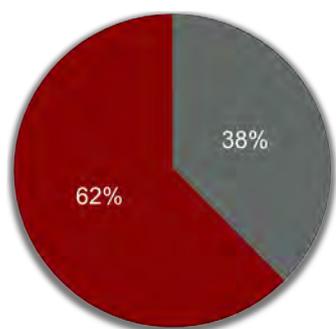


Figura 4

■ ABIERTAS ■ LAPAROSCOPICAS

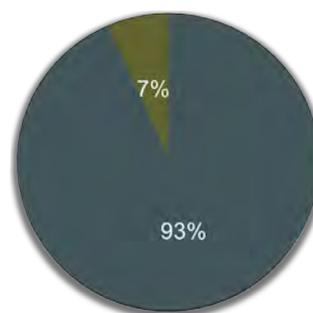


Figura 5

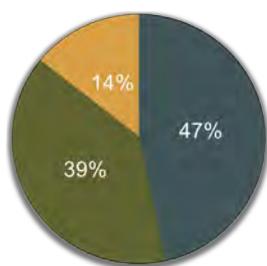
Cuando se consulto sobre la preparación del colon en caso de tumores del sector derecho la mayoría refieren no realizarlo 77 (72%), y si lo realizan 29 (28%), sin embargo para tumores localizados en el sector izquierdo del colon 83 (78%) de los encuestados realizan preparación y solo 23 (22%) desestiman esta posibilidad.

Referente a las técnicas empleadas según la topografía tumoral vemos que cuando se pregunto sobre que táctica empleada frente a un paciente con cancer de colon transverso medio de coordinación la mayoría respondió colectomía derecha extendida a sector izquierdo del transverso 76, colectomía segmentaria 22 y otras posibilidades 8, condicionando la elección de la técnica la mayoría de las veces a la edad, las comorbilidades y el estado general del paciente. (Figura 6)

En la siguiente pregunta se consulto sobre la táctica frente a un cancer del ángulo esplénico del colon de coordinación, en este caso 41 cirujanos realizan colectomía segmentaria del ángulo esplénico, 41 colectomía izquierda, 20 colectomía derecha extendida y otra técnica 6 con las mismas condicionantes de la pregunta previa en la elección. (Figura 7).

Qué táctica emplea usted frente a un paciente con cáncer de colon izquierdo de coordinación?, 38 respondieron resección tumoral con anastomosis primaria con sutura mecánica laparoscópica, 29 resección tumoral con anastomosis primaria manual abierta, 29 resección tumoral con anastomosis primaria con sutura mecánica, 6 resección tumoral con anastomosis primaria manual laparoscópica, 1 resección tumoral con colostomías iliaca izquierda y 3 otras dentro de la que aparece quien realiza resección tumoral con anastomosis primaria y ostomía proximal de protección.

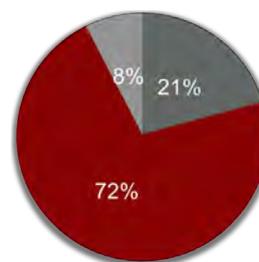
ANGULO IZQUIERDO



- COLECTOMIA SEGMENTARIA DEL ANGULO
- COLECTOMIA IZQUIERDA
- COLECTOMIA DERECHA EXTENDIDA

Figura 6

COLON TRANSVERSO



- COLECTOMIA SEGMENTARIA
- COLECTOMIA DERECHA EXTENDIDA
- OTRAS

Figura 7

La consulta sobre que procedimiento emplea en un paciente con cancer de colon izquierdo en oclusión, la mayoría respondió que realiza resección tumoral con colostomías iliaca izquierda 74 (70%), resección tumoral con reconstrucción primaria 12 (11%), colocación de endoprótesis mecánica autoexpandible y luego cirugía diferida 9, ostomía proximal en asa sin resección 3 y otra 8. (Figura 8)

CONCLUSIONES

Participaron de la encuesta 106 cirujanos, 66 de Montevideo y 40 del Interior. La mayoría son hombres 76% vs 24% mujeres.

El 72% de los encuestados tienen más de 10 años de experiencia y la mayoría trabaja tanto en el sector publico como privado 77%, solo privado 21% y solo 2% al sector publico exclusivamente.

Un total de 81(76%) de los encuestados se dedican a Cirugía General (35) o trabajan ademas en una subespecialidad en forma no exclusiva (46).

Solo 2 se dedican exclusivamente a la coloproctología, viven en Montevideo y son mujeres.

Referente al número de cirugías anuales el 77% realiza menos de 15 procedimientos y solo el 16% realiza más de 20 cirugías anuales.

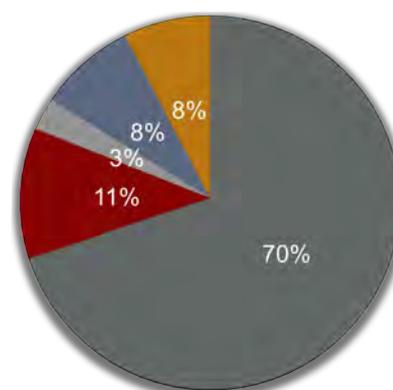
Las cirugías coordinadas son en su mayoría realizadas por laparoscopia 62%, pero en casos urgentes el 93% realiza procedimientos abiertos.

Referente a la topografía tumoral en caso de tumores de transverso medio 72% realiza hemicolectomía derecha extendida y 21% resección segmentaria, tumores del ángulo izquierdo se reparten entre colectomía segmentaria del ángulo 47% y hemicolectomía izquierda 39%.

En tumores izquierdos en oclusión la mayoría realiza resección primaria y Hartmann 70%, realizando resección con reconstrucción 11%.

Para finalizar si bien sabemos que la muestra parece pequeña, representa aproximadamente el 32.7% del total de los cirujanos activos, de esta forma los resultados obtenidos en la encuesta representan con fidelidad la realidad de la Cirugía del colon en Uruguay.

CANCER COLON IZQUIERDO EN OCLUSION



- RESECCION CON COLOSTOMIA
- RESECCION CON RECONSTRUCCION
- COLOSTOMIA SIN RESECCION
- COLOCACION DE ENDOPROTESIS
- OTRA

Figura 7

AGRADECIMIENTOS

Resulta difícil agradecer a quienes de alguna u otra forma han participado en la formación de cada uno de nosotros sin olvidarse de alguien.

De todas formas y a pesar de lo anterior no queremos dejar de saludar y agradecer a todos los que de alguna manera marcaron nuestro camino y acompañaron nuestro crecimiento dentro de este largo viaje.

En primer lugar nuestra gratitud a las autoridades del 72 Congreso Uruguayo de Cirugía, especialmente a su Presidente Dr. Gustavo Vitancurt por darnos la gran oportunidad de estar aquí.

No podemos dejar de agradecer a quienes nos ayudaron en nuestros primeros pasos, Prof. Dr. Luis Bergalli y Prof. Dr. Luis Carriquiri de la Clínica Quirúrgica 2 del Hospital Maciel, Prof. Dra. Sonia Boudrandi de la Clínica Quirúrgica 1 del Hospital Pasteur, Servicio de Cirugía del Hospital de Paysandú y con ellos a todos los integrantes de las Clínicas mencionadas quienes nos acompañaron a transitar al inicio del camino, y que supieron transmitirnos el carácter, la responsabilidad y templanza de esta noble especialidad. Afortunadamente logramos conservar varios amigos y compañeros de aquellos momentos que nos marcaron para siempre.

Agradecemos también a nuestros Colegas Cirujanos de Rivera, y con ellos a todos quienes día a día trabajan junto a nosotros en las diferentes instituciones de la ciudad, anestesiastas, residentes de Cirugía, instrumentistas, enfermeras, nurses y auxiliares de los diferentes servicios. También al Dr. Jose Maria Cartazzo quien lamentablemente partió temprano, pero que supo acompañarnos cada vez que necesitamos de su apoyo.

A las instituciones (ASSE-CASMER) que nos han permitido crecer en todo este tiempo, brindándonos su apoyo y facilitando la llegada del equipamiento e instrumentales muy necesarios para lograr el desarrollo.

Para finalizar queremos dejar un agradecimiento muy especial a un cirujano humilde, inteligente, introvertido pero extremadamente capaz, que nos abrió las puertas de su corazón y de su Ciudad. Con él aprendimos no solo técnica o procedimientos quirúrgicos, aprendimos el valor de la humildad, la empatía y el respeto por el paciente y demás colegas, como elementos básicos de la práctica quirúrgica; siempre que necesitamos tuvimos un hombro donde apoyarnos, una palabra de aliento, una mirada de aprobación y ayuda. Muchas gracias a nuestro amigo Dr. Washington de Mello, querido "nacho", por tantos años de valores que nos has regalado.

Desde 2005, SAIP trabaja incansablemente con la visión de ser reconocido como el servicio cooperativo sin fines de lucro que, creado y dirigido por médicos y otros profesionales de la salud humana, atiende los intereses morales y materiales vinculados a la responsabilidad profesional de sus asegurados, que actualmente ascienden a 8.250 profesionales.

El apoyo al Relato Oficial encuadra de manera perfecta con la misión que nos hemos propuesto de promover la actuación profesional de acuerdo con los más altos estándares de calidad y responsabilidad social.

Con tu participación, seguiremos creciendo con el compromiso y la convicción de mejorar cada día

