

CUÁL ES EL COMPORTAMIENTO CLÍNICO, PARACLÍNICO, TERAPÉUTICAS
DEL CÁNCER COLORECTAL EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO
MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA - HUILA, DE ENERO DEL 2007 A
DICIEMBRE DEL 2010

BEN-HUR CHARRY DIAZ
LEONARDO GONZALEZ
PEDRO ALVARO ORTIZ GARCIA

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA - HUILA
2012

CUÁL ES EL COMPORTAMIENTO CLÍNICO, PARACLÍNICO, TERAPÉUTICAS
DEL CÁNCER COLORECTAL EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO
MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA - HUILA, DE ENERO DEL 2007 A
DICIEMBRE DEL 2010

BEN-HUR CHARRY DIAZ
LEONARDO GONZALEZ
PEDRO ALVARO ORTIZ GARCIA

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Médico.

Asesor
LUIS GERARDO VARGAS POLANIA
Médico Especialista en
Cirugía Gasto-oncológica

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA - HUILA
2012

Nota de aceptación:

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, Octubre del 2012

DEDICATORIA

A nuestras familias y amistades las cuales nos ayudaron con su apoyo incondicional a ampliar nuestros conocimientos y estar más cerca de nuestras metas profesionales. Esto fue posible primero que nadie con la ayuda de Dios, gracias por otorgarnos la sabiduría y la salud para lograrlo.

A Dios que nos ha dado la vida y fortaleza para terminar este proyecto de investigación, a nuestros padres por estar ahí cuando más los necesitamos; a nuestros profesores por asesorarnos y compartir sus conocimientos.

Ben-Hur
Leonardo
Pedro A.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos:

A Dios por otorgarnos la sabiduría y la salud para terminar nuestro proyecto. Nuestros padres y respectivas esposas, por el apoyo incondicional que nos dieron a lo largo de la carrera.

A todas las directivas de la Universidad Surcolombiana y el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, por su apoyo y colaboración para la realización de esta investigación.

Al Doctor Luis Gerardo Vargas y al docente Gilberto Astaiza por su asesoría y dirección en el trabajo de investigación.

A todas aquellas personas que de una u otra forma, colaboraron o participaron en la realización de esta investigación, hacemos extensivos nuestros más sinceros agradecimientos.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	20
1. ANTECEDENTES	23
2. DESCRIPCION DEL PROBLEMA	29
2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	29
3. JUSTIFICACION	31
4. OBJETIVOS	32
4.1 OBJETIVO GENERAL	32
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
5. MARCO TEORICO	33
5.1 ETIOLOGÍA	33
5.1.1 Generalidades	33
5.2 PATOGENIA MOLECULAR	41
5.2.1 Vías genéticas	42
5.2.1.1 Vía APC- β -catenina-Tcf-MYC	42
5.2.1.2 Vía de reparación de genes defectuosos (Defective Mismatch Repair Pathway)	46
5.2.1.3 La vía de la colitis ulcerativa con displasia y carcinoma	47
5.2.1.4 Otras vías moleculares y lesiones	48
5.3 MODELOS	49
5.3.1 Adenomas colorrectales esporádicos	49
5.3.2 Secuencia adenoma-adenocarcinoma	53
5.3.3 Senescencia celular	56
5.3.4 Desencadenantes de la senescencia celular	59
5.4 FACTORES DE RIESGO GENÉTICOS Y AMBIENTALES	60

	Pág.	
5.4.1	Factores de riesgo genéticos	60
5.5	FACTORES AMBIENTALES	65
5.5.1	Dieta	65
5.5.2	Carne, grasa y proteínas	66
5.5.3	Fibra	66
5.5.4	Hortalizas y frutas	67
5.5.5	Estilo de vida	67
5.5.6	Antiinflamatorios no esteroideos	68
5.6	DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN	69
5.6.1	Cuadro clínico y evaluación	69
5.6.2	Estadificación	70
5.7	DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO	76
5.7.1	Pólipos	76
5.7.2	Carcinoma	77
5.8	FACTORES PRONÓSTICO EN CÁNCER COLORRECTAL	78
5.9	TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE COLORECTAL	83
5.9.1	Tratamiento quirúrgico del cáncer colorectal	83
5.9.2	Tratamiento adyuvante	87
5.10	RADIOTERAPIA	87
5.10.1	Tratamiento neoadyuvante radioterápico	87
5.10.2	Quimioterapia	92
5.10.3	Tratamiento del cáncer de recto metastático	92
5.11	TAMIZAJE	93
5.12	PRUEBA DE TAMIZAJE	96
5.12.1	Pruebas basadas en heces	96
5.12.2	Prueba fecal de sangre oculta (gFOBT)	97
5.12.3	Prueba de rendimiento	97
5.12.4	Participación	97
5.12.5	Eficacia	98
5.12.6	Inmunoquímica oculta en heces análisis de sangre (FIT)	98
5.12.7	Prueba de rendimiento	99
5.12.8	Participación	99
5.12.9	Eficacia	100
5.12.10	Marcadores de ADN	100
5.12.11	Prueba de rendimiento	101
5.12.12	Participación	101
5.12.13	Eficacia	101
5.13	TÉCNICAS ENDOSCÓPICAS	101

	Pág.	
5.13.1	Sigmoidoscopia flexible	101
5.13.2	Prueba de rendimiento	102
5.13.3	Eficacia	103
5.13.4	Colonoscopia	104
5.13.5	Prueba de rendimiento	104
5.13.6	Participación	105
5.13.7	Eficacia	105
5.13.8	La cápsula endoscópica	106
5.13.9	Exámenes radiológicos	106
5.13.10	Prueba de rendimiento	107
5.13.11	Participación	108
5.13.12	Eficacia	108
5.13.13	M colonografía	108
5.13.14	Discusión	109
6.	OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	112
7.	DISEÑO METODOLOGICO	114
7.1	TIPO DE ESTUDIO	114
7.2	UBICACIÓN DEL ESTUDIO O ÁREA DE ESTUDIO	114
7.3	POBLACIÓN Y MUESTRA	114
7.4	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	114
7.5	TÉCNICA	115
7.6	PROCEDIMIENTO	115
7.7	INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCION DE DATOS	115
7.8	PLAN DE TABULACION Y ANALISIS	116
7.9	CONSIDERACIONES ETICAS	116
8.	RESULTADOS	117
8.1	CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS	117
8.2	CARACTERISTICAS CLINICAS	118
8.3	CARACTERISTICAS PARACLINICAS	119
8.4	CARACTERISTICAS TERAPEUTICAS	122
9.	DISCUSION	125

		Pág.
10.	CONCLUSIONES	128
11.	RECOMENDACIONES	129
	BIBLIOGRAFÍA	130
	ANEXOS	143

LISTA DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1	Genes que se sabe participan en el desarrollo del carcinoma colorrectal	37
Tabla 2	Localización cromosómica y función de varios genes supresores de tumores claves en cánceres gastrointestinales	38
Tabla 3	Mecanismos generales de transformación (teorías de carcinogénesis)	39
Tabla 4	Etiología del cáncer de Colon: Factores Ambientales	68
Tabla 5	Clasificación de Dukes modificado por Astler-Coller	71
Tabla 6	Correspondencia Estadificación/TNM/Astler-Coller/Dukes	73
Tabla 7	Correspondencia Estadificación/TNM/Astler-Coller/Dukes	74
Tabla 8	Ventajas del tratamiento adyuvante preoperatorio vs postoperatorio	90
Tabla 9	Resultados de los estudios GITSG, NCCTG y NSABP en la evaluación del tratamiento adyuvante postoperatorio para el cáncer rectal	91
Tabla 10	Características de todas las pruebas de tamizaje	111

LISTA DE ILUSTRACION

		Pág.
Ilustración 1	Hipótesis de los Dos-hits de Knudson de los genes supresores de tumores	36
Ilustración 2	Secuencia de adenoma a carcinoma y las alteraciones moleculares asociadas implicadas en el desarrollo de cáncer de colon	42
Ilustración 3	Diagrama esquemático del gen APC, sus mutaciones, y dominios funcionales de la proteína	43
Ilustración 4	Vía molecular del efecto oncogénico y supresor tumoral causado por la activación de la β -catenina (sobrexpresión)	44
Ilustración 5	La vía Wnt	45
Ilustración 6	Secuencia de adenoma a carcinoma en el cáncer colorrectal	49
Ilustración 7	Principales eventos moleculares en la pre-malignidad colorrectal	50
Ilustración 8	Modelo de múltiples pasos del cáncer colorrectal basados en la inestabilidad genética subyacente	51
Ilustración 9	Vogelgram model of colon carcinogenesis	52
Ilustración 10	La desregulación telomérica en el cáncer	56
Ilustración 11	La senescencia como mecanismo supresor tumoral	57
Ilustración 12	Factores desencadenantes, las señales, y los efectores de la senescencia celular	58
Ilustración 13	Resercción Mesorrectal Total (RMT)	85

Ilustración 14 The lymphatic drainage of lesions in various anatomic locations throughout the colon. Numbers represent probability of following that drainage pattern.

LISTA DE CUADROS

	Pág.
Cuadro 1 Edad de presentación del cáncer colorrectal en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva	117
Cuadro 2 Distribución por sexo del cáncer colorrectal en el HUHMP periodo 2007 – 2010	117
Cuadro 3 Signos y Síntomas del cáncer colorrectal en el HUHMP periodo 2007 – 2010	118
Cuadro 4 Ubicación anatómica de la lesión del cáncer colorrectal hallado mediante colonoscopia en el HUHMP periodo 2007 – 2010	119
Cuadro 5 Imágenes Diagnosticas del cáncer colorrectal en el HUHMP periodo 2007 – 2010	119
Cuadro 6 Diagnostico patológico del cáncer colorrectal en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Peredomo Neiva	120
Cuadro 7 Pruebas de Laboratorio del cáncer colorrectal en el HUHMP periodo 2007 – 2010	121
Cuadro 8 Tipo de tratamiento del cáncer colorrectal en el HUHMP periodo 2007 - 2010	122

LISTA DE GRAFICAS

	Pág.
Grafica 1 Diagnostico Patológico vs Edad en el HUHMP periodo 2007 – 2010	122
Grafica 2 Diagnostico Patológico vs Sexo del cáncer colorrectal en el HUHMP periodo 2007	123
Grafica 3 Diagnostico Patológico vs Dolor Abdominal del cáncer colorrectal en el HUHMP periodo 2007 - 2010	124

LISTA DE ANEXOS

Pág.

Anexo A Cuestionario colorrectal

RESUMEN

El Cáncer Colorrectal (CCR) está en los primeros lugares de incidencia de la sociedad, lo particular es que en muchos casos, los primeros síntomas suelen aparecer cuando la enfermedad está ya bastante avanzada, dejando al paciente con opciones terapéuticas y quirúrgicas limitadas.

Teniendo en cuenta que actualmente el comportamiento de los cánceres del aparato digestivo presenta un cambio en su distribución de acuerdo a las regiones geográficas, en el que algunos departamentos en donde predominaba el cáncer gástrico actualmente están siendo desplazados por el cáncer de colon y recto. Se hace necesario hacer un seguimiento que involucre la población del sur del país en particular, y la forma más acertada de darle seguimiento es desarrollarla en el lugar donde la mayoría de estas situaciones se presentan, en este caso el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

El presente trabajo pretende principalmente determinar las características clínicas del CCR diagnosticado por colonoscopia y confirmado por patología por medio de una revisión documental a historias clínicas entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de enero de 2010 de esta institución del sur Colombiano.

Se realizó una revisión de los libros de colonoscopias del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo encontrando 1480 procedimientos, de los cuales resultaron 103 con sospecha diagnóstica de malignidad, posteriormente se revisó la información de las historias clínicas estableciendo 58 historias que cumplían los criterios de inclusión y posteriormente se sometió a un formulario

De este estudio se obtuvieron los resultados enmarcados en 3 grupos característicos.

Sociodemográficos: La presentación del cáncer colorectal se presenta principalmente en el grupo de 60 – 79 (53.4%), el segundo lugar en mayor presentación el rango de edad de 40 – 59 con (24.1%). Compatible con la literatura local e internacional. La presentación por sexo femenino presentó un (60,3%) del total de los pacientes presentando una amplia diferencia de la literatura.

Clínicas: La hematoquezia es el signo clínico que se manifestó en 55.2%, pérdida de peso en 50% y dolor abdominal 43.1% del total de los pacientes

Paraclínicas: En nuestro estudio la presentación fue de única ubicación descrita y las ubicaciones más frecuentes de las lesiones neoplásicas son el recto con 39.7%, seguido de colon descendente con 12.1%, colon ascendente, el ángulo hepático y la unión recto sigmoide y comparten cada una el 10,3%.

Las imágenes que mostraron valor diagnóstico después de la colonoscopia fueron La TAC y la ecografía abdominal 23 y 22% de imágenes que sugerían alteración. Las pruebas de laboratorio el estudio patológico de la lesión mostro que el adenoma mal diferenciado siendo el diagnostico más frecuente con peor pronóstico y que además alcanza un 48.3% de los diagnósticos, seguido del adenoma bien diferenciado con una frecuencia de 17 y porcentaje de 29,3%, los exámenes como la hemoglobina y hematocrito mostraron rangos dentro de los parámetros que muestra la literatura internacional,

Terapeuticas: La Quimioterapia fue el tratamiento más utilizado en los pacientes con una frecuencia de 19 para un porcentaje de (32.8%), seguido de la Radioterapia con una frecuencia de 17 para un porcentaje de (29.3%) correspondientes, los restantes correspondían a cuidados paliativos y cambio de entidad prestadora de servicios de salud.

Como conclusión general encontramos el diagnóstico se realiza en estados tardíos por lo cual se hace prioritario realizar manejos de promoción y prevención con exámenes como la sangre oculta en heces, descritas en la literatura y confirmadas en nuestro estudio. Además el no encontrar este examen de primer nivel de atención hacemos recomendación de realizar a pacientes con sintomatología gastrointestinal inespecífica además de remisiones pertinentes y oportunas.

Palabras claves. Cáncer, colon, recto, características, colonoscopia.

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is at the top of society advocacy, the particular is that in many cases, the first symptoms usually appear when the disease is already well advanced, leaving the patient with limited surgical and therapeutic options.

Considering now the behavior of digestive cancers presents a change in their distribution according to geographic regions in which some departments where gastric cancer predominated currently being displaced by colorectal cancer. It is necessary to track involving the population in the south in particular, and most accurate way to keep track is to develop it in the place where most of these situations occur, in this case the Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

The current work primarily determine the clinical characteristics Colorectal Cancer diagnosed by colonoscopy and confirmed by pathology through a documentary review medical records between January 1, 2007 and January 31, 2010 in this southern Colombian institution.

A review of the books of the Hospital Universitario Hernando colonoscopies Moncaleano 1480 Perdomo finding procedures, of which 103 were diagnosed with suspected malignancy subsequently reviewed information from the medical records establishing 58 stories that met the inclusion criteria and subsequently undergoes a form.

In this study the results were framed in three distinctive groups, sociodemographic: The presentation of colorectal cancer occurs mainly in the group of 60-79 (53.4%), the second-largest presentation the age range of 40-59 with (24.1%). Supports local and international literature. The submission presented a female (60.3%) of all patients presenting a wide difference of literature.

Clinics: The hematochezia is manifested clinical signs in 55.2%, weight loss and abdominal pain 50% 43.1% of patients

Paraclinical: In our study, the presentation was unique location of which is presented in straight with 39.7%, followed by 12.1% descending colon, ascending colon, hepatic flexure and sigmoid and rectum union share 10.3% each .

The images showed diagnostic value after colonoscopy were CT and abdominal ultrasonography 23 and 22% of images suggesting alteration.

Laboratory tests of the pathological lesion study showed that poorly differentiated adenoma being the most common diagnosis with poor prognosis and also reaches 48.3% of diagnoses, followed by well differentiated adenoma with a frequency of 17 and 29 percent, 3%, as tests showed hemoglobin and hematocrit ranges within the parameters showing the international literature. (Bibliography).

Therapeutic chemotherapy was the treatment of choice in patients with a frequency of 19 for a percentage of (32.8%), followed by radiotherapy with a frequency of 17 for a percentage of (29.3%) concerned, the balance going to care palliative and changing health provider entity.

As a general conclusion we found the diagnosis at later stages whereby priority is making promotion and prevention dealings with tests such as fecal occult blood, described in the literature and confirmed in our study. Besides the examination did not find this first level of care recommendation we make to patients with nonspecific gastrointestinal symptoms besides relevant and timely referrals.

Keywords. Cancer, colon, rectum, features, colonoscopy.

INTRODUCCION

El Cáncer colorrectal es una de las principales causas de mortalidad y el número de casos está en aumento en todo el mundo. En el momento se estima que el número de nuevos casos de cáncer aumentará de 11,3 millones a 15,5 millones entre el periodo 2007 al 2030. En el caso de cáncer en colon y recto se ha dispuesto una mayor atención, la el aumento en la incidencia de este cáncer, aunque los tumores malignos de pulmón y de mama sea los más frecuentes. la presentación de esta patología es mas frecuente en el sexo masculino frente al sexo femenino, el carcinoma colorrectal es el cáncer interno más frecuente y la primera causa de muerte en países occidentales.

Debido a que el cáncer colorrectal (CCR) se presenta de forma diferente dependiendo de su localización, su sintomatología fácilmente se le atribuye a otras patologías a menos de que se encuentre en una etapa avanzada. Por lo que el diagnóstico se encuentra apoyado tanto en una buena historia clínica como en un buen examen físico, pero sobretodo en las pruebas complementarias.

En Colombia, de acuerdo con las estimaciones de incidencia, en el periodo comprendido 2000-2006 se presentaron en Colombia cerca de 70.887 casos anuales nuevos de cáncer (REF: Organización Mundial de la Salud. Prevención de las enfermedades Crónicas; una inversion vital, Ginebra: OMS; 2005): 32.306 en hombres y 38571 en mujeres.

Entre los hombres las principales localizaciones fueron en orden creciente: próstata, estomago, pulmón, colon, recto y linfomas No Hodgkin. En las mujeres las principales presentaciones fueron: mama, cuello del útero, tiroides, estomago y colon, recto y ano. (REF: Pardo C, Cendales R. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia 2002-2006 Bogotá, INC 2010.)

Según los datos reportados por el Plan Nacional Para el control del cáncer en Colombia Registro¹ entre los periodos comprendidos de 1987 a 1991, el libro Cáncer en Afiliados al Seguro Social, el cáncer colorrectal (CCR) en ocupando para esta fecha; el cuarto puesto en incidencia después del cáncer de estómago, pulmón y próstata en hombres, y el cuarto puesto después del cáncer de mama, cérvix y estómago en mujeres. En el período 1967-1971, el cáncer colorrectal

¹ RUBIANO, Jaime; MARIÑO, Gustavo y KESTENBERG, Abraham. Guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Tamizaje en Cáncer digestivo. 1967-1971, p. 29-30.

ocupaba el noveno lugar en ambos sexos, y ha pasado a ocupar el cuarto lugar en el período 1987-1991².

Las tasas de incidencia para hombres varían entre 7.8 (período 1962-1966) y 13 (período 1987-1991) por 100.000 individuos, y para mujeres varían entre 7.5 (período 1962-1966) y 12.8 (período 1987-1991) por 100.000 individuos. Aunque las tasas de incidencia son más bajas para los afiliados al ISS con respecto a Cali, el incremento es mucho más intenso, puesto que en hombres la incidencia ha aumentado 8.3% y en mujeres 4.8%³.

Debido al aumento de los casos a nivel mundial, y que la patología presenta manifestaciones en estados tardíos. Hace relevante realizar este trabajo, el cual consistió en determinar características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas del CCR diagnosticado por colonoscopia y confirmado por patología por medio de una revisión documental a historias clínicas entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de enero de 2010 de esta institución del sur Colombiano.

Nuestro estudio arrojó resultados caracterizados en:

Características sociodemográficas: Que consistían en variables de edad y el sexo,

Características clínicas: Como síntomas y signos que mostraban los pacientes con este diagnóstico,

Características para clínicas: Apoyados en ayudas diagnósticas de imágenes, laboratorios en los cuales la patología evidencia comportamientos de importancia para describir,

Terapéuticas: Que hacen referencia a los procedimientos o manejos que se realizan en los pacientes con cáncer colorrectal.

Como conclusión general encontramos el diagnóstico se realiza en estados tardíos por lo cual se hace prioritario realizar manejos de promoción y prevención con

² RUBIANO, Jaime; MARIÑO, Gustavo y KESTENBERG, Abraham. Guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Tamizaje en Cáncer digestivo. 1967-1971. p. 29-30

³ Ibid., p. 29.30

exámenes como la sangre oculta en heces, descritas en la literatura y confirmadas en nuestro estudio. Además el no encontrar este examen de primer nivel de atención hacemos recomendación de realizar a pacientes con sintomatología gastrointestinal inespecífica además de remisiones pertinentes y oportunas.

1. ANTECEDENTES

El cáncer colorrectal ocupa el segundo lugar como causa de mortalidad por cáncer en la mayoría de los países desarrollados, tanto en varones como en mujeres, y cuando se consideran ambos sexos conjuntamente, esta neoplasia ocupa el primer lugar⁴. El cáncer colorrectal ha pasado a ser el tercer cáncer más frecuente en varones, por detrás del de próstata y pulmón. En mujeres continúa siendo el segundo cáncer más frecuente después del de mama. En comparación con otros países europeos, España ocupa una posición intermedia en cuanto a incidencia y mortalidad por cáncer colorrectal.⁵

La mayoría de los carcinomas se desarrollan a partir de adenomas, su lesión precursora. Estos adenomas ocurren esporádicamente o como parte de un síndrome de poliposis. Los adenomas son benignos, por definición, a pesar de que son neoplásicos y pueden albergar un carcinoma invasor. Los carcinomas surgen también en las áreas de displasia en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal idiopática. El cáncer de colorrectal es altamente curable si se diagnostica en sus primeras etapas⁶.

A nivel mundial, cerca de 800.000 nuevos casos de cáncer colorrectal se cree que ocurren, lo que representa aproximadamente el 10% de todas las incidencias de cánceres, y la mortalidad por cáncer colorrectal se estimó en cerca de 450,000⁷.

⁴ CURADO, Edwards *et al.* Cancer incidence in five continents. IARC Sci Publ. 2007. Citado por Asociación Española de gastroenterología, sociedad Española de medicina de familia y comunitaria. EN: Guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Barcelona: Elsevier, 2009. p. 33.

⁵ ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE GASTROENTEROLOGÍA, sociedad Española de medicina de familia y comunitaria. Guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Barcelona: Elsevier, 2009. p. 33

⁶ FENOGLIO-PREISER, Cecilia M.; NOFFSINGER, Amy E. and STEMMERMANN, Grant N. Epithelial neoplasms of the colon. Colonic adenomas and carcinomas. EN: Gastrointestinal pathology. An atlas and text 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2008. p. 899.

⁷ PARKIN, D. M.; PISANI, P. and FERLAY, J. Global cancer statistics. CA Cancer Journal Clinical 1999, 49(1):33. Citado por LIBUTTI, Steven K.; SALTZ, Leonard B. and TEPPER, Joel E. Practice of Oncology. Cancers of the Gastrointestinal Tract. Colon Cancer. EN: DEVITA, Vincent T.; LAWRENCE, Theodore S. and ROSENBERG, Steven A. Devita, Hellman and Rosenberg's cancer, principles and practice of oncology. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2008. p. 1232; Vol. 1. ISBN 0781772079.

El carcinoma colorrectal es una de las neoplasias más comunes que afectan a las personas que viven en los países industrializados. El cáncer colorrectal es el cuarto en el ranking mundial de cánceres⁸.

El cáncer colorrectal es más común en los países industrializados de Europa Occidental y Oriental, América del Norte, Nueva Zelanda y Australia, mientras que su incidencia es baja en África y Asia^{9, 10}.

En 2003, hubo un estimado de 153.760 nuevos casos de cáncer colorrectal y 52.180 muertes en los Estados Unidos¹¹. En los Estados Unidos, 106.680 nuevos casos de cáncer de colon fueron esperados en el 2006 (49.220 hombres; 57.460 Mujeres) y 41.930 nuevos casos de cáncer rectal fueron esperados en el 2006 (23.580 hombre; 18.350 mujeres)¹².

En 2006, se estima que 55.170 personas murieron de cáncer colorrectal en los Estados Unidos¹³. En general, la tasa de mortalidad ajustada por edad para el

⁸ PARKIN, D. M., *et al.* Global cancer statistics 2002. CA Cancer Journal Clinical 2005, 55:74. Citado por FENOGLIO-PREISER, Cecilia M.; NOFFSINGER, Amy E. and STEMMERMANN, Grant N. Epithelial neoplasms of the colon. Colonic adenomas and carcinomas. EN: Gastrointestinal pathology. An atlas and text 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2008. p. 899.

⁹ PARKIN, D. M., *et al.* Global cancer statistics 2002. CA Cancer Journal Clinical 2005, 55:74. Citado por FENOGLIO-PREISER, Cecilia M.; NOFFSINGER, Amy E. and STEMMERMANN, Grant N. Epithelial neoplasms of the colon. Colonic adenomas and carcinomas. EN: Gastrointestinal pathology. An atlas and text 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2008. p. 899

¹⁰ PARKIN, D. M. International variation. Oncogene 2004, 23:6329. Citado por FENOGLIO-PREISER, Cecilia M.; NOFFSINGER, Amy E. and STEMMERMANN, Grant N. Epithelial neoplasms of the colon. Colonic adenomas and carcinomas. EN: Gastrointestinal pathology. An atlas and text 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2008. p. 899

¹¹ JEMAL, A., *et al.* Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 2007, 57(1):43. Citado por LIBUTTI, Steven K.; SALTZ, Leonard B. and TEPPER, Joel E. Practice of Oncology. Cancers of the Gastrointestinal Tract. Colon Cancer. EN: DEVITA, Vincent T.; LAWRENCE, Theodore S. and ROSENBERG, Steven A. Devita, Hellman and Rosenberg's cancer, principles and practice of oncology. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2008. p. 1232; Vol 1. ISBN 0781772079

¹² JEMAL, A., *et al.* Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin. 2006; 56(2): 106–130. Citado por RYAN, David P. Colon cáncer. EN: CHABNER, Bruce A.; Lynch Jr., Thomas J. and LONGO, Dan L. Harrison's manual of oncology. McGraw-Hill, 2008. p.423

¹³ SEER Stat Fact Sheets: Cancer of the Colon and Rectum. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect>. Accessed December 30, 2006. Citado por FENOGLIO-PREISER, Cecilia M.; NOFFSINGER, Amy E. and STEMMERMANN, Grant N. Epithelial neoplasms of the colon. Colonic adenomas and carcinomas. EN: Gastrointestinal pathology. An atlas and text 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2008. p. 899.

cáncer colorrectal entre todos los grupos étnicos en los Estados Unidos ha disminuido desde 1975¹⁴.

En los Estados Unidos, una enorme cantidad de datos han sido recogidos en el programa SEER y la siguiente información ha sido obtenida de la base de datos¹⁵. En los últimos 30 años, la incidencia de carcinoma de colon y recto se ha mantenido relativamente estable, con un aumento del 0,8% anual desde 1975 a 1985, una disminución del 1,8% anual desde 1985 a 1995, un aumento del 1,2% anual desde 1995 a 1998, y una disminución de 2,9% anual desde 1998 a 2001.

Como tal, el cáncer colorrectal representa casi el 10% de la mortalidad por cáncer en los Estados Unidos.

Existen grandes diferencias en la supervivencia, de acuerdo con la etapa de la enfermedad. Se estima que 394 000 muertes por cáncer colorrectal se siguen produciendo en todo el mundo cada año, y el cáncer colorrectal es la segunda causa de muerte por cáncer en hombres en la Unión Europea. Diferencias sustanciales en la supervivencia al cáncer parece existir entre Gran Bretaña, Europa en su conjunto, y los Estados Unidos. Esta variación en la supervivencia no es fácil de explicar, pero podría estar relacionado con la etapa de la enfermedad al momento de diagnosticarse o de administrarse el tratamiento, o ambos.

Entre 1971 y 1997, un aumento de la incidencia estandarizada por edad de un 20% en varones y un 5% en las mujeres. La mortalidad estandarizada por edad se redujo en un 24% en varones y un 37% en las mujeres. La supervivencia a los 5 años estandarizada por edad en adultos mejoro del 22% al 27% en los pacientes diagnosticados durante 1971 a 1975 a más del 40% para los diagnosticados durante el período de 1991 a 1993. La supervivencia a 5 años ha mejorado sustancialmente, pero estas tasas de supervivencia siguen siendo inferiores comparadas con otros países de Europa y Estados Unidos¹⁶.

¹⁴ Ibid., p. 899

¹⁵ GORDON, Philip H. Malignant Neoplasms of the Colon. EN: Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus. 3rd ed. New York, NY: Informa Healthcare, 2007. p. 490. ISBN 0-8247-2961-7, 2001 En línea. <http://seer.cancer.gov>. Acceso July 4, 2004.

¹⁶ Ibid., p. 491.

En España, en el año 2006 ocurrieron 7.903 muertes por cáncer colorrectal en varones y 5.490 en mujeres, lo que representa un 12,4% de las muertes por cáncer en varones y el 9,6% en mujeres. En los últimos años, la mortalidad por cáncer colorrectal muestra una tendencia a la disminución, tanto por lo que respecta al cáncer de colon como al de recto, y tanto en varones como en mujeres. Esta tendencia observada en España a partir de 1995 podría estar relacionada con la mejora en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer colorrectal¹⁷.

Desde mediados de 1990, se estima que habría 19.100 nuevos casos de cáncer colorrectal en Canadá y de esas 8.300 personas morirían de la enfermedad¹⁸. Se ha producido un ligero aumento de la incidencia en hombres y mujeres cada año desde 1997¹⁹. La mortalidad ha seguido disminuyendo en ambos sexos pero más entre las mujeres. El consenso está emergiendo internacionalmente sobre los beneficios de realizar tamizaje a la poblacional para la detección de cáncer colorrectal. Esto se está estudiando en Canadá, tanto a nivel provincial como nacional. Sin embargo, la detección casual es ya frecuente en Canadá y puede haber contribuido al más reciente aumento de la tasa de incidencia y la disminución de las tasas de mortalidad. Al nacer, la probabilidad de desarrollar un carcinoma colorrectal en las mujeres es del 5,5% en los Estados Unidos y el 6,5% en Canadá y en los hombres, 5,9% y 6,5%, respectivamente. La probabilidad de morir a causa de cáncer colorrectal en los Estados Unidos es del 2,3% y en Canadá es de 3,2% en mujeres y en hombres es de 2,4% en los Estados Unidos y un 3,6% en Canadá²⁰.

Según los datos reportados por el Registro Poblacional de Cali²¹ en el libro Cáncer en Afiliados al Seguro Social, el cáncer colorrectal (CCR) en la actualidad ocupa el cuarto puesto en incidencia después del cáncer de estómago, pulmón y próstata

¹⁷ RIBES, Navarro, *et al.* Colorectal cancer mortality in Spain: trends and projections for 1985-2019. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 21:92-100. Citado por Asociación Española de gastroenterología, sociedad Española de medicina de familia y comunitaria. EN: Guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Barcelona: Elsevier, 2009. p. 35.

¹⁸ MCLAUGHLIN, J. R., *et al.* Canadian Cancer Statistics Toronto, Canada: National Cancer Institute of Canada, 2005. Citado por: GORDON, Philip H. Malignant Neoplasms of the Colon. EN: Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus. 3rd ed. New York, NY: Informa Healthcare, 2007. p. 490. ISBN 0-8247-2961-7

¹⁹ *Ibid.*, p. 490

²⁰ GORDON, Philip H. Malignant Neoplasms of the Colon. EN: Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus. 3rd ed. New York, NY: Informa Healthcare, 2007. p. 490. ISBN 0-8247-2961-7

²¹ RUBIANO, Jaime; MARIÑO, Gustavo y KESTENBERG, Abraham. Guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Tamizaje en Cáncer digestivo. p. 29-30.

en hombres, y el cuarto puesto después del cáncer de mama, cérvix y estómago en mujeres. En el período 1967-1971, el cáncer colorrectal ocupaba el noveno lugar en ambos sexos, y ha pasado a ocupar el cuarto lugar en el período 1987-1991²².

Las tasas de incidencia para hombres varían entre 7.8 (período 1962-1966) y 13 (período 1987-1991) por 100.000 individuos, y para mujeres varían entre 7.5 (período 1962-1966) y 12.8 (período 1987-1991) por 100.000 individuos. Aunque las tasas de incidencia son más bajas para los afiliados al ISS con respecto a Cali, el incremento es mucho más intenso, puesto que en hombres la incidencia ha aumentado 8.3% y en mujeres 4.8%²³.

El riesgo de desarrollar cáncer de colon y recto va en aumento, tanto para Cali como para los afiliados al ISS, y es mayor para ambos grupos a partir de los 50 años. Esto sugiere que se deben establecer programas de prevención y detección temprana de esta enfermedad, particularmente en la población mayor de 50 años. La mortalidad por CCR; está directamente relacionada con el estadio tumoral al momento del diagnóstico; lesiones detectadas tempranamente tienen sobrevida igual a la población general, mientras que lesiones avanzadas tienen una sobrevida muy pobre²⁴.

En un estudio retrospectivo y descriptivo en el Hospital E. Rebagliati Martins, En el Perú. Se incluyeron aquellos pacientes que fueron atendidos de 1995 a 1999 y que presentaron diagnóstico anatomo-patológico de cáncer colorrectal. En el presente estudio la localización tumoral rectal fue la más frecuente tanto en hombres (40.9%) como en mujeres (31.1%).

El tipo de sintomatología se relaciona con la localización del tumor, en el recto predominaron la hematoquezia (29.13%), la rectorragia (29.15%) y el estreñimiento (27.55%), mientras que en el colon derecho, el dolor abdominal (59.37%), la baja ponderal (53.12%) y la palidez (46.87%). A partir de los 40 años de edad aumentó significativamente la prevalencia del cáncer colorrectal. Así mismo el 46.36 % de los pacientes acudieron a la consulta en un estadio avanzado de enfermedad (Dukes C,D). El valor del antígeno carcino-embriionario estuvo en el 57.14 % de los pacientes dentro del rango normal. El examen colonoscópico más biopsia tuvo una efectividad diagnóstica del 99.09%.

²² Ibid. p. 29-30

²³ Ibid., p. 29.30

²⁴ Ibid., p. 29-30

Se realizó un estudio descriptivo y transversal de 57 pacientes con cáncer de colon en el Hospital Clínico quirúrgico Docente "Dr. Joaquín Castillo Duany" de Santiago de Cuba durante el trienio 2000 - 2003, a fin de identificar las características de la enfermedad según variables seleccionadas. La mayor parte de los integrantes de la casuística eran blancos y mayores de 55 años, pero sin diferencias en cuanto a la distribución por sexo. El colon izquierdo resultó ser el más afectado (54,4 %) y entre las afecciones más comúnmente asociadas figuraron la colitis ulcerativa idiopática y la diverticulosis del colon. El adenocarcinoma bien diferenciado fue el tipo histológico más frecuente (61,4 %). La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados en los estadios de Dukes B, C y D, por lo cual se recomienda determinar los factores que influyen sobre el diagnóstico tardío²⁵

²⁵ ECHAVARRÍA BORRERO, PM, ;MERIÑO HECHAVARRÍA T, ; FERNÁNDEZ MORENO Y PÉREZ PÉREZ, A., Características clínicas del cáncer de colon. Estudio de 57 pacientes [artículo en línea]. MEDISAN 2003;7(3). <http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol7_3_03/san02303.htm>

2. DESCRIPCION DEL PROBLEMA

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cada año se diagnostican en Estados Unidos más de 145000 casos nuevos y mueren 55000 pacientes por esta enfermedad, lo que determina que el cáncer colorectal es el segundo cáncer más letal en este país.

En Latinoamérica, para el 2003 se esperaba que aproximadamente 7000 hombres y mujeres fueran diagnosticados con (CCR), debido a que es el tercer tipo de cáncer más frecuente en esta población; además es la tercera causa de fallecimiento por cáncer en mujeres y comparte lugar con el cáncer de próstata como el segundo cáncer más mortal entre los hombres.

El CCR es más frecuente en el área del Caribe con una tasa ajustada a la población mundial de 15.5 por 100 000 habitantes, representando entre 8-9 % del total de casos nuevos²⁶.

Los países de mayor riesgo de enfermar por cáncer de colon y recto son Barbados (21.8), Puerto Rico (18.9), Trinidad y Tobago (18.8), Jamaica (18.7) y Cuba (17.5) para el sexo femenino y Barbados (28.2), Puerto rico (23.7) y Bahamas (20.6) para el sexo masculino. Las menores tasas se observan en El Salvador para ambos sexos (4.9 en el masculino y 4.2 en el femenino).

En Colombia según datos de mortalidad para 1995, se estimó que murieron aproximadamente 1500 personas de cáncer colorectal (CCR), ocupando el sexto lugar como causa de muerte por cáncer. En Bogotá, en 1997, se calculó que murieron 350 personas de CCR, ocupando el cuarto lugar en número absoluto de fallecidos por cáncer (después de estómago, pulmón y leucemia, seguido por mama, próstata y cervix)²⁷.

²⁶ PARKIN, D. M., *et al.* Global cancer statistics 2002. CA Cancer Journal Clinical 2005, 55:74. Citado por FENOGLIO-PREISER, Cecilia M.; NOFFSINGER, Amy E. and STEMMERMANN, Grant N. Epithelial neoplasms of the colon. Colonic adenomas and carcinomas. EN: GastroIntestinal pathology. An atlas and text 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2008. p. 899

²⁷ PARKIN, D. M., *et al.* Global cancer statistics 2002. CA Cancer Journal Clinical 2005, 55:74. Citado por FENOGLIO-PREISER, Cecilia M.; NOFFSINGER, Amy E. and STEMMERMANN, Grant N. Epithelial neoplasms of the colon. Colonic adenomas and carcinomas. EN: GastroIntestinal pathology. An atlas and text 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2008. p. 899

Actualmente²⁸ el comportamiento de los cánceres del aparato digestivo presentan un cambio en la distribución de acuerdo a las regiones geográficas, debido a que departamentos en donde predominaba el cáncer gástrico están siendo desplazados por el cáncer de colon y recto, algunos de estos departamentos son: los de la Costa Atlántica, Cundinamarca (Bogotá), Antioquia y Valle.

La presente investigación descriptiva estudiará la siguiente problemática: Características Clínicas del cáncer colorectal en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo diagnosticado por colonoscopia y confirmado por reporte de patología, entre el periodo de enero del 2007 a diciembre del 2010”.

La recolección de los datos será hecha por revisión documental por medio de un formato diseñado con asesoría por el médico especialista Luis Gerardo Vargas Polania, docente de área de cirugía el cual le dio su aprobación para la aplicación, a través de revisión de la Historia Clínica.

Precisamente la falta de datos confiables que caractericen el problema a nivel de los pacientes que son atendidos en el HUHMP, han hecho que nos interese en indagar en este tema, teniendo en cuenta que el HUHMP es un centro de atención de tercer nivel, que cuenta con la capacidad tanto de personal humano como físico para hacer el diagnóstico adecuado.

El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, centro de referencia del sur del país, razón por la cual hay un amplio número de pacientes a los que presta sus servicios.

Desde esta perspectiva se plantea el siguiente interrogante:

¿Cuál es el comportamiento clínico, para clínicas, terapéuticas del cáncer colorectal en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva - Huila, de enero del 2007 a diciembre del 2010?

²⁸ ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Prevención de las enfermedades Crónicas; una inversión vital, Ginebra: OMS;2005

3. JUSTIFICACION

Nos hemos interesado en el estudio de este tema, ya que el cáncer colorectal comprende un grupo de enfermedades relativamente frecuentes en la población, por esto, el realizar un diagnóstico precoz, dar un tratamiento apropiado y el hacer un seguimiento a estos pacientes, es de vital importancia debido a que entre más rápido estos se lleven a cabo, mejor será el pronóstico para ellos; pues las complicaciones tanto médicas como sociales serán menores si se actúa oportunamente, mejorando su calidad de vida y aumentando el tiempo de sobrevivencia.

Desde el punto de vista económico, esta es una enfermedad que demanda costos elevados, tanto para las familias de los pacientes, como para las instituciones.

La realización de este proyecto, aportaría a nuestra institución en la comunidad académica e investigativa, lo cual conlleva a un desarrollo de la misma. Además contribuiría al conocimiento, trabajo y desarrollo acerca del carcinoma diferenciado de tiroides en nuestra Universidad. Asimismo, este trabajo mostraría resultados de características que no han sido investigadas.

Por lo demás, este estudio se hace factible de realizar puesto que contamos con el recurso humano, técnico y económico para ser realizado. Es de suma importancia porque puede servir como punto de partida para nuevos estudios basados en la búsqueda de un diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado, mejorando la calidad de vida de la población afectada y prevenir posibles complicaciones que disminuyan la sobrevivencia de estos pacientes.

En el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, sería importante al permitir identificar el fenómeno generado por esta patología que va en aumento cada año y así poder tomar medidas al respecto.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar el comportamiento clínico, para clínicas y terapéuticas de los pacientes con cáncer colorrectal diagnosticados por colonoscopia y confirmado por estudio de patología., del 1 enero del 2007 a 31 de diciembre 2010 en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar características sociodemográficas de los pacientes con cáncer colorectal. Diagnosticados por colonoscopia y confirmado por estudio de patología,

Describir las características para clínicas en los pacientes con cáncer colorrectal. Diagnosticados por colonoscopia y confirmado por estudio de patología.

Describir las características terapéuticas en los pacientes con cáncer colorrectal. Diagnosticados por colonoscopia y confirmado por estudio de patología.

5. MARCO TEORICO

5.1 ETIOLOGÍA

5.1.1 Generalidades. El epitelio del colon de un adulto contiene tres tipos de células diferenciadas que se derivan de una célula madre multipotencial; células epiteliales absortivas, células enteroendocrinas y células calciformes. La desviación de la vía normal de maduración durante la transformación neoplásica es probable que se inicie en las células madre o sus primeros descendientes²⁹.

Tumores relativamente indiferenciados, los cuales pueden tener un mayor potencial proliferativo, a menudo son más agresivos que los tumores bien diferenciados³⁰.

Tumores malignos del intestino grueso asumen una gran importancia por su frecuencia en la población general. Los tipos de tumores malignos que pueden ocurrir se pueden clasificar de la siguiente manera³¹:

- Adenocarcinoma
- Carcinoide
- Linfoma
- Sarcoma
- Carcinoma de células escamosas
- Plasmocitoma

²⁹ WEBER, Georg F. Epithelial tumors. Colorectal cancer. EN: Molecular mechanisms of cancer. Springer, 2007. p.453.

³⁰ Ibid., p. 453

³¹ GORDON, Philip H. Malignant neoplasms of the colon. EN: Neoplasms of the colon, Rectum and anus. 2 ed. New York, NY: Informa Healthcare, 2007. p. 52.

Disario *et al.*³² reportó una revisión de un registro poblacional con historia clínicas completas. Había 7.422 carcinomas colorrectales (4900 [66%] de colon y 2.522 [34%] de recto). Un desglose de los tumores malignos no-adenocarcinomas que fueron 222 (3%) es el siguiente: escamosas 75 (34%), tumores carcinoides malignos 74 (33%); de células transicionales 37(17%), linfomas 25 (11%), sarcomas 9 (4%) y melanomas 2 (0,9%).

Los códigos que controlan la producción de enzimas proteicas y la información básica necesaria para la vida misma se encuentran en el núcleo de la célula como largas cadenas de ácido desoxirribonucleico (ADN), que a su vez, consta de cuatro nucleótidos: adenina (A), guanina (G), timina (T) y citosina (C). En circunstancias normales, la adenina solo se aparea con la timina (A: T), y la guanina se aparea con citosina (G: C). Como resultado del apareamiento de bases, el ADN celular constituye la configuración de escalera de mano que se dobla en una doble hélice y se súper-enrolla en estructuras visibles al microscopio denominadas cromosomas³³.

Secuencias largas de ADN se dividen en segmentos más pequeños denominados genes, cada uno de los cuales contiene la información necesaria para una sola proteína. Los genes están compuestos de cientos o miles de nucleótidos. En los seres humanos, el código genético completo, denominado genoma, se compone de aproximadamente 3 mil millones de nucleótidos organizados en aproximadamente 100.000 genes contenidos en 23 pares de cromosomas (46 en total). Un cromosoma de cada par se hereda de la madre y otro del padre. Así, cada gen tiene otro gen similar (pero no idéntico) denominado alelo en el cromosoma complementario. Los genes pueden actuar de una manera dominante o recesivo. En los genes dominantes, un alelo asume la responsabilidad de producir la proteína y el otro alelo permanece inactivo³⁴.

La secuencia de nucleótidos dentro de los cromosomas celulares se reproduce fielmente y se transmite de generación en generación durante la división celular³⁵. Una tasa normal de mutación se estima en un error por cada 10 mil millones de

³² DISAIRO, J. A. *et al.* Colorectal cancers of rare histologic types compared with adenocarcinomas. *Dis Colon Rectum* 1994; 37:1277–1280. Citado por: GORDON, Philip H. *Malignant neoplasms of the colon*. EN: *Neoplasms of the colon, Rectum and anus*. 2 ed. New York, NY: Informa Healthcare, 2007. p. 52

³³ GORDON, Philip H. *Malignant neoplasms of the colon*. EN: *Neoplasms of the colon, Rectum and anus*. 2 ed. New York, NY: Informa Healthcare, 2007. p. 55

³⁴ *Ibid.*, p. 55

³⁵ *Ibid.*, p. 56

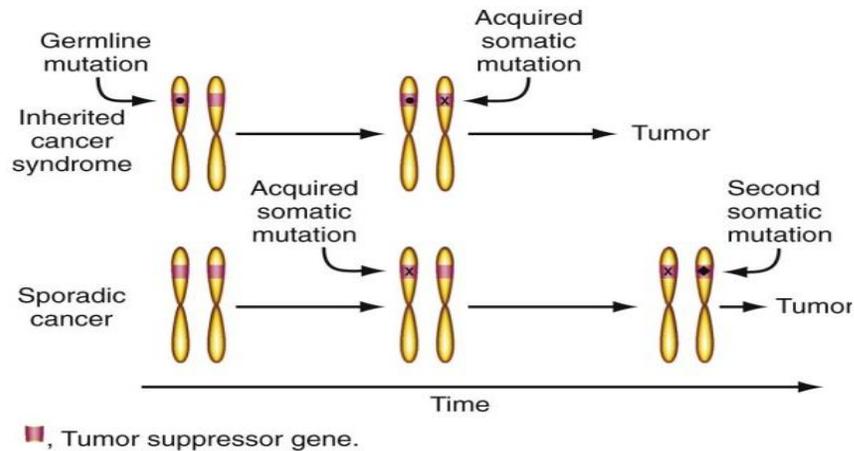
pares bases copiadas. Para corregir los errores de replicación, un mecanismo de reparación depende de genes denominados genes de reparación de errores³⁶. La transformación maligna parece ser el resultado de la acumulación de mutaciones en los genes que son críticos para el crecimiento y la diferenciación celular causada también por un aumento en la tasa de mutación o porque el proceso de reparación del ADN se ve comprometido³⁷. El carcinoma es el resultado final de cuatro a 12 cambios genéticos que conllevan una ventaja en el crecimiento de las células mutadas. Durante la fase inicial, hay un aumento en la tasa de mutación del ADN. Las mutaciones en algunos genes se incorporan en el genoma del individuo y se transmiten de generación en generación. Estas mutaciones en la línea germinal pueden ocurrir en los genes relacionados con carcinoma y, como consecuencia, causar cáncer hereditario. Otras mutaciones, denominadas somáticas causan un carcinoma esporádico. Knudson³⁸ propuso que los carcinomas heredados surgen en los individuos con mutaciones en la línea germinal de un alelo de un gen recesivo para carcinoma, después solo se necesita una única alteración somática para inactivar el otro gen y así iniciar la carcinogénesis. Los carcinomas esporádicos requieren dos mutaciones somáticas (o pérdida alélica).

³⁶ Ibid., p. 56

³⁷ GORDON, Philip H. Malignant neoplasms of the colon. EN: Neoplasms of the colon, Rectum and anus. 2 ed. New York, NY: Informa Healthcare, 2007. p. 56

³⁸ KNUDSON, A. Hereditary cancer, oncogenes, and antioncogenes. Cancer Res 1985; 45:1437. Citado por: GORDON, Philip H. Malignant neoplasms of the colon. EN: Neoplasms of the colon, Rectum and anus. 2 ed. New York, NY: Informa Healthcare, 2007. p. 116

Ilustración 1. Hipótesis de los Dos-hits de Knudson de los genes supresores de tumores³⁹.



Fuente: MANN B., et al. Target genes of beta-catenin-T cell-factor/lymphoid-enhancer-factor signaling in human colorectal carcinomas. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96:1603-1608. Citado por COMPTON, C;arolyn et al. Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., et al. Abeloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 981. .

En un síndrome de cáncer hereditario, en el cual un cromosoma tiene inactivado el locus del gen supresor tumoral debido a una mutación germinal. El gen supresor tumoral homólogo en el otro cromosoma restante posteriormente se inactiva por una mutación somática, lo que lleva a la formación de un carcinoma. Por el contrario, en un cáncer esporádico, los dos alelos del gen supresor tumoral se inactivan a través de dos mutaciones somáticas independientes, un caso poco probable dentro de una sola célula.

Tres categorías principales de genes han sido implicados en el desarrollo de carcinoma: (1) oncogenes, (2) los genes supresores de tumor, y (3) genes de reparación de errores (Tabla 1.5). Cuando un proto-oncogen (un gen humano relacionado con el crecimiento normal) se vuelve anormalmente activado esto conduce a la célula a través del ciclo celular facilitando la proliferación clonal y esto se conoce como un oncogén. Los oncogenes actúan de una manera dominante, porque la alteración de un solo alelo es necesaria para producir un efecto celular. Los oncogenes, sin embargo, no cuentan la historia completa,

³⁹ Ibid. p. 56

porque sólo el 20% de los carcinomas humanos acarrean alteraciones en los oncogenes⁴⁰.

Tabla 1. Genes que se sabe participan en el desarrollo del carcinoma colorrectal.⁴¹

Type	Name	Chromosome
Oncogen	<i>K-ras</i>	12
Tumor suppressor gene	<i>APC</i>	5
	<i>DCC</i>	18
	<i>p53</i>	17
	<i>MCC</i>	5
	<i>TGF-β-RII</i>	3
Mismatch repair gene	<i>hMLH1</i>	3
	<i>hMSH2</i>	2
	<i>hPMS1</i>	2
	<i>hPMS2</i>	7
	<i>hMSH6</i>	2
Others (currently of theoretical importance only)	<i>hMSH3</i>	5
	Fat acetylation <i>p450 genes, etc.</i>	Many

Fuente: LYNCH, H. T. and SMYRK, T. Hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome): an updated review. *Cancer* 1996; 78:1149–1167. Citado por: GORDON, Philip H. Malignant neoplasms of the colon. EN: Neoplasms of the colon, Rectum and anus. 2 ed. New York, NY: Informa Healthcare, 2007. P 87.

⁴⁰ GORDON, Philip H. Malignant neoplasms of the colon. EN: Neoplasms of the colon, Rectum and anus. 2 ed. New York, NY: Informa Healthcare, 2007. p. 56.

⁴¹ LYNCH, H. T. and SMYRK, T. Hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome): an updated review. *Cancer* 1996; 78:1149–1167. Citado por: GORDON, Philip H. Malignant neoplasms of the colon. EN: Neoplasms of the colon, Rectum and anus. 2 ed. New York, NY: Informa Healthcare, 2007. P 87.

Tabla 2. Localización cromosómica y función de varios genes supresores de tumores claves en cánceres gastrointestinales.⁴²

CHROMOSOME	GENE	FUNCTION
5q	<i>APC</i>	Inhibition of Wnt signaling
9p	<i>p16^{INK4A}</i>	Cell cycle inhibition
11q	<i>MEN1</i>	Regulation of histone methyltransferase
16q	<i>E-cadherin</i>	Maintenance of cell-cell interactions
17p	<i>TP53</i>	Regulation of DNA repair and apoptosis
18q	<i>DPC-4, SMAD4</i>	Transduction of transforming growth factor- β signal

Fuente: LYNCH, H. T. and SMYRK, T. Hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome): an updated review. *Cancer* 1996; 78:1149–1167. Citado por: GORDON, Philip H

Otros genes denominados genes supresores de tumores puede detener el ciclo celular, incluso cuando los oncogenes están alterados. Los genes supresores de tumores actúan de una manera recesiva y promueven el carcinoma sólo cuando son inactivados por la pérdida alélica o mutaciones en ambos alelos. Si las células no pueden reparar el daño del ADN, genes supresores de tumores tales como p53 conducen la célula a que entre en modo de suicidio denominado apoptosis. Un gen supresor tumoral crítico para el carcinoma colorrectal fue descrito en el cromosoma 5, el gen de la poliposis adenomatosa coli (APC: adenomatous polyposis coli). Se encontró que el gen APC contiene una mutación hereditaria que causa el truncamiento de su producto proteico. Las mutaciones somáticas de APC se encuentran temprano en el proceso neoplásico en la mayoría de los pólipos y carcinomas⁴³.

Los últimos genes encontrados en estar relacionados con la carcinogénesis son los denominados genes de reparación de errores (mismatch repair genes), los cuales son necesarios para que las células reparen errores de la replicación del ADN y la pérdida espontánea de pares de bases. Los seis genes de reparación de errores del ADN encontrados en los seres humanos hasta la fecha son: hMSH2 (cromosoma 2p16), hMLH1 (cromosoma 3p21), hPMS1 (cromosoma 2q31-33), hPMS2 (cromosoma 7q11), hMSH6 (cromosoma 2p16), y hMSH3 (cromosoma

⁴² Ibid. p. 56.

⁴³ GORDON, Philip H. Malignant neoplasms of the colon. EN: Neoplasms of the colon, Rectum and anus. 2 ed. New York, NY: Informa Healthcare, 2007. p. 56.

5q11. 2-q13.2). Cuando ambas copias de estos genes son inactivadas, la reparación de errores del ADN es defectuosa, y la célula presenta una mayor frecuencia de errores en la replicación del ADN, de este modo se acelera la progresión de la oncogénesis. Los primeros cuatro genes se consideran que contribuyen en el carcinoma colorrectal no-polliposico hereditario (HNPCC: to hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma) en un 31%, 33%, 2% y 4%, respectivamente⁴⁴.

Tabla 3. Mecanismos generales de transformación (teorías de carcinogénesis).

	Teoría celular		
	Teoría bioquímica		
	Teoría noxas		
	Teoría somática		
ALTERACIONES INTRÍNSECAS CELULARES	División celular y sobrevivencia	Control del ciclo celular	Componentes del ciclo celular
			Puntos de control del ciclo celular
			Factores de crecimiento y sus receptores
			Factores de transcripción de proto-oncogenes
	Control de la muerte celular	Vías comunes finales	
		Puntos de control de apoptosis	
		Receptores y ligandos modulares de muerte celular	
	Alteraciones señalización de la división celular y la supervivencia	Vía RAS y otras pequeñas proteínas G	
		Vía de las protein- quinasas C	

⁴⁴ LYNCH, H. T. and SMYRK, T. Hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome): an updated review. Cancer 1996; 78:1149–1167. Citado por: GORDON, Philip H. Malignant neoplasms of the colon. EN: Neoplasms of the colon, Rectum and anus. 2 ed. New York, NY: Informa Healthcare, 2007. p. 56.

		en el cáncer	Vía de la kinasa de los lípidos	
			Vía APC	
			Vía p53	
			Vía JAK/STAT	
		Mutaciones en genes asociados Con cáncer	Amplificación de genes o perdida	
			Delección de dominios funcionales	
			Mutaciones puntuales	
			Mutaciones Frameshifts (somáticas)	
			Translocaciones cromosómicas	
			Cambios en el estatus de metilación	
			Otras disregulaciones	
		Senescencia celular	Vías de senescencia	Vía de p53
				Vía de RB-1
				Vía de las kinasas inducidas por estrés
	Vía PTEN			
	CRISIS			
	Genes supresores de la senescencia		Telomerasa	
Regulación de la actividad telomerasa				
Otros genes supresores de la senescencia				
MECANISMOS DE REGULACIÓN DE GENES RELACIONADOS	Reparación del DNA	Fidelidad de las secuencias de DNA: mismatch repair (reparación de errores)		
		Inestabilidad cromosómica		
		Inducción de la reparación del DNA		

CON CÁNCER	Regulación epigenética de los productos de genes asociados a cáncer	Chaperones
		Ubiquitinación

Fuente: GORDON, Philip H. Malignant neoplasms of the colon. EN: Neoplasms of the colon, Rectum and anus. 2 ed. New York, NY: Informa Healthcare, 2007. p. 56.

5.2 PATOGENIA MOLECULAR

El desarrollo del cáncer parece ser el resultado de la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas que afectan al menos seis funciones celulares esenciales y funciones a nivel de los tejidos⁴⁵. Un modelo de varios pasos importantes que esboza los principales cambios patogénicos en los oncogenes y genes supresores de tumores fue planteado inicialmente para el desarrollo de cáncer colorrectal por Vogelstein y sus colaboradores en 1988⁴⁶.

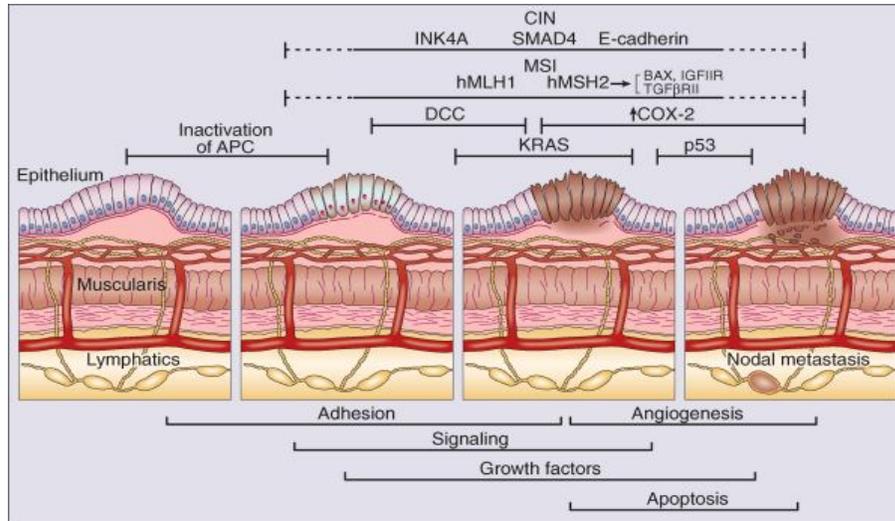
Desde la publicación de este modelo, otros trabajos han proporcionado un apoyo constante para el modelo de Vogelstein a la secuencia adenoma-carcinoma (Fig. 81-2), pero otros mecanismos alternativos se han descrito también. Potter ha resumido recientemente estos datos con la descripción de tres vías genéticas para carcinoma colorrectal⁴⁷.

⁴⁵ HANAHAN, D. and WEINBERG, R. A. The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100:57-70. Citado por COMPTON, Carolyn; et al. Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., et al. Abelloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008.

⁴⁶ VOGELSTEIN, B., et al. Genetic alterations during colorectal tumor development. N Engl J Med 1988; 319:525-532. Citado por COMPTON, Carolyn; et al. Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., et al. Abelloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008.

⁴⁷ POTTER, J. D.: Colorectal cancer: molecules and populations. J Natl Cancer Inst 1999; 91:916-932. Citado por COMPTON, Carolyn; et al. Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., et al. Abelloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008.

Ilustración 2. Secuencia de adenoma a carcinoma y las alteraciones moleculares asociadas implicadas en el desarrollo de cáncer de colon.⁴⁸



Fuente: MIYAKI, M., *et al.* Higher frequency of Smad4 gene mutation in human colorectal cancer with distant metastasis. *Oncogene* 1999; 18:3098-3103.

5.2.1 Vías genéticas

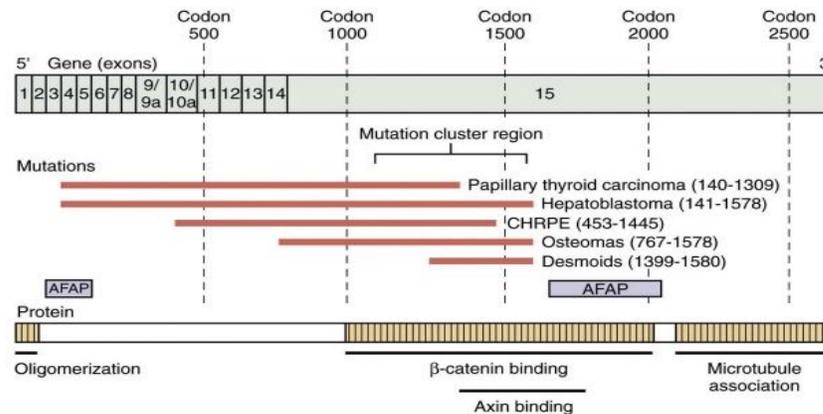
5.2.1.1 Vía APC- β -catenina-Tcf-MYC. La mutación inicial probablemente se produce en el gen supresor tumoral APC, que se encuentra en el cromosoma 5q. El gen supresor tumoral APC es defectuoso en más del 80% de los adenomas y cánceres de colon. El anterior es el defecto más común y uno de los que más temprano aparece en la secuencia de alteraciones genéticas acumulativas. En el cáncer colorrectal, la mayoría de las mutaciones en el gen APC producen un proteína APC truncada y por lo tanto una pérdida de su función normal para degradar la β -catenina citoplasmática. Esta degradación se produce cuando β -catenina se une al complejo APC/AXIN/GSK-3b. GSK-3b actúa fosforilando la β -catenina, lo que lleva a la β -catenina a su conjugación con la proteína ubiquitina y a su degradación. La estabilidad de la β -catenina está regulada por la actividad kinasa de la protein-kinasa-C independiente de diacilglicerol, la cual es requerida para la ubiquitinación de la β -catenina⁴⁹ (Fig. 81-3). La ausencia de una proteína

⁴⁸ MIYAKI, M., *et al.* Higher frequency of Smad4 gene mutation in human colorectal cancer with distant metastasis. *Oncogene* 1999; 18:3098-3103. Citado por COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1001.

⁴⁹ ORFORD, K., *et al.* Serine phosphorylation-regulated ubiquitination and degradation of β -catenin. *J Biol Chem* 1997; 272:735-738. Citado por COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1479.

APC funcionando conduce a la acumulación de β -catenina en el citoplasma y a su translocación al núcleo. La β -catenina juega un papel importante en la adhesión célula-célula mediante la unión a receptores de cadherina en el citoesqueleto de actina. La β -catenina también está relacionada con la vía de señalización Wnt que determina el destino de la célula, especialmente durante el desarrollo. Si la señal Wnt es activa, está a su vez activa al receptor de Wnt, fosforilando e inactivando al GSK-3b, lo que a su vez evita que la GSK-3b fosforile la β -catenina⁵⁰. La acumulación nuclear de β -catenina la introduce al complejo Tcf/LEF (T-cell factor/lymphocyte enhancer factor). El complejo proteico β -catenina-LEF puede activar genes con sitios de reconocimiento para el promotor TCF / LEF, incluyendo c-Myc, ciclina D1, PPAR, matrilysin, Fra-1, UPAR, c-Jun, PML, y la gastrina. Estos cambios, a su vez, estimulan la proliferación celular e inhibe la apoptosis⁵¹.

Ilustración 3. Diagrama esquemático del gen APC, sus mutaciones, y dominios funcionales de la proteína.⁵²



Fuente: MANN B., *et al.* Target genes of beta-catenin-T cell-factor/lymphoid-enhancer-factor signaling in human colorectal carcinomas. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96:1603-1608. Citado por COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* Abeloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 981..⁵³

⁵⁰ PEIFER, M. and POLAKIS, P. Wnt signaling in oncogenesis and embryogenesis: a look outside the nucleus. Science 2000; 87:1606-1609. Citado por COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* Abeloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481.

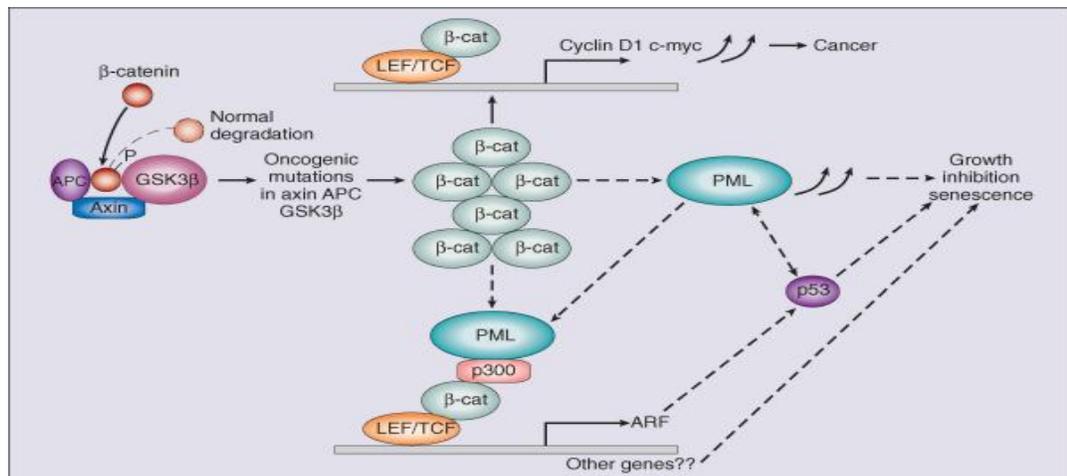
⁵¹ MANN B., *et al.* Target genes of beta-catenin-T cell-factor/lymphoid-enhancer-factor signaling in human colorectal carcinomas. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96:1603-1608. Citado por COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* Abeloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481.

⁵² Ibid. p. 981

⁵³ MANN B., *et al.* Target genes of beta-catenin-T cell-factor/lymphoid-enhancer-factor signaling in human colorectal carcinomas. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96:1603-1608. Citado por COMPTON, Carolyn; *et al.*

El gen está compuesto por 15 exones. Mutaciones asociadas con poliposis adenomatosa familiar atenuada (AFAP: attenuated familial adenomatous polyposis) ocurren en las regiones 5' y 3' del gen. La hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (CHRPE: Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium) son lesiones se ven sólo con mutaciones del exón 9. La mutación de la región cluster se encuentra en el centro del gen, donde la mayoría de las mutaciones dan lugar a una poliposis florida. El Carcinoma papilar de tiroides, hepatoblastoma, osteomas y tumores desmoides están asociados a las regiones mostradas. Los dominios de la proteína APC responsables por la oligomerización, la unión a la β -catenina y la asociación de microtúbulos se muestran en la parte inferior.

Ilustración 4. Vía molecular del efecto oncogénico y supresor tumoral causado por la activación de la β -catenina (sobrexpresión).⁵⁴



Fuente: ABDEL-RAHMAN, W. M., MECKLIN, J. P. and PELTOMAKI, P. The genetics of HNPCC: Application to diagnosis and screening. Crit Rev Oncol Hematol 2006; 58:208-220. Citado por COMPTON, Carolyn; et al. Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., et al. Abeloff's Clinical Oncology. 4th ed.

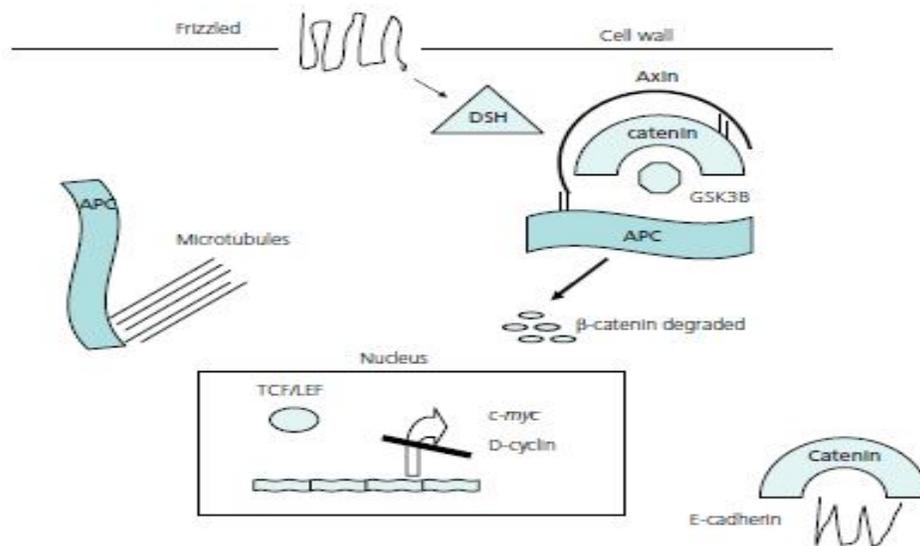
En las células epiteliales colonicas normales, β -catenina es fosforilada por la GSK- β después de que se une al complejo APC-Axin-GSK-3 β . Esto conduce a la

Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., et al. Abeloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 981.

⁵⁴ ABDEL-RAHMAN, W. M., MECKLIN, J. P. and PELTOMAKI, P. The genetics of HNPCC: Application to diagnosis and screening. Crit Rev Oncol Hematol 2006; 58:208-220. Citado por COMPTON, Carolyn; et al. Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., et al. Abeloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1281

degradación normal de la β -catenina. La mutación oncogénica de APC conduce a un error al unirse, fosforilar y degradar la β -catenina. El resultado es un aumento de la concentración citoplasmática de β -catenina, la cual se transloca al núcleo y activa el complejo LEF-TCF, a su vez este complejo tiene como blanco la activación de genes promotores de la proliferación celular. β -catenina induce la expresión del gen LMP y de otras vías.

Ilustración 5. La vía Wnt.⁵⁵



Fuente: HAMAMOTO, T., *et al.* Compound disruption of Smad2 accelerates malignant progression of intestinal tumors in Apc knockout mice. *Cancer Res* 2002; 62:5955-5961. Citado por COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481.

El producto del gen APC participa en la vía de señalización de Wnt. Normalmente, la β -catenina se encuentra en el citoplasma de la célula y se degrada por la fosforilación. La fosforilación de la β -catenina se ve facilitada por el complejo del producto del gen APC- axin. Además, el producto del gen APC se une a los microtúbulos y estabiliza el crecimiento de éstos. Si el producto del gen APC es no-funcional (es decir, hay mutación del gen APC), la β -catenina no es degradada, a cambio ésta se traslada al núcleo donde estimula la transcripción, entre ellas la de oncogenes como el c-myc y la ciclina D1, y el complejo

⁵⁵ HAMAMOTO, T., *et al.* Compound disruption of Smad2 accelerates malignant progression of intestinal tumors in Apc knockout mice. *Cancer Res* 2002; 62:5955-5961. Citado por COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481

TCF4/LEF. La activación de la vía Wnt también puede ocurrir a través de la estimulación del ligando de Frizzled, con lo cual estimula la proteína Disheveled (DSH), lo que altera el complejo APC-axin- β -catenina. GSK3B (glycogen synthase kinase-3-beta.) Glicógeno sintasa quinasa-3-beta.

En este modelo de desarrollo de cáncer colorrectal, la progresión de adenoma a carcinoma también depende de la acumulación de otras aberraciones genéticas y epigenética. Otra alteración importante incluye la mutación puntual del proto-oncogén K-ras. Además, la hipometilación del ADN que conduce a la activación de genes que parecen jugar un papel importante. Se han descrito deleciones de 18q21 y se ha identificado al DCC, un gen supresor tumoral, en esta localización cromosómica⁵⁶. Además, SMAD2 y SMAD4, otros dos genes implicados en el cáncer colorrectal, también se localizan en 18q21^{57, 58}. SMAD2 es un gen regulado por un receptor y es activado por el factor de crecimiento transformante β (TGF- β : transforming growth factor- β) y la activina. Parece que la función de SMAD2 en el cáncer de colon es un evento tardío, actuando para acelerar la progresión en estadios tardíos de la carcinogénesis invasiva⁵⁹. Finalmente, la pérdida alélica o la mutación en el cromosoma 17p, que se ha asociado con el gen supresor tumoral p53, parece desempeñar un papel tardío en el cáncer colorrectal para estimular la invasión. En general se asume que es la acumulación de lesiones, en lugar de un orden preciso, lo que es crítico para la progresión del cáncer colorrectal⁶⁰.

5.2.1.2 Vía de reparación de genes defectuosos (Defective Mismatch Repair Pathway). Cerca del 15% al 20% de los cánceres colorrectales se cree que se desarrollan a través de una vía diferente en la cual hay un defecto en el sistema de reparación de errores del ADN. Esta vía se caracteriza por la inestabilidad de secuencias cortas de ADN repetitivo (es decir, microsatélites de ADN). Muchos

⁵⁶ KEINO-MASU, K., *et al.* Deleted in colorectal cancer (DCC) encodes a natriin receptor. *Cell* 1996; 87:175-185. Citado por COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481

⁵⁷ EPPERT, K., *et al.* MADR2 maps to 18q21 and encodes a TRF-beta-regulated MAD-related protein that is functionally mutated in colorectal carcinoma. *Cell* 1996; 86:543-552. Citado por COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481.

⁵⁸ MIYAKI, M., *et al.* Higher frequency of Smad4 gene mutation in human colorectal cancer with distant metastasis. *Oncogene* 1999; 18:3098-3103. Citado por COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481.

⁵⁹ HAMAMOTO, T., *et al.* Compound disruption of Smad2 accelerates malignant progression of intestinal tumors in Apc knockout mice. *Cancer Res* 2002; 62:5955-5961. Citado por COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481

⁶⁰ COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481

errores en la reparación de genes (hMLH1, hMSH2, hPMS1, hPMS2 y hMSH6) están involucrados en la identificación y corrección de errores en estas secuencias⁶¹. En la mayoría de los cánceres colorrectales esporádicos se ha encontrado que están asociados con inestabilidad de microsatélites, hipermetilación de la región promotora del gen hMLH1⁶². En la mayoría de los casos familiares, identificados como cáncer colorrectal hereditario no-poliposo (HNPCC: hereditary nonpolyposis colorectal cancers), se han asociado con mutaciones en los genes hMLH1 y hMSH2. Es importante destacar que los tumores que se desarrollan a partir de defectos en la reparación de errores del ADN también pueden adquirir adicionalmente mutaciones somáticas del marco de lectura (somatic frameshift mutations) en la codificación de repeticiones en otros genes importantes. Por ejemplo, se ha descrito una mutación del marco de lectura (frameshift mutations) del gen Bax⁶³, un gen que promueve la apoptosis, y mutaciones en el gen del receptor del factor de crecimiento transformante- β tipo II⁶⁴, y también en un gen supresor de tumoral.

5.2.1.3 La vía de la colitis ulcerativa con displasia y carcinoma. Los pacientes con colitis ulcerativa crónica tienen un riesgo aproximadamente 20 veces mayor de presentar cáncer colorrectal⁶⁵. El desarrollo de cáncer colorrectal en estos pacientes parece tener varias características únicas que la distinguen de las vías descritas anteriormente. Primero, un rápido recambio celular e injuria oxidativa son comúnmente observados en enfermedades inflamatorias. Estas condiciones llevan a un acelerado acortamiento de los telómeros, lo que incrementa la fusión, daño e inestabilidad cromosómica⁶⁶. Además, las mutaciones de p53 parecen ocurrir más temprano que en la mayoría de los cánceres colorrectales esporádico⁶⁷.

⁶¹ ABDEL-RAHMAN, W. M., MECKLIN, J. P. and PELTOMAKI, P. The genetics of HNPCC: Application to diagnosis and screening. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 58:208-220. Citado por COMPTON, Carolyn; et al. *Colon cáncer*. EN: ABELOFF, Martin D. MD., et al. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481

⁶² PELTOMAKI, P. Deficient DNA mismatch repair: a common etiologic factor for colon cancer. *Hum Mol Genet* 2001; 10:735-740. Citado por COMPTON, Carolyn; et al. *Colon cáncer*. EN: ABELOFF, Martin D. MD., et al. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481

⁶³ RAMPINO, N., et al. Somatic frameshift mutations in the BAX gene in colon cancers of the microsatellite mutator phenotype. *Science* 1997; 275:967-969. Citado por COMPTON, Carolyn; et al. *Colon cáncer*. EN: ABELOFF, Martin D. MD., et al. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481

⁶⁴ MARKOWITZ, S., et al. Inactivation of the type II TGF-beta receptor in colon cancer cells with microsatellite instability. *Science* 1995; 268:1336-1338. Citado por COMPTON, Carolyn; et al. *Colon cáncer*. EN: ABELOFF, Martin D. MD., et al. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481

⁶⁵ MURTHY, S., FLANIGAN, A. and CLEARFIELD, H. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: molecular and clinical features. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31:551-564. Citado por COMPTON, Carolyn; et al. *Colon cáncer*. EN: ABELOFF, Martin D. MD., et al. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481

5.2.1.4 Otras vías moleculares y lesiones. Aunque las investigaciones se han centrado en la identificación de las alteraciones genéticas que están presentes en el modelo adenoma-carcinoma del cáncer colorrectal, trabajos recientes han sugerido una alternativa más, pero probablemente menor, una ruta para el desarrollo del cáncer colorrectal. El término adenoma dentado ha sido utilizado para los pólipos hiperplásicos con morfología dentada que muestran displasia en toda la lesión. Esta ruta molecular alternativa evoluciona a partir de pólipos hiperplásicos hasta adenomas dentados y se caracteriza por mutaciones en el gen BRAF kinasa y la hipermetilación de islas CpG⁶⁸. Los estudios indican que las mutaciones BRAF son poco frecuentes en los adenomas tradicionales (es decir, un 3% a 10%), pero comunes en los adenomas dentados⁶⁹.

Lo que llega a ser claro es que el cáncer colorrectal es una enfermedad heterogénea compuesta por muchos subtipos genéticamente distintos, cada una de las cuales se desarrolla a través de vías muy distintas a la de las alteraciones genéticas⁷⁰. Cada uno de estos subconjuntos requerirá un estudio considerable antes de que la comprensión final del cáncer colorrectal como una enfermedad puede ser alcanzada. Esto será esencial para el futuro del diseño de blancos moleculares dirigidos a la prevención y tratamiento⁷¹.

⁶⁶ O'SULLIVAN, J. N., *et al.* Chromosomal instability in ulcerative colitis is related to telomere shortening. *Nat Genet* 2002; 32:280-284. Citado por COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481

⁶⁷ BURMER, G. C., *et al.* Neoplastic progression in ulcerative colitis: histology, DNA content, and loss of a p53 allele. *Gastroenterology* 1993; 104:1889-1891. Citado por COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481

⁶⁸ MAKINEN, M. J. Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology* 2007; 50:131-150. Citado por COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481

⁶⁹ O'BRIEN, M. J., *et al.* Comparison of microsatellite instability, CpG island methylation phenotype, BRAF and KRAS status in serrated polyps and traditional adenomas indicates separate pathways to distinct colorectal carcinoma end points. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:1491-1501. Citado por COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481

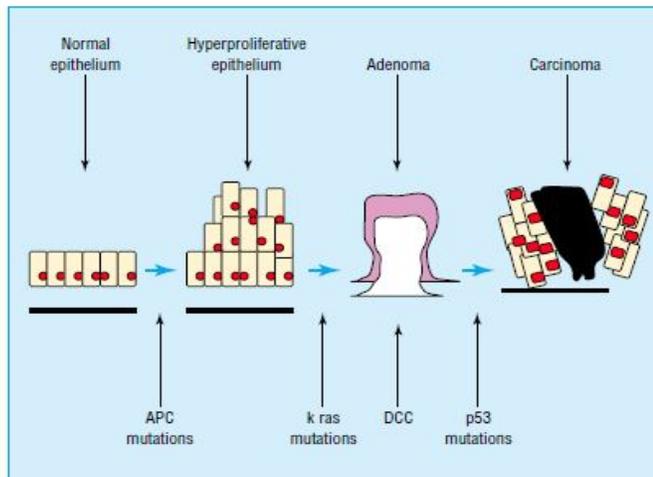
⁷⁰ JASS, J. R. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50:113-130. Citado por COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481

⁷¹ COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481

5.3 MODELOS

5.3.1 Adenomas colorectales esporádicos. Más del 70% de los cánceres colorectales se desarrollan a partir de pólipos adenomatosos esporádicos, y los estudios post-mortem han demostrado que la incidencia de adenomas es de 30-40% en la población occidental⁷². Los pólipos son asintomáticos en la mayoría de los casos y suelen ser múltiples⁷³. Los adenomas planos, son más difíciles de detectar en la endoscopia, y representan aproximadamente el 10% de todos los pólipos, puede tener una tasa más alta de malignidad o puede predisponer a un fenotipo más agresivo de cáncer⁷⁴.

Ilustración 6. Secuencia de adenoma a carcinoma en el cáncer colorectal.⁷⁵



Fuente: Citado por KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. MD Anderson manual of medical oncology. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 2011.

⁷² HARDY, Robert G., MELTZER, Stephen J. and Jankowski, Janusz A. Molecular basis for risk factors. EN: KERR, David J.; YOUNG, Annie M. and HOBBS, F. D. Richard. ABC of colorectal cancer. London: BMJ Books, 2001. p. 5

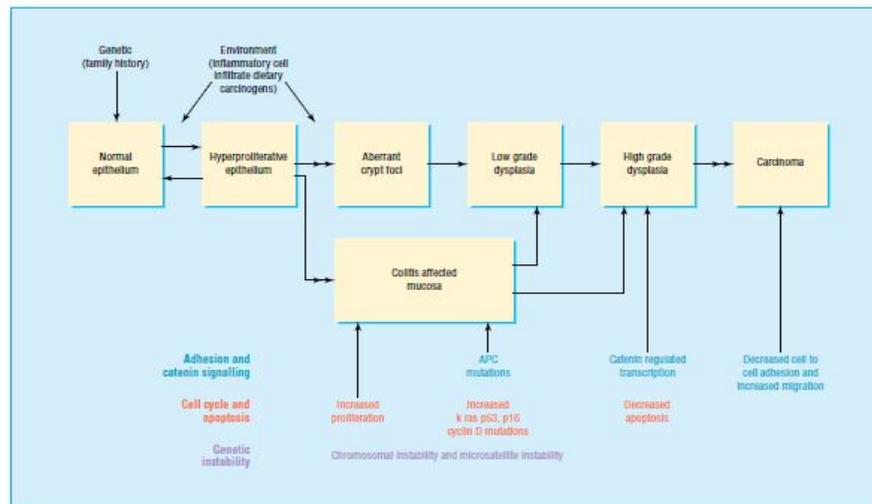
⁷³ Ibid., p. 5

⁷⁴ Ibid., p. 5

⁷⁵ WINAWER, S. J.; *et al.* Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med 1993;329:1977–1981. [PMID: 8247072]. Citado por KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. MD Anderson manual of medical oncology. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 2011.

Las mutaciones del gen APC (Adenomatous polyposis coli) y la hiper-metilación ocurren en etapas tempranas, seguido por las mutaciones del K- ras. Las mutaciones en el gen DCC (Deleted in colon cancer) y las mutaciones del gen p53 ocurren tardíamente en la secuencia, aunque el orden exacto puede variar.

Ilustración 7. Principales eventos moleculares en la pre-malignidad colorrectal.⁷⁶

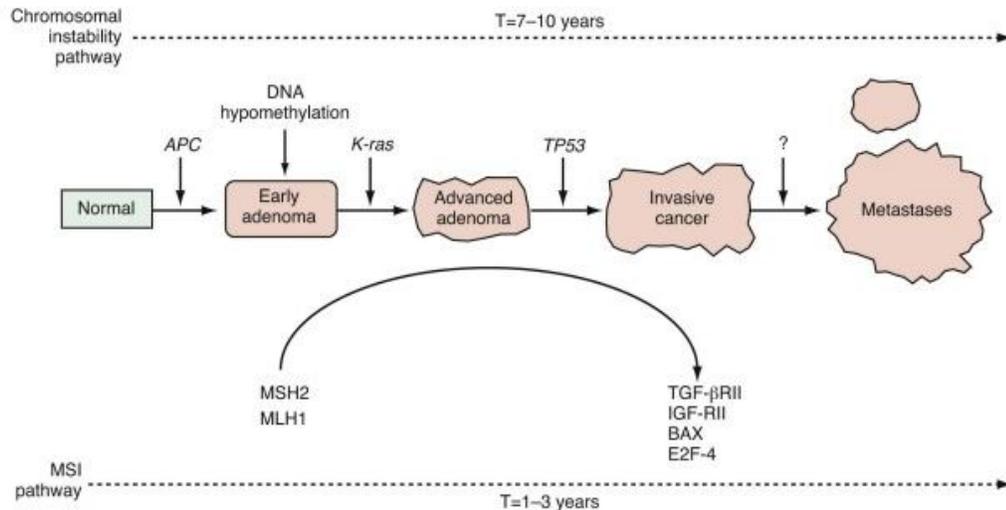


Fuente : MURTHY, S., FLANIGAN, A. and CLEARFIELD, H. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: molecular and clinical features. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31:551-564. Citado por COMPTON, Carolyn; et al. *Colon cancer*. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481.

La comparación entre la secuencia adenoma-carcinoma y colitis ulcerativa asociados a neoplasia.

⁷⁶ WINAWER, S. J.; *et al.* Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;329:1977-1981. [PMID: 8247072]. Citado por KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. MD *Anderson manual of medical oncology*. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 2011.

Ilustración 8. Modelo de múltiples pasos del cáncer colorrectal basados en la inestabilidad genética subyacente.⁷⁷



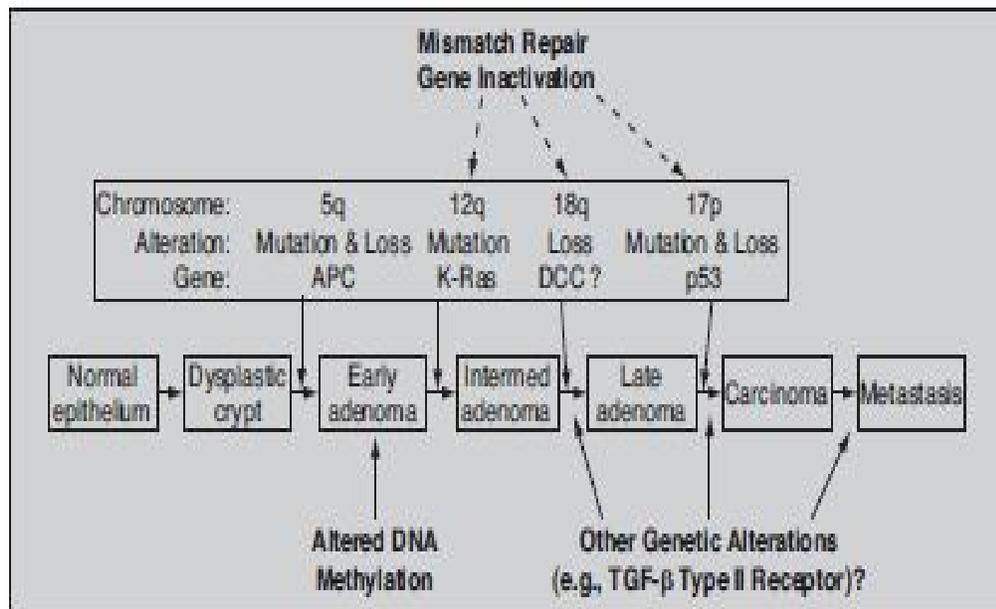
Fuente: Citado por COMPTON, Carolyn; et al. Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., et al. Abeloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481.

Hay dos vías principales, la inestabilidad cromosómica (la mitad superior de la figura) y la inestabilidad de microsatélites (parte inferior). La progresión desde el epitelio colonico normal hasta carcinoma está asociado con la adquisición de varias alteraciones genéticas. En la vía de inestabilidad cromosómica, estas alteraciones incluyen la activación simultánea de oncogenes (por ejemplo, K-ras) debido a mutaciones puntuales y la inactivación de genes supresores tumorales (por ejemplo, APC, P53) debido a mutaciones puntuales o delección. Además, la hipometilación del ADN puede ser importante en este proceso. Un incremento agregado en el número de mutaciones puede ser correlacionado con la progresión del pólipo benigno temprano hasta llegar a convertirse en cáncer, como refleja el análisis de los pólipos por su tamaño. En el modelo de inestabilidad de microsatélites, las mutaciones en los genes de reparación errores del ADN, como MSH2 y MLH1 crean un fenotipo mutador en la cual se acumulan mutaciones en sitios específicos de los genes. Los tumores se desarrollan mucho más rápidamente a través de esta vía que por la vía de la inestabilidad cromosómica (flechas horizontales).

⁷⁷ MURTHY, S., FLANIGAN, A. and CLEARFIELD, H. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: molecular and clinical features. Gastroenterol Clin North Am 2002; 31:551-564. Citado por COMPTON, Carolyn; et al. Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., et al. Abeloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481

La mayoría de los cánceres colorrectales provienen de pólipos adenomatosos. La progresión de los pólipos adenomatosos desde pólipos pequeños a pólipos grandes y luego a pólipos displásicos, hasta finalmente convertirse en cáncer, ocurre en un periodo de aproximadamente 10 años. Los adenomas vellosos tienen una mayor tasa de progresión a cáncer de colon que los pólipos hiperplásicos o tubular. Generalmente solo el 1% de los pólipos progresa en la secuencia adenoma-carcinoma. Esta progresión se debe a una serie de mutaciones adquiridas y se denomina a menudo como el modelo Vogelgram posteriormente denominado de Bert-Vogelstein, quienes inicialmente describieron estos eventos⁷⁸.

Ilustración 9. Vogelgram model of colon carcinogenesis.⁷⁹



Fuente: Citado por KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. MD Anderson manual of medical oncology. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 2011.

⁷⁸ RYAN, David P. Colon cáncer. EN: CHABNER, Bruce A.; Lynch Jr., Thomas J. and LONGO, Dan L. Harrison's manual of oncology. McGraw-Hill, 2008. p. 424-425

⁷⁹ VOGELSTEIN, B.; *et al.* Genetic alterations during colorectal-tumor development. N Engl J Med 1988; 319:518. Citado por KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. MD Anderson manual of medical oncology. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 2011.

5.3.2 Secuencia adenoma-adenocarcinoma. Los resultados de numerosos estudios, incluidos los del grupo de Vogelstein⁸⁰ y el Estudio de Poliposis Nacional (the National Polyp Study)^{81, 82} sugieren que la neoplasia colorrectal resulta a partir de la acumulación secuencial durante años de alteraciones genéticas y moleculares que finalmente conducen a la transformación del epitelio normal en neoplasia intraepitelial (displasia) y luego en epitelio maligno⁸³. La secuencia morfológica adenoma-adenocarcinoma que fue reconocida 40 años atrás, se sabe ahora que incluyen lesiones dentadas así como los adenomas tradicionales y que comienzan como focos de criptas aberrantes. Las vías genéticas y epigenéticas eventualmente puede conducir a malignidad⁸⁴. Parece que hay por lo menos tres diferentes vías que conducen a la carcinogénesis: la inestabilidad cromosómica, la inestabilidad de microsatélites (MSI: microsatellite instability) y la metilación de islas CpG⁸⁵. En la vía de inestabilidad cromosómica, las mutaciones tempranas incluyen cambios heredados o adquiridos en el gen supresor tumoral, APC, localizado en el brazo largo del cromosoma 5, y las mutaciones en el proto-oncogen K-ras⁸⁶. Los acontecimientos genéticos posteriores incluyen la mutación del gen DCC (Deleted in Colon Cancer) en el cromosoma 18q, y la mutación del gen supresor de tumoral p53 en el cromosoma 17p⁸⁷. Las mutaciones genéticas que ocurren en el cáncer colorrectal hereditario siguen la vía de inestabilidad cromosómica que incluye el gen APC en la poliposis adenomatosa familiar⁸⁸. La acumulación de alteraciones genéticas con anomalías estructurales y en número en varios cromosomas eventualmente conduce a alteraciones fenotípicas

⁸⁰ VOGELSTEIN, B.; *et al.* Genetic alterations during colorectal-tumor development. N Engl J Med 1988; 319:525–532. Citado por KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. MD Anderson manual of medical oncology. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 2011.

⁸¹ WINAWER, S. J.; *et al.* The National Polyp Study. Design, methods, and characteristics of patients with newly diagnosed polyps. The National Polyp Study Workgroup. Cancer 1992;70(5 Suppl):1236–1245. Citado por KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. MD Anderson manual of medical oncology. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 2011.

⁸² WINAWER, S. J.; *et al.* Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med 1993;329:1977–1981. [PMID: 8247072]. Citado por KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. MD Anderson manual of medical oncology. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 2011.

⁸³ KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. MD Anderson manual of medical oncology. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 2011.

⁸⁴ Ibid.,

⁸⁵ Ibid.,

⁸⁶ Ibid.,

⁸⁷ Ibid.,

⁸⁸ Ibid.,

en el epitelio colorrectal y están asociadas con el desarrollo de adenomas que algunas veces progresan a carcinoma invasivo con una eventual metástasis^{89,90}.

Desde que el grupo de Vogelstein propuso por primera vez el modelo genético para la carcinogénesis colorrectal, investigaciones posteriores han reconocido otras vías importantes. En la vía de inestabilidad de microsatélites (MSI: microsatellite instability), las alteraciones en los genes que codifican una variedad de enzimas de reparación de errores del ADN ocurre en la forma hereditaria de la enfermedad (síndrome de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis [HNPCC] / síndrome de Warthin- Lynch) como resultado de una mutación en la línea germinal. El silenciamiento de uno de estos genes (hMLH1) por metilación también puede ser visto en la forma esporádica de cáncer colorrectal y se ha reportado que ocurre en aproximadamente el 15% de los pacientes. La forma de inestabilidad genómica asociada con defectos en la reparación de errores del ADN en tumores es denominado inestabilidad de microsatélites (MSI: microsatellite instability). Deficiencias en la reparación de errores conduce a numerosas mutaciones en los nucleótidos individuales (mutator phenotype: fenotipo mutador) y en los genes que tienen secuencias de nucleótidos repetidas (microsatélites), aunque las alteraciones cromosómicas son poco frecuentes⁹¹. Un grupo de cinco microsatélites son los grupos de referencia para la determinación de la condición del estatus MSI: el grupo válido recomendado está compuesto de dos repeticiones de mononucleótidos (BAT26 y A4725) y tres repeticiones de dinucleótidos (D5S346, D2S123 y D17S250 y)⁹². Los tumores pueden ser caracterizados en base a: alta-frecuencia para MSI (MSI-H), si dos o más de los cinco marcadores muestran inestabilidad (por ejemplo, tener mutaciones por inserción / deleción), baja frecuencia para MSI (MSI-L) si sólo uno de los cinco marcadores muestra inestabilidad, o MSI-estable (MSI-S), si no hay cambios en los loci señalados anteriormente.

⁸⁹ HOULSTON, R. S.; *et al.* Dominant genes for colorectal cancer are not rare. *Ann Hum Genet* 1992;56(Pt 2):99–103. Citado por KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. *MD Anderson manual of medical oncology*. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 2011.

⁹⁰ FODDE, R.; *et al.* Mutations in the APC tumour suppressor gene cause chromosomal instability. *Nat Cell Biol* 2001;3:433–438. [PMID: 11283620]. Citado por KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. *MD Anderson manual of medical oncology*. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 2011.

⁹¹ PERUCHO, M. Microsatellite instability: The mutator that mutates the other mutator. *Nat Med* 1996;2(6):630-631. Citado por KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. *MD Anderson manual of medical oncology*. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 2011.

⁹² BOLAND, C. R. Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: Development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58(22): 5248-5257. Citado por KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. *MD Anderson manual of medical oncology*. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 2011

Un diagnóstico de MSI-H puede afectar la elección de quimioterapia adyuvante⁹³. En la vía de metilación de islas CpG, ocurre una hipermetilación epigenética del ADN, lo que lleva a la supresión de la expresión génica por metilación del promotor^{94, 95}. Estas perturbaciones afectan la expresión de importantes proteínas reguladoras que controlan la morfología celular, el crecimiento y la adherencia. La hipometilación del ADN intrónico acompaña de hipermetilación. Anomalías en más de una de las tres vías reconocidas son frecuentemente evidentes en un cáncer colorrectal, como por ejemplo la metilación de islas de CpG puede ocurrir en conjunto con la vía de la inestabilidad cromosómica y la vía de MSI⁹⁶.

Otras vías han sido propuestas para explicar el desarrollo de cáncer de colon en el entorno de enfermedades tales como la colitis ulcerativa. En este modelo, la principal anomalía se presenta dentro de las células del estroma del colon, lo que resulta en un microambiente favorable a la desregulación del epitelio. Esto se ha denominado la vía de landscaper defect (defecto de paisaje)⁹⁷. En general, el reconocimiento de estas diferentes vías moleculares puede modificar el manejo clínico de estos cánceres, con nuevos datos que sugieren diferencias importantes en el pronóstico y respuesta al tratamiento que puede existir entre cada uno de ellos⁹⁸. Por otra parte, con una mayor comprensión de estos diferentes mecanismos, se pueden desarrollar mejores estrategias de detección y prevención⁹⁹.

⁹³ RIBIC, C. M.; *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(3):247-257. Citado por KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. *MD Anderson manual of medical oncology*. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 2011

⁹⁴ GRADY, W. M. and MARKOWITZ, S. D. Genetic and epigenetic alterations in colon cancer. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2002; 3:101-128. Citado por KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. *MD Anderson manual of medical oncology*. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 2011

⁹⁵ TOYOTA, M.; *et al.* Distinct genetic profiles in colorectal tumors with or without the CpG island methylator phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(2):710-715. Citado por KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. *MD Anderson manual of medical oncology*. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 2011

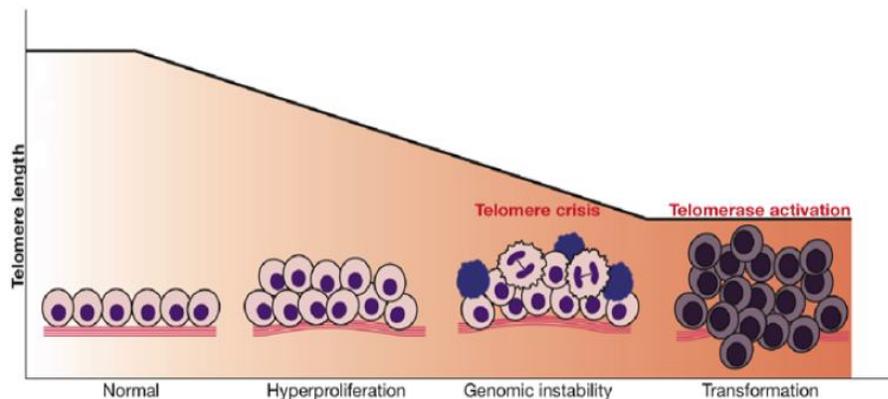
⁹⁶ GRADY, W. M. and MARKOWITZ, S. D. Genetic and epigenetic alterations in colon cancer. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2002; 3:101-128. Citado por KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. *MD Anderson manual of medical oncology*. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 2011

⁹⁷ KINZLER, K. W. and VOGELSTEIN, B. Landscaping the cancer terrain. *Science* 1998;280(5366):1036-1037. Citado por KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. *MD Anderson manual of medical oncology*. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 2011

⁹⁸ POPAT, S.; HUBNER, R. and HOULSTON, R. S. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005;23(3):609-618. Citado por KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. *MD Anderson manual of medical oncology*. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 2011

5.3.3 Senescencia celular. En conjunto, es evidente que la erosión de los telómeros es un fuerte mecanismo de supresión tumoral¹⁰⁰. Sin embargo, cuando las células acumulan mutaciones que les permiten eludir los puestos de control del ciclo celular en los extremos de los cromosomas y progresar en la mitosis con telómeros disfuncionales, entonces los ciclos BFB son iniciados y la desenfrenada inestabilidad cromosómica es el combustible para la progresión del tumor¹⁰¹.

Ilustración 10. La desregulación telomérica en el cáncer.



Fuente: Citado por KENNEDY, Alyssa and ADAMS, Peter D. The senescence secretome and its impact on tumor suppression and cancer. EN: ENDERS, Greg H. Cell cycle deregulation in cancer. New York, NY: Springer, 2010. p. 139.

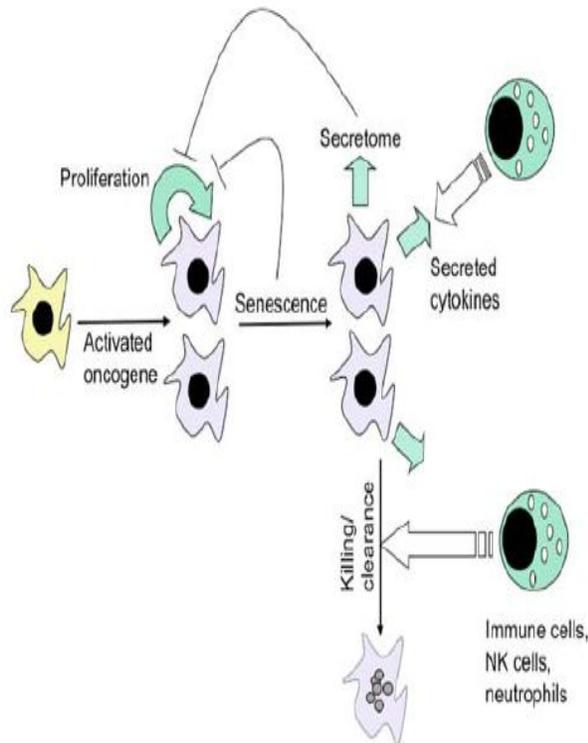
Durante la hiper proliferación los teloneros están sujetos a erosión progresiva que eventualmente resulta en disfunción telomérica. Las células que contienen telómeros disfuncionales se retiran del ciclo celular (en este modelo las células de color azul representan las células de la senectud). Las células con defectos en los puntos de control entran en mitosis en presencia de cromosomas fusionados extremo-con-extremo lo cual resulta en niveles elevados de inestabilidad genómica. Finalmente, la reactivación en la actividad de la telomerasa hace que se elongen secuencias telomericas cortas pero criticas, suprimiendo la inestabilidad genómica y permitiendo una proliferación ilimitada de células cancerígenas.

⁹⁹ KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. MD Anderson manual of medical oncology. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 2011

¹⁰⁰ LAZZERINI, Eros. Maintenance of telomeres in cancer. EN: ENDERS, Greg H. Cell cycle deregulation in cancer. New York, NY: Springer, 2010. p. 133

¹⁰¹ Ibid., p. 133

Ilustración 11. La senescencia como mecanismo supresor tumoral¹⁰².

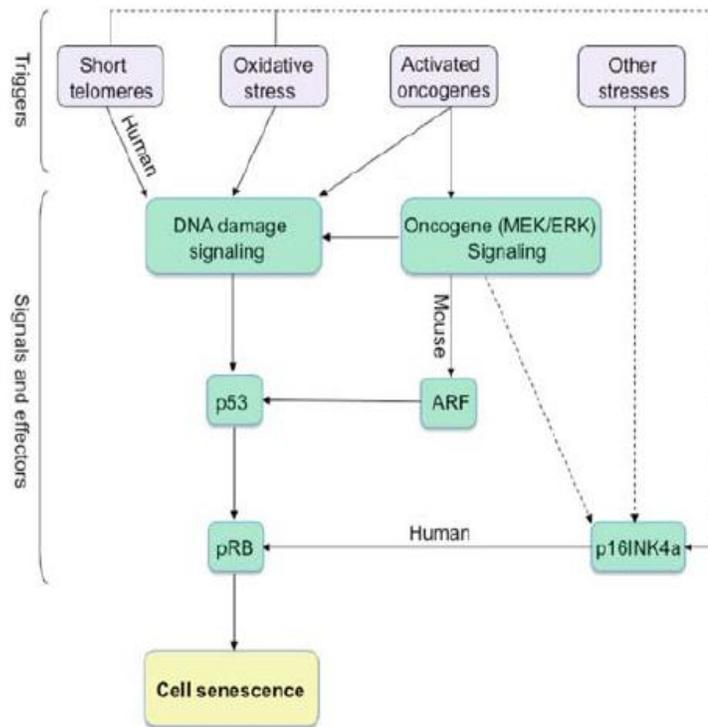


Fuente: KENNEDY, Alyssa and ADAMS, Peter D. The senescence secretome and its impact on tumor suppression and cancer.

Inicialmente, la adquisición de una actividad de oncogén o la inactivación de un supresor tumoral provocan un estallido proliferativo. En última instancia, la senescencia se activa para detener la proliferación de las células que albergan el evento oncogénico. La detención de la proliferación se ve reforzada por el secretoma. La senescencia funciona para detener la progresión tumoral y prevenir la proliferación de células neoplásicas y suprimir la acumulación de alteraciones genéticas adicionales. Además, la senescencia recluta al sistema inmune innato para eliminar las células genéticamente alteradas que ponen en peligro al anfitrión con enfermedades malignas.

¹⁰² KENNEDY, Alyssa and ADAMS, Peter D. The senescence secretome and its impact on tumor suppression and cancer. EN; ENDERS, Greg H. Cell cycle deregulation in cancer. New York, NY: Springer, 2010. p. 146

Ilustración 12. Factores desencadenantes, las señales, y los efectores de la senescencia celular.¹⁰³



Fuente: Citado por KENNEDY, Alyssa and ADAMS, Peter D. The senescence secretome and its impact on tumor suppression and cancer. EN: ENDERS, Greg H. Cell cycle deregulation in cancer. New York, NY: Springer, 2010. p. 256.

La senescencia celular es la detención de una proliferación irreversible con un nuevo papel fisiológico en la supresión tumoral¹⁰⁴. Por ejemplo, las células primarias que adquieren un primer evento oncogénico a menudo entran en senescencia celular y esto sirve para bloquear la transformación neoplásica¹⁰⁵. Cabe destacar que el espectro de factores secretados por las células senescentes

¹⁰³ WRIGHT, W. E. and Shay, J. W. (2002) Historical claims and current interpretations of replicative aging. Nat Biotechnol 20: 680. Citado por KENNEDY, Alyssa and ADAMS, Peter D. The senescence secretome and its impact on tumor suppression and cancer. EN: ENDERS, Greg H. Cell cycle deregulation in cancer. New York, NY: Springer, 2010. p. 139

¹⁰⁴ KENNEDY, Alyssa and ADAMS, Peter D. The senescence secretome and its impact on tumor suppression and cancer. EN: ENDERS, Greg H. Cell cycle deregulation in cancer. New York, NY: Springer, 2010. p. 139

¹⁰⁵ Ibid.; p. 139

difiere dramáticamente de sus contrapartes proliferativas¹⁰⁶. Por ejemplo, el "secretoma" de las células senescentes incluye incremento en la producción de citoquinas, metaloproteasas de la matriz y una producción alterada de muchos factores de crecimiento¹⁰⁷.

5.3.4 Desencadenantes de la senescencia celular. Senescencia celular es una detención de la proliferación irreversible, instigada por diversos factores desencadenantes¹⁰⁸. La senescencia se produce, en parte por defectos en los extremos del cromosoma, denominados telómeros, que progresivamente acumulan defectos a través de múltiples replicaciones del ADN¹⁰⁹. Sin embargo, en varios tipos celulares, la senescencia replicativa puede también resultar de un desencadenante no-telomérico. Sabemos esto porque la telomerasa, la enzima que mantiene los telómeros, por sí solo es a menudo insuficiente para inmortalizar algunas cepas de fibroblastos humanos y células epiteliales¹¹⁰. Más específicamente, la mayoría de los principales tipos de células entran en senescencia en respuesta a estrés específicos, como por ejemplo el estrés oxidativo o a especies reactivas del oxígeno (ROS)¹¹¹ y la activación de oncogenes o la inactivación de genes supresores de tumores¹¹².

¹⁰⁶ Ibid.; p. 139

¹⁰⁷ Ibid.; p. 139

¹⁰⁸ KENNEDY, Alyssa and ADAMS, Peter D. The senescence secretome and its impact on tumor suppression and cancer. EN: ENDERS, Greg H. Cell cycle deregulation in cancer. New York, NY: Springer, 2010. p. 139

¹⁰⁹ WRIGHT, W. E. and Shay, J. W. (2002) Historical claims and current interpretations of replicative aging. Nat Biotechnol 20: 682–688. Citado por KENNEDY, Alyssa and ADAMS, Peter D. The senescence secretome and its impact on tumor suppression and cancer. EN: ENDERS, Greg H. Cell cycle deregulation in cancer. New York, NY: Springer, 2010. p. 139

¹¹⁰ KIYONO, T.; *et al.* (1998) Both Rb/p16INK4a inactivation and telomerase activity are required to immortalize human epithelial cells. Nature 396: 84–88. Citado por KENNEDY, Alyssa and ADAMS, Peter D. The senescence secretome and its impact on tumor suppression and cancer. EN: ENDERS, Greg H. Cell cycle deregulation in cancer. New York, NY: Springer, 2010. p. 139

¹¹¹ WRIGHT, W. E. and Shay, J. W. (2002) Historical claims and current interpretations of replicative aging. Nat Biotechnol 20: 682–688. Citado por KENNEDY, Alyssa and ADAMS, Peter D. The senescence secretome and its impact on tumor suppression and cancer. EN: ENDERS, Greg H. Cell cycle deregulation in cancer. New York, NY: Springer, 2010. p. 139

¹¹² CHEN, Z.; *et al.* Crucial role of p53-dependent cellular senescence in suppression of Pten-deficient tumorigenesis. Nature 436: 725–730. Citado por KENNEDY, Alyssa and ADAMS, Peter D. The senescence secretome and its impact on tumor suppression and cancer. EN: ENDERS, Greg H. Cell cycle deregulation in cancer. New York, NY: Springer, 2010. p. 139

5.4 FACTORES DE RIESGO GENÉTICOS Y AMBIENTALES

5.4.1 Factores de riesgo genéticos. El desarrollo de un carcinoma se produce a lo largo de una vía de fenómenos en múltiples pasos que ha sido perfilada por Vogelstein y cols¹¹³ y otros autores en el modelo ahora bien reconocido de la carcinogénesis colorrectal¹¹⁴. Este modelo describe una vía de activación mutacional de oncogenes y de inactivación de genes supresores tumorales. Se cree que para la formación de un carcinoma se alteran más de nueve genes. La mutación inicial probablemente ocurre en el gen APC del cromosoma 5q e implica la inactivación del gen APC. La secuencia adenoma-cáncer se activa posteriormente mediante el oncogén K-ras. El paso final implica la pérdida o mutación del gen supresor tumoral p53 del cromosoma 17p. Las múltiples vías desde la mucosa normal hasta el carcinoma no son necesariamente secuenciales sino que más bien son una asociación de mutaciones características del cáncer colorrectal esporádico y hereditario.

- **Síndromes de cáncer colorrectal hereditario.**

Síndrome de poliposis. Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) Supone el 1-2% de todos los cánceres colorrectales y se asocia al gen APC¹¹⁵. Se manifiesta primariamente como múltiples pólipos (más de cien) en cualquier localización del tracto intestinal y de tamaño variable. La degeneración carcinomatosa de una o más de estas formaciones se considera inevitable si se deja a la enfermedad seguir su evolución natural¹¹⁶.

Las manifestaciones extracolónicas tales como pólipos gástricos, duodenales e intestinales, osteomas, tumores desmoides, quistes epidermoideos, tumores del SNC, fibromatosis difusa, hipertrofia del epitelio pigmentario de la retina y tumores malignos, que fueran descritos por distintos investigadores como síndromes individuales, conocidos con el nombre de quien los describiese (Sd. Turcot, Gardner...), son debidos al crecimiento desordenado de otros tejidos de la

¹¹³ VOLGESTEIN B, FERON E, HAMILTON S. Genetic alterations during colorrectal- tumor development. N Engl J Med 1988; 319:525-532.

¹¹⁴ LENGAUER C, KINZLER KW, VOLGESTEIN B: Genetic instability in colorrectal cancers. Nature 1997; 386:623-627.

¹¹⁵ LAKEN SJ, PETERSEN GM, GRUBER SB, et al. Familial colorectal cancer in Ashkenazim due to a hypermutable tract in APC. Nat Genet 1997; 17:79.

¹¹⁶ SPIRIO L, OLSCHWANG S, GRODEN J, et al. Alleles of the APC gene: an attenuated form of familial polyposis. Cell 1993; 75:951.

economía, a causa de que la mutación es heredada y ocurre durante la concepción, estando el núcleo presente en todas las células del organismo¹¹⁷.

Se trata de un trastorno autosómico dominante con una penetrancia cercana al 100%. Los miembros de la familia heredan el alelo mutante del gen APC. Esta mutación no altera la función del gen APC, pero en cambio deja al paciente en riesgo para una segunda mutación que altere la función del gen APC. El alelo APC normal sufre una mutación en las células epiteliales del colon precozmente en la infancia, iniciando el proceso canceroso. Para la progresión a un cáncer invasor se requieren una serie de años y múltiples alteraciones genéticas adicionales en otros genes diana. Los cánceres invasores en pacientes con síndrome de PAF aparecen a una edad media de 42 años.

Poliposis hamartomatosa. Los síndromes de poliposis hamartomatosas son raros, representando menos del 1% de nuevos casos de cáncer colorrectal cada año. Afecta fundamentalmente a la población pediátrica y adolescentes¹¹⁸.

Síndrome de Peutz-Jeghers. Se transmite con herencia autosómica dominante y asocia pigmentación mucocutánea y poliposis gastrointestinal. Los pólipos son de gran tamaño, aunque en escaso número, en colon y de forma más frecuente en intestino delgado. Pueden manifestarse como hemorragia digestiva u obstrucción, con un aumento del riesgo de desarrollar cáncer colorrectal.

Poliposis Juvenil. Se caracteriza por la existencia de pólipos generalmente limitados a colon, si bien se han descrito casos a nivel gástrico y de intestino delgado. Se asocia a mutaciones en la línea germinal PTEN, SMAD4 y BMPR1.

Enfermedad de Cowden. Se caracteriza por la existencia de pólipos hamartomatosos en cualquier localización del tracto gastrointestinal. Sorprendentemente, en este caso no existe un mayor riesgo de cáncer colorrectal. Sin embargo, en un 10% de los pacientes pueden desarrollar cáncer de tiroides y casi el 50% de mama. Se ha asociado a mutaciones en la línea germinal PTEN.

Cáncer colorrectal hereditario no poliposo (hnpcc) o sd. de Lynch. Es la forma más común de cáncer de colon hereditario (5-8% de todas las neoplasias de

¹¹⁷ RUSTGI AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes N Engl J Med 1994; 331:1694.

¹¹⁸ LYNCH HT, LYNCH JF. Genetics of colorectal cancer. Digestion 1998; 59: 481-92.

colon) siguiendo un modo de herencia autosómico dominante con una penetrancia aproximada del 80%. El HNPCC se asocia a mutaciones en los genes de reparación de ADN, fundamentalmente MLH1 y MLH2. Los errores de replicación pueden ocurrir de forma espontánea ó por la exposición a un agente exógeno. A diferencia de los pacientes con PAF, los pacientes con HNPCC no presentan alelos APC anormales por lo que no desarrollan poliposis extensas, haciendo más difícil su identificación. Por tanto, estos pacientes desarrollan pólipos con una frecuencia similar a la población normal, sin embargo, una vez desarrollado el pólipo la progresión a cáncer es mucho más rápida debido a esos defectos génicos hereditarios de la reparación heterogénea.

De acuerdo con los criterios internacionales de diagnóstico (Criterios de Amsterdam I) al menos tres familiares cercanos de dos generaciones sucesivas deben estar afectados por esta patología, siendo la edad de diagnóstico menor de 50 años en al menos uno de los casos. No obstante, estos criterios presentan limitaciones por el hecho de que estos pacientes además de estar afectos por CCR, a menudo se ven afectados por otros tumores extracolónicos. Por este motivo, los criterios diagnósticos fueron revisados para contemplar la presencia de estos otros tipos de cáncer (Criterios de Amsterdam II^{119 120}).

Cáncer colorrectal familiar. Se estima que un 20-30% de los cánceres colorrectales son compatibles con una predisposición genética de manera independiente a los síndromes conocidos. La identificación de otros posibles genes implicados tendrá un gran impacto clínico.

Cáncer colorrectal esporádico. Los conocimientos adquiridos del estudio del cáncer colorrectal hereditario han sido fundamentales para explicar las alteraciones genéticas en el desarrollo del cáncer colorrectal esporádico, que supone el 90% de los cánceres colorrectales.

En el desarrollo del cáncer colorrectal se observan al menos dos tipos de inestabilidad genética. La inestabilidad cromosómica es la vía por la cual se desarrolla la mayor parte de los cánceres de colon (60%) y se caracteriza por aneuploidia, reorganizaciones cromosómicas múltiples y heterogeneidad clonal.

¹¹⁹ VASEN HF, MECKLIN JP, KHAN PM, LYNCH HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). Dis Colon Rectum. 1991 May;34(5):424-5.

¹²⁰ VASEN HF, WATSON P, MECKLIN J.. New clinical criteria for hereditary conpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. Gastroenterology. 1999 Jun;116(6):1453

Un 15% a un 20% de los cánceres colorrectales, sin embargo, se desarrollan a través de una vía diferente en la que existe un sistema defectuoso de reparación de la replicación errónea del ADN. Esta vía se caracteriza por la inestabilidad de las secuencias repetitivas y por tanto se conoce como vía de la inestabilidad de microsatélites (IMS).

Los estudios de adenomas de colon benignos precoces, sin embargo, no han conseguido revelar pruebas de inestabilidad cromosómica o de microsatélites generalizada en estos estadios precoces de la vía oncogénica. Esta ausencia de pruebas lleva a la conclusión de que ninguna de estas formas de inestabilidad genómica es necesaria para la formación de focos crípticos aberrantes y adenomas precoces¹²¹.

El gen supresor tumoral APC es defectuoso en más del 80% de los pólipos adenomatosos y cánceres de colon. Es el defecto más frecuente y el único que aparece más precozmente en la secuencia de alteraciones genéticas acumuladas. En los cánceres colorrectales, la mayoría de las mutaciones del gen supresor tumoral APC causan un truncamiento de la proteína APC y por tanto su pérdida de función. La proteína APC normal tiene como función la degradación de la β -catenina citoplásmica, y su ausencia produce acumulación de la misma en el citoplasma y su translocación hacia el núcleo. Los resultados de la acumulación nuclear de β -catenina, y el incremento de la transcripción inducida por la misma, son la estimulación de la proliferación celular y la inhibición de la apoptosis¹²².

Se han descrito deleciones de 18q21 y se ha identificado DCC, un gen supresor tumoral, en esta localización cromosómica. Además, los genes SMAD2 y SMAD4 implicados en el cáncer colorrectal también se localizan en 18q21.

Parece que la función de SMAD2 en cáncer colorrectal es un fenómeno tardío, actuando para acelerar la progresión en estadios tardíos de la carcinogénesis invasora¹²³. El gen supresor tumoral p53 localizado en el cromosoma 17 es el

¹²¹ HAIGIES KM, CAYA JG y REICHELDERFER M: Intestinal adenomas can develop with a stable karyotype and stable microsatellites. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99:8927-31.

¹²² MANN B, GELOS M, SIEDOW A, *et al*: Target genes of beta-catenin-T cell-actor/lymphoid-enhancer-factor signaling in human colorectal carcinomas. Proc Natl Acad Sc USA 1999; 96:1603-1608.

¹²³ HAMAMOTO T, BEPPA H, OKADA H, *et al*: Compound disruption of Smad2 accelerated malignant progression of intestinal tumors in Apc knockout mice. Cancer Res 2002; 62:5955-61.

supresor tumoral más frecuentemente inactivado en las neoplasias malignas del ser humano. La proteína p53 normal reconoce el ADN dañado y actúa bloqueando la progresión del ciclo celular para permitir la reparación del ADN. Además, esta proteína p53 también puede desencadenar apoptosis.

En la PAF y otros síndromes de poliposis, existe una diferencia significativa en el número de pólipos que presenta cada individuo, incluso dentro de la misma familia. Dietrich y cols fueron capaces de identificar un gen modificador denominado MOM1 que codifica la fosfolipasa A2 la cual actúa inhibiendo el número de pólipos.

Aunque las investigaciones se han centrado en identificar las alteraciones genéticas presentes en el modelo adenoma a carcinoma del cáncer colorrectal, los estudios recientes indican una vía alternativa, probablemente secundaria, para el desarrollo del cáncer. Esta vía se desarrolla desde los pólipos hiperplásicos a través de los adenomas serrados y se caracteriza por mutaciones en el gen BRAF cinasa.

Los estudios indican que entre el 3% y 10% de los adenomas tienen mutaciones BRAF en comparación con el 30% a 60% con mutaciones KRAS. El término adenoma serrado hace referencia a pólipos hiperplásicos con morfología dentada que muestran displasia en la lesión¹²⁴.

Lo que parece quedar claro, es que el cáncer colorrectal es una enfermedad heterogénea formada por varios subgrupos genéticamente diferentes, cada uno de los cuales se desarrolla a través de vías de alteraciones genéticas bastantes distintas.

Cada uno de estos subgrupos, requerirá un estudio considerable antes de poder alcanzar finalmente el entendimiento del cáncer colorrectal como enfermedad. Esto puede resultar esencial en el futuro para elaborar tratamientos racionales orientados a nivel molecular.

¹²⁴ CHAN TL, ZHAO W, Cancer Genome Project, Leung SY, Yuen ST: BRAF&KRAS mutations in colorectal hyperplastic polyps and serrated adenoma. Cancer Res 2003; 63:4878-4881.

5.5 FACTORES AMBIENTALES

5.5.1 Dieta. La obesidad y la ingesta calórica total son factores de riesgo independientes en el cáncer de colorrectal. En los últimos años las distintas investigaciones sugieren que este riesgo podría ser consecuencia del equilibrio energético. Aunque la determinación exacta de la diferencia entre el aporte y el consumo de energía no es práctica en grandes estudios de población, existen medidas indirectas que pueden determinarse, como el peso corporal, los cambios de peso con el tiempo, la masa corporal magra y la actividad física. A partir de estos estudios parece existir una correlación directa entre el aumento de peso corporal y el cáncer de colon^{125 126}.

Estas pruebas experimentales hacen pensar que el exceso de energía en forma de un aumento de peso significativo da lugar al desarrollo de una resistencia a la insulina, con aumento de las concentraciones de la insulina, triglicéridos y ácidos grasos no esterificados circulantes. Estos cambios suponen un estímulo proliferativo para las células epiteliales del colon y exponen al mayor número de células en división a productos intermediarios reactivos del oxígeno^{127 128}.

Las concentraciones excesivas de estimulantes del crecimiento posiblemente favorecerían la proliferación de células epiteliales del colon que ya presentan un control defectuoso del ciclo celular. Además de la estimulación de la proliferación celular, parece existir una pérdida focal de la función de barrera normal de las células epiteliales. Esta pérdida focal de la barrera causa una inflamación local y la liberación de intermediarios reactivos del oxígeno. El resultado de de estos efectos focales es la generación de focos aberrantes de células en proliferación en las criptas. Estas células empiezan a apilarse en la superficie luminal de la cripta, llegando finalmente a convertirse en un adenoma. Los pasos en la formación de un adenoma y la posible transformación de adenoma a cáncer dependen de la activación progresiva de oncogenes específicos y una pérdida concomitante de genes supresores específicos.

¹²⁵ MARTÍNEZ ME, GIOVANNUCCI E, SPIEGLEMAN D, Hunter DJ, Willett WC, Colditz GA: Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. Nurses Health Study Research Group. J Natl Cancer Inst 1997; 89:948-955.

¹²⁶ Platz EA, WILLETT WC, COLDITZ GA, RIMM EB, SPIEGLEMAN DL, GIOVANNUCCI EL: Proportion of colon cancer risk that might be preventable in a cohort of middle-age US men. Causes Control 2000; 11:579-88.

¹²⁷ MC KEOWN-EYSSEN GE, Toronto Polyp Prevention Group: Insulin resistance and the risk of colorrectal neoplasia. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996; 5:235.

¹²⁸ SCHOEN RE, TANGEN CM, KULLER LH, et al: Increased blood glucose and insulin, body size, and incident colorrectal cancer. J Natl Cancer Inst 1999; 91:1147- 1154.

5.5.2 Carne, grasa y proteínas. La ingestión de carnes rojas se ha asociado a un incremento del riesgo de cáncer colorrectal^{129 130}. Sin embargo, que la abstinencia de éste tipo de carne conduzca a una disminución de la incidencia de cáncer colorrectal, es una cuestión que aún no se ha aclarado ya que los distintos estudios realizados muestran resultados contradictorios¹³¹.

En términos generales una dieta rica en proteínas se asocia a una proliferación epitelial acelerada. Aunque la ingesta elevada de proteínas puede aumentar la carcinogénesis, este hecho no ha sido demostrado¹³².

Los componentes grasos de la carne roja podrían ser promotores de la carcinogénesis, ya que estas grasas son metabolizadas por bacterias intraluminales a agentes carcinógenos^{133 134} lo que resulta en una proliferación anormal del epitelio colónico. Existe controversia en cuanto a si el tipo de grasa es importante. Algunos estudios sugieren que las grasas animales saturadas pueden determinar un riesgo especialmente alto¹³⁵ sin embargo, otras investigaciones apuntan a que no existe evidencia de un mayor riesgo para ninguna grasa específica después del ajuste del consumo total de energía¹³⁶.

5.5.3 Fibra. Clásicamente el consumo elevado de fibra en la dieta se ha asociado a una baja incidencia de cáncer colorrectal. Se pensaba que el consumo de la misma diluía los carcinógenos fecales, disminuía el tiempo de tránsito colónico y generaba un entorno luminal favorable. Sin embargo, estudios más recientes, de mayor tamaño y bien controlados, no han encontrado esa relación inversa entre el cáncer de colon y el consumo de fibra¹³⁷.

¹²⁹ WILMINK AB. Overview of the epidemiology of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:483.

¹³⁰ WILLETT WC, STAMPFER MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990; 323:1664.

¹³¹ KEY TJ, FRASER GE, THOROGOOD M, et al. Mortality in vegetarians and nonvegetarians: detailed findings from a collaborative analysis of 5 prospective studies. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:516S.

¹³² CADERNI G, PALLI D, LANCIONI L, et al. Dietary determinants of colorectal proliferation in the normal mucosa of subjects with previous colon adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8:219.

¹³³ POTTER JD. Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:916.

¹³⁴ BURNSTEIN MJ. Dietary factors related to colorectal neoplasms. *Surg Clin North Am* 1993; 73:13.

¹³⁵ POTTER JD. Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:916.

¹³⁶ BURNSTEIN MJ. Dietary factors related to colorectal neoplasms. *Surg Clin North Am* 1993.

¹³⁷ FUCHS CS, GIOVANNUCCI EL, COLDITZ GA, et al. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med* 1999; 340:169.

5.5.4 Hortalizas y frutas. El consumo de vegetales en general, y verduras en particular, parece asociarse constantemente a una reducción del riesgo¹³⁸. La posible función de las vitaminas antioxidantes como captadoras de radicales libres para reducir el riesgo de cáncer también ha sido estudiada, si bien los resultados no son concluyentes.

Varias líneas de investigación indican que la ingestión más elevada de ácido fólico podría ser beneficiosa para reducir el riesgo de cáncer de colon. El ácido fólico proporciona un grupo metilo que se requiere en la síntesis de metionina, empleada en la metilación del ADN y en la regulación de la expresión génica. El ácido fólico también proporciona un grupo metilo para la conversión de uracilo en timina. La deficiencia de ácido fólico puede hacer que el uracilo remplace a la timina en la síntesis de ADN¹³⁹.

Estudios epidemiológicos y experimentales han indicado que los suplementos de calcio podrían tener un efecto protector, en tanto reduce los cambios de hiperproliferación subyacentes a la transformación maligna. Una revisión de estos estudios casos-control no ha refutado dicho concepto¹⁴⁰.

5.5.5 Estilo de vida. La inactividad física se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer colorrectal¹⁴¹ ¹⁴² para el cáncer de colon más que para el cáncer de recto, aunque el mecanismo de porqué una vida sedentaria condiciona este aumento no está claro.

La mayoría de los estudios existentes han demostrado un mínimo efecto positivo del alcohol sobre el riesgo de padecer cáncer colorrectal. Esta asociación es más fuerte entre el consumo de alcohol en los varones y el riesgo de cáncer de recto,

¹³⁸ PLANCK, M y otros. Increased cancer risk in offspring of women with colorectal carcinoma: A Swedish register-based cohort study. *Cancer* 2000; 89:741-749.

¹³⁹ POTTER JD: Nutrition and colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7:127.

¹⁴⁰ WILLETT WC: Diet and cancer. One view at the start of the millennium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:3-8.

¹⁴¹ WILMINK AB. Overview of the epidemiology of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:483.

¹⁴² POTTER JD. Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:916.

posiblemente por la interferencia con el metabolismo del ácido fólico a través del acetaldehído¹⁴³.

El hábito de fumar también se ha asociado mayor riesgo de cáncer colorrectal. El consumo crónico de café ó té no se ha asociado a un mayor riesgo de cáncer colorrectal¹⁴⁴.

5.5.6 Antiinflamatorios no esteroideos. Distintos estudios poblacionales apoyan fuertemente la asociación inversa entre el consumo de aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos y la incidencia de cáncer colorrectal y adenomas¹⁴⁵.

Como resultado de estos estudios, la administración de antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la ciclooxigenasa-2 en la poliposis adenomatosa familiar y el cáncer colorrectal esporádico está siendo investigada de manera intensiva.

Tabla 4. Etiología del cáncer de Colon: Factores Ambientales.¹⁴⁶

ETIOLOGIA DEL CANCER DE COLON: FACTORES AMBIENTALES	
Aumentan la Incidencia	Disminuyen la incidencia
Dieta Hipercalórica	Consumo de vitaminas antioxidantes
Elevado consumo de carne roja	Consumo de verduras y fruta fresca
Consumo de carne roja a la parrilla	Uso AINES
Elevado consumo de grasas saturadas	Dieta rica en calcio
Alcohol y Tabaco	
Sedentarismo	
Obesidad	

Fuente: TAYLOR RH, HAY JH, LARSSON SN: Transanal local excision of selected low rectal cancer. Am J Surg 1998; 175(5):360-363.

¹⁴³ SEITZ HK, Simanowski UA, Garzon FT, et al. Possible role of acetaldehyde in ethanol-related rectal cocarcinogenesis in the rat. Gastroenterology 1990; 98:406.

¹⁴⁴ ROSENBERG L, WERLER MM, PALMER JR, et al. The risks of cancers of the colon and rectum in relation to coffee consumption. Am J Epidemiol 1989; 130:895.

¹⁴⁵ GIOVANNUCCI E, RIMM EB, STAMPFER MJ, et al. Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. Ann Intern Med 1994; 121:241.

¹⁴⁶ TAYLOR RH, HAY JH, LARSSON SN: Transanal local excision of selected low rectal cancer. Am J Surg 1998; 175(5):360-363.

5.6 DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

5.6.1 Cuadro clínico y evaluación. Los pacientes con cáncer rectal pueden presentar un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Los síntomas que con mayor frecuencia se asocian al cáncer colorrectal son el sangrado rectal, cambios del hábito intestinal, dolor abdominal, pérdida de peso y síntomas obstructivos. Estos síntomas, excepto en el caso de los síntomas obstructivos, no se correlacionan con el estadio de la enfermedad¹⁴⁷.

La hemorragia rectal a menudo está mezclada con las heces o puede cubrir la superficie de las mismas. Puede ser de sangre roja brillante independiente de la defecación, por lo que, con frecuencia, se atribuye de forma errónea a la existencia de hemorroides. La presencia de sangre roja brillante sólo en el papel higiénico puede valorarse en una persona joven mediante una proctosigmoidoscopia. Todos los demás tipos de hemorragia, incluida la presencia de sangre oculta en heces durante la exploración física rutinaria o la presencia de anemia ferropénica, son indicaciones de un estudio endoscópico más exhaustivo.

El aumento de la frecuencia o la disminución del volumen de las heces, la presencia de moco en las heces o la diarrea mucosa (asociada a grandes adenomas vellosos) son bastante frecuentes. Cuando el tumor está avanzado puede inducir una sensación de plenitud constante, tenesmo y un aumento del esfuerzo para la defecación. Cuando el tumor invade sacro y el plexo nervioso sacro, da lugar a dolor pélvico profundo que en ocasiones se irradia al periné y los muslos. Igualmente, puede aparecer dolor anal por invasión del conducto anal o incontinencia por afectación del esfínter anal¹⁴⁸.

Una anamnesis detallada y una exploración física completa son de vital importancia y nunca debe infravalorarse. La existencia de enfermedades concomitantes puede determinar que el paciente no sea candidato a tratamiento quirúrgico, e influir en la decisión de realizar tratamiento adyuvante.

La exploración física debe incluir siempre un tacto rectal para valorar la presencia de masas, y en dicho caso determinar su localización, movilidad, la presencia de

¹⁴⁷ MAJUMDAR SR, FLETCHER RH, EVANS AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3039.

¹⁴⁸ WILLIAM F.R, NADER H, PHILIP D, ALFRED M.C. "Cáncer de Recto". En: *Oncología Clínica*. 3a ed. Elsevier España, 2005.1943-1965.

adenopatías extrarrectales (con aproximadamente un 50% de precisión), la invasión en profundidad y si el tumor está adherido o fijo con una precisión del 67% al 84%¹⁴⁹. Es esencial la exploración pélvica cuidadosa en las mujeres y la evaluación prostática en los varones.

Debe seguirse con la exploración mediante proctosigmoidoscopio rígido de recto y ano. Mediante esta prueba se debe determinar:

- Distancia a margen anal.
- Posición anterior/lateral/posterior.
- Tamaño.
- Configuración morfológica.
- Extensión de la afectación circunferencial.
- Confirmar movilidad de tumor y adherencia a estructuras adyacentes.

Si los pacientes no están obstruidos, deben someterse a un enema de bario con doble contraste preoperatorio o, preferiblemente a una colonoscopia a fin de descartar la existencia de tumores sincrónicos, lo cual ocurre en el 2% al 9% de los casos.

Otro dato a tener en cuenta en la evaluación del cáncer de recto es la valoración subjetiva y objetiva de la función del esfínter anal del paciente. Un esfínter débil o incompetente puede ser indicativo de colostomía.

5.6.2 Estadificación. La estadificación clínico-patológica es el mejor indicador pronóstico en pacientes con cáncer de recto¹⁵⁰. Cada vez es más frecuente utilizar la estadificación clínica a la hora de decidir la necesidad o no de tratamiento neoadyuvante con quimio y radioterapia. Por este motivo, es de suma importancia la exactitud de dicha estadificación de la que dependerá el manejo y pronóstico de los pacientes. Si bien se ha estudiado el posible papel pronóstico de otros

¹⁴⁹ TAYLOR RH, HAY JH, LARSSON SN: Transanal local excision of selected low rectal cancer. Am J Surg 1998; 175(5):360-363.

¹⁵⁰ COMPTON CC. Surgical pathology of colorectal cancer. Totowa, NJ: Humana Press, 2002:247

factores, patológicos, socioeconómicos, moleculares..., estos no son utilizados de forma rutinaria ya sea por la falta de protocolos estandarizados o por el elevado número de pruebas que se requerirían. El marcador molecular más ampliamente estudiado ha sido la supresión de 18q (DCC)¹⁵¹.

La estadificación clínico-patológica del cáncer de recto debe realizarse utilizando el actual sistema de clasificación por estadios (TNM) del American Joint Committee on Cancer (AJCC) y Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC). La clasificación de Dukes desarrollada en la década de 1930 por Cuthbert Dukes, patólogo escocés, así como las múltiples modificaciones que se han ido realizando de la misma por distintos investigadores, aportan menor información. De estas modificaciones la más ampliamente utilizada y aceptada es el sistema de Dukes modificado por Astler-Coller. Este sistema se basa en la profundidad de la invasión tumoral en la pared del colon, el número de ganglios linfáticos regionales con signos histológicos de metástasis y la presencia o ausencia de afectación a distancia.

Tabla 5. Clasificación de Dukes modificado por Astler-Coller.¹⁵²

CLASIFICACION DE DUKES MODIFICADA DEL CÁNCER DE COLON

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

Fuente: Citado por: GORDON, Philip H. Malignant neoplasms of the colon. EN: Neoplasms of the colon, Rectum and anus. 2 ed. New York, NY: Informa Healthcare, 2007. p. 106

La clasificación TNM clasifica los tumores colorrectales en función de la invasión (no del tamaño) del tumor primario (Etapa T), el número (no el tamaño o ubicación) de los ganglios locales o regionales metastásicos (Etapa N), y la presencia o no de enfermedad metastásica a distancia (Etapa M).

¹⁵¹ WATANABE T, WU TT, CATALANO PJ, *et al.* Molecular predictors of survival after adjuvant chemo

¹⁵¹ WATANABE T, WU TT, CATALANO PJ, *et al.* Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med 2001; 344:6.therapy for colon cancer. N Engl J Med 2001; 1196.

- Tumor primario (T)

Tx: El tumor primario no puede ser valorado.

T0: No hay signos de tumor primario.

Tis Carcinoma in situ: Incluye las células cancerosas limitadas a la membrana basal glandular (intraepitelial) o lámina propia (intramucosa) sin extensión a la muscular de la mucosa hasta la submucosa.

T1: El tumor invade la submucosa.

T2: El tumor invade la muscular propia.

T3: El tumor invade a través de la muscular propia hasta la subserosa, o hasta tejidos pericólicos o perirrectales no peritoneales.

T4: El tumor invade directamente otros órganos o estructuras o perfora el peritoneo visceral. La invasión directa en T4 incluye otros segmentos colorrectales a través de serosa; por ejemplo, invasión del colon sigmoide desde un carcinoma de ciego.

- Ganglios linfáticos regionales (N)

Nx: Los ganglios regionales no pueden ser valorados.

N0: Ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales.

N1: Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales.

N2: Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales .

- Metástasis a distancia (M)

Mx: las metástasis no pueden ser valoradas.

M0: No existen metástasis a distancia.

M1: Metástasis a distancia.

El Estadio I de la enfermedad se define como T1 ó 2 sin afectación metastásica ni ganglionar ni a distancia.

El Estadio II de la enfermedad se define como T3 ó T4 sin afectación metastásica ganglionar ni a distancia. En este estadio el “T” es factor pronóstico por lo que subdivide en IIa (T3N0) y IIb (T4N0).

El Estadio III de la enfermedad se caracteriza por afectación ganglionar metastásica. En una reciente modificación de la clasificación TNM se tiene en cuenta la importancia pronóstica de la afectación ganglionar de manera independiente del “T” en esta fase de la enfermedad, por lo que estratifica este estadio en IIIa (T1 ó 2, N1), IIIb (T3 ó T4, N1) y IIIc (cualquier T, N2). Debido a dicha importancia pronóstica, el sistema de clasificación TNM pide que sean analizados al menos entre 7 y 14 ganglios.

El Estadio IV de la enfermedad se define por la existencia de metástasis a distancia.

Tabla 6. Correspondencia Estadificación/TNM/Astler-Coller/Dukes.¹⁵³

AGRUPACIÓN POR ESTADIOS (AJCC/UICC)			
ESTADIO	T	N	M
0	TIS	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	T1-2	N1	M0
IIIB	T3-4	N1	M0
IIIC	Cualquier T	N2	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

¹⁵³ TAYLOR RH, HAY JH, LARSSON SN: Transanal local excision of selected low rectal cancer. Am J Surg 1998; 175(5):356.

ESTADIO	TNM	MAC	DUKES
0	Tis	N0 M0	-
I	T1 T2	N0 M0	A B1
II	T3 T4	N0 M0	B2 B3
III	T1 T3 T4	N1-2 N1-3 N1-3	C1 C2 C3
IV	T1-4	N1-2 M1	D

Fuente: Citado por: GORDON, Philip H. Malignant neoplasms of the colon. EN: Neoplasms of the colon, Rectum and anus. 2 ed. New York, NY: Informa Healthcare, 2007. p. 160.

Tabla 7. Correspondencia Estadificación/TNM/Astler-Coller/Dukes

ESTADIO	TNM	MAC	DUKES
0	Tis	N0 M0	-
I	T1 T2	N0 M0	A B1
II	T3 T4	N0 M0	B2 B3
III	T1 T3 T4	N1-2 N1-3 N1-3	C1 C2 C3
IV	T1-4	N1-2 M1	D

Fuente: Citado por: GORDON, Philip H. Malignant neoplasms of the colon. EN: Neoplasms of the colon, Rectum and anus. 2 ed. New York, NY: Informa Healthcare, 2007. p. 160.

La supervivencia a los cinco años tras una resección quirúrgica aislada sufre notables modificaciones en función del estadio, siendo del 85-95% para el Estadio I, del 60-80% para el Estadio II, del 30-60% para el Estadio III y menor del 5% para el Estadio IV¹⁵⁴.

El procedimiento de estadificación debe incluir una historia clínica, examen físico, hemograma completo, pruebas de función hepática y renal y determinación del

¹⁵⁴ MAC DONALD JS: Adjuvant therapy of colon cancer. CA Cancer J Clin 1999; 49:202-219.

antígeno carcinoembrionario (CEA). Las pruebas de laboratorio son muy sensibles a la presencia de enfermedad metastásica y además permiten conocer el estado de la función orgánica antes de someter al paciente a cirugía o a terapia neoadyuvante. El examen rectal es también esencial en la evaluación pretratamiento para determinar la distancia del tumor, la participación del esfínter, la participación circunferencial, la fijación..., y no ha sido reemplazado ni por las pruebas de imagen ni por la endoscopia. A aquellos pacientes que no estén obstruidos debe realizarse una colonoscopia con el fin de descartar tumores sincrónicos ó síndromes de poliposis.

Las pruebas de imagen más utilizadas para la estadificación preoperatoria de la enfermedad localizada son la ecografía endorrectal y la resonancia magnética. La ecografía endorrectal es superior a la resonancia magnética siempre que la realice un operador con experiencia en cuyo caso muestra una precisión en la valoración de la profundidad de la invasión de la pared del 89 al 92%, sensibilidad del 96%, especificidad del 90% y valor predictivo negativo del 96%¹⁵⁵ y una sensibilidad del 79%, valor predictivo positivo del 74% y valor predictivo negativo del 84% en la detección de adenopatías. Esta información será de vital importancia a la hora de plantearse el tratamiento local de la enfermedad, la posibilidad de neoadyuvancia en enfermedad localmente avanzada y a la hora de elegir entre una resección abdominoperineal ó una resección anterior baja.

Tanto la ecografía endorrectal como la resonancia magnética con asa endorrectal mostraron una precisión similar, siendo ambas superiores a la tomografía computarizada convencional en la evaluación preoperatoria de la invasión en profundidad y la de órganos adyacentes¹⁵⁶. Sin embargo, la resonancia magnética con asa endorrectal es una técnica poco disponible.

En la detección de enfermedad metastásica a distancia son de utilidad la tomografía computarizada, la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones (véase apartado II). La tomografía computarizada con contraste se recomienda de forma estándar en la estadificación del cáncer de recto. La resonancia magnética se reserva para aquellos pacientes con recidiva local o para plantear un rescate quirúrgico incluyendo la exenteración pélvica. La radiología simple de tórax es una técnica útil y económica para la detección selectiva de metástasis pulmonares.

¹⁵⁵ GLASER F, SCHLAG P, HERFARTH C: Endorectal ultrasonography for the assessment of invasion of rectal tumours and lymph node involvement. Br J Surg 1990; (8):883-887.

¹⁵⁶ KIM NK, *et al* Comparative study of transrectal ultrasonography, pelvic computerized tomography, and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. Dis Colon Rectum 1999; 42(6):770-775.

La determinación de las concentraciones de antígeno embrionario (CEA) puede ser útil junto con pruebas de imagen para afinar la precisión de la evaluación preoperatoria. Hasta un 95% de los pacientes que presentan metástasis hepáticas tienen niveles de CEA por encima de 20ng/ml.

Además es útil si se plantea un control postoperatorio del CEA, no beneficiándose de esta posibilidad aquellos pacientes con niveles de CEA preoperatorios normales. En los varones debe determinarse la concentración de antígeno prostático específico (PSA), especialmente cuando la glándula se encuentre aumentada de tamaño.

5.7 DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

Las neoplasias colorrectales más frecuentes son los adenomas y los carcinomas. Otros tumores malignos más raros son los linfomas, los sarcomas, los melanomas y los carcinomas de células pequeñas.

5.7.1 Pólipos. Los pólipos colónicos pueden ser hiperplásicos o adenomatosos. Los tipos histológicos de los pólipos adenomatosos son tubular, veloso (> 50% de componente veloso) y tubuloveloso (20-25% al 50% de componente veloso). Los niveles de invasión de Haggitt se utilizan para determinar el nivel de infiltración de un carcinoma en un adenoma. Se basan en la morfología macroscópica del adenoma (pediculado, sesil, plano o deprimido) y en el nivel de invasión profunda del carcinoma.

En un adenoma pediculado se distinguen niveles "0, 1, 2, 3, 4". En un adenoma sésil, plano o deprimido, sólo son posibles los niveles "0" y "4". Niveles de invasión profunda del carcinoma: Niveles de Haggitt

a) Carcinoma no invasor

Nivel 0: carcinoma confinado en la mucosa del citopólipo (displasia de alto grado, "carcinoma in situ", carcinoma intramucoso).

b) Carcinoma invasor precoz

Nivel 1: invasión de la cabeza del pólipo (submucosa de la cabeza del pólipo invadida).

Nivel 2: invasión del cuello del pólipo (submucosa del cuello del pólipo invadida).

Nivel 3: invasión del tallo del pólipo (submucosa del tallo del pólipo invadida).

c) Carcinoma invasor

Nivel 4: invasión de la submucosa de la pared colónica.

Nivel desconocido: en algunos pólipos no resulta posible aislar la base de resección quirúrgica. Puede establecerse el diagnóstico histopatológico de invasión de la submucosa pero no es posible valorar la profundidad de la invasión, es decir, se desconoce si está o no infiltrada la pared colónica.

5.7.2 Carcinoma. Más del 95% de las neoplasias malignas colorrectales son adenocarcinomas. Dependiendo de sus características histológicas, los carcinomas colorrectales se clasifican en:

a) Adenocarcinoma (convencional). Se refiere a la forma habitual de la neoplasia maligna del epitelio glandular colónico.

b) Adenocarcinoma mucinoso (= coloide). Más del 50% de la lesión está formada por lagos de mucina extracelular, que contienen epitelio maligno formando acinos, tiras epiteliales o células sueltas. Se asocia con frecuencia a inestabilidad de microsatélites.

c) Adenocarcinoma de células en anillo de sello. Más del 50% de las células neoplásicas muestran abundante mucina intracelular (células “en anillo de sello”) independientemente de que pueda también haber lagos de mucina extracelular. Algunos muestran inestabilidad de microsatélites.

d) Carcinoma adenoescamoso. Posee características de carcinoma epidermoide y de adenocarcinoma, bien en áreas separadas del mismo tumor o bien entremezcladas. Se requiere más de un foco ocasional de diferenciación escamosa.

e) Carcinoma medular. Se caracteriza por una sábana de células malignas con núcleo vesicular, nucleolo prominente y citoplasma eosinófilo abundante rodeadas por un infiltrado linfocitario intenso. Es una variante rara que se asocia invariablemente a inestabilidad de microsátélites y que tiene mejor pronóstico que el carcinoma pobremente diferenciado e indiferenciado.

f) Carcinoma indiferenciado. Tumor maligno epitelial sin ninguna evidencia de diferenciación más allá de la propiamente epitelial (sin diferenciación glandular, escamosa, ni neuroendocrina). Estos tumores son genéticamente distintos y se asocian típicamente con inestabilidad de microsátélites.

Los grados de diferenciación histológica del adenocarcinoma son bien diferenciado (G1; > 95% del tumor forma glándulas), moderadamente diferenciado (G2; 50-95% del tumor forma glándulas), pobremente diferenciado (G3; < 50% del tumor forma glándulas)¹⁵⁷.

5.8 FACTORES PRONÓSTICO EN CÁNCER COLORRECTAL

El Colegio Americano de Patólogos ha evaluado los factores pronósticos (factores ligados al resultado final) así como los factores predictivos (determinantes de la respuesta al tratamiento) del cáncer colorrectal y ha establecido cuatro categorías en función de la evidencia demostrada por cada uno de ellos.

La Categoría I incluye aquellos factores que definitivamente probaron tener una importancia pronóstica basada en la evidencia de múltiples ensayos estadísticamente relevantes y que son utilizados en el manejo del paciente.

¹⁵⁷ ROSAI J: Ackerman's Surgical Pathology, 8th ed. St Louis, MO, Mosby, 1996, pp 754-799.

a) Extensión local del tumor (Categoría pT) según la clasificación de la AJCC/UICC.

La profundidad de la invasión del tumor en el interior de la pared intestinal, además de la presencia o ausencia de la afectación de los ganglios linfáticos son, con mucho, los indicadores pronóstico más exactos.

La tasa de supervivencia a los cinco años en los pacientes con carcinoma in situ es de aproximadamente, el 100%, mientras que la invasión de la muscular propia (pT2) disminuye la supervivencia al 85%. El grado de invasión tumoral se correlaciona positivamente con la incidencia de recidiva local después del tratamiento.

b) Metástasis ganglionares (Categoría pN):

El Colegio Americano de Patólogos recomienda examinar al menos 15 ganglios linfáticos para afirmar la ausencia de metástasis ganglionares.

Aquellos casos donde el número nodos evaluados sea menor, deben considerarse como factor de riesgo en términos de pronóstico y tenerse en cuenta a la hora de decidir la necesidad de terapia adyuvante.

c) Invasión Vascular o Linfática.

La afectación de la vascularización de la submucosa y de la vasculatura extramural por el tumor se ha asociado con un mayor riesgo de metástasis ganglionares y hepáticas respectivamente¹⁵⁸.

d) Tumor residual (Clasificación R).

- Resección 0 (R0): Cuando el tumor es resecado de manera completa y presenta márgenes (proximal, distal, circunferencial radial) histológicamente negativos.

¹⁵⁸ 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.

- Resección 1 (R1): Infiltración microscópica de los márgenes.

 - Resección 2 (R2): Resecciones incompletas con márgenes infiltrados microscópicamente o perforación tumoral durante la disección.
- e) Elevación preoperatoria de los niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA).

Un CEA preoperatorio elevado por encima de 5ng/ml es un factor de mal pronóstico (C0: no elevado, C1: elevado, Cx: desconocido).

La Categoría IIA incluye aquellos factores ampliamente estudiados desde el punto de vista biológico y/o clínico y que de manera repetida han demostrado tener un papel pronóstico ya sea en términos de resultado ó de respuesta a la terapia, pero que deben ser confirmados con estudios clínicos de mayor potencia metodológica.

a) Grado Histológico.

La mayoría de sistemas de estadificación establecen cuatro grados histológicos, Grado I (GI) bien diferenciado, Grado II (GII) moderadamente diferenciado, Grado III (GIII) pobremente diferenciado y Grado IV (GIV) indiferenciado. Se ha demostrado que el grado de diferenciación de un tumor se relaciona con la supervivencia, una mala diferenciación, tumores de alto grado (GIII y GIV), confiere un peor pronóstico en comparación con unos tumores de bajo grado (GI y GII).

b) Margen Radial Circunferencial (MRC).

El margen radial se define como el margen de tejidos blandos adventiciales o perineales más próximos al punto de penetración máxima del tumor. Numerosos estudios han probado que el MRC es un elemento clave para predecir recurrencias locales, a distancia y la supervivencia global de los pacientes, incluidos aquellos que son sometidos a escisión mesorrectal total. Nagtega mostraron que aquellos pacientes que han sido sometidos a cirugía con escisión mesorrectal total por cáncer rectal, un MRC menor o igual a 2mm se asocia a un riesgo de recurrencia del 16%, mientras que aquellos pacientes con MRC menor o igual a 1mm tenían un mayor riesgo de metástasis a distancia así como, períodos más cortos de supervivencia.

c) Clasificación del tumor después de la terapia neoadyuvante (ypTNM).

La Categoría IIB incluye aquellos factores que han resultado prometedores en múltiples estudios pero que carecen de la suficiente evidencia para ser incluidos en las categorías I o IIA.

a) Tipo histológico.

Se ha demostrado que los tipos histológicos que tienen una significación pronóstica adversa con independencia del estadio son el carcinoma de células en anillo de sello y los carcinomas microcíticos.

Paradójicamente, el carcinoma de células en anillo puede darse en el marco de una inestabilidad de los microsatélites de alta frecuencia (MSI-H ó IMS-alto) y, en estos casos, el pronóstico puede estar determinado por el estado de los microsatélites y ser, por consiguiente, favorable.

b) Características histológicas asociadas a la inestabilidad de los microsatélites de alta frecuencia (MSI- ó IMS alto): infiltración linfocítica y tipos histológicos medular ó mucinoso.

c) Pérdida de heterocigosidad 18q ó pérdida alélica.

d) Configuración del borde del tumor La configuración infiltrante del borde (centros de dediferenciación o tumor incipiente) se asocian a un peor pronóstico.

La Categoría III incluye aquellos factores que no han sido suficientemente estudiados como para determinar su posible papel pronóstico.

a) Contenido ADN.

La supervivencia es mejor en los individuos con tumores diploides y peor en los pacientes con tumores no diploides o aneuploides. Queda por determinar el valor de las determinaciones del contenido de ADN en la valoración del pronóstico individual.

b) Otros marcadores moleculares.

Se ha sugerido un gran número de marcadores moleculares como factores pronóstico potenciales: genes supresores (LOH 1p/p53, LOH 8p, LOH 1p, LOH 5q), oncogenes (K-ras, c-myc), genes de apoptosis (bcl-2, BAX), genes relacionados con la síntesis de DNA (timidina fosfatasa, timidilato sintetasa), actores de crecimiento (TGF), factores de crecimiento epidérmicos (EGF-R), genes TGF alfa, TGF beta, c-erb-b/her2/neu, EGF-R, genes inhibidores de la kinasa dependiente de ciclina p27,p21), genes relacionados con la angiogénesis (factor de crecimiento del endotelio vascular), genes de adhesión moleculares y glicoproteínas (CD44, E- cadherin, sialo-Tn antígeno), genes supresores de metástasis (nm23-H1).

c) Invasión perineural.

d) Densidad microvascular.

e) Proteínas y carbohidratos asociados a las células tumorales.

f) Fibrosis peritumoral (desmoplasia).

g) Reacción inflamatoria purulenta peritumoral.

h) Diferenciación neuroendocrina focal.

i) Regiones de organización nucleolar.

j) Índices de Proliferación.

La Categoría IV incluye aquellos factores bien estudiados que no ha demostrado tener significación pronóstica.

a) Tamaño del tumor.

b) Configuración del tumor.

La configuración del tumor puede ser exofítica, endofítica (ulcerosa), difusa infiltrante (linitis plástica) ó anulares. La mayoría de los estudios realizados no han demostrado que estas configuraciones tengan una significación pronóstica independiente. La linitis plástica se ha relacionado con un mal pronóstico, pero

esto puede ser debido a que los tumores que típicamente se asocian a este tipo de configuración son los de alto grado y el de células en anillo de sello.

5.9 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE COLORECTAL

5.9.1 Tratamiento quirúrgico del cáncer colorectal. La cirugía es la base fundamental para el tratamiento curativo del carcinoma colorrectal. Su objetivo es la extirpación del tumor primario y cualquier diseminación loco-regional que haya podido producirse, sin provocar diseminación tumoral y con la mejor calidad de vida para el paciente. Se debe distinguir entre cáncer de colon y recto, ya que esto va a condicionar su patrón de diseminación. El colon es predominantemente intraperitoneal, móvil, lo que facilita su resección con márgenes amplios, siendo su diseminación a distancia, con preferencia en hígado, luego retroperitoneo y en último lugar la recurrencia local. Por el contrario, el recto y el recto- sigma, ambos extraperitoneales y situados en el marco óseo pélvico, plantean mayores dificultades para reseccionar el tumor con márgenes amplios, por lo que su tendencia es a la recidiva local en pelvis menor.

ESTADIO I. En fases iniciales del cáncer rectal, T1-T2 sin evidencia de afectación ganglionar, un abordaje local puede ser suficiente para el control del tumor primario, evitando la morbilidad asociada a resecciones más amplias.

Los beneficios potenciales de la resección local para el cáncer rectal comprenden una reducción de las complicaciones perioperatorias y la conservación de la función anorrectal, vesical y sexual.

La resección transanal es en la actualidad, mediante técnicas endoscópicas de microcirugía¹⁵⁹, el abordaje idóneo para tumores precoces sin evidencia de enfermedad ganglionar. Sin embargo, este tipo de resección no permite conocer la posible afectación ganglionar local, variando el mismo entre el 12% en tumores T1 y el 12-28% en tumores T2. Por este motivo, es crítica una adecuada estadificación preoperatoria para la selección de los pacientes. Para reducir el riesgo de recidiva loco-regional, la excisión local sólo debe llevarse a cabo cuando se cumplan los siguientes criterios:

- Menores de 3 cm.

¹⁵⁹ PALMA P, Freudenberg S, Samel S, Post S. Transanal endoscopic microsurgery: indications and results after 100 cases. *Colorectal Dis.* 2004 Sep; 6(5):350-5.

- Grado Histológico moderadamente o bien diferenciado.
- No evidencia de invasión venosa o linfática.
- Estadificación mediante ecografía endorrectal que muestre invasión máxima a nivel de la submucosa (uT1).

En la actualidad, cumpliendo estos estrictos criterios y utilizando una técnica endoscópica depurada como la Microcirugía Transanal Endoscópica (TEM), las tasas de recidiva local se sitúan en torno al 6% sin evidenciarse diferencias en la supervivencia libre de la enfermedad con los pacientes intervenidos de forma radical.

Muchos investigadores creen útil la administración de radioterapia pélvica concomitante con quimioterapia (5-FU) de manera adyuvante en pacientes con tumores T2 sometidos a excisión local y en pacientes con tumores T1 que llevan asociados factores de mal pronóstico como invasión linfovascular, histología pobremente diferenciado...para disminuir el riesgo de recurrencia locoregional. Sin embargo en otras series publicadas, estos enfermos solo pueden y deben tratarse mediante rescate abdominal por su alta incidencia de recurrencia local.

La proctomía posterior supraesfinteriana (técnica de Kraske) y los abordajes posteriores transesfinterianos (técnica de Bevan o York-Mason) se han utilizado, de forma histórica, para las lesiones que no son susceptibles de un abordaje transanal estándar, como pacientes corpulentos.

Además, la resección ganglionar puede facilitarse con estas técnicas.

ESTADIOS II – III. Los carcinomas que asientan en el tercio superior del recto se intervendrán practicando una resección anterior, restableciendo el tránsito mediante anastomosis colorrectal manual o mecánica. Cuando se realizan resecciones y anastomosis muy próximas al esfínter (resecciones y anastomosis ultrabajas), es conveniente practicar ileostomías de protección, pues estas técnicas se acompañan con frecuencia de dehiscencias anastomóticas por problemas isquémicos, más aún si los pacientes han recibido radioterapia de forma preoperatoria. Además se pueden producir secuelas como la urgencia y frecuencia defecatoria (Síndrome de resección anterior), por lo que cada vez hay más partidarios de asociar reservorios cólicos. Los del tercio medio rectal se

beneficiarán, en su mayoría, de la resección anterior baja (RAB), y sólo los cánceres en los que no se pueda mantener los 2 cm de margen de tejido sano distal al tumor, entre éste y el esfínter anal, serán candidatos a la resección del recto y el ano por vía combinada abdomino-perineal (resección o amputación abdomino-perineal, AAP).

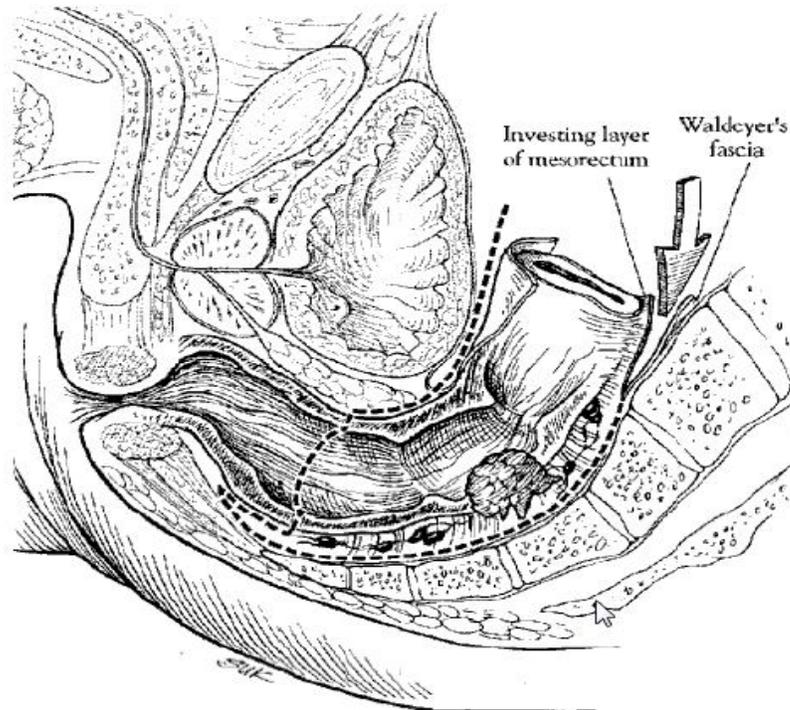
El objetivo del tratamiento quirúrgico del cáncer de recto es la resección del tumor con unos márgenes, distal y circunferencial, adecuados, así como, la resección de los ganglios de drenaje del tumor concepto de excisión mesorectal completa-TME) lo que permite una adecuada estadificación de la enfermedad y una disminución del riesgo de recurrencia locoregional y de la diseminación.

La mortalidad es del 1-7% y la morbilidad del 13-46%. La enfermedad recurrente incapacitante se observa en el 4-10% y la supervivencia es del 74-87%.

Numerosos estudios han demostrado los beneficios de la excisión mesorectal completa y determinan que debería de ser un procedimiento de elección en el manejo de tumores rectales localizados en recto medio e inferior. Si bien algunos estudios hablan de que una adecuada excisión mesorectal es suficiente para el manejo de tumores rectales que no sobrepasen la fascia del mesorrecto (margen circunferencial), la mayoría de la literatura, desde los impactantes resultados del Grupo Alemán para el estudio del Cáncer de Recto¹⁶⁰, sigue apostando por la necesidad de quimiorradioterapia neoadyuvante en estadios localmente avanzados o con afectación ganglionar.

¹⁶⁰ Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C *et al.* Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med. 2004 Oct 21; 351(17):1731-40.

Ilustración 13. Resercción Mesorrectal Total (RMT)¹⁶¹



Fuente En: Oncología Clínica. 3aed. Elsevier España, 2005.1943-1965.

La capacidad de obtener un margen circunferencial negativo se asocia a un menor riesgo de recidiva local. Una investigación prospectiva revela una recidiva local del 7% tras la realización de TME en comparación con un 23% en los controles históricos.

Realizar cirugía de conservación esfinteriana depende de los requerimientos de un margen distal de 2cm en lugar del margen tradicional de 5cm. Sólo el 2,5% de los pacientes tenía diseminación de la enfermedad con margen superior a 2cm. No existe correlación entre el riesgo de recidiva local y la extensión del margen anal por encima de 2cm.

La disección de los ganglios linfáticos debe extenderse inmediatamente distal al origen de la arteria cólica izquierda.

¹⁶¹ WILLIAM F.R, NADER H, PHILIP D, ALFRED M.C. "Cáncer de Recto". En: Oncología Clínica. 3aed. Elsevier España, 2005.1943-1965.

5.9.2 Tratamiento adyuvante. Uno de los objetivos más importantes del tratamiento del cáncer rectal es la disminución de la recidiva locoregional. Este hecho constituye una ayuda racional como base para considerar la quimiorradioterapia complementaria en el tratamiento del cáncer rectal y, en especial, como base para la enfermedad en estadio II del AJCC (estadio MAC B2/B3) y en estadio III del AJCC (estadio MAC C).

La quimiorradioterapia de manera preoperatoria o postoperatoria debe plantearse cuando se realizan resecciones con preservación del esfínter en tumores T3-4 o con afectación ganglionar (estadios II y III).

5.10 RADIOTERAPIA

5.10.1 Tratamiento neoadyuvante radioterápico. En las décadas de los 70 y 80 aparecen los primeros estudios que valoran la radioterapia preoperatoria a dosis bajas (<35Gy) en cáncer rectal. Pese a las limitaciones que presentaban dichos estudios, parecía existir un cierto beneficio sobre el control local de la enfermedad, no encontrándose mejoría en la supervivencia. La mejoría sobre el control local de la enfermedad queda patente en el estudio europeo de la EORTC donde se comparan los efectos de irradiación preoperatoria a dosis moderadas (34,5 Gy) frente a la cirugía sola. Sin embargo, hasta la publicación del estudio realizado por el grupo sueco no quedó demostrado el beneficio de la irradiación preoperatoria sobre la supervivencia. Este beneficio de la radioterapia preoperatoria se ha reforzado posteriormente con los resultados de un metanálisis publicado por Camma y cols.

No se sabe si el tratamiento preoperatorio combinado como se utiliza actualmente en este país con quimioterapia basada en 5-FU es más eficaz que la radioterapia sola. Esta cuestión está siendo valorada actualmente en un estudio aleatorizado de la EORTC. Por otra parte, distintas series han sugerido el empleo de la respuesta anatomopatológica (grado de regresión tumoral) como medida predictiva “sustitutiva” del resultado a largo plazo en pacientes con cáncer rectal.

Este marcador sustitutivo de la supervivencia o el resultado, podría acelerar la evaluación de las nuevas combinaciones de quimiorradioterapia/modalidades combinadas de tratamiento preoperatorio en rápido desarrollo. Sin embargo, el uso sistemático de la respuesta anatomopatológica tras el tratamiento neoadyuvante como marcador sustitutivo de resultado espera una confirmación y evaluación a largo plazo.

En cuanto a las consideraciones técnicas de la radioterapia aplicada de forma preoperatoria, decir que son similares a cuando se administra de forma postoperatoria con una única salvedad, la capacidad de incrementar la dosis por encima de 50Gy especialmente en casos localmente avanzados. Esta escalada de dosis es más factible en el ámbito preoperatorio sin un incremento de las complicaciones asociadas, como sería probable al intentarlo de manera postoperatoria¹⁶².

Las principales ventajas del tratamiento preoperatorio son la reducción del estadio del tumor con aumento de su resecabilidad y la probabilidad de conservación esfinteriana, así como una menor incidencia de toxicidad aguda. Estas ventajas a su vez se asocian a la posibilidad de una reducción significativa de la siembra tumoral asociada a recurrencia locoregional de la enfermedad, así como a una disminución de la diseminación de células tumorales viables durante la cirugía, que aumenta el riesgo de desarrollar focos metastásicos a distancia.

El tratamiento preoperatorio también tiene la ventaja potencial de reducir el riesgo de morbilidad por el tratamiento relacionada tanto con la quimioterapia como con la radioterapia en comparación con la observada con el tratamiento postoperatorio. Se ha demostrado que la radioterapia administrada de forma preoperatoria conlleva una menor morbilidad que la administrada de manera postoperatoria cuando se realiza una anastomosis coloanal¹⁶³.

No se ha conseguido demostrar un mayor potencial de desarrollo de enfermedad diseminada durante el tratamiento preoperatorio y el consiguiente periodo de espera previo a cirugía.

La evaluación de las ventajas o inconvenientes del tratamiento adyuvante preoperatorio frente al postoperatorio en el contexto de un estudio aleatorizado es limitada. En un estudio multicéntrico sueco¹⁶⁴ que comparaba la irradiación preoperatoria frente a la postoperatoria en el carcinoma rectal y de rectosigma, la recidiva local fue estadísticamente más baja después de la irradiación preoperatoria (12%) que tras la postoperatoria (21%). Esta mejoría se observó a

¹⁶² AHMAD NR, MARKSG, MOHIUDDIN M: High-dose preoperative radiation for cancer of the rectum: Impact of radiation dose on patterns of failure and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27(4):773-778.

¹⁶³ NATHANSON DR, ESPAT NJ, NASH GM, et al. Evaluation of preoperative and postoperative radiotherapy on long-term functional results of straight coloanal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:888.

¹⁶⁴ PAHLMAN L, GLIMELIUS B: Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 1990; 211(2):187-195.

pesar de que la dosis de irradiación preoperatoria era baja (25,5 Gy) en comparación con los 60Gy administrados de forma postoperatoria.

No existieron diferencias en la supervivencia entre los dos grupos.

Lee y cols¹⁶⁵ comunicaron los resultados de un estudio en fase III del tratamiento adyuvante en el cáncer rectal en estadios II y III diseñado para definir la secuencia óptima de la quimioterapia y radioterapia. En este estudio se aleatorizó a los pacientes para recibir RT precoz (concomitante con QT) y RT tardía (al tercer ciclo de QT). Este hallazgo se asoció a un incremento de la recidiva de la enfermedad tanto locoregional como a distancia en aquellos pacientes que recibieron RT tardía y una recidiva global del 17% en el grupo de RT precoz frente el 27% en el de RT tardía (P=0,047). Aunque la supervivencia global no fue significativamente diferente entre los grupos, estos resultados indican que el momento de comenzar la RT adyuvante puede tener un efecto significativo en los pacientes con cáncer rectal.

Otra cuestión relacionada con la secuencia de tratamiento es determinar en qué momento hay que realizar cirugía tras el tratamiento preoperatorio. Hasta la reciente publicación del estudio Lyon el momento óptimo para la cirugía tras el tratamiento preoperatorio se basaba en hipótesis y estudios retrospectivos. En este estudio se aleatorizaron los pacientes en dos grupos, un grupo fue sometido a cirugía a las dos semanas de la RT preoperatoria y el otro a las 6-8 semanas. No se observaron diferencias en la morbilidad, recidiva local ni la supervivencia a corto plazo entre los dos grupos. Estos hallazgos, junto a los demostrados previamente de que los cánceres rectales sufren una lenta disminución de volumen durante varios meses tras la irradiación, aportaron un apoyo adicional al argumento de que podría ser deseable una mayor demora antes de la cirugía, especialmente en los tumores localmente avanzados, para permitir una máxima regresión tumoral previa a la cirugía.

¹⁶⁵ LEE JH, *et al.* Randomized trial of postoperative adjuvant therapy in stage IIy III rectal cancer to define the optimal sequence of chemotherapy andradiotherapy: A preliminary report. J Clin Oncol 2002; 20(7):1751-1758.

Tabla 8. Ventajas del tratamiento adyuvante preoperatorio vs postoperatorio.¹⁶⁶

VENTAJAS DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE PREOPERATORIO FRENTE AL POSTOPERATORIO*		
VENTAJA	TRATAMIENTO PREOPERATORIO	TRATAMIENTO POSTOPERATORIO
Disminución del estadio tumoral	+	-
Aumento de la resecabilidad del tumor	+	-
Mayor conservación esfinteriana	+	-
Tratamiento basado en hallazgos quirúrgicos/anatomopatológicos	-	+
Disminución de la recurrencia locoregional	++	+
Aumento de supervivencia	+	-

*Generalmente quimiorradioterapia

Fuente: HARA AK, JOHNSON CD, REED JE, et al. Detection of colorectal polyps by computed tomographic colography: feasibility of a novel technique. *Gastroenterology* 1996;110(1):284.

Tratamiento adyuvante radioterápico La principal ventaja de administrar el tratamiento de manera postoperatoria consiste en basar el tratamiento en la estadificación quirúrgica/anatomopatológica. Los estudios iniciales de interés para definir la función del tratamiento adyuvante postoperatorio en el cáncer incluyen el GITSG y el NCCTG. En el primero se constató una mejoría significativa de la supervivencia a largo plazo y una reducción significativa de la recurrencia locoregional en pacientes que recibieron quimiorradioterapia adyuvante postoperatoria frente a los que recibieron cirugía sola, si bien se produjo un aumento de la toxicidad global. Resultados similares se encontraron en el estudio NCCTG. Los resultados de estos estudios llevaron al NIH Consensus de 1990, que recomendó el tratamiento adyuvante¹⁶⁷.

¹⁶⁶ HARA AK, JOHNSON CD, REED JE, et al. Detection of colorectal polyps by computed tomographic colography: feasibility of a novel technique. *Gastroenterology* 1996;110(1):284.

¹⁶⁷ NIH Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264(11):1444-1450.

En el estudio NSABP R-02 se evaluó el efecto de la irradiación en el contexto del tratamiento neoadyuvante. No se encontraron diferencias en términos de supervivencia a los cinco años pero si una reducción significativa de la tasa de recidiva locorregional en aquellos pacientes que habían sido tratados con quimiorradioterapia frente a los que habían recibido quimioterapia sola (8% vs 13%).

En la Tabla INT.VI se muestran los resultados de los estudios GITSG, NCCTG y NSABP en la evaluación del tratamiento adyuvante postoperatorio para el cáncer rectal.

Tabla 9. Resultados de los estudios GITSG, NCCTG y NSABP en la evaluación del tratamiento adyuvante postoperatorio para el cáncer rectal.¹⁶⁸

TIPO DE TRATAMIENTO	GITSG		NCCTG		NSABP R 02	
	RL	SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS	RL	SUPERVIVENCIA A LOS CINCO AÑOS	RL	SUPERVIVENCIA A LOS CINCO AÑOS
Cirugía sola	24%	44%	-	-	-	-
Radioterapia	20%	50%	25%	48%	-	-
Quimioterapia	27%	50%	-	-	13%	~65%
Quimiorradioterapia	11%	59%	13%	57%	8%	~65%

GITSG, Gastrointestinal Tumor Study Group; NCCTG, North Central Cancer Treatment Group; NSABP, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; RL, recurrencia locorregional.

Fuente: Citado por: GORDON, Philip H. Malignant neoplasms of the colon. EN: Neoplasms of the colon, Rectum and anus. 2 ed. New York, NY: Informa Healthcare, 2007. p. 80.

La principal ventaja del tratamiento postoperatorio es la capacidad para seleccionar a los pacientes con un alto riesgo de recurrencia locoregional o a distancia de la enfermedad, basándose en la estadificación anatomopatológica y los hallazgos quirúrgicos. Esto también minimiza la posibilidad de tratar en exceso a los pacientes con enfermedad precoz (estadio I) ó afectación metastásica. Además, se evitan problemas de cicatrización de la herida asociadas al tratamiento preoperatorio.

¹⁶⁸ LYNCH, H. T. and SMYRK, T. Hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome): an updated review. Cancer 1996; 78:1149–1167. Citado por: GORDON, Philip H. Malignant neoplasms of the colon. EN: Neoplasms of the colon, Rectum and anus. 2 ed. New York, NY: Informa Healthcare, 2007. p. 80.

5.10.2 Quimioterapia. La quimioterapia ha tenido una función sólo de apoyo en el tratamiento del cáncer rectal. Los resultados de estudios recientes pondrán un mayor énfasis en el empleo de la quimioterapia. Uno de los estudios que demostró la importancia de la quimioterapia fue el de O'Connell y cols, en el que se mostró que la perfusión continua de 5-Fluoro-Uracilo (5-FU) en el contexto del tratamiento adyuvante aumentaba significativamente el tiempo hasta la recidiva con un descenso del 27% (P=0,01) y disminuía la muerte en cerca de un 31% (P=0,005) cuando se comparaba con 5-FU en embolada.

El resultado del NSABP R-02 sembró dudas sobre la necesidad de irradiación postoperatoria y el efecto de la quimioterapia basada en 5-FU. En este estudio 348 pacientes recibieron de manera postoperatoria 5-FU y 345 recibieron quimiorradioterapia. La irradiación no dio lugar a efectos beneficiosos sobre la supervivencia sin enfermedad ni sobre la supervivencia global. Si mostró efecto beneficioso sobre la tasa de recidiva local que se redujo del 13% al 8% en un periodo de seguimiento de 5 años.

La comunicación final (Intergroup 0114) sobre el uso del tratamiento adyuvante en el cáncer rectal y el análisis del estadio, el sexo y el control local fue realizada por Tepper. En esta comunicación se incluyeron a 1695 pacientes en tres grupos que evaluaba las emboladas de 5-FU por sí mismas, 5-FU más ácido folínico y 5-FU/ácido folínico más levamisol. Las conclusiones fueron que no existían diferencias en la supervivencia global ni en la supervivencia sin enfermedad entre los distintos grupos del estudio.

Actualmente la tendencia es la utilización de quimioterápicos orales (Capecitabina) bien de forma aislada o poliquimioterapia. Se está generando interés en conocer la utilidad de las drogas biológicas, si bien son necesarios estudios a gran escala que refuten la potencial ventaja de la utilización de las mismas.

5.10.3 Tratamiento del cáncer de recto metastático. Aproximadamente el 25% de los pacientes con cáncer colorrectal presentan afectación metastásica sincrónica. Los pacientes con cáncer de recto metastático a menudo presentan una enfermedad primaria sintomática¹⁶⁹ siendo la clínica más frecuente la anemia secundaria a pérdidas sanguíneas en la localización primaria, los síntomas obstructivos y el dolor pélvico. Puesto que el dolor pélvico es continuo y progresivo, el control de la afectación pélvica es lo más importante si se pretende

¹⁶⁹ AUGUST DA, OTTOW RT, SUGARBAKER PH: Clinical perspective of human colorectal cancer metastasis. Cancer Metastasis Rev 1984; 3(4):303-324.

alcanzar algún objetivo en los pacientes curables, así como con medidas paliativas en pacientes incurables.

De forma general, se puede decir que no existe un protocolo de tratamiento estandarizado para estos pacientes, y que cada una de las decisiones terapéuticas debe tomarse de forma individual.

El uso de la radioterapia pélvica en pacientes con cáncer de recto que debutan con metástasis es controvertido. La quimioterapia constituye un tratamiento paliativo y puede ser considerado como tratamiento inicial en la mayoría de los pacientes con cáncer de recto metastásico. La colocación de prótesis de metal expansibles puede considerarse para evitar la obstrucción. El control de la enfermedad pélvica tiene importantes implicaciones pronósticas, por lo que el uso de una terapia combinada a base de radioterapia, quimioterapia, y en algunos casos, cirugía paliativa, puede ser una buena alternativa en pacientes con cáncer de recto metastásico, fundamentalmente en aquellos casos donde la afectación metastásica no es muy extensa.

Hay dos estudios que han aportado una información de gran utilidad en el manejo de estos pacientes con cáncer de recto incurable. Mahteme y cols comunicaron que la resección paliativa del tumor rectal primario con enfermedad incurable no aumenta la supervivencia ni afecta a la calidad de vida. Se establecieron como factores pronósticos desfavorables la afectación ganglionar, metástasis peritoneales y afectación hepática extensa evidenciada por alteración de los estudios de función hepática.

Assersohn demostró factores pronósticos similares relacionados con la localización metastásica cuando se utilizaba un tratamiento quimioterápico a base de 5-FU. Los pacientes con afectación metastásica peritoneal, ganglionar y pulmonar tuvieron menos probabilidades de respuesta.

5.11 TAMIZAJE

El crecimiento variable y lento de pólipos adenomatosos y cáncer colorrectal, junto a las tasas de incidencia de cáncer colorrectal como se ha mencionado anteriormente acerca de la importancia de la detección del cáncer agresivo. La discusión sobre los mejores métodos, y múltiples factores se determinan por:

- (i) La simplicidad y rapidez a fin de mejorar la adhesión al tratamiento,
- (ii) La relación riesgo-beneficio, la sensibilidad,
- (iii) Especificidad
- (iv) Y (v) la rentabilidad y otros factores económicos.

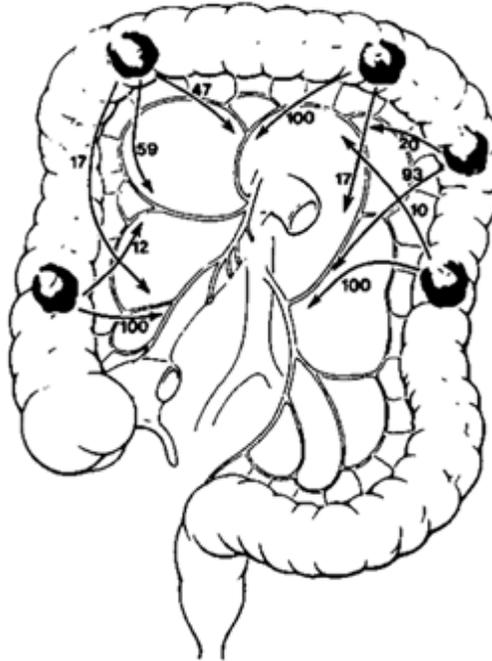
Actualmente, en este sentido, la colonoscopia óptica probablemente ofrece el enfoque más eficaz cuando se tiene en cuenta todos estos factores.

El paciente con riesgo promedio se define como hombres o mujeres mayores de 50 años sin antecedentes personales o familiares de pólipos adenomatosos o cáncer colorrectal, así como ausencia sangre oculta o hemorragia gastrointestinal aguda.

Históricamente, las diversas modalidades de selección se han defendido, y estos son los siguientes: tacto rectal, la prueba de sangre oculta en las heces, la sigmoidoscopia (históricamente era rígida y ha sido reemplazada por la sigmoidoscopia flexible), enema de bario y la colonoscopia.

Colonoscopia óptica es actualmente el método más sensible para la detección; las ventajas incluyen la visualización directa, la capacidad de extraer los pólipos con limitantes de tamaño, anatomía ubicación y la obtención de biopsias. Las desventajas incluyen la preparación, la naturaleza invasiva del procedimiento, y los posibles efectos secundarios que incluyen la perforación (aunque esto es menos del 1%).

Ilustración 14. The lymphatic drainage of lesions in various anatomic locations throughout the colon. Numbers represent probability of following that drainage pattern.¹⁷⁰



Fuente: REX DK, VINING D, KOPECKY KK. An initial experience with screening for colon polyps using spiral CT with and without CT colography (virtual colonoscopy). *Gastrointest Endosc* 1999;50(3):309.

El tacto rectal debe ser parte del examen físico general. Pueden encontrarse masas anorectales a la palpación. La sigmoidoscopia flexible no requiere sedación ni monitorización hemodinámica, y por lo general se permite la visualización del recto, colon sigmoide y colon descendente hasta el ángulo esplénico. La sigmoidoscopia flexible no debe considerarse como una medida de tamizaje por sí sola, sino que requiere la valoración concomitante con enema de bario. Enema de bario permite visualizar todo el colon y la experiencia es necesaria para asegurar una visualización correcta del recto. Enema de bario ofrece ventajas de facilidad de preparación, la falta de sedación consciente y monitorización hemodinámica, y la capacidad de visualizar los pólipos y las masas. Sin embargo, los pólipos pequeños pueden pasarse por alto. Además, si un pólipo o masa luminal se identifica, a continuación, la colonoscopia será necesario realizar polipectomía y / o biopsias.

¹⁷⁰ REX DK, VINING D, KOPECKY KK. An initial experience with screening for colon polyps using spiral CT with and without CT colography (virtual colonoscopy). *Gastrointest Endosc* 1999;50(3):309..

Las nuevas tecnologías no invasivas son de investigación, pero que reciben atención en los estudios clínicos, que pueden proporcionar algunos datos que demuestran la eficacia inicial. Estos se refieren a la colonografía CT- (colonoscopia virtual)^{171 172 173 174 175 176 177 178} e incluso resonancia magnética colonografía¹⁷⁹¹⁸⁰.

Un reciente estudio es consistente con la viabilidad de la colonoscopia virtual en comparación con la colonoscopia óptica, aunque estudios a gran escala de la población siguen siendo necesarios.

5.12 PRUEBA DE TAMIZAJE

5.12.1 Pruebas basadas en heces. Pruebas de sangre oculta en heces (FOBT) se basan en el principio de la detección de sangre en las heces que pueden provenir de sangrado de lesiones o adenoma de gran tamaño. FOBT se usa frecuentemente como prueba de detección en todo el mundo porque es fácil de realizar en casa, no es invasivo y relativamente barato. Sin embargo FOBT no están diseñados para detectar lesiones precursoras, adenomas e incluso CRC normalmente sangran intermitentemente y por lo tanto, las pruebas repetitivas son

¹⁷¹ HARA AK, JOHNSON CD, REED JE, *et al.* Detection of colorectal polyps by computed tomographic colography: feasibility of a novel technique. *Gastroenterology* 1996;110(1):284.

¹⁷² HARA AK, JOHNSON CD, REED JE, *et al.* Detection of colorectal polyps with CT colography: initial assessment of sensitivity and specificity. *Radiology* 1997;205(1):59.

¹⁷³ AHLQUIST DA, HARA AK, JOHNSON CD. Computed tomographic colography and virtual colonoscopy. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1997;7(3):439.

¹⁷⁴ DACHMAN AH, KUNIYOSHI JK, BOYLE CM, *et al.* CT colonography with three-dimensional problem solving for detection of colonic polyps. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171(4):989.

¹⁷⁵ FENLON HM, NUNES DP, SCHROY PC, 3rd, *et al.* A comparison of virtual and conventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *N Engl J Med* 1999;341(20):1496.

¹⁷⁶ REX DK, VINING D, KOPECKY KK. An initial experience with screening for colon polyps using spiral CT with and without CT colography (virtual colonoscopy). *Gastrointest Endosc* 1999;50(3):309.

¹⁷⁷ SONNENBERG A, DELCO F, BAUERFEIND P. Is virtual colonoscopy a cost-effective option to screen for colorectal cancer? *Am J Gastroenterol* 1999;94(8):2268.

¹⁷⁸ JOHNSON CD, AHLQUIST DA. Computed tomography colonography (virtual colonoscopy): a new method for colorectal screening. *Gut* 1999;44(3):301.

¹⁷⁹ MORRIN MM, LAMONT JT. Screening virtual colonoscopy—ready for prime time? *N Engl J Med* 2003;349(23):2261

¹⁸⁰ PICKHARDT PJ, CHOI JR, HWANG I, *et al.* Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003;349(23):2191.

necesarias. Existen dos clases principales de FOBT están disponibles: pruebas inmunoquímicas guiac-FOBT (gFOBT) y fecal (iFOBT o FIT).gFOBT detectar sangre en las heces, mientras que FIT son más específicos para la hemoglobina humana.

5.12.2 Prueba fecal de sangre oculta (gFOBT). gFOBT detecta sangre en las heces a través de la actividad pseudoperoxidasa de la hemoglobina. Las personas están invitadas a recoger tres muestras de heces en su casa y enviarlo de vuelta por correo. El resultado de la prueba suele ser interpretada por un asistente de laboratorio. En el caso de un resultado positivo, una colonoscopia de seguimiento se aconseja. La prueba en sí es fácil de realizar en casa y no se presentan complicaciones graves se puede esperar. En contraste, una colonoscopia de seguimiento puede causar complicaciones en los programas de cribado basados en FOBT, como la perforación y sangrado (0,001 a 0,02%).¹⁸¹

5.12.3 Prueba de rendimiento. La sensibilidad se ve afectada por factores tales como la variabilidad de interpretación de pruebas entre los asistentes de laboratorio, la marca de la prueba, y el número de muestras de heces recogidas. La sensibilidad es aumentada por la adición de una gota de agua a la prueba antes de su procesamiento (la rehidratación de la prueba).

El consumo alimenticio de la carne roja (detección de no-humanos hemoglobina) conduce a los falsos positivos y la ingesta de vitamina C a los falsos negativos a través del bloqueo de la reacción peroxidase. gFOBT sensibilidad es limitada y variable para CRC (cifras reportadas varían entre el 13 y el 64%) y de adenomas avanzados (11 a 41%). Especificidad para las gamas de CRC 91 a 95% .11-13 En el cribado de la población, la gFOBT no rehidratada resultado una tasa de positividad de la prueba bajo (0,8 a 3,8%) y un valor positivo predicho (VPP) de la Convención de 5,0 a 18,7% GFOBT rehidratado resultó en una tasa más alta positividad de la prueba (1,7 a 15,4%) y una menor PPV (0,9 a 6,1%) que no rehidratada gFOBT.

5.12.4 Participación. Para ser eficaz, gFOBT basado en los programas de detección requieren pruebas anuales o bianuales. Por lo tanto, la participación en las rondas de selección posterior es esencial. Porcentajes reportados de personas que asisten a una ronda gFOBT primera proyección fue del 53 al 67%. Los porcentajes de personas que asisten a todas las rondas de selección sólo entre el

¹⁸¹ HEWITSON P, GLASZIOU P, WATSON E, TOWLER B, IRWIG L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemocult): an update. Am J Gastroenterol. 2008 Jun;103(6):1541-9.

38 y el 60% mientras que la participación en al menos una de las pruebas de detección fue de 60 a 78%, en un programa con una duración mínima de diez años¹⁸²¹⁸³.

5.12.5 Eficacia. GFOBT fue la primera prueba de detección con una reducción de la mortalidad documentado CRC-relacionados durante diez años periodo, la estimación de reducción de la mortalidad osciló entre 13 y 33% en cuatro ensayos controlados aleatorios (ECA), en el que se comparó la detección FOBT sin detección.

Combinando los resultados de todos los ECA elegibles que utiliza tanto una evaluación anual y bianual conduce a un estimado de 16% de reducción de la mortalidad por CCR RR en una intención de pantalla de meta-análisis (RR 0,84, IC del 95% intervalo de confianza [IC] 0,78 a 0.90).

En los estudios que la prueba sólo se usa cada dos años se estima que la reducción de un 15% la mortalidad por CCR (RR 0,85, IC 95%: 0,78 a 0,92) se logró, de la cual se puede concluir que el cribado bianual es suficiente. Una reducción de la incidencia de CCR sólo se observó en un ensayo clínico, pero este efecto puede ser atribuido en gran parte a la colonoscopia de alta velocidad y polipectomía siguientes en ese estudio. Los otros tres (de verdad basado en la población) ECA informó que no hubo reducción significativa de la incidencia de CCR.

5.12.6 Inmunoquímica oculta en heces análisis de sangre (FIT). FIT detecta hemoglobina humana en heces a través de una reacción inmunoquímica y generalmente se considera una prueba de detección superior en comparación con gFOBT. Mientras que gFOBT sólo determina la presencia o ausencia de sangre en las heces, en términos absolutos, FIT permite la medición cuantitativa de la hemoglobina en las heces. Esto permite el ajuste fino del nivel de corte para la remisión de una colonoscopia de seguimiento, con miras a un equilibrio óptimo entre rendimiento de la prueba y la capacidad de la colonoscopia disponibles en

¹⁸² HEWITSON P, GLASZIOU P, WATSON E, TOWLER B, IRWIG L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jun;103(6):1541-9.

¹⁸³ HERESBACH D y MANFREDI S. Review in depth and meta-analysis of controlled trials on colorectal cancer screening by faecal occult blood test. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006Apr;18(4):427-33.

un determinado país¹⁸⁴¹⁸⁵, en contraste con gFOBT pruebas, no hay restricciones en la dieta sea necesario. Procesamiento de la prueba está automatizado en un laboratorio clínico y sólo una medida es necesaria para la FIT, en comparación con tres muestras de heces para gFOBT basado en de detección.

Como eventos adversos están asociados con las colonoscopias de seguimiento en vez de con las heces prueba en sí, las tasas de complicaciones de los programas de cribado basados en FIT será comparable con la de gFOBT de detección basado siempre y cuando las tasas de positividad son comparables.

5.12.7 Prueba de rendimiento. Con FIT, la sensibilidad puede ser alta. Su sensibilidad en la detección de CCR (66 a 82%) y adenomas avanzados (27 a 30%) es al menos similar a la de gFOBT, sin una reducción en la especificidad de la Convención (de 95 a 97%). En las personas que participaron en de detección, las tasas de detección de adenomas avanzados y el cáncer fueron mayores en comparación con el FIT gFOBT (2,4% frente a 1,1 a 1,2%), mientras que el PPV de la Convención parece igual (10 a 11% frente a 8,6 a 9,7%)

5.12.8 Participación. En dos estudios holandeses de detección basados en la población, en el que los participantes fueron asignados aleatoriamente a recibir o gFOBT FIT, la participación fue mayor en el grupo FIT (60 y 62%) que en el grupo gFOBT (47 y 50%). Sin embargo, la participación en el grupo de gFOBT-selección en estos ensayos fue menor que en otros estudios europeos (53 a 67%). Esto puede ser debido a la conciencia actual de las CRC y de cribado de CCR en el Netherlands¹⁸⁶.

Sin embargo, esto también podría implicar un aumento de la participación de FIT de detección basados en el futuro. La razón más importante de las tasas de

¹⁸⁴ HOL L, WILSCHUT JA, VAN BALLEGOIJEN M, VAN VUUREN AJ. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels. Br J Cancer. 2009 Apr 7;100(7):1103-10.,

¹⁸⁵ VAN ROSSUM LG, VAN RIJN AF, LAHEIJ RJ, VAN OIJEN MG, FOCKENS P, JANSEN JB, et al. Cutoff value determines the performance of a semi-quantitative immunochemical faecal occult blood test in a colorectal cancer screening programme. Br J Cancer. 2009 Oct 20;101(8):1274-81.

¹⁸⁶ WEE CC, MCCARTHY EP, PHILLIPS RS. Factors associated with colon cancer screening: the role of patient factors and physician counseling. Prev Med. 2005 Jul;41(1):23-9.

participación más alta para la detección de FIT es probablemente más fácil el desempeño de la prueba¹⁸⁷.

5.12.9 Eficacia. No hay pruebas de los RCTs se relaciona con la reducción de la mortalidad en un período de diez años de la detección FIT. Debido a que FIT basado en el cribado ha quedado demostrado que conducir a una mayor participación y las tasas de detección de gFOBt basado en la detección, es probable que la eficacia asociada al menos equivalente. En un ECA 94.000 personas fueron asignadas al azar a una ronda de pruebas de ajuste y realización de tamizaje por medio de un cuestionario de factores de riesgos¹⁸⁸.

No hay evidencia que cáncer de colon redujera la mortalidad después de un período de seguimiento de ocho años: la mortalidad por CCR fue de 90 por 100.000 en el grupo de cribado frente a 83 por 100.000 en el grupo control ($p = 0,222$). Hubo algunas limitaciones importantes es este estudio: una sola ronda de la FIT fue ofrecido y la sigmoidoscopia flexible, en lugar de la colonoscopia se llevó a cabo en caso de un resultado positivo.

5.12.10 Marcadores de ADN. Un método relativamente nuevo de cribado de CCR se basa en los marcadores de ADN en las heces (sDNA) y lleva la promesa de proyección en el futuro. A multipanel de marcadores de ADN es necesaria porque no sola mutación genética está presente en todas las células que se desprenden de adenoma o un cáncer. Un panel de marcadores de ADN que comprende seleccionado mutaciones puntuales en el APC, KRAS y los genes p53, más larga de ADN (PreGen-Plus) se está probando en dos grandes cohortes de riesgo promedio¹⁸⁹.

Otro marcador de panel compuesto metilado vimentina, KRAS mutado, y APC mutantes (SDT-2) está siendo probado en un pequeño study.²⁴ Sin embargo, los costos son altos en comparación con el FOBt.

¹⁸⁷ DEUTEKOM M, VAN ROSSUM LG, VAN RIJN AF, LAHEIJ RJ, FOCKENS P, BOSSUYT PM, *et al.* Comparison of guaiac and immunological fecal occult blood tests in colorectal cancer screening: the patient perspective. *Scand J Gastroenterol.* 2010 Nov;45(11):1345-9.

¹⁸⁸ ZHENG S, CHEN K, LIU X, MA X, YU H, CHEN K, *et al.* Cluster randomization trial of sequence mass screening for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2003 Jan;46(1):51-8.

¹⁸⁹ RANSOHOFF DF, ITZKOWITZ.. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med.* 2004 Dec 23;351(26):2704-14.

5.12.11 Prueba de rendimiento. Un estudio que usó PreGen-Plus mostró una limitada sensibilidad de la Convención (52%) y especificidad aceptables (94%)¹⁹⁰. Otro estudio con PreGen-Plus mostró 20% de sensibilidad y especificidad de 96% "de pantalla relevantes neoplasia (en fase curable el cáncer, la displasia de alto grado, o adenomas > 1 cm). Este estudio también reportó una sensibilidad del 40% para la pantalla correspondiente con neoplasia SDT-2.24 La sensibilidad puede ser limitada explica por el uso de un panel de marcadores de ADN para identificar a la mayoría pero no todos los CRC.

5.12.12 Participación. Hasta ahora, ningún estudio ha sido realizado para evaluar sDNA en un entorno de selección basado en la población de invitación. No se sabe en qué medida los individuos estarían más dispuestos a participar en el cribado del CCR por sDNA que por gFOBT o FIT.

5.12.13 Eficacia. No hay datos disponibles que evalúen la reducción de la mortalidad relacionada con la Convención de sDNA durante un período de diez años.

5.13 TÉCNICAS ENDOSCÓPICAS

5.13.1 Sigmoidoscopia flexible. La sigmoidoscopia flexible (FS) es un procedimiento endoscópico, en el que el distal 40 a 60 cm del colon es inspeccionado por un endoscopio de visión hacia adelante regular. Las personas recibirán un enema 30 a 60 minutos antes del examen para la limpieza del intestino distal. FS se puede realizar sin sedación. En contraste con la prueba FOBT, pequeñas lesiones tempranas neoplásicas en el colon distal y se detectan estos directamente se puede quitar. Si un adenoma de cualquier tamaño se detecta en el colon distal de una colonoscopia completa se recomienda, debido al mayor riesgo de adenomas avanzados o cáncer en el proximal colon¹⁹¹ calidad del examen y por lo tanto del programa de detección puede ser difícil de evaluar ya que la profundidad de inserción es a veces difícil de determine¹⁹².

¹⁹⁰ RANSOHOFF DF, ITZKOWITZ SH, TURNBULL BA, ROSS ME. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med.* 2004 Dec 23;351(26):2704-14.)

¹⁹¹ WAGNER DR, LIN CY, LARKIN GN, ROGGE JD, RANSOHOFF DF. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med.* 2000 Jul 20;343(3):169-74.)

¹⁹² LEVIN TR, FARRAYE FA, SCHOEN RE, HOFF G, ATKIN W, BOND JH, et al. Quality in the technical performance of screening flexible sigmoidoscopy: recommendations of an international multi-society task group. *Gut.* 2005 Jun;54(6):807-13.)

Además, FS tiene que ser realizada por endoscopistas entrenados con la detección de adenoma aceptable; complicaciones como sangrado o perforación ocurren en el cribado de FS, ya que del método de selección en sí (de 0 a 0,03%) o debido a una colonoscopia de seguimiento (0,3 a 0,5%)¹⁹³.

5.13.2 Prueba de rendimiento. En un programa de cribado en el que los pacientes elegibles fueron seleccionados por los médicos generales (GP), FS tenía una tasa de detección más altos para los adenomas avanzados y el cáncer en comparación con el FIT en una ronda de cribado (5,2 frente a 1,2%, OR 0.22, IC 95%: 0,14 a 0,35%)¹⁹⁴. aislados adenomas proximales avanzados o cáncer será detectado en las personas que asisten detección FS, debido a que, en ausencia de adenomas distales, no recibirá una colonoscopia de seguimiento. En las personas que asisten a colonoscopia, el porcentaje de personas asintomáticas con adenomas aislados proximal avanzada o cáncer se estima en 1,3 a 5%¹⁹⁵.

Participación La participación a la detección FS por una sola vez es menor que en vez de sólo gFOBT o FIT screening. Sin embargo, la gran variación de las tasas de participación a la detección FS es notable en Europa. Un estudio holandés mostró una tasa de participación del 32% mientras que los grandes de Noruega y ensayos del Reino Unido han reportado tasas de participación de los 64 y 71%¹⁹⁶

Los ensayos noruegos y holandeses estaban basados en la población realmente invitación, mientras que el ensayo del Reino Unido utiliza un procedimiento de dos etapas en que las personas fueron asignadas al azar después de haber mostrado su interés en ser seleccionados. El programa de detección de la participación podría ser menor de diez años, ya que generalmente se recomienda que las pruebas repetitivas a cinco años sean necesarias en caso de una prueba de resultado negativo.

¹⁹³ ATKIN WS, EDWARDS R. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 May 8;375(9726):1624-33.

¹⁹⁴ SEGNAN N, SENORE C, ANDREONI B, AZZONI A, BISANTI L, Cardelli A, et al. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology*. 2007 Jun;132(7):2304-12.)

¹⁹⁵ LEWIS JD, NG K, HUNG KE, BILKER WB, BERLIN JA, BRENSINGER C, et al. Detection of proximal adenomatous polyps with screening sigmoidoscopy: a systematic review and meta-analysis of screening colonoscopy. *Arch Intern Med*. 2003 Feb 24;163(4):413-20.

¹⁹⁶ HOL L, VAN LEERDAM ME, VAN BALLEGOOIJEN M, VAN VUUREN AJ, VAN DEKKEN H, REIJERINK JC, et al. Screening For Colorectal Cancer; Randomised Trial Comparing Guaiac-Based And Immunochemical Faecal Occult Blood Testing And Flexible Sigmoidoscopy. *Gut*. 2009 Aug 10.,

5.13.3 Eficacia. Recientemente, Atkin (prueba de Reino Unido) fueron los primeros en mostrar evidencia de la reducción de la mortalidad en FS screening. En A diferencia de screening FOBT, una reducción de la incidencia de CCR también se esperaba, debido a la eliminación de las lesiones precursoras en el cribado de FS. Después de haber mostrado un interés que se proyectarán, los individuos asintomáticos fueron asignados al azar sobre una base 02:01 resultando en un grupo de control (113.195 personas) y un grupo de intervención (57.237 personas). En el grupo de intervención, 40.621 personas (71%) asistieron a la detección FS, adenomas avanzados o cáncer fue detectado en un 5%. En todas las personas que ofrece una sola ronda de cribado FS, una reducción del 23% de la incidencia de CCR (HR 0,77, IC 95%: 0,70 a 0,84) y una reducción del 31% la mortalidad por CCR relacionados (HR 0,69, IC 95%: 0,59 a 0,82) fueron observado. En las personas que en efecto asistieron a la detección FS, la incidencia y la reducción de la mortalidad fue mayor: 33% (HR 0,67, IC 95%: 0,60 a 0,76) y el 43% (HR 0,57, IC 95%: 0,45 a 0,72) respectivamente.

Un grupo noruego informó de los resultados de un análisis intermedio de un estudio de base poblacional (ensayo NORCCAP) de la incidencia de CCR después de un período de seguimiento de siete años y la mortalidad por CCR después de seis años¹⁹⁷. En contraste con el ensayo del Reino Unido, no se observaron se encontraron diferencias en la incidencia de CCR entre el grupo de cribado y de control (134,5 vs 131,9 casos por 100.000 años-persona). Tampoco hubo una diferencia significativa observada en la Convención relacionados con la mortalidad (HR 0.73, IC 95%: 0,47 a 1,13). Hubo una diferencia significativa CRC relacionados reducción de la mortalidad del 59% de las personas que en efecto asistieron a la detección FS (HR 0,41, IC 95%: 0,21 a 0,82). Hoff menciona dos razones para el limitado efecto de la detección FS en este análisis provisional: la prueba de detección no funciona o el desarrollo de lesiones precursoras de CRC tomará más tiempo que el tiempo de seguimiento. La segunda posibilidad es más probable, teniendo en cuenta los resultados del ensayo del Reino Unido.

Dos RCTA otros grandes de la detección FS se encuentran en trámite de próstata, pulmón, colorrectal y de ovario (PLCO) la detección del cáncer incluyen 154.942 hombres y mujeres de 55 a 74 años, que fueron asignados al azar a FS repetido o no screening¹⁹⁸.

¹⁹⁷ HOFF G, GROTMOL T, SKOVLUND E, BRETTHAUER M. Risk of colorectal cancer seven years after flexible sigmoidoscopy screening: randomised controlled trial. *BMJ*. 2009;338:b1846.)

¹⁹⁸ WEISSFELD JL, SCHOEN RE, PINSKY PF, BRESALIER RS, CHURCH T, YURGALEVITCH S, *et al*. Flexible sigmoidoscopy in the PLCO cancer screening trial: results from the baseline screening examination of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Jul 6;97(13):989-97.

En el ensayo de SCORE italiano, 34.292 personas fueron asignadas al azar a una vez sólo FS-base de selección o no screening¹⁹⁹.

5.13.4 Colonoscopia. La colonoscopia es una técnica endoscópica que permite la inspección de todo el colon. Es considerado el estándar de referencia para la detección de la neoplasia colorrectal. La colonoscopia es un procedimiento invasivo, y consiste en la limpieza intestinal completa. La principal ventaja de la colonoscopia es que la remoción de adenomas o cáncer temprano puede llevar a cabo durante el mismo procedimiento de selección, mientras que todos los demás pruebas requieren colonoscopia para su confirmación y eliminación.

Otra ventaja es que la evaluación histológica de los pólipos resecados y lesiones irresecables pueden ser obtenidos directamente, lo cual es necesario para determinar el intervalo de vigilancia o la necesidad de tratamiento adicional. El riesgo de complicaciones con la colonoscopia se estima entre el 0,1 y el 0,3%; eventos adversos incluyen hemorragia polipectomía y perforación.

5.13.5 Prueba de rendimiento. En una cohorte de riesgo promedio de las personas de 50 a 66 años de edad que se sometieron a una colonoscopia completa, adenomas avanzados se han detectado en el 5% y CRC en el 0,9%²⁰⁰. Aunque la colonoscopia es considerado como el estándar de referencia para la detección de la neoplasia de colon, los pólipos son echaba de menos. Un adenoma importante tasa de fallos del 20 al 26% para cualquier adenoma y del 2,1% para los adenomas grandes (≥ 10 mm) se registró en la colonoscopia en tasa de detección de adenoma es altamente dependiente de las normas de calidad, incluyendo la colonoscopista y varios relacionados con el paciente factor preparación intestinal óptima, tiempo de espera suficiente, el examen completo del colon y, en menor medida, la técnica de retirada óptimo, se asocia con una tasa menor de pólipos^{201 202}

¹⁹⁹ SEGNAN N, SENORE C, ANDREONI B, ASTE H, BONELLI L, CROSTA C, *et al.* Baseline findings of the Italian multicenter randomized controlled trial of 'once-only sigmoidoscopy'--SCORE. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Dec 4;94(23):1763-72.)

²⁰⁰ REGULA J, RUPINSKI M, KRASZEWSKA E, POLKOWSKI M, PACHLEWSKI J, ORLOWSKA J, *et al.* Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med.* 2006 Nov 2;355(18):1863-72.)

²⁰¹ BARCLAY RL, VICARI JJ, DOUGHTY AS, JOHANSON JF, GREENLAW RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med.* 2006 Dec 14;355(24):2533-41.

²⁰² HAREWOOD GC, SHARMA VK, DE GARMO P. Impact of colonoscopy preparation quality on detection of suspected colonic neoplasia. *Gastrointest Endosc.* 2003 Jul;58(1):76-9.

5.13.6 Participación. No se sabe aún en qué medida las personas que participan en una verdadera invitación basada en la población del programa colonoscopia. La colonoscopia se ofrece en Polonia y Alemania, como parte de una práctica de programa de 43 años en Alemania, la tasa promedio de participación anual es de aproximadamente 2,6% de quienes tienen derecho a una colonoscopia de cribado: hombres y mujeres mayores de 55 años de edad²⁰³. El estudio italiano informó una tasa de participación más baja para la detección de la colonoscopia en comparación con el FS y el cribado FIT: 27% frente al 32 y el 32%, respectivamente²⁰⁴.

La colonoscopia se puede realizar con intervalos de tiempo que el riesgo de desarrollar CCR después de una colonoscopia negativa sigue siendo bajo por más de diez años²⁰⁵. En este momento, un gran ensayo clínico español está llevando a cabo comparando la tasa de participación en el cribado bianual FIT a la de la colonoscopia de detección de una sola vez, con un tiempo de seguimiento de diez años²⁰⁶. Un RCT holandés (COCOS trial) está en curso, comparar la participación en el cribado de la colonoscopia una sola vez para que en un tiempo se lleva a cabo la colonografía CT-screening²⁰⁷. Este ensayo en la misma configuración que antes RCTs en los Países Bajos, que investigó las tasas de participación en gFOBT, la detección basada en FIT y FS, lo que permite una comparación, ya sea un efecto indirecto, de todas estas pruebas de detección.

5.13.7 Eficacia. No hay estimaciones empíricas de los efectos de la colonoscopia sobre la Convención relacionados con la incidencia y la mortalidad. La Iniciativa de los países nórdicos y europeos en cáncer colorrectal (NordICC) es un ensayo multicéntrico esfuerzo de colaboración en los países nórdicos, los Países Bajos y Polonia, en el que 66.000 personas se asignaron al azar a uno o colonoscopia de cribado no. A 15 años de seguimiento se planifica y un análisis intermedio se

²⁰³ BRENNER H, ALTENHOFEN L, HOFFMEISTER M. Eight years of colonoscopic bowel cancer screening in Germany: initial findings and projections. *Dtsch Arztebl Int.* 2010 Oct;107(43):753-9.)

²⁰⁴ SEGNAN N, SENORE C, ANDREONI B, AZZONI A, BISANTI L, CARDELLI A, et al. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology.* 2007 Jun;132(7):2304-12.

²⁰⁵ SINGH H, TURNER D, XUE L, TARGOWNIK LE, BERNSTEIN CN. Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination: evidence for a 10-year interval between colonoscopies. *JAMA.* 2006 May 24;295(20):2366-73.

²⁰⁶ COLORECTAL CANCER SCREENING in Average-Risk Population: Immunochemical Fecal Occult Blood Testing versus Colonoscopy. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00906997> 2009 May.

²⁰⁷ WIJKERSLOOTH TR, DE HAAN MC, STOOP EM, DEUTEKOM M, FOCKENS P, BOSSUYT PM, et al. Study protocol: population screening for colorectal cancer by colonoscopy or CT colonography: a randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol.* 2010;10:47.)

llevará a cabo después de diez años. Los resultados se esperan en 2026²⁰⁸. En el estudio español, la mortalidad relacionada con la Convención se compara directamente entre el FIT y la colonoscopia cada dos años y los resultados se esperan en 2021²⁰⁹.

5.13.8 La cápsula endoscópica. La cápsula endoscópica de colon es una nueva técnica para visualizar el colon, procedentes de imágenes del intestino delgado. Cápsula de colon es una cápsula ingerible que consiste en un endoscopio equipado con una cámara de vídeo en los dos extremos. Van Gossum fueron los primeros en evaluar la eficacia en un entorno futuro. En pacientes de alto riesgo, la sensibilidad y especificidad en la detección de pólipos ≥ 6 mm fue de 64 y 84% respectivamente y en la detección de adenomas avanzados 73 y 79%²¹⁰. La sensibilidad por paciente y la especificidad de las cápsulas de segunda generación fueron prometedoras, con una sensibilidad y especificidad estimada de 89 y 76% para los pólipos ≥ 6 mm, y 88 y el 89% para los pólipos de ≥ 10 mm²¹¹. En comparación con la colonoscopia completa, la exactitud de las cápsulas es considerablemente más baja y una limpieza del intestino aún más amplia que se necesita. La cápsula endoscópica no ha sido evaluada en una población de riesgo de detección promedio.

5.13.9 Exámenes radiológicos. La colonografía por TC (CTC), también llamada colonoscopia virtual, permite un examen de todo el colon. La interpretación es posible en las imágenes bidimensionales y tridimensionales. Una pequeña sonda rectal se inserta dióxido de carbono es necesaria para la insuflación del intestino. CTC se considera un examen del colon menos invasiva en comparación con colonoscopy²¹²²¹³. La preparación se reduce a 150 ml de medio de contraste

²⁰⁸ THE NORTHERN-EUROPEAN INITIATIVE ON COLORECTAL CANCER (NordICC). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00883792> 2009 Apr.

²⁰⁹ COLORECTAL CANCER SCREENING IN AVERAGE-RISK POPULATION: Immunochemical Fecal Occult Blood Testing versus Colonoscopy. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00906997> 2009 May.

²¹⁰ VAN GOSSUM A, MUNOZ-NAVAS M, FERNANDEZ-URIEN I, CARRETERO C, GAY G, DELVAUX M, et al. Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *N Engl J Med.* 2009 Jul 16;361(3):264-70.)

²¹¹ ELIAKIM R, YASSIN K, NIV Y, METZGER Y, LACHTER J, Gal E, et al. Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy. *Endoscopy.* 2009 Dec;41(12):1026-31.)

²¹² JENSCH S, DE VRIES AH, PERINGA J, BIPAT S, DEKKER E, BAAK LC, et al. CT colonography with limited bowel preparation: performance characteristics in an increased-risk population. *Radiology.* 2008 Apr;247(1):122-32

²¹³ LEFERE PA, GRYSPEERDT SS, DEWYSPELAERE J, BAEKELANDT M, VAN HOLSBEECK BG. Dietary fecal tagging as a cleansing method before CT colonography: initial results polyp detection and patient acceptance. *Radiology.* 2002 Aug;224(2):393-403.)

yodado para el etiquetado en combinación con una dieta baja en residuos. Esta preparación está indicada actualmente como la mejor práctica y puede sustituir a la preparación intestinal extensa necesaria para colonoscopia²¹⁴. Si los pólipos o CCR se detectan en la CTC, una colonoscopia seguirá para su confirmación y, si el tratamiento es posible, con posterioridad. Detección CTC conduce a la exposición de las radiaciones ionizantes a las personas asintomáticas. Un protocolo de baja dosis se utiliza regularmente y las posibilidades inherentes de malignidad inducida por radiación son bajas. Adicional estructuras del colon se hacen visibles en el CTC.

Esto podría ser beneficioso, pero los riesgos y costos asociados con los falsos positivos serán considerables. El riesgo de complicaciones es muy bajo, sin perforaciones u otras complicaciones graves se han observado en una gran selección CTC²¹⁵.

5.13.10 Prueba de rendimiento. Una prueba de detección de gran evaluar CTC y la colonoscopia mismo día estudió 1.233 individuos asintomáticos y reportó una alta sensibilidad (94%) y especificidad (96%) por paciente para los adenomas grandes (≥ 10 mm) y estos cayeron por lesiones de menor tamaño (≥ 6 mm): 89 y 80% respectively²¹⁶.

En otro estudio, realizado a través de 15 instituciones y entre 2.500 individuos asintomáticos, la sensibilidad para los adenomas ≥ 10 mm y un cáncer de un 90%, especificidad 86%, con un valor predictivo positivo de 23% y un VPN de 99%²¹⁷. El rendimiento diagnóstico para la detección de neoplasia avanzada de la CTC es comparable con la de la colonoscopia: 3,2 frente a 3,4%²¹⁸.

²¹⁴ BURLING D. CT colonography standards. Clin Radiol. 2010 Jun;65(6):474-80.)

²¹⁵ KIM DH, PICKHARDT PJ, TAYLOR AJ, LEUNG WK, WINTER TC, HINSHAW JL, et al. CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. N Engl J Med. 2007 Oct 4;357(14):1403-12.)

²¹⁶ PICKHARDT PJ, CHOI JR, HWANG I, BUTLER JA, PUCKETT ML, HILDEBRANDT HA, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. N Engl J Med. 2003 Dec 4;349(23):2191-200.)

²¹⁷ JOHNSON CD, CHEN MH, TOLEDANO AY, HEIKEN JP, DACHMAN A, KUO MD, Et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. N Engl J Med. 2008 Sep 18;359(12):1207-17.)

²¹⁸ KIM DH, PICKHARDT PJ, TAYLOR AJ, LEUNG WK, WINTER TC, HINSHAW JL, et al. CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. N Engl J Med. 2007 Oct 4;357(14):1403-12.)

5.13.11 Participación. Hasta el momento, no hay datos disponibles que evalúen la participación de la población basada en invitación programa de detección de CTC. El juicio en curso holandés COCOS compara la participación en CTC de detección basados en la detección a la colonoscopia.

5.13.12 Eficacia. La eficacia de la detección de CTC en la incidencia de CCR y la mortalidad no ha sido aún demostrada. Para nuestro conocimiento, ningún ECA están llevando a cabo la evaluación de este efecto.

5.13.13 M colonografía. La resonancia magnética (MRI) del colon ha sido cada vez más estudiado en los últimos años. Esta técnica de imagen también permite examinar todo el colon. La ausencia de radiación ionizante y de alto contraste de tejidos blandos podría favorecer la resonancia magnética sobre CTC. Al igual que en CTC, el uso de agente de contraste ionizantes para el etiquetado podría ser mandatory²¹⁹. Exactitud de la colonografía por RM en la detección de pólipos colorrectales se evaluó en ambos grupos de alto riesgo y de riesgo normales. En un meta-análisis, su sensibilidad en la detección de CRC se estimó en 100%. En busca de pólipos con un tamaño ≥ 10 mm estimaciones, por paciente sensibilidad y especificidad fueron 88 y 99%²²⁰. En un estudio sólo se incluyeron los individuos asintomáticos con un riesgo normal de cáncer colorrectal. Sensibilidad y especificidad para detectar pólipos ≥ 10 mm fueron 70 y 100%²²¹, doble contraste enema de bario de doble contraste enema (DCBE) fue el primero examen radiológico que pudiera evaluar todo el colon. (DCBE) cubre la superficie de la mucosa con alta densidad de bario. Las radiografías se realizan varias al mismo tiempo cambia constantemente la posición del paciente. Preparación intestinal completa es necesario y prueba de rendimiento es bajo: la sensibilidad para las lesiones ≥ 10 mm y ≥ 6 es sólo el 48% y 35% respectivamente en un cohorte²²² de alto riesgo Las actuaciones más alto de la CTC y la colonografía por RM que DCBE de detección basados en estudios de lógica.

²¹⁹ VAN DER PAARDT MP, ZIJTA F, STOKER J. MRI of the colon. *Imaging Med.* 2010;2:195-209.

²²⁰ ZIJTA FM, BIPAT S, STOKER J. Magnetic resonance (MR) colonography in the detection of colorectal lesions: a systematic review of prospective studies. *Eur Radiol.* 2010 May;20(5):1031-46.)

²²¹ KUEHLE CA, LANGHORST J, LADD SC, ZOEPF T, NUEFER M, GRABELLUS F, et al. Magnetic resonance colonography without bowel cleansing: a prospective cross sectional study in a screening population. *Gut.* 2007 Aug;56(8):1079-85.),

²²² ROCKEY DC, PAULSON E, NIEDZWIECKI D, DAVIS W, BOSWORTH HB, SANDERS L, et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet.* 2005 Jan 2;365(9456):305-11.)

5.13.14 Discusión. De todas las opciones disponibles para el cribado del CCR, y la detección gFOBT FS-basado son las únicas estrategias con una reducción de la mortalidad documentado CRC-relacionados durante un período de diez años.gFOBT y la detección basada en FS por lo tanto, puede considerarse efectivo²²³ de 27 años de desarrollo en el cribado del CCR está en curso y es muy probable que otros métodos de detección (iFOBT, CTC y la colonoscopia) son eficaces también.

Análisis de materia fecal de marcadores, la cápsula endoscópica y la colonografía por RM no se debe utilizar para el cribado del CCR en este momento, pero tienen un potencial para el futuro. DCBE es considerado como una modalidad inferior, ahora superada por la CTC, y no debe ser utilizado en los controles. Las características de todas las pruebas de detección se resumen en la tabla 1. FOBT es fácil de realizar en el hogar y los costos asociados son bajos. Requiere una prueba FOBT cada dos años y una colonoscopia de seguimiento es necesaria en caso de un resultado positivo.

Las altas tasas de participación durante las dos vueltas la primera proyección y posterior son esenciales para la eficacia del programa de cribado. Hoy en día FIT de detección basada en general, se prefiere más gFOBT basado en detección, debido a la mayor participación y las tasas de detección. Su naturaleza cuantitativa permite la definición de un óptimo nivel de corte con el objetivo de igualar las tasas de detección en una población dada a la capacidad de la colonoscopia. Sin embargo, la evidencia definitiva de la eficacia para un mejor ajuste de detección basados en falta.

En contraste con la FOBT, CRC relacionadas con la reducción de la incidencia se observó en el FS-base de selección. Es muy probable que la colonoscopia de detección basada también se traduciría en la reducción de la incidencia de CCR relacionados. El éxito de la detección FS-basado y se basa colonoscopia depende de la calidad del examen que debe ser cuidadosamente garantizada en caso de aplicarse. La colonoscopia es considerada como la mejor prueba para detectar la neoplasia colorrectal, pero los pólipos no son detectados por esta modalidad también. CTC pueden detectar los pólipos con una precisión similar en comparación con la colonoscopia y por lo tanto también es un buen candidato para el cribado del CCR.

²²³ HEWITSON P, GLASZIOU P, WATSON E, TOWLER B, IRWIG L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemocult): an update. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jun;103(6):1541-9.

Para llevar a cabo un programa específico de detección CRC, varios factores deben ser tenidos en cuenta. Además de los factores como la prueba y los porcentajes de participación, el cumplimiento del programa ya ha sido probada necesarias (cribado bianual por FOBT). Sin embargo la precisión de pruebas de alta frecuencia se asocia con alta carga y el cumplimiento del programa de bajo. Además, las altas tasas de participación de una sola ronda de cribado no darían lugar automáticamente a la adhesión del programa de alta durante un período más largo.

Los resultados del análisis intermedio del estudio NORCCAP pueden ilustrar que la adhesión del programa para la detección de FS es tan importante como para la detección de SOH. No significativo CRC relacionadas con la reducción de la mortalidad ha demostrado tras siete años de seguimiento por parte de una sola ronda de (por invitación de base poblacional) de detección. Esto podría indicar que una segunda ronda después de cinco años es en realidad necesaria. Parece lógico que una reducción de la mortalidad relacionada con el CRC se mostrará en el futuro, porque el desarrollo de la CRC, probablemente tendrá más de siete años. Esto se confirma por los resultados del ensayo del Reino Unido, pero este estudio se utilizó una estrategia de la invitación de dos pasos y no puede ser considerada como población base verdadera.

En los EE.UU., las personas pueden elegir la prueba de detección que ellos prefieren. Dos grandes directrices de los EE.UU., de ACS-MSTF y la USPSTF, ambos publicados en 2008, llegó a diferentes recomendaciones sobre el cribado del CCR, mientras que la literatura que apoya tanto las directrices era casi idéntica, de 63 años ACS-MSTF distingue entre las pruebas de prevención del cáncer y las pruebas de detección de cáncer.

Las pruebas de la prevención del cáncer se centra principalmente en la detección y eliminación de las lesiones premalignas para evitar el desarrollo de cáncer, mientras que las pruebas de detección del cáncer se concentran principalmente en la detección temprana del cáncer. ACS-MSTF estipulaba que la mejor prueba es la prueba de que el paciente tome, pero recomienda la prevención del cáncer en las pruebas de detección del cáncer.

Por el contrario, las directrices del USPSTF se basan en un modelo de simulación de decisiones y requieren un mayor nivel de evidencia para incluir una prueba. La USPSTF recomienda centrarse en las estrategias que maximicen la tasa de participación y por lo tanto, también incluye las pruebas de detección de cáncer en sus guías. En la mayoría de los estados miembros de la UE, el enfoque de la USPSTF es más apoyado que la ACS-MSTF uno.

El Consejo de la Unión Europea (UE) ha recomendado recientemente por la selección FOBT, pero un enfoque basado en la población para la implementación del programa. La mayoría de los estados miembros de la UE han adoptado ya este enfoque.

Algunos de los Estados miembros (Alemania, Austria) han establecido no basados en la población los programas de detección, mientras que algunos han puesto en práctica otras estrategias de FOBT. Polonia comenzó un programa de colonoscopia oportunistas en la década de 1990 y también a otros Estados miembros han adoptado métodos endoscópicos (Austria, Alemania, Grecia), como complemento de FOBT o un método alternativo de detección. Las diferencias en los programas y las estrategias que podrían hacer que sea difícil de evaluar y comparar el efecto del cribado en toda Europa.

En conclusión, una fuerte evidencia disponible sobre la eficacia de FOBT screening FOBT, FIT y sobre todo, dio lugar a la mayor tasa de participación en el programas piloto. La mayoría de los estados miembros de la UE ya han implementado o implementará un programa de FOBT. Sin embargo, otras técnicas de detección (FS, la colonoscopia, la CTC, la colonografía por RM o heces marcador) pueden ser implementadas como un suplemento en los programas existentes o reemplazar FOBT en el futuro.

Tabla 10. Características de todas las pruebas de tamizaje.²²⁴

	gFOBT	FIT	FS	CTC	Colonoscopy
Sensitivity (%) for detecting cancer or advanced adenoma ⁶²	20	32	83	97	100
Detection rate for advanced adenoma and cancer (%) intention-to-treat ^{18,19,30,36,35}	1.1 ¹⁹ to 1.2 ¹⁸	1.2 ³⁰ to 2.4 ^{18,19}	5.2 ³⁰ to 8.0 ¹⁹	3.2 ³⁵	3.4 ³⁵ to 5.9 ³⁶
Participation rates (%) in the Netherlands ^{18,19,48}	47 ¹⁸ to 50 ¹⁹	60 ¹⁸ to 62 ¹⁹	32 ¹⁹	expected in 2011 ⁴⁸	expected in 2011 ⁴⁸
Complication rate (%) in population screening test only	-	-	0-0.03	expected in 2011 ⁴⁸	0.1-0.3
+ colonoscopy	0.001-0.02	0.001-0.02	0.3-0.5	expected in 2011 ⁴⁸	N/A
Significant reduction CRC incidence (%) intention-to-screen ^{11,27}	No ¹¹	No	23 ²⁷	?	?
Significant reduction CRC mortality (%) intention-to-screen ^{11,27}	16 ¹¹	?	31 ²⁷	?	?

⁶²colonoscopy is used as reference standard; ^{18,19}derived from population-based RCT; ^{30,36,35}derived from non-population invitational based screening programme; ¹¹CRC incidence reduction was not found by three of four RCTs included in meta-analysis

Fuente: REX DK, VINING D, KOPECKY KK. An initial experience with screening for colon polyps using spiral CT with and without CT colography (virtual colonoscopy). *Gastrointest Endosc* 1999;50(3):67.

²²⁴ REX DK, VINING D, KOPECKY KK. An initial experience with screening for colon polyps using spiral CT with and without CT colography (virtual colonoscopy). *Gastrointest Endosc* 1999;50(3):67.

6. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	SUBVARIABLES		INDICADOR	NIVEL DE MEDICIÓN
SOCIODEMOGRAFICAS	ATRIBUTOS DE LOS INDIVIDUOS DE UNA POBLACION	EDAD		Número de años cumplidos	Razón
		SEXO		Genero, característica biológica	Nominal
CARACTERISITCAS CLINICAS	CUALQUIER MANIFESTACIÓN OBJETIVABLE CONSECUENTE A UNA ENFERMEDAD O ALTERACIÓN DE LA SALUD	SINTOMA	DOLOR ABDOMINAL	Dolor que se siente entre el pecho y la ingle	Nominal
		SIGNOS	CAMBIO DE HABITO INTESTINAL	Variación del habito intestinal normal para la persona (forma, frecuencia)	Nominal
			HEMATOQUETZIA	Sangrado rectal de color rojo oscuro mezclado con las heces	Nominal
			PERDIDA DE PESO	Peso en Kg que ha perdido el paciente	Nominal
			OBSTRUCCION INTESTINAL	Interrupción mecánica o funcional de los intestinos que evita el transito normal de los productos de la digestión	Nominal
			MASA PALPABLE	Masa en el abdomen visible o detectable a la palpación	Nominal

CARACTERISTICAS PARACLINICAS	EXAMENES ESPECIALES QUE AYUDAN AL CLINICO A COMPROBAR O DESCARTAR EL DIAGNOSTICO	IMAGENES	COLONOSCOPIA	Hallazgos de ubicación anatómica de la lesión	Nominal
			TAC ABDOMINAL	Hallazgos la TAC abdominal	Nominal
			RX DE TORAX	Hallazgos la RX de tórax	Nominal
			ECOGRAFIA ABDOMINAL	Hallazgos en la ecografía abdominal	Nominal
		LABORATORIOS	ESTUDIO HISTOPATOLOGICO	Resultado de tipo histológico de la lesión	Nominal
			HEMOGLOBINA	Concentración en sangre de hemoglobina	Razón
			HEMATOCRITO	Concentración en sangre de hematocrito	Razón
			SANGRE OCULTA EN HECES	Concentración de sangre oculta en heces	Razón
			MARCADORES TUMORALES	Concentración sérica de Ag carcinoembrionario	Razón
MANEJO CLINICO	TRATAMIENTO E INTERVENCIONES REALIZADAS AL PACIENTE	CIRUGIA		Tratamiento quirúrgico	Razón
		QUIMIOTERAPIA		Tratamiento con quimioterapia	Razón
		RADIOTERAPIA		Tratamiento con radioterapia	Razón

7. DISEÑO METODOLOGICO

7.1 TIPO DE ESTUDIO

Se llevo a cabo un estudio observacional; porque solo se tomará la información de las historias clínicas sin intervenir en la información recolectada; descriptivo; porque solo nos limitaremos a referir mediante análisis de frecuencias el comportamiento de las variables de importancia para nuestro estudio (sociodemograficas, clínicas, paraclínicas); Retrospectivo; porque las historias clínicas de las cuales tomamos los datos pertenecen al pasado y Transversal por ser del periodo de tiempo comprendido entre el 1 de enero del 2007 al 31 de diciembre del 2010.

7.2 UBICACIÓN DEL ESTUDIO O ÁREA DE ESTUDIO

El estudio será realizado en el departamento de endoscopias y colonoscopia y en el archivo de historia clínicas del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva.

7.3 POBLACIÓN Y MUESTRA

Para este estudio son historias clínicas de los pacientes diagnosticados de cáncer colorectal por colonoscopia y confirmado por estudio de patología en los años 2007 a 2010 en el hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

7.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los pacientes a los cuales se les realizó colonoscopia en el periodo comprendido en el 1 de enero del 2007 a 31 de diciembre del 2010, que además presentaban diagnóstico de colonoscopia de cáncer colorectal y confirmación de diagnóstico de cáncer por reporte patológico

7.5 TÉCNICA

Se realiza mediante la técnica de revisión documental, lo que para nuestro estudio fueron las historias clínicas.

7.6 PROCEDIMIENTO

- Debido a que el objetivo del trabajo es conocer las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorectal, entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de enero de 2010, en el HUHMP; el primer paso a desarrollar es adquirir todos los casos de cáncer presentados en el rango de tiempo antes establecido y seleccionar los casos de acuerdo al resultado positivo de los hallazgos histopatológicos así:
- Se realizará una revisión de los libros de colonoscopias del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo
- La selección de los pacientes se realizara acorde al cumplimiento de los criterios de inclusión.
- Se revisará en los archivos de historia clínica de esta institución a historia clínica, para revisar confirmación de estudio de patología
- La muestra final conformada será sometida a un formulario descrito seguidamente y presentado como anexo en este documento

7.7 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCION DE DATOS

En esta investigación el instrumento será un formulario que con variables sociodemograficas (edad, genero, antecedentes médicos), clínicas (signos y síntomas), paraclínicas (laboratorios, imágenes etc), variables terapéuticas. Ver anexo A.

7.8 PLAN DE TABULACION Y ANALISIS

Se seleccionó las historias que cumplan con los criterios de inclusión, se recogerá la información por medio del formulario descrito anteriormente como el instrumento, y seguidamente se digitaliza la información por medio de un formulario magnético de epi-info 3.5. Para obtener la base de datos a analizar posteriormente se ejecutó el listado de las variables. Finalmente se realizó un análisis estadístico descriptivo y diferencial en el programa epiinfo con lo cual calculamos las frecuencias

Se realizó un análisis estadístico descriptivo aplicando análisis de frecuencias a las variables cualitativas y a las variables cualitativas a las variables cuantitativas se le aplicó medidas de tendencia central y dispersión

7.9 CONSIDERACIONES ETICAS

Las historias clínicas utilizadas en el presente estudio, serán manejadas con todo el respeto y privacidad del caso, así como toda la información contenida en ellas, según lo dispuesto en los diferentes manuales de ética médica y acorde con las disposiciones legales de la República de Colombia contenidas en la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de la Protección Social, correspondiente a las Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud.

Para efectos de este estudio se considera un sin-riesgo para los sujetos incluidos en el mismo, debido a que no tiene ningún tipo de implicación en la integridad física ni psicológica de los participantes, por trabajar con historias clínicas.

Esta investigación con fines académicos se ajusta a los principios científicos y éticos, donde prevalece la seguridad, expresando claramente los riesgos que implican, a través de un consentimiento informado presentado por escrito y la autorización y aprobación del proyecto por parte del Comité de Historias Clínicas del Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo.

Se garantiza el principio de buena fe por parte de los investigadores aprobado por el comité de ética de la Facultad de Salud de la Universidad Surcolombiana.

8. RESULTADOS

Este capítulo contiene los resultados de los análisis estadísticos realizados a la información recolectada con los instrumentos propuestos. Los resultados son presentados según los objetivos del estudio dando una coherencia y orden al presente capítulo.

8.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

Cuadro 1. Edad de presentación del cáncer colorrectal en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

Edad		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Rango	0 – 19	2	3,4	3,4
	20 – 39	5	8,6	12,1
	40 – 59	14	24,1	36,2
	60 – 79	31	53,4	89,7
	80 – 100	6	10,3	100,0
Total		58	100,0	

Fuente: Propia.

En cuando a los rangos de edad encontramos una mayor frecuencia en el grupo de 60 – 79 (53.4%), el segundo lugar en mayor presentación el rango de edad de 40 – 59 con (24.1%).

Cuadro 2. Distribución por sexo del cáncer colorrectal en el HUHMP periodo 2007 - 2010.

Sexo		Frecuencia	Porcentaje
Variables	Hombre	23	39,7
	Mujer	35	60,3
Total		58	100,0

Fuente: Propia.

El sexo femenino presentó un (60,3%) del total de los pacientes

8.2 CARACTERISTICAS CLINICAS

Cuadro 3. Signos y Síntomas del cáncer colorrectal en el HUHMP periodo 2007 - 2010.

Signos y síntomas		Frecuencia	% del N de la columna
Cambio de habito intestinal	Si	15	25,9%
	No	43	74,1%
Hematoquezia	Si	32	55,2%
	No	26	44,8%
Pérdida de peso	Si	29	50,0%
	No	29	50,0%
Dolor abdominal	Si	25	43,1%
	No	33	56,9%
Obstrucción intestinal	Si	9	15,5%
	No	49	84,5%
Masa palpable	Si	12	20,7%
	No	46	79,3%

Fuente: Propia.

La hematoquezia es el signo clínico que más se presento con una frecuencia de 55%, seguido de pérdida de peso con 50%, dolor abdominal 43% pacientes.

8.3 CARACTERISTICAS PARACLINICAS

Cuadro 4. Ubicación anatómica de la lesión del cáncer colorrectal hallado mediante colonoscopia en el HUHMP periodo 2007 - 2010.

Colonoscopia, Ubicación de lesión		Frecuencia	Porcentaje
Variable	A. ESPLENICO	1	1,7
	A. HEPATICO	6	10,3
	ANO	2	3,4
	C. ASCENDENTE	6	10,3
	C. DESCENDENTE	7	12,1
	C. TRANSVERSO	1	1,7
	CIEGO	1	1,7
	RECTO	23	39,7
	RECTO/SIGMOIDE	6	10,3
	SIGMOIDE	5	8,6
	Total	58	100,0

Fuente: Propia.

En nuestro estudio la presentación fue de única ubicación descrita y las ubicaciones más frecuentes de las lesiones neoplásicas son el recto con 39.7%, seguido de colon descendente con 12.1%, colon ascendente, el ángulo hepático y la unión recto sigmoide y comparten cada una el 10,3%.

Cuadro 5. Imágenes Diagnosticas del cáncer colorrectal en el HUHMP periodo 2007 - 2010.

Imágenes Diagnosticas		Frecuencia	% del N de la columna
TAC Abdominal	ALTERADO	23	39,7%
	NO REPORTA	29	50,0%
	NORMAL	6	10,3%
RX de torax	ALTERADO	7	12,1%
	NO REPORTA	36	62,1%
	NORMAL	15	25,9%
ecografia abdominal	ALTERADO	22	37,9%

	NO REPORTA	32	55,2%
	NORMAL	4	6,9%

Fuente: Propia.

TAC Abdominal: Esta imagen diagnostica fue utilizada 29 pacientes (50%) de los de los cuales el 23 (39.7%) de los que se le realizó el examen muestran alteraciones correspondiendo a masas u otra anomalía anatómica compatible con neoplasia.

RX Tórax: esta imagen diagnostica fue utilizada en 22 pacientes de los cuales 7 (12.1%) de los pacientes muestran alteración.

Eco abdominal: esta imagen diagnostica fue utilizada en 26 pacientes (44,82%) de los cuales 22 pacientes (84%) muestran alteración.

Cuadro 6. Diagnostico patológico del cáncer colorrectal en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Peredomo Neiva.

Diagnostico Patológico		Frecuencia	Porcentaje
Tipos de Cáncer	ADENO BIEN DIFERENCIADO	17	29,3
	ADENO MAL DIFERENCIADO	28	48,3
	ADENO METAS MUCOP	2	3,4
	CARCINOMA ESCAMOCEL	8	13,8
	LINFOMA	2	3,4
	TUMOR NEUROENDO (METASTASIS)	1	1,7
Total		58	100,0

Fuente: Propia.

El adenoma mal diferenciado es el diagnostico patológico más frecuente con peor pronóstico y que además alcanza un 48.3% de los diagnósticos, seguido del bien diferenciado con una frecuencia de 17 y porcentaje de 29,3.

Cuadro 7. Pruebas de Laboratorio del cáncer colorrectal en el HUHMP periodo 2007 - 2010.

Pruebas de Laboratorio		Frecuencia	% del N de la columna
Hemoglobina	< 10 g/dl	23	39,7%
	> 12 g/dl	26	29,3%
	NO REPORTA	9	15,5%
Hematocrito	NO REPORTA	1	1,7%
	≤ 30 %	37	63,8%
	≥ 31 %	20	5,2%
AG Carcinoembrenario	ALTERADO	9	15,5%
	NO REPORTA	32	55,2%
	NORMAL	17	29,3%

Fuente: Propia.

La hemoglobina presento valores superiores a 12g/dl en 26 pacientes y no aparecía este dato en la historia clínica en 15% de las historias clínicas revisadas.

El hematocrito se encontró en el 64% de los pacientes del estudio, 20 de los pacientes presento valores superiores a 31% de hematocrito y un 2% no se encontró reporte en la historia clínica.

El antígeno carcinoembrionario fue el único marcador tumoral, se encontró alterado en 9 pacientes con un 15,5%, fue normal en 17 pacientes que correspondían a 29,3%, y en 32 pacientes correspondientes a 55,2% no se encontró reporte en la historia clínica,

8.4 CARACTERISTICAS TERAPEUTICAS

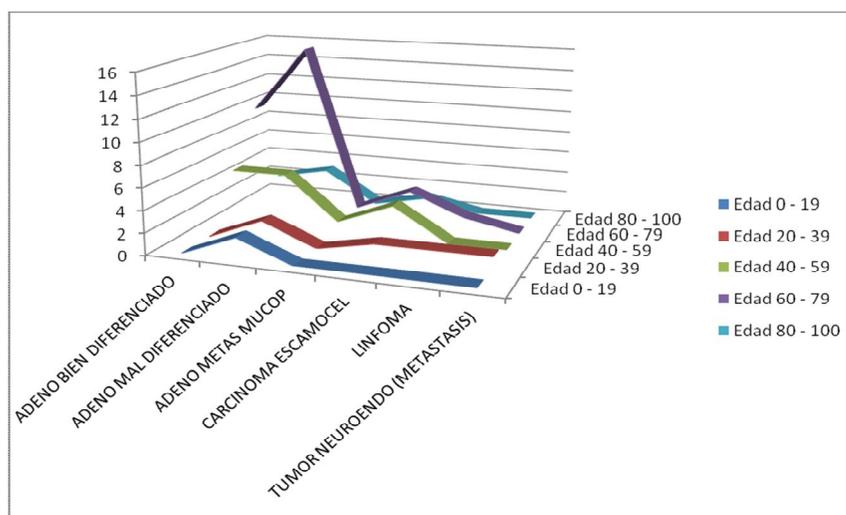
Cuadro 8. Tipo de tratamiento del cáncer colorrectal en el HUHMP periodo 2007 - 2010.

Tratamiento		Frecuencia	% del N de la columna
Quimioterapia	Si	19	32,8%
	No	39	67,2%
Radioterapia	Si	17	29,3%
	No	41	70,7%

Fuente: Propia.

La Quimioterapia fue el tratamiento más utilizado en los pacientes con una frecuencia de 19 para un porcentaje de (32.8%), seguido de la Radioterapia con una frecuencia de 17 para un porcentaje de (29.3%) correspondientes.

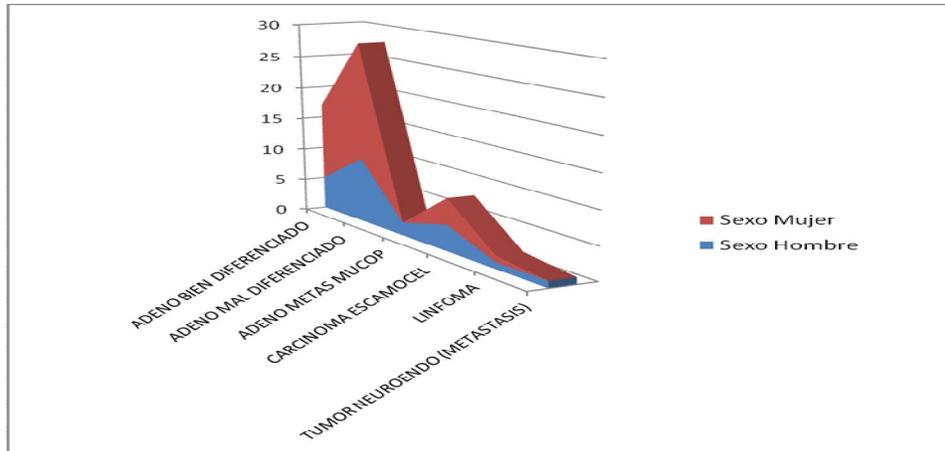
Grafica 1. Diagnostico Patológico vs Edad en el HUHMP periodo 2007 - 2010.



Fuente: Propia.

Los diagnósticos histológicos se encuentran de acuerdo a las edades más frecuentes de presentación 60 – 79 y se encuentran los tipos histológicos de mayor presentación es el Adenoma Mal Diferenciado.

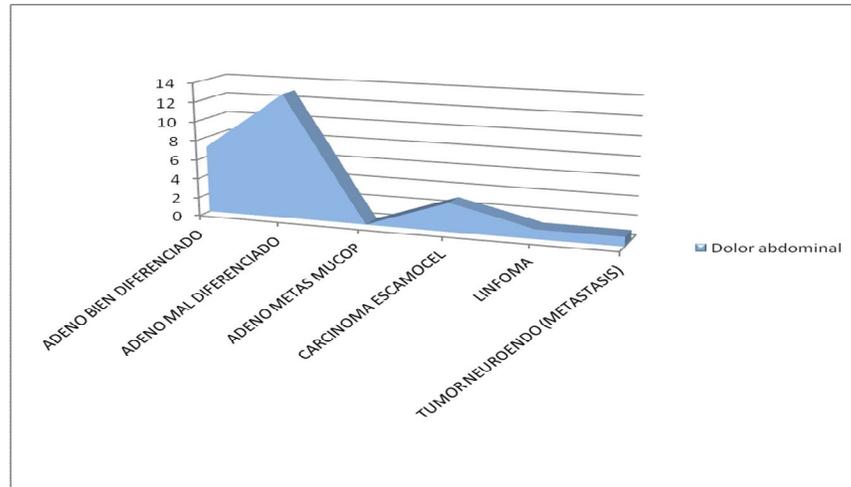
Grafica 2. Diagnostico Patológico vs Sexo del cáncer colorrectal en el HUHMP periodo 2007.



Fuente: Propia.

El adenoma mal diferenciado se presentaba relación con el sexo mujer en 18 casos con un porcentaje de 64,2% y para la relación entre adenocarcinoma bien diferenciado y el sexo femenino se encontró 12 casos que corresponde al 70% de los casos para este particular. En los demás casos el comportamiento es igual.

Grafica 3. Diagnostico Patológico vs Dolor Abdominal del cáncer colorrectal en el HUHMP periodo 2007 - 2010.



Fuente: Propia.

Al cruzar las variables se encontró que el adenoma mal diferenciado tenía mayor relación con el dolor abdominal con 13 y el adenoma bien diferenciado presenta 7 coincidencias

9. DISCUSION

En el presente estudio se presenta una descripción de las características clínicas de la población con diagnóstico de cáncer colorectal diagnosticada por colonoscopia y confirmada por patología, permitiendo identificar síntomas de importancia y signos de sospecha de este diagnóstico y a su vez motivar a la utilización de mecanismos de detección temprana para su tratamiento oportuno.

Se obtuvo del departamento de archivo, algunas historias clínicas información incompleta por su mala elaboración, dificultad en la comprensión de la escritura y por pérdida de información anexa, por lo cual fue necesario recurrir a otras fuentes de archivos de departamento como el de patología. además de esto existió pacientes los cuales se trasladaron de IPS.

Con respecto a la presentación por géneros, se encontró que el sexo femenino presentó su mayoría con un 60% que no corresponde. Observando las tasas de incidencia en hombres ha aumentado 8.3% y en mujeres 4.8%²²⁵ y de igual manera en el contexto mundial. los rangos de edades más preponderantes de nuestro estudio corresponden a lo reportado por la literatura internacional para esta patología. EE.UU. sugiere la importancia etiológica de la edad entre otros²²⁶. como ocurre con muchos otros tipos de cáncer, el riesgo de cáncer colorrectal aumenta fuertemente con la edad, ocurriendo que más 90% del cáncer colorrectal, ocurren en personas mayores de 50 años de edad²²⁷. El sangrado rectal dentro de signos y síntomas del presente estudio un protagonismo importante dentro del cuadro clínico del paciente que lo hace accesibles para realizar estudios de tamizaje como son la sangre oculta en heces, porque es fácil de realizar en casa, no es invasivo y relativamente barato..²²⁸, ²²⁹. Dentro de los paraclínicos de imágenes la colonoscopia presenta las bondades diagnósticas y terapéuticas ²³⁰,

²²⁵ Ibid., p. 29.30

²²⁶ COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* Abelloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1478-1479

²²⁷ Ibid., p. 147

²²⁸ HEWITSON P, GLASZIOU P, WATSON E, TOWLER B, IRWIG L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemocult): an update. *Am J Gastroenterol.* 2008 Jun;103(6):1541-9.

²²⁹ MAJUMDAR SR, FLETCHER RH, EVANS AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3039.

²³⁰ Ibid., p. 5

La ubicación de la lesión presenta algunas diferencias con estudios como lo realizados por Hayne examinaron donde examinaron tendencias en el carcinoma colorrectal en Inglaterra y Gales en los últimos 30 años, este estudio concluyo: “el sitio de distribución de los carcinomas colorrectal entre 1971 y 1974. Nos permitimos relizar comparación con los sitios de ubicación de la lesión que fue: el recto (38%); comparado con 39,7% de nuestro estudio con una presentación similar, colon sigmoides (29%); comparado 18,9% (recto sigmoide y sigmoide), que denota una importante diferencia, el ciego (15%); 1,7%, colon transversos y sus curvaturas (10%); 13.7 (colon trasverso, ángulo hepático, ángulo esplénico), colon ascendente (5%); 10.3%, y el colon descendente (3%); 12,1%”.²³¹. esto nos permite pensar que estamos ubicados dentro de un comportamiento cercano a otros estudios. Las diferencias marcadas pueden obedecer a muestras más amplias como en este caso.

El tipo histológico mas importante del estudio fue el adenoma mal diferenciado que se presento en 48.3, y que para la literatura habla de presentación inferior al 50% lo cual no ubica dentro del contexto mundial²³².

Lo valores de hemoglobina inferiores a 10, correspondieron al 39% de los pacientes lo cual puede corresponder a la alto riesgo de sangrado, de igual forma el hematocrito²³³.

No se evidencio dentro de las historias clínicas de los 58 pacientes que se le practicara el examen de sangre oculta en heces, que reviste alta importancia dentro de la promoción y prevención, teniendo en cuenta que que ha mostrado en nuestra revisión. dos ensayos aleatorizados controlados mostro reducción de la mortalidad de 13 y 33 por su diagnostico temprano-²³⁴²³⁵.

²³¹ Ibid., p. 1671

²³² ROSAI J: Ackerman's Surgical Pathology, 8th ed. St Louis, MO, Mosby, 1996, pp 754-799.

²³³ MAJUMDAR SR, FLETCHER RH, EVANS AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. Am J Gastroenterol 1999; 94:3039.

²³⁴ HEWITSON P, GLASZIOU P, WATSON E, TOWLER B, IRWIG L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. Am J Gastroenterol. 2008 Jun;103(6):1541-9.

²³⁵ HERESBACH D y MANFREDI S. Review in depth and meta-analysis of controlled trials on colorectal cancer screening by faecal occult blood test. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006Apr;18(4):427-33.

Las características terapéuticas enfocan al manejo quimioterapéutico (32.8%), seguido de la Radioterapia con una frecuencia de 17 para un porcentaje de (29.3%) correspondientes. El manejo que causa menor morbilidad en los pacientes es la radio terapia²³⁶,

²³⁶ NATHANSON DR, ESPAT NJ, NASH GM, *et al.* Evaluation of preoperative and postoperative radiotherapy on long-term functional results of straight coloanal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:888.

10. CONCLUSIONES

El cáncer colorectal constituye en la actualidad un serio problema de salud pública, con incidencia que va en aumento, probablemente por el trabajo arduo de implantación de métodos de tamizaje. El conocimiento de las características de la población surcolombiana permite gracias a este trabajo a conocer el comportamiento de nuestras pacientes que permitan un adecuado enfoque diagnóstico-terapéutico.

El número de pacientes con cáncer de colon que se encontró en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva en el periodo 2007 a 2010 fue de 58 pacientes.

El cáncer colorectal presenta signos y síntomas clínicos en estados avanzados de la patología, motivo por el cual lo más importante es realizar métodos de tamizaje asequibles para nuestro sistema de salud, mejorando el pronóstico de los pacientes.

La muestra de 58 pacientes obtenidos de las colonoscopias realizadas en los años correspondientes a 2007 – 2010, no le dan validez estadística importante. Pero si direccionan para realizar estudios dentro de un enfoque establecido. Con conocimiento del estado del arte.

En la literatura aparece mayor incidencia y frecuencia en los hombres. Para nuestro estudio se observa que de la población con diagnóstico de cáncer colorectal se presentó en 60 % en mujeres, no hubo correlación alguna con la literatura.

El signo clínico más importante para tamizaje que le permite al clínico ordenar exámenes diagnósticos más sensibles y específicos es la sangre oculta en heces. Para de esta manera realizar un diagnóstico más temprano.

El adenoma mal diferenciado es el diagnóstico patológico más frecuente con peor pronóstico.

La Quimioterapia fue el tratamiento más utilizado en los pacientes, seguido de la radioterapia.

11. RECOMENDACIONES

Es importante crear una clínica sobre cáncer de colon que estandarice el manejo de los pacientes.

La sistematización de historias clínicas y el compromiso por parte del personal de la salud para que estas sean diligenciadas de manera adecuada y completa sería un paso importante para aprovechar la abundante información que se posee para el desarrollo de futuras investigaciones.

Es necesario ampliar el periodo de valoración y así obtener una muestra más representativa de nuestro estudio.

Que este trabajo sirva como soporte para investigaciones más amplias.

En este trabajo observamos que en nuestra población la presentación del cáncer es frecuente el cáncer colorectal de recto y sigma. Por lo cual la rectosigmoidoscopia puede ser una valoración rápida, con menor costo para valorar.

La sangre oculta en heces es un examen que puede aportar información para justificar exámenes de más sensibilidad y especificidad.

En la literatura aparece mayor incidencia y frecuencia en los hombres. datos son totalmente opuestos para nuestro estudio. Es necesario investigar sobre este comportamiento de género del cáncer colorrectal

BIBLIOGRAFÍA

ABDEL-RAHMAN, W. M., MECKLIN, J. P. and PELTOMAKI, P. The genetics of HNPCC: Application to diagnosis and screening. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 58:208-220. Citado por COMPTON, Carolyn; et al. Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., et al. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481

ALPERS, David H. and GIARDIELLO, Francis M. Malignant tumors of the colon. EN: YAMADA, Tadataka. *Atlas of gastroenterology*. 4th ed. United Kingdom: Wiley-Blackwell, 2009. p. 471.

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE GASTROENTEROLOGÍA, sociedad Española de medicina de familia y comunitaria. *Guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal*. Barcelona: Elsevier, 2009. p. 33.

BENSON III, Al B. *Chemotherapy of Human Cancer. Carcinomas of the Gastrointestinal Tract*. EN: SKEEL, Roland T. *Handbook of Cancer Chemotherapy*. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007. p. 257.

BERRINO F., *et al.* Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol*. 2007;8:773-83. Citado por Asociación Española de gastroenterología, sociedad Española de medicina de familia y comunitaria. EN: *Guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal*. Barcelona: Elsevier, 2009. p. 37-38.

BOYLE, Peter and LANGMAN, Michael J. S. *Epidemiology*. EN: KERR, David J.; YOUNG, Annie M. and HOBBS, F. D. Richard. *ABC of colorectal cancer*. London: BMJ Books, 2001. p. 2. ISBN 0-7279-1526-6

_____, _____ *Epidemiology*. EN: KERR, David J.; YOUNG, Annie M. and HOBBS, F. D. Richard. *ABC of colorectal cancer*. London: BMJ Books, 2001. p. 1. ISBN 0-7279-1526-6

BRESALIER, Robert S. Small and Large Intestine. *Colorectal cáncer*. EN: FELDMAN, Mark, M.D.; FRIEDMAN, Lawrence S. M.D. and BRANDT, Lawrence J. M.D. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*.

Pathophysiology, diagnosis and management. 9th ed. Canada: Saunders Elsevier, 2010. P. 2192. ISBN 978-1-4160-6189-2

BOLAND, C. R. Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: Development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58(22): 5248-5257. Citado por KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. MD Anderson manual of medical oncology. 2 ed. New York: McGraw-Hill,

BURMER, G. C., et al. Neoplastic progression in ulcerative colitis: histology, DNA content, and loss of a p53 allele. *Gastroenterology* 1993; 104:1889-1891. Citado por COMPTON, Carolyn; et al. Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., et al. Abeloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481

CALI 1962-1991 p. 29-30. Citado por RUBIANO, Jaime; MARIÑO, Gustavo y KESTENBERG, Abraham. Guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Tamizaje en Cáncer digestivo. p. 29-30.

CURADO, Edwards et al. Cancer incidence in five continents. IARC Sci Publ. 2007. Citado por Asociación Española de gastroenterología, sociedad Española de medicina de familia y comunitaria. EN: Guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Barcelona: Elsevier, 2009. p. 33.

CUCINO, C.; BUCHNER, A. M. and SONNENBERG A. Continued rightward shift of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:1035. Citado por GIARDIELLO, Francis M. and HAMILTON, Stanley R. Malignant tumors of the colon. EN: YAMADA, Tadataka. Textbook of Gastroenterology, 5th ed. United Kingdom: Wiley-Blackwell, 2009. p. 1671; Vol. 1. ISBN 978-1-405-16911-0

CHEN, Z.; et al. Crucial role of p53-dependent cellular senescence in suppression of Pten-deficient tumorigenesis. *Nature* 436: 725–730. Citado por KENNEDY, Alyssa and ADAMS, Peter D. The senescence secretome and its impact on tumor suppression and cancer. EN: ENDERS, Greg H. Cell cycle deregulation in cancer. New York, NY: Springer, 2010. p. 139

DiSairo, J. A. *et al.* Colorectal cancers of rare histologic types compared with adenocarcinomas. *Dis Colon Rectum* 1994; 37:1277–1280. Citado por: GORDON, Philip H. Malignant neoplasms of the colon. EN: Neoplasms of the colon, Rectum and anus. 2 ed. New York, NY: Informa Healthcare, 2007. p. 52.

EPPERT, K., *et al.* MADR2 maps to 18q21 and encodes a TRF-beta-regulated MAD-related protein that is functionally mutated in colorectal carcinoma. *Cell* 1996; 86:543-552. Citado por COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* Abelloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481.

FENOGLIO-PREISER, Cecilia M.; NOFFSINGER, Amy E. and STEMMERMANN, Grant N. Epithelial neoplasms of the colon. Colonic adenomas and carcinomas. EN: GastroIntestinal pathology. An atlas and text 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2008. p. 899.

FODDE, R.; *et al.* Mutations in the APC tumour suppressor gene cause chromosomal instability. *Nat Cell Biol* 2001;3:433–438. [PMID: 11283620]. Citado por KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. MD Anderson manual of medical oncology. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 2011.

GRADY, W. M. and MARKOWITZ, S. D. Genetic and epigenetic alterations in colon cancer. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2002; 3:101-128. Citado por KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. MD Anderson manual of medical oncology. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 2011.

GIARDIELLO, Francis M. and HAMILTON, Stanley R. Malignant tumors of the colon. EN: YAMADA, Tadataka. Textbook of Gastroenterology, 5th ed. United Kingdom: Wiley-Blackwell, 2009. p. 1671; Vol. 1. ISBN 978-1-405-16911-0

GORDON, Philip H. Malignant neoplasms of the colon. EN: Neoplasms of the colon, Rectum and anus. 2 ed. New York, NY: Informa Healthcare, 2007. p. 52.

_____ Malignant Neoplasms of the Colon. EN: Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus. 3rd ed. New York, NY: Informa Healthcare, 2007. p. 490. ISBN 0-8247-2961-7

HANAHAN, D. and WEINBERG, R. A. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100:57-70. Citado por COMPTON, Carolyn; et al. Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., et al. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008.

HOULSTON, R. S.; *et al.* Dominant genes for colorectal cancer are not rare. *Ann Hum Genet* 1992;56(Pt 2):99–103. Citado por KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. *MD Anderson manual of medical oncology*. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 2011.

HAYNE D. *et al* Current trends in colorectal cancer: site, incidence, mortality and survival in England and Wales. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001; 13(6):448–52. Citado por: GORDON, Philip H. *Malignant Neoplasms of the Colon*. EN: Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus. 3rd ed. New York, NY: Informa Healthcare, 2007. p. 491. ISBN 0-8247-2961-7

HAWK, Ernest T.; VINER, Jaye and LIMBURG, Paul. Epidemiology and Prevention of Colorectal Cancer. EN: *ABBRUZZESE, James, et al. Gastrointestinal oncology*. New York: Oxford University press, 2004. p. 595. ISBN 0-19-513372-2

_____ Current trends in colorectal cancer: site, incidence, mortality and survival in England and Wales. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001; 13(6):448–52. Citado por: GORDON, Philip H. *Malignant Neoplasms of the Colon*. EN: Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus. 3rd ed. New York, NY: Informa Healthcare, 2007. p. 491. ISBN 10: 0-8247-2961-7

HAMAMOTO, T., *et al.* Compound disruption of Smad2 accelerates malignant progression of intestinal tumors in Apc knockout mice. *Cancer Res* 2002; 62:5955-5961. Citado por COMPTON, Carolyn; et al. Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin

JEMAL, A., *et al.* Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007, 57(1):43. Citado por LIBUTTI, Steven K.; SALTZ, Leonard B. and TEPPER, Joel E. *Practice of Oncology. Cancers of the Gastrointestinal Tract. Colon Cancer*. EN: DEVITA, Vincent T.; LAWRENCE, Theodore S. and ROSENBERG, Steven A. *Devita, Hellman and Rosenberg's cancer, principles and practice of oncology*. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2008. p. 1232; Vol 1. ISBN 0781772079

_____ Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 53:5–26, 2003. Citado por . HAWK, Ernest T.; VINER, Jaye and LIMBURG, Paul. *Epidemiology and Prevention of Colorectal Cancer*. EN: ABBRUZZESE, James, et al. *Gastrointestinal oncology*. New York: Oxford University press, 2004. p. 595. ISBN 0-19-513372-2

_____. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:143-166. Citado por COMPTON, Carolyn; et al. Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., et al. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008.

COMPTON, Carolyn; et al. Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., et al. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008.

_____ Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*. 2006; 56(2): 106–130. Citado por RYAN, David P. Colon cáncer. EN: CHABNER, Bruce A.; Lynch Jr., Thomas J. and LONGO, Dan L. *Harrison's manual of oncology*. McGraw-Hill, 2008. p.423

_____ Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*, 2006;56(2):106. Citado por FEARON, Eric R. and BOMMER, Guido T. *Practice of Oncology. Cancers of the Gastrointestinal. Molecular biology of colorectal*. EN: DEVITA, Vincent T.; LAWRENCE, Theodore S. and ROSENBERG, Steven A. Devita, Hellman and Rosenberg's cancer, principles and practice of oncology. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2008. p. 1219; Vol. 1. ISBN 0781772079

JASS, J. R. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50:113-130. Citado por COMPTON, Carolyn; et al. Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., et al. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481

KENNEDY, Alyssa and ADAMS, Peter D. The senescence secretome and its impact on tumor suppression and cancer. EN; ENDERS, Greg H. *Cell cycle deregulation in cancer*. New York, NY: Springer, 2010. p. 146

KEINO-MASU, K., et al. Deleted in colorectal cancer (DCC) encodes a natriin receptor. *Cell* 1996; 87:175-185. Citado por COMPTON, Carolyn; et al. Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., et al. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481.

KIBBER, J. M.; MINSKY, B. and HOFF, P.M. Cancer of the colon. In: DEVITA, V. T. Jr.; HELLMAN, S. and Rosenberg S. A.; eds. *Principles and Practice of Oncology*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001:1144–1196. Citado por KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. MD Anderson manual of medical oncology. New York : McGraw-Hill, 2007. p. 395. ISBN 0-07-141499-1

KIYONO, T.; *et al.* (1998) Both Rb/p16INK4a inactivation and telomerase activity are required to immortalize human epithelial cells. *Nature* 396: 84–88. Citado por KENNEDY, Alyssa and ADAMS, Peter D. The senescence secretome and its impact on tumor suppression and cancer. EN: ENDERS, Greg H. *Cell cycle deregulation in cancer*. New York, NY: Springer, 2010. p. 139

KNUDSON, A. Hereditary cancer, oncogenes, and antioncogenes. *Cancer Res* 1985; 45:1437. Citado por: GORDON, Philip H. *Malignant neoplasms of the colon*. EN: *Neoplasms of the colon, Rectum and anus*. 2 ed. New York, NY: Informa Healthcare, 2007. p. 56

LAWRENCE, Theodore S. and ROSENBERG, Steven A. Devita, Hellman and Rosenberg's cancer, principles and practice of oncology. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2008. p. 1233; Vol 1.

LAZZERINI, Eros. Maintenance of telomeres in cancer. EN; ENDERS, Greg H. *Cell cycle deregulation in cancer*. New York, NY: Springer, 2010. p. 133

LIBUTTI, Steven K.; SALTZ, Leonard B. and TEPPER, Joel E. *Practice of Oncology. Cancers of the Gastrointestinal Tract. Colon Cancer*. EN: DEVITA, Vincent T.; LAWRENCE, Theodore S. and ROSENBERG, Steven A. Devita, Hellman and Rosenberg's cancer, principles and practice of oncology. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2008. p. 1232; Vol. 1. ISBN 0781772079

MAMAZZA, J. and GORDON, P. H. The changing distribution of large intestinal cancer. *Dis Colon Rectum* 1982; 25:558. Citado por GIARDIELLO, Francis M. and HAMILTON, Stanley R. *Malignant tumors of the colon*. EN: YAMADA, Tadataka. *Textbook of Gastroenterology*, 5th ed. United Kingdom: Wiley-Blackwell, 2009. p. 1671; Vol. 1. ISBN 978-1-405-16911-0

MCLAUGHLIN, J. R., *et al.* Canadian Cancer Statistics Toronto, Canada: National Cancer Institute of Canada, 2005. Citado por: GORDON, Philip H. Malignant Neoplasms of the Colon. EN: Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus. 3rd ed. New York, NY: Informa Healthcare, 2007. p. 490. ISBN 0-8247-2961-7

MARKOWITZ, S., *et al.* Inactivation of the type II TGF-beta receptor in colon cancer cells with microsatellite instability. *Science* 1995; 268:1336-1338. Citado por COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* Abeloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481

MAKINEN, M. J. Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology* 2007; 50:131-150. Citado por COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* Abeloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481

McMICHAEL, A. J.; McCALL, M. G. and HARTSHORNE, J. M. Patterns of gastrointestinal change in European migrants to Australia. The role of dietary change. *Int J Cancer* 1980;25:431. Citado por FENOGLIO-PREISER, Cecilia M.; NOFFSINGER, Amy E. and STEMMERMANN, Grant N. Epithelial neoplasms of the colon. Colonic adenomas and carcinomas. EN: Gastrointestinal pathology. An atlas and text 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2008. p. 899

MANN B., *et al.* Target genes of beta-catenin-T cell-factor/lymphoid-enhancer-factor signaling in human colorectal carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:1603-1608. Citado por COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* Abeloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481.

MIYAKI, M., *et al.* Higher frequency of Smad4 gene mutation in human colorectal cancer with distant metastasis. *Oncogene* 1999; 18:3098-3103. Citado por COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* Abeloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481.

MURTHY, S., FLANIGAN, A. and CLEARFIELD, H. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: molecular and clinical features. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31:551-564. Citado por COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer.

EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* Abeloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481

ORFORD, K., *et al.* Serine phosphorylation-regulated ubiquitination and degradation of β -catenin. *J Biol Chem* 1997; 272:735-738. Citado por COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* Abeloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1479.

O'BRIEN, M. J., *et al.* Comparison of microsatellite instability, CpG island methylation phenotype, BRAF and KRAS status in serrated polyps and traditional adenomas indicates separate pathways to distinct colorectal carcinoma end points. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:1491-1501. Citado por COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* Abeloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481

O'SULLIVAN, J. N., *et al.* Chromosomal instability in ulcerative colitis is related to telomere shortening. *Nat Genet* 2002; 32:280-284. Citado por COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* Abeloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481

PARKIN, D. M.; PISANI, P. and FERLAY, J. Global cancer statistics. *CA Cancer Journal Clinical* 1999, 49(1):33. Citado por LIBUTTI, Steven K.; SALTZ, Leonard B. and TEPPER, Joel E. Practice of Oncology. Cancers of the Gastrointestinal Tract. Colon Cancer. EN: DEVITA, Vincent T.; LAWRENCE, Theodore S. and ROSENBERG, Steven A. Devita, Hellman and Rosenberg's cancer, principles and practice of oncology. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2008. p. 1232; Vol. 1. ISBN 0781772079.

PARKIN, D. M., *et al.* Global cancer statistics 2002. *CA Cancer Journal Clinical* 2005, 55:74. Citado por FENOGLIO-PREISER, Cecilia M.; NOFFSINGER, Amy E. and STEMMERMANN, Grant N. Epithelial neoplasms of the colon. Colonic adenomas and carcinomas. EN: Gastrointestinal pathology. An atlas and text 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2008. p. 899.

PARKIN, D. M. International variation. *Oncogene* 2004, 23:6329. Citado por FENOGLIO-PREISER, Cecilia M.; NOFFSINGER, Amy E. and STEMMERMANN, Grant N. Epithelial neoplasms of the colon. Colonic adenomas and carcinomas. EN: Gastrointestinal pathology. An atlas and text 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2008. p. 899.

PARKIN, D. M. *et al.* Global cancer statistics, 2002. *CA-Cancer J Clin* 2005; 55:74. Citado por GIARDIELLO, Francis M. and HAMILTON, Stanley R. Malignant tumors of the colon. EN: YAMADA, Tadataka. Textbook of Gastroenterology, 5th ed. United Kingdom: Wiley-Blackwell, 2009. p. 1670; Vol. 1. ISBN 978-1-405-16911-0

PEIFER, M. and POLAKIS, P. Wnt signaling in oncogenesis and embryogenesis: a look outside the nucleus. *Science* 2000; 87:1606-1609. Citado por COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* Abeloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481.

PELTOMAKI, P. Deficient DNA mismatch repair: a common etiologic factor for colon cancer. *Hum Mol Genet* 2001; 10:735-740. Citado por COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* Abeloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481

PINOL, V., *et al.* Frequency of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and other colorectal cancer familial forms in Spain: a multicentre, prospective, nationwide study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16:39-45. Citado por Asociación Española de gastroenterología, sociedad Española de medicina de familia y comunitaria. EN: Guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Barcelona: Elsevier, 2009. p. 37.

POTTER, J. D.: Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:916-932. Citado por COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* Abeloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008.

RAMPINO, N., *et al.* Somatic frameshift mutations in the BAX gene in colon cancers of the microsatellite mutator phenotype. *Science* 1997; 275:967-969. Citado por COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* Abeloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481

RAMSEY, S. D. *et al.* Cancer attributable costs of diagnosis and care for persons with screen-detected versus symptomdetected colorectal cancer. *Gastroenterology* 2003; 125:1645. Citado por GIARDIELLO, Francis M. and HAMILTON, Stanley R. Malignant tumors of the colon. EN: YAMADA, Tadataka. Textbook of

Gastroenterology, 5th ed. United Kingdom: Wiley-Blackwell, 2009. p. 1671; Vol. 1. ISBN 978-1-405-16911-0

RABENECK, L.; DAVILA, J. A. and EL-SERAG, H. B. Is there a true “shift” to the right colon in the incidence of colorectal cancer? *Am J Gastroenterol.* 2003; 98:1400. Citado por GIARDIELLO, Francis M. and HAMILTON, Stanley R. Malignant tumors of the colon. EN: YAMADA, Tadataka. Textbook of Gastroenterology, 5th ed. United Kingdom: Wiley-Blackwell, 2009. p. 1671; Vol. 1. ISBN 978-1-405-16911-0

RIES, L. A., *et al.* SEER Cancer Statistics Review, 1975–2003, Bethesda, MD, National Cancer Institute, 2006. Citado por: COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* Abeloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008.

_____, _____ Colorectal cancer mortality in Spain: trends and projections for 1985-2019. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21:92-100. Citado por Asociación Española de gastroenterología, sociedad Española de medicina de familia y comunitaria. EN: Guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Barcelona: Elsevier, 2009. p. 35.

RUBIANO, Jaime; MARIÑO, Gustavo y KESTENBERG, Abraham. Guías de práctica clínica basadas en la evidencia. Tamizaje en Cáncer digestivo. p. 29-30.

SEER Stat Fact Sheets: Cancer of the Colon and Rectum. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect>. Accessed December 30, 2006. Citado por FENOGLIO-PREISER, Cecilia M.; NOFFSINGER, Amy E. and STEMMERMANN, Grant N. Epithelial neoplasms of the colon. Colonic adenomas and carcinomas. EN: GastroIntestinal pathology. An atlas and text 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2008. p. 899.

SEIFELDIN, R. and HANTSCH, J. The economic burden associated with colon cancer in the United States. *Clin Ther* 1999; 21(8):1370. Citado por LIBUTTI, Steven K.; SALTZ, Leonard B. and TEPPER, Joel E. Practice of Oncology. Cancers of the Gastrointestinal Tract. Colon Cancer. EN: DEVITA, Vincent T.;

SLATTERY, M. L., *et al.* Estrogens reduce and withdrawal of estrogens increase risk of microsatellite instability-positive colon cancer. *Cancer Res* 2001; 61:126-

130. Citado por: COMPTON, Carolyn; *et al.* Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al.* Abeloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008.

SCHRAG, D and WEEKS, J. Costs and cost-effectiveness of colorectal cancer prevention and therapy. *Semin Oncol* 1999; 26:561. Citado por GIARDIELLO, Francis M. and HAMILTON, Stanley R. Malignant tumors of the colon. EN: YAMADA, Tadataka. Textbook of Gastroenterology, 5th ed. United Kingdom: Wiley-Blackwell, 2009. p. 1671; Vol. 1. ISBN 978-1-405-16911-0

SEIFELDIN, R. and HANTSCH, J. The economic burden associated with colon cancer in the United States. *Clin Ther* 1999; 21:1370. Citado por GIARDIELLO, Francis M. and HAMILTON, Stanley R. Malignant tumors of the colon. EN: YAMADA, Tadataka. Textbook of Gastroenterology, 5th ed. United Kingdom: Wiley-Blackwell, 2009. p. 1671; Vol. 1. ISBN 978-1-405-16911-0

SCHRAG, D. The price tag on progress-chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:317. Citado por GIARDIELLO, Francis M. and HAMILTON, Stanley R. Malignant tumors of the colon. EN: YAMADA, Tadataka. Textbook of Gastroenterology, 5th ed. United Kingdom: Wiley-Blackwell, 2009. p. 1671; Vol. 1. ISBN 978-1-405-16911-0

SURVEILLANCE, Epidemiology, and End Results (SEER). SEER Cancer Statistics Review 1975–2001. <http://seer.cancer.gov>. Accessed July 4, 2004. Citado por: GORDON, Philip H. Malignant Neoplasms of the Colon. EN: Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus. 3rd ed. New York, NY: Informa Healthcare, 2007. p. 490. ISBN 0-8247-2961-7

D. MD., *et al.* Abeloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008. p. 1481.

VOGELSTEIN, B.; *et al.* Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319:525–532. Citado por KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. MD Anderson manual of medical oncology. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 2011.

WINAWER, S. J.; *et al.* The National Polyp Study. Design, methods, and characteristics of patients with newly diagnosed polyps. The National Polyp Study

Workgroup. *Cancer* 1992;70(5 Suppl):1236–1245. Citado por KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. MD Anderson manual of medical oncology. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 2011.

WINAWER, S. J.; *et al.* Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;329:1977–1981. [PMID: 8247072]. Citado por KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. MD Anderson manual of medical oncology. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 2011.

PERUCHO, M. Microsatellite instability: The mutator that mutates the other mutator. *Nat Med* 1996;2(6):630-631. Citado por KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. MD Anderson manual of medical oncology. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 2011

RIBIC, C. M.; *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(3):247-257. Citado por KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. MD Anderson manual of medical oncology. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 2011

TOYOTA, M.; *et al.* Distinct genetic profiles in colorectal tumors with or without the CpG island methylator phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(2):710-715. Citado por KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. MD Anderson manual of medical oncology. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 2011.

KINZLER, K. W. and VOGELSTEIN, B. Landscaping the cancer terrain. *Science* 1998;280(5366):1036-1037. Citado por KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. MD Anderson manual of medical oncology. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 2011.

POPAT, S.; HUBNER, R. and HOULSTON, R. S. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005;23(3):609-618. Citado por KANTARJIAN, Hagop M.; WOLFF, Robert A. and KOLLER, Charles A. MD Anderson manual of medical oncology. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 2011.

WRIGHT, W. E. and Shay, J. W. (2002) Historical claims and current interpretations of replicative aging. *Nat Biotechnol* 20: 682–688. Citado por KENNEDY, Alyssa and ADAMS, Peter D. The senescence secretome and its impact on tumor suppression and cancer. EN: ENDERS, Greg H. *Cell cycle deregulation in cancer*. New York, NY: Springer, 2010. p. 139

VOGELSTEIN, B., *et al*: Genetic alterations during colorectal tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319:525-532. Citado por COMPTON, Carolyn; *et al*. Colon cáncer. EN: ABELOFF, Martin D. MD., *et al*. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2008.

VERDECCHIA, A., *et al*. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol*. 2007;8:784-96. Citado por Asociación Española de gastroenterología, sociedad Española de medicina de familia y comunitaria. EN: *Guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal*. Barcelona: Elsevier, 2009. p. 38.

WEBER, Georg F. Epithelial tumors. Colorectal cancer. EN: *Molecular mechanisms of cancer*. Springer, 2007. p. 453.

ANEXOS

Anexo A. Cuestionario colorrectal.

DATOS PERSONALES

HC:	NOMBRE:		
EDAD:	GÉNERO	M:	F:
INDICACIÓN COLONOSCOPIA			

COLONOSCOPIA

-Ubicación:

CIEGO		C. ASCENDENTE	
ÁNGULO HEPÁTICO		C. TRASVERSO	
ÁNGULO ESPLÉNICO		C. DESCENTE	
RECTO		ANO	

PATOLOGÍA

--

ANTECEDENTES

Patológicos	
Familiares	
Quirúrgicos	
Tóxicos	

SÍNTOMAS

Astenia, Adinamia		Dolor abdominal	
Cambio en hábito intestinal		Obstrucción Intestinal	
Hematoquezia		Masa Palpable	
Pérdida de peso		Otros	

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

TAC ADOMINO-PÉLVICO

RADIOGRAFÍA TÓRAX

ECOGRAFÍA ABDOMINAL

SANGRE OCULTA EN HECES

BIOQUÍMICA SANGUÍNEA	
HB:	HTC:

MARCADORES TUMORALES

TRATAMIENTO

QUIRÚRGICO

PALIATIVO