

Cáncer colorrectal

Dr. Pedro Luna-Pérez,* Dr. Arturo Reyna Huelga,* Dr. Darío F Rodríguez Coria,* Dr. Rafael Medrano,* Dr. José González Macouzet*

* Servicio de Colon y Recto. División de Cirugía Oncológica. Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. México D.F., México.

Correspondencia: Dr. Pedro Luna. Puerto México 53-101, Colonia Roma Sur. México D.F. CP 06760. Fax: 575-7267. E-mail: lunapp@acnet.net

RESUMEN Objetivo. Describir cuales son los eventos moleculares que intervienen en la génesis del cáncer colorrectal (CCR) y describir el estado actual en la detección, el diagnóstico y en el tratamiento. **Antecedentes.** El CCR es una de las neoplasias malignas más frecuentes en los países industrializados. En México, es la segunda neoplasia maligna del aparato digestivo. **Material y métodos.** Se efectuó una revisión de la literatura para conocer la utilidad de los procedimientos de detección, diagnóstico y tratamiento del CCR. Además, se describen algunas de las normas vigentes en nuestro servicio. **Resultados.** Los programas actuales de detección de CCR en la población de bajo riesgo, no han demostrado que tengan impacto en la reducción de la mortalidad por CCR. El tratamiento actual del CCR en etapas tempranas (Dukes' A y B1) es quirúrgico. En los pacientes con cáncer del colon con ganglios linfáticos metastásicos (Dukes' C) se recomienda utilizar quimioterapia. En los pacientes con cáncer de recto que han penetrado hasta la grasa perirrectal o que tienen ganglios linfáticos metastásicos (Dukes' B2 y C), el tratamiento recomendado es la utilización de quimioterapia + radioterapia. Hasta la fecha es motivo de debate si estos tratamiento complementario a la cirugía deben de ser utilizados en el pre o en el postoperatorio. **Conclusión.** El proceso de carcinogénesis en el colon y en el recto incluyen una serie de pasos donde están involucrados genes activadores y supresores. El tratamiento actual del cáncer colorrectal en etapas tempranas es quirúrgico y en las etapas avanzadas es multidisciplinario (cirugía + quimioterapia ± radioterapia).

Palabras clave: Cáncer colorrectal, diagnóstico, tratamiento.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más frecuentes en los países industrializados. En 1995 en los

SUMMARY Objective. To describe the multistep carcinogenesis of the colon and rectum, and updated in the screening, diagnosis and treatment of colorectal cancer. **Background.** Colorectal cancer is one of the most frequent malignant neoplasia in developing countries. In Mexico, is the second malignant neoplasia of the gastrointestinal tract. **Material and methods.** A literature search was performed to know the usefulness of screening, diagnosis and treatment procedures. Also, some of our actual proceedings are described. **Results.** No impact in decreasing the mortality rate for colorectal cancer, has been observed with the contemporary screening programs in low risk population. The recommended treatment for colorectal cancer in early stages (Dukes A and B1) is the surgical resection alone. In those patients with colon metastasizing to the lymph nodes (Dukes C), a combination of surgery + chemotherapy is recommended. In patients with rectal cancer with full penetration until the perirectal fat or with lymph node metastasis (Dukes B2 and C) a combination of surgery, chemotherapy and radiotherapy is the elective treatment. Until today, is controversial if radiotherapy should be used pre- or postoperatively. **Conclusion.** The colorectal carcinogenesis included a multistep where are involved a tumor supressor genes and oncogenes. Surgery is the accepted treatment for early colorectal cancer. A combination of surgery + chemotherapy ± radiotherapy is the elective treatment for locally advanced colorectal cancer.

Key words: Colorectal cancer, diagnosis, treatment.

Estados Unidos de Norteamérica, se diagnosticaron 150,000 casos nuevos. En ese país es la segunda causa de muerte por neoplasias malignas.¹ En México, es la segunda neoplasia maligna del tubo digestivo.² Los obje-

tivos de esta revisión son conocer los factores que intervienen en la génesis del CCR así como el estado actual en el diagnóstico y tratamiento.

EPIDEMIOLOGÍA

Los factores etiopatogénicos son: 1) ambientales, 2) dietéticos y 3) genéticos. De acuerdo a estos el CCR se divide en: 1) esporádico, 2) familiar, 3) hereditario y 4) el asociado a enfermedades inflamatorias crónicas del colon y del recto.

La frecuencia del CCR varía ampliamente en el mundo, por ejemplo en Connecticut, EUA es de 32.3/100,000 habitantes vs 0.4/100,000 en Nigeria. Es más frecuente en áreas urbanas que las rurales. Los inmigrantes de áreas de baja frecuencia, con el tiempo presentan el mismo riesgo de desarrollar CCR que los habitantes de las áreas de alta frecuencia.³

Los factores dietéticos y ambientales que se han asociado al incremento en el riesgo de desarrollar CCR son: 1) la ingesta de grasas poli-insaturadas tipo omega-6 de origen animal y de carnes rojas, de colesterol que es metabolizado a ácidos biliares, 2) el tabaquismo, 3) el alcoholismo, 4) el sedentarismo y, 5) algunas condiciones médicas como el antecedente de radiación, de obesidad y de colecistectomía.

El riesgo disminuye con la ingesta de fibra, frutas, verduras, calcio, de grasas tipo omega-3, de ácido docosahexanoico (aceite de pescado), de vitaminas A, C, D y E y de los antiinflamatorios no esteroideos. El mecanismo por el cual la ingesta de fibra disminuye el riesgo de CCR es debido a que acelera el tránsito intestinal y disminuye el contacto de los agentes carcinogénicos con la mucosa del colon; además, la fermentación de la fibra produce ácidos grasos de cadena corta que disminuyen el pH intraluminal e inhiben la hidroxilación oxidativa. Las frutas y la vitaminas actúan como un regulador de la proliferación celular y como antioxidantes del daño al DNA. El mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroideos no es bien conocido.^{4,5} Los factores genéticos se conocen desde 1721. En ese año, Menzelio reportó la presencia de múltiples pólipos en el tracto gastrointestinal. Posteriormente, Cripps en 1882, reportó a dos miembros de una misma familia con poliposis múltiple. Gardner describió la asociación del cáncer colorrectal con la presencia de múltiples pólipos en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, fue hasta las décadas de los 60's y los 70's cuando se establecieron varios síndromes de asociación

genética, como son la poliposis adenomatosa familiar (PAF) con todas sus variantes de expresión fenotípica y el cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (SCCHSP). Esta agrupación de síndromes estimuló la búsqueda de alteraciones cromosómicas. En 1985, Herrera reportó la alteración del cromosoma 5 en un paciente con síndrome de Gardner. Este hallazgo sirvió de base a Vogelstein para la identificación del proceso multiseccional involucrado en la génesis del CCR.^{6,7}

El SCCHSP, descrito por Lynch en 1971, se caracteriza por tener una transmisión vertical (autosómica dominante) y se subdivide en dos variedades: Lynch I, caracterizado por la presencia de un adenocarcinoma de colon localizado predominante en el colon derecho (proximal al ángulo esplénico), a una edad promedio de 45 años, en ausencia de poliposis difusa del colon y por la presencia de tumores sincrónicos o metacrónicos en el resto del colon y/o recto. El síndrome de Lynch II, tiene las mismas características del anterior y además, se asocia a otros cánceres extracolónicos como son: endometrio, estómago, ovario, intestino delgado, vías biliares, leucemia y el carcinoma de células transicionales del urotelio.⁸

LA SECUENCIA ADENOMA-CARCINOMA

El CCR es producto de la función anormal de varios proto-oncogenes que se convierten en oncogenes y de varias mutaciones o inactivación de varios genes que actúan como supresores tumorales. En la *figura 1*, se muestra el modelo de carcinogénesis propuesto por Vogelstein.⁷ Sin embargo, es de mencionarse que éste, es teórico y está sujeto a continuos cambios.⁹

Las mutaciones en el gen APC parecen ser las responsables del desarrollo de un adenoma. Este gen se localiza en el cromosoma 5q21 y se encuentra mutado en 30 a 60% de los adenomas y adenocarcinomas esporádicos. Esto hace suponer que la inactivación del gen APC juega un papel crítico en la iniciación de un CCR. Otra mutación o pérdida alélica se localiza en el cromosoma 18q (gen DCC), este gen se encuentra involucrado en la transformación de un pólipo adenomatoso pequeño a uno mayor. El gen p53 se encuentra localizado en el cromosoma 17p, tiene un papel importante en la transformación maligna de un adenoma. Para apoyar esta aseveración, se ha encontrado que las mutaciones de p53 son poco frecuentes en los adenomas y se encuentran en 70% de los adenocarcinomas.⁷

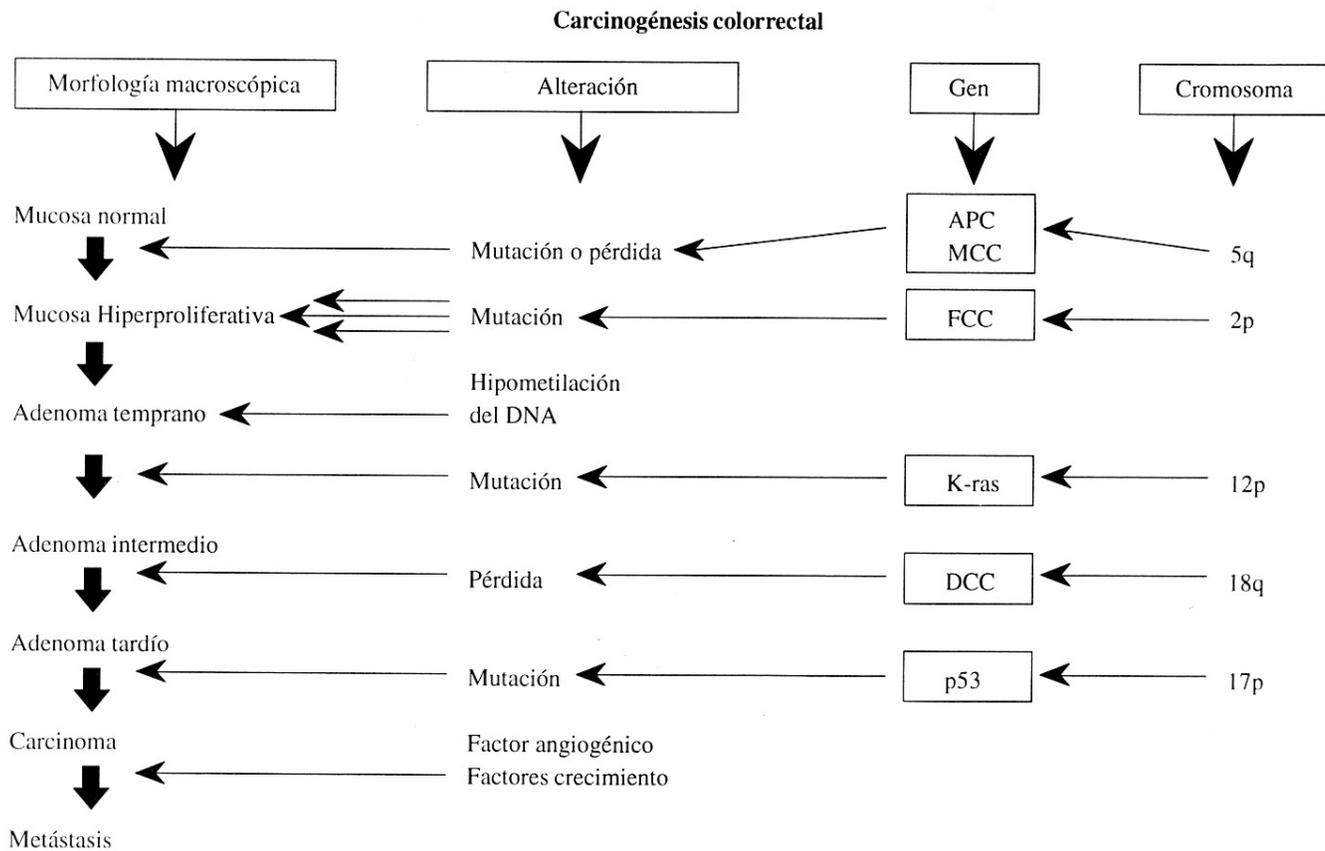


Figura 1. Modelo de carcinogénesis propuesto por Vogelstein. (Referencia 7).

DETECCIÓN

El pronóstico del CCR depende de su diseminación. Los tumores localizados a la mucosa (estadio A) tienen una supervivencia a cinco años de 90%; cuando penetran a la pared muscular (estadio B), 60%; cuando presentan ganglios linfáticos metastásicos (estadio C), 30% y cuando presentan metástasis distantes (estadio D), 5%.¹⁰

Para reducir la mortalidad por CCR, se debe de efectuar detección de las lesiones precursoras (pólipo adenomatoso) o de tumores tempranos. La detección se hace en sujetos «asintomáticos». Los métodos de detección deben de ser baratos, fáciles de aplicar, no asociados a complicaciones o a mortalidad y tener una alta sensibilidad y especificidad.

La población que potencialmente va a ser sometida a detección debe de dividirse en aquellos con bajo y alto riesgo. Los primeros, deben de llenar los siguientes requisitos: 1) ser un problema de salud pública y 2) el tratamiento de las lesiones precursoras o bien de los tumores en las etapas tempranas debe de ser altamente efectivo.

La población de alto riesgo debe de incluir a los siguientes grupos: 1) historia familiar de cáncer colorrectal, 2) antecedente familiar de cáncer mamario o genital (ovario y/o endometrio), 3) antecedente personal de CCR, 4) historia de enfermedad inflamatoria intestinal (Crohn o CUCI).

DETECCIÓN EN POBLACIÓN DE BAJO RIESGO

El tiempo necesario para poder determinar la transformación maligna de un adenoma es controvertido. Sin embargo, Hoff, reportó que los pólipos de menos de 5 mm tardan aproximadamente 2 años para crecer 1-2 mm.¹¹ Los procedimientos útiles para la detección son la determinación de sangre oculta en las heces y la endoscopia del colon y del recto.

SANGRE OCULTA EN HECES

En las heces normalmente se encuentran entre 0.6 a 1.2 mL/24 horas de sangre. La razón para efectuar este estudio como procedimiento de detección, se basa en que

los pólipos adenomatosos o los carcinomas tempranos presentan hemorragia mayor a las pérdidas normales. Estas pérdidas pueden ser detectadas mediante la determinación de hemoglobina (prueba química) o bien de anticuerpos específicos para la hemoglobina humana (prueba inmunológica).

De las pruebas químicas, el más conocido es el Hemocult. Tiene el inconveniente de que detecta todo tipo de hemoglobina, como la que se encuentra en las carnes rojas; o presenta falsas positivas con la ingesta de tabletas de hierro y de vitamina C. Por esas razones, a la población que va a ser sometida a detección mediante este método se le recomienda, que previo a la realización de este estudio tenga una dieta rica en fibra, sin carnes rojas y no ingerir hierro, vitamina C o aspirina. Las pruebas inmunológicas son altamente sensibles, específicas y no requieren de dietas. Sin embargo tienen el inconveniente de ser costosas y complejas.¹²

Las pruebas químicas son las más utilizadas. En 1985 Simon,¹³ reportó los resultados de una revisión de 22 estudios de detección. El valor predictivo positivo para detectar pólipos o carcinomas fue de 0.5% a 14%, con una mediana de 3%; para pólipos adenomatosos fue de 1% a 35% con una mediana de 14% y para la detección de carcinomas fue de 0% a 16% con una mediana de 6%.

ENDOSCOPIA

La colonoscopia es el mejor método para la detección y el diagnóstico de lesiones premalignas o bien carcinomas, porque permite visualizar completamente la mucosa colorrectal, se puede tomar una biopsia para corroborar la impresión macroscópica y además, puede ser terapéutica, ya que en caso de detectarse pólipos adenomatosos se pueden resear. Sin embargo, tiene

los siguientes inconvenientes: 1) es necesario contar con equipo (colonoscopia), 2) personal médico experimentado, 3) requiere de preparación intestinal y de sedación, 4) es costoso y 5) puede tener complicaciones graves como perforación o hemorragia; aunque estas complicaciones se presentan raramente 1 en 5,000 estudios.¹⁴ Otro inconveniente, es que a pesar de contar con todas las condiciones necesarias, la visualización completa de todo el colon sólo se logra en el 75% de los procedimientos.¹⁵

La rectosigmoidoscopia rígida o bien la flexible, son métodos que han tenido como fundamento para ser utilizados como procedimientos de detección, que aproximadamente 50%-60% de las neoplasias del colon y del recto se encuentran en los 60 cm distales, son sencillos, requieren sólo una preparación con un enema evacuante. Sin embargo, tienen el inconveniente de que el primero sólo visualiza hasta 25 cm en 80% de los casos y el segundo permite evaluar completamente el colon izquierdo sólo a 45% de los sujetos sometidos al estudio.¹⁶

En la actualidad se considera que los estudios de elección para la detección de los sujetos de bajo riesgo son: la detección de sangre oculta en heces y en caso de positividad, una colonoscopia completa. En el cuadro 1 se presentan los resultados de los estudios controlados, que se efectuaron con la finalidad de evaluar si la detección de sujetos en bajo riesgo podría incrementar la supervivencia y disminuir la mortalidad por CCR. Los resultados de estos estudios demuestran que hubo violaciones en el cumplimiento del diseño en 20%-40% del total de sujetos sometidos al estudio. La positividad de los estudios varió de 1.00 a 2.4. El valor predictivo para detectar adenomas y cáncer fue de 22 a 58. El porcentaje de cánceres en etapas tempranas (Dukes' A y B) en los grupos sometidos a detección fue de 65%-81% vs.

CUADRO 1
RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS CONTROLADOS DE DETECCIÓN DE CÁNCER COLORRECTAL

Autor (referencia)	Número	Positivos (%)	Valor predictivo +	Cáncer* grupo estudiado	Cáncer* grupo control
Winawer ¹⁷	22,000	1.7	30	65	33
Gilbertsen ¹⁸	46,500	2.4	31	78	35
Hardcastle ¹⁹	120,000	2.3	53	80	43
Kewenter ²⁰	27,700	1.9	22	65	33
Kronborg ²¹	62,000	1.0	58	81	55

*Dukes A y B

33%-55% en los controles. Sin embargo, las contestaciones a las preguntas iniciales, sólo fueron contestadas en el estudio publicado por Winawer,¹⁷ en el cual se observaron la mayor cantidad de desviaciones en la randomización de ambos grupos y en la metodología. Los demás estudios aún no tienen el tiempo suficiente para poder contestar las preguntas. En 1991 la UICC publicó una recomendación, en la cual sugirieron que los procedimientos de detección en CCR no se justificaban como una política de salud pública, hasta que no se reportasen los resultados finales de los estudios antes mencionados.²²

DETECCIÓN Y VIGILANCIA EN POBLACIÓN DE ALTO RIESGO

Los pólipos para su estudio se dividen en: 1) pólipos adenomatosos, estos a su vez se subdividen en: tubulares, vellosos o mixtos y 2) hiperplásicos o metaplásicos. En 1975, Muto y colaboradores²³ describieron que el carcinoma colorrectal proviene de un pólipo adenomatoso preexistente. Por lo cual se aceptó que los pólipos adenomatosos son lesiones premalignas. Hasta la fecha, se considera que los pólipos hiperplásicos no son lesiones premalignas. Sin embargo, Ansher,²⁴ reportó que 49% de los pacientes en los que se encontró pólipos hiperplásicos tuvieron pólipos adenomatosos vs sólo 15% en los que no observó pólipos hiperplásicos. Estos resultados, nos sugieren que los pólipos hiperplásicos son un marcador fenotípico de los pólipos adenomatosos. Además, cuando se encuentran en el colon izquierdo, la posibilidad de encontrar pólipos adenomatosos en el colon derecho se incrementa 10 veces.

La posibilidad de malignización de un pólipo adenomatoso depende del subtipo histológico y es directamente proporcional a su tamaño. Los adenomas vellosos tienen mayor tendencia a la malignidad.²⁵ Sin embargo, Muto reportó que los pólipos planos a pesar de tener un tamaño menor a 1 cm, tienen 42% de probabilidades de ser malignos.

VIGILANCIA EN PACIENTES CON PÓLIPOS

Las recomendaciones en vigilancia para aquellos pacientes con pólipos adenomatosos son las siguientes: 1) repetir la colonoscopia al año de haberlos diagnosticado y resecado, 2) en aquellos pacientes con pólipos múltiples, pero sin PAF, se recomienda repetir la colonoscopia a los dos años, 3) si en la segunda

colonoscopia NO se encuentran pólipos, repetirla a los cuatro años, 4) si el pólipo resecado contenía carcinoma *in situ* repetir la colonoscopia en seis meses, posteriormente cada dos años si no se encontraron pólipos o evidencia de recurrencia.

DETECCIÓN EN SUJETOS CON HISTORIA DE CÁNCER

Los pacientes con poliposis adenomatosa familiar (PAF) representan sólo 1% de todos los pacientes con CCR. La detección en los grupos familiares afectados puede efectuarse mediante: 1) la determinación del gen APC, 2) la identificación de un marcador fenotípico, como la pigmentación retiniana y 3) con una colonoscopia completa. La primera es altamente sensible y específica. Sin embargo, es cara y poco disponible. La segunda es fácil, segura, pero su sensibilidad y especificidad es de aproximadamente 85%. Estos dos estudios pueden ser los de elección para poder identificar a los portadores de la alteración genética y efectuar de una manera más selectiva los procedimientos endoscópicos para su diagnóstico. Cuando no se tienen la disponibilidad del primer estudio, se recomienda efectuar la colonoscopia a todo el grupo familiar, como primer procedimiento desde los 15 años de edad.

CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO SIN POLIPOSIS

En este grupo de pacientes, se recomienda efectuar: 1) la elaboración de una historia clínica completa y de un árbol genealógico para poder establecer los criterios (Amsterdam) característicos de este síndrome, 2) en la actualidad, se pueden establecer las alteraciones genéticas de los cromosomas 2, 3 y 7. Sin embargo, éstas son caras, poco disponibles y su especificidad depende de lo estricto en la aplicación de los criterios de Amsterdam para ingresar a un grupo familiar como portador de un SCCHSP, 3) colonoscopia completa desde los 25 años de edad o cinco años antes de la edad del sujeto más joven afectado, 4) en las mujeres, además se debe de efectuar examen ginecológico, biopsia de endometrio y ultrasonido pélvico, mastografía desde los 35 años, y 5) gastroscopia.²⁶

En el grupo de sujetos con antecedentes de uno o dos familiares con cáncer colorrectal se recomienda efectuar colonoscopia completa desde los 35 años y si es negativa cada cinco años.

VIGILANCIA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL

La meta en este grupo de pacientes es detectar tumores sincrónicos, metacrónicos y/o recurrencias en la línea de sutura. En los pacientes, que no se les efectuó una colonoscopia completa en la evaluación preoperatorio por presentar obstrucción intestinal; se recomienda efectuarla dentro de los primeros seis meses después de la resección. Isler,²⁸ reportó 7% de cánceres sincrónicos en ese grupo de pacientes.

La frecuencia de cánceres metacrónicos es de 1%-4%. Esta frecuencia se incrementa con el tiempo de seguimiento de los pacientes. Bulow,²⁹ reportó una frecuencia acumulada de 4% y de 30% a los 10 y 40 años de seguimiento, respectivamente. La frecuencia de cánceres metacrónicos es mayor en aquellos sujetos con el antecedente de un CCR sincrónico. Carlsson,³⁰ reportó 54% de adenomas metacrónicos en los pacientes que tuvieron pólipos sincrónicos con el tumor maligno vs 26% en aquellos que no los tuvieron. Las recomendaciones para el seguimiento de estos pacientes mediante colonoscopias son las siguientes: 1) en pacientes con un carcinoma colorrectal sin otras lesiones sincrónicas efectuarla cada cuatro años y 2) en pacientes con cáncer colorrectal y pólipos adenomatosos sincrónicos efectuarla cada dos años.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de CCR se hace en pacientes sintomáticos. El estadio que presentan estos pacientes generalmente es locorregionalmente avanzado (Dukes' B2 y C). Los métodos de imagen disponibles son el colon por enema, el ultrasonido, la tomografía computada, la resonancia magnética y la inmunoscintigrafía. El propósito de estos estudios es conocer la etapa en que se encuentra el CCR mediante: 1) la determinación de la profundidad de la invasión del tumor en la pared, 2) la presencia de metástasis ganglionares y 3) de metástasis hepáticas y/o extrahepáticas. El estudio de elección para conocer los primeros puntos es la ultrasonografía intraluminal. Su sensibilidad en promedio es de 88%. El mayor inconveniente de este método, es que depende de la experiencia y habilidad del radiólogo y su sensibilidad es menor para diagnosticar metástasis ganglionares en ganglios linfáticos pequeños y en el tumor primario después de radioterapia preoperatoria.

La tomografía axial computada y la resonancia magnética son útiles para evaluar la invasión del tumor a los

órganos vecinos y para las metástasis hepáticas o extrahepáticas. La sensibilidad que ha sido reportada es de 61% y de 79%, respectivamente.³¹

En el cáncer del recto el principal sitio de recurrencia es local (25%); en cáncer de colon es el hígado (15%), seguidos por los ganglios linfáticos retroperitoneales (5%); pulmón (4%), peritoneo (3%), hueso y cerebro (1%).³⁰ La utilización en forma intensiva de estos estudios durante el seguimiento para la detección de estas recurrencias es controvertido. En nuestro servicio no los efectuamos. Nuestro programa de seguimiento consiste en efectuar una determinación de antígeno carcinoembrionario (ACE), si se detecta una elevación, se repite la determinación del ACE, si nuevamente está elevada, se efectúa un ultrasonido hepático y una tele de tórax, si se detectan metástasis múltiples, no se efectúan más estudios. Si el ultrasonido es negativo o sospechoso se efectúa una tomografía axial computada. Si se encuentran metástasis extrahepáticas no se efectúa ningún estudio. Si se encuentran < de tres metástasis hepáticas, se efectúa una arteriografía del tronco celiaco y de la mesentérica superior para evaluar resecabilidad.

En la actualidad, se pueden efectuar otros estudios como la inmunocentelleografía con Indio 111 marcado con un anticuerpo anti-CEA, con lo cual se puede obtener una sensibilidad para detectar recurrencias de 87% a 100%. En los pacientes candidatos a resección de metástasis hepáticas, el ultrasonido intraoperatorio puede ayudar a detectar metástasis, que no fueron detectadas en los estudios preoperatorios.

TRATAMIENTO

Las metas del tratamiento quirúrgico son obtener un control local adecuado de la tumoración y restablecer la función. Los parámetros de evaluación de estas metas son: 1) la tasa de recurrencia local, 2) la evaluación de la función urinaria, sexual, intestinal y anal y, 3) incrementar la supervivencia. Para obtener un control local adecuado es necesario efectuar una completa disección del drenaje linfvascular, ligadura de los pedículos vasculares a nivel de su emergencia de las arterias mesentérica o inferior, disecar adecuadamente los planos entre el mesenterio visceral y las paredes de la pelvis o del retroperitoneo. Evitar ruptura de la pieza quirúrgica, contaminación del campo operatorio por células viables, implantación intraluminal.

La recurrencia local y la supervivencia son directamente proporcionales al estadio del tumor. Por tal motivo, en la actualidad se considera que el tratamiento del

cáncer de colon en etapas tempranas (Dukes' A y B) es a base de cirugía y, en etapas locorregionalmente avanzadas (Dukes' C) es multidisciplinario. En el *cuadro 2* se muestran los resultados de los estudios prospectivos, distribuidos al azar, que evalúan los resultados del tratamiento quirúrgico del cáncer de colon vs la combinación de este más quimioterapia a base de 5-fluorouracilo

(5FU) y levamisole. El *cuadro 3* muestra los resultados de los estudios prospectivos, controlados y distribuidos al azar en el cáncer de colon donde se evalúa la eficacia de la combinación de FU + Leucovorin. Los resultados de esos cuatro estudios muestran una mejoría en la supervivencia en los pacientes que se trataron con cirugía más quimioterapia.

CUADRO 2

RESULTADOS DE ESTUDIOS PROSPECTIVOS DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN CÁNCER DE COLON DUKES' C. SUPERVIVENCIA A CINCO AÑOS LIBRE DE ENFERMEDAD

Estudio (referencia)	Pacientes	Seguimiento (meses)	Cirugía (%)	Cirugía + lev	Cirugía + lev + 5FU	p
NCCTG ³¹	262	90	38	50	50	0.02
INT-0035 ³²	929	78	45	45	63	< 0.0001

lev = levamisole, FU = fluorouracilo

CUADRO 3

RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS PROSPECTIVOS DE TERAPIA ADYUVANTE EN CÁNCER DE COLON BASADOS EN 5FU + LV

Estudio (referencia)	Pacientes	Seguimiento (meses)	Qt	SLE (%)	Supervivencia (%)	p
NSABP C-03 ³³	1081	48	MOF	64	77	0.003
			5FU + LV	73	84	
Erlichman ³⁴	1493	37	Cirugía	63	78	0.03
			5FU + LV	72	83	

5FU = fluorouracilo, LV = leucovorin, Qt = quimioterapia, SLE = supervivencia libre de enfermedad, MOF = 5-fluorouracilo, vincristina y semustina.

CUADRO 4

RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS PROSPECTIVOS EN CÁNCER DE RECTO. RADIO-QUIMIOTERAPIA POSTOPERATORIA

Estudio (ref)	Pacientes	Tratamiento	Rec. local (%)	SLE (%)	Supervivencia (%)	p
GITSG ³⁵	202	Cx	24	45	32	
		Cx + QT	27	54	48	
		Cx + RT	20	52	45	
		Cx + QT + RT	11	67	57	
NCCTG ³⁶	204	Cx + RT	25	38	38	0.005
		Cx + RT + QT	14	58	53	
		Cx + RT + 5FU bolo		53	60	
O'Connell ³⁷	660	Cx + RT + 5FU infusión		63	70	0.01

Cx = cirugía, RT = radioterapia, QT = 5-fluorouracilo + semustina, Rec = recurrencia, SLE = Supervivencia libre de enfermedad.

CUADRO 5
TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO CON DOSIS ALTAS DE RADIOTERAPIA PREOPERATORIA. RESULTADOS DE ESTUDIOS PROSPECTIVOS

Estudio (ref)	Pacientes	Dosis (Gy)	Rec local RT (%)	Rec local cirugía (%)	Supervivencia RT (%)	Supervivencia Cirugía (%)	p
Kligerman ³⁸	33	45	—	—	41	25	
EORTC ³⁹	466	38	15	35	69	59	Rec local < 0.05 Supervivencia > 0.05
SCCSG ⁴⁰	479	25	10	21	75	60	Rec local < 0.01 Supervivencia 0.02

En los cuadros 4 y 5 se muestran los resultados de los estudios prospectivos que evaluaron la utilización de la radioterapia y/o quimioterapia administrada en forma pre o postoperatoria en el adenocarcinoma de recto. Los resultados de estos estudios muestran una clara ventaja en la supervivencia y en el control local de la enfermedad, cuando la radioterapia junto con la quimioterapia se administran en el postoperatorio. Los resultados de los estudios prospectivos que evaluaron la eficacia de la administración de la radioterapia preoperatoria a dosis adecuadas muestran una clara mejoría en el control local de la enfermedad. Uno de los tres estudios muestra una mejoría en la supervivencia.

En 1982, Heald reportó una técnica quirúrgica meticulosa, en la cual se reseca completamente el mesorrecto y preservando los nervios autónomos de la pelvis, con la cual obtuvo 4% de recurrencia local.⁴² Enker y Moriya han reportado resultados similares, con algunas de estas técnicas quirúrgicas. Sin embargo, estos resultados deben ser tomados con precaución, ya que son obtenidos con pacientes seleccionados.^{43,44} También, en estas series cuando se encuentran ganglios linfáticos metastásicos, el porcentaje de recurrencias locales se incrementó.

La norma de tratamiento que se sigue en nuestro servicio en los pacientes con cáncer de recto locorregionalmente avanzado, es tratarlos a base de radioterapia preoperatoria y de acuerdo a la localización anatómica se realiza una resección abdominoperineal o una resección anterior baja con resección completa del mesorrecto, con un 9% de recurrencias locales.^{45,46}

REFERENCIAS

1. A cancer journal for clinicians. *Cancer Stat* 1995; 45: 12.
2. Registro nacional del Cáncer 1987. *Resultados*; Dirección General de Epidemiología; SSA, México, 1989.
3. Levin KE, Dozois RR. Epidemiology of large bowel cancer. *World J Surg* 1991; 15: 562-567.
4. Levin B. Nutrition and colorectal cancer. *Cancer* 1992; 70: 1723-1726.
5. Sandler RS. Epidemiology and risk factors for colorectal cancer. *Gastroenterol Clin N Am* 1996; 25: 717-736.
6. Herrera L, Kakati S, Gibas L, Pietrzak E, Sndberg AA. Gardner syndrome in a man with an interstitial deletion of 5q. *Am J Med Genet* 1986; 25: 473-476.
7. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319: 525-532.
8. Lynch HT, Smyrk T, Watson P, Lanspa S, Lynch J, Cavalieri J, Boland R. Genetics, Natural history, Tumor spectrum, and Pathology of Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer: An updated review. *Gastroenterology* 1993; 104: 1535-1549.
9. Fearon ER. Genetic alterations underlying colorectal tumorigenesis. *Cancer Surveys* 1992; 12: 119-136.
10. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol* 1932; 351: 323-332.
11. Hoff G, Foerster A, Vatn MH, Savar J, Larsen S. Epidemiology of polyps in the rectum and colon. Recovery and evaluation of unresected polyps 2 years after detection. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 853-862.
12. Rayter Z, Leicester RJ. Screening and Surveillance. In: *Surgical Oncology*, edited by T.G. Allen-Mersh. 1st edition, by Chapman & Hall. London, 1996: 217-226.
13. Simon JB. Occult blood screening for colorectal cancer: a critical review. *Gastroenterology* 1985; 88: 820-837.
14. Shamir M, Schuman BM. Complications of fiberoptic endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 1980; 26: 86-91.
15. Lindsay DC, Freeman IG, Cobden I et al. Should colonoscopy be the first investigation for colonic disease? *Br Med J* 1988; 296: 167-169.
16. Liecester RJ, Hawley PR, Pollet WG, et al. Flexible fiberoptic sigmoidoscopy as an outpatient procedure. *Lancet* 1982; i: 34-35.
17. Winawer SJ, Schottenfeld D, Flehinger BJ. Colorectal cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 243-253.
18. Gilbertsen VA, McHugh RB, Schuman L et al. The earlier detection of colorectal cancers. A preliminary report of the results of the occult blood study. *Cancer* 1980; 45: 2899-2901.
19. Hardcastle JD, Pye G. Colorectal cancer screening: a critical review. *World J Surg* 1989; 13: 38-44.
20. Kewenter J, Bjork S, Haglund et al. Screening and rescreening for colorectal cancer: a controlled trial of faecal occult blood testing in 27,700 subjects. *Cancer* 1988; 62: 645-651.
21. Kronborg O, Fenger C, Sondergaard O et al. Initial mass screening for colorectal cancer with faecal occult blood test. A prospective randomized study at Funen in Denmark. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 677-686.

22. Miller AB, Chamberlain J, Day EN, Hokama M, Prorok PC. Report on a workshop of the UICC project on evaluation of screening for cancer. *Int J Cancer* 1990; 46: 761-769.
23. Muto T, Bussey HJR, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975; 36: 2251-2270.
24. Ansher AF, Lewis JH, Fleisher DE et al. Hyperplastic colonic polyps as a marker for adenomatous colonic polyps. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 113-117.
25. Morson BC. The polyp-cancer sequence in the large bowel. *Proc R Soc Med* 1974; 67: 451-457.
26. Muto T, Kamiya J, Sawada T et al. Small «flat adenoma» of the large bowel with special reference to its clinicopathological features. *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 847-851.
27. Luna-Pérez P, Quiñonez G, Benítez-Bribiesca L, Barrientos FJ, De la Torre A. Cáncer Colorectal Hereditario sin Poliposis. Síndrome de Lynch. *Rev Gastroenterol Mex* 1995; 60: 169174.
28. Isler JT, Brown PC, Lewis FG et al. The role of preoperative colonoscopy in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 435-439.
29. Bulow S, Svendsen LB, Mellemgard A. Metachronous colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1990; 77: 502-505.
30. Carlsson G, Petrelli NJ, Nava H et al. The value of colonoscopic surveillance after curative resection for colorectal cancer or synchronous adenomatous polyps. *Arch Surg* 1987; 122: 12611263.
31. Stevenson G. Radiology in the detection and prevention of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1121-1126.
32. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990; 332: 352-358.
33. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage II colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 1995; 122: 321-326.
34. Wolmark N, Rockette H, Fisher B et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from national surgical adjuvant breast and bowel project protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1879-1887.
35. Erlichman C, Marsoni S, Seitz JF et al. Event-free and overall survival is increased by FUFA in resected B and C colon cancer: a prospective pooled analysis of 3 randomized trials (RCTS). *Proc ASCO* 1994; 13: 194.
36. Gastrointestinal Tumor Study Group. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med* 1985; 312: 1465-1472.
37. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 709-715.
38. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331: 502-507.
39. Kligerman MM, Urdaneta N, Knowlton A et al. Preoperative irradiation of rectosigmoid carcinoma including its regional lymph nodes. *Am J Roent Genol Radiat Ther Nucl Med* 1972; 114: 498-503.
40. Gerard A, Buyse M, Nordlinger B et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer-final results of a randomized study of the European Organization for research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg* 1988; 208: 606-614.
41. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. The Oncologic Centre, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden. Randomized study on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 423-430.
42. Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH. The mesorectum in rectal cancer surgery - The clue to pelvic recurrence?. *Br J Surg* 1982; 69: 613-616.
43. Enker WE. Potency, cure and local control in the operative treatment of rectal cancer. *Arch Surg* 1992; 127: 1396-1401.
44. Moriya Y, Hojo K, Sawada T, Koyama Y. Significance of lateral node dissection for advanced rectal carcinoma at or below the peritoneal reflection. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 307315.
45. Luna-Perez P, Castro J, Delgado S, Labastida S, Cruz y Celis M, Herrera L. Local recurrence of rectal adenocarcinoma following preoperative radiation therapy and surgery. *Arch Med Res* 1992; 23: 183-188.
46. Luna-Perez P, Rodriguez D, Ortiz N, Labastida S, Delgado S, Herrera L. Sphincter-saving surgery with and without pre-operative radiation therapy as treatment for adenocarcinoma of the mid-rectum. *Surg Oncol* 1995; 4: 223-229.