

Estudio de la recidiva loco regional del cáncer de colon.

Máster en Investigación en Ciencias de la Salud.
Trabajo Fin de Máster

María E. Sánchez Vázquez

Director: Dr. Héctor Ortiz Hurtado

Tutor: Dr. Miguel Ángel Ciga Lozano

CONTENIDO

1.- Introducción

1.1.- Epidemiología

1.2.- Etiología. Factores de riesgo

1.3.- factores protectores

1.4.- Cribado

1.5.- Clínica

1.6.- Diagnostico

1.7.- Factores pronósticos del CCR

1.8.- Tratamiento

1.9.- Pronostico

1.10.- Recidivas

2.- Objetivos

3.- Definiciones

4.- Materiales y Métodos

5.- Resultados

6.- Discusión

7.- Conclusiones

8.- Bibliografía

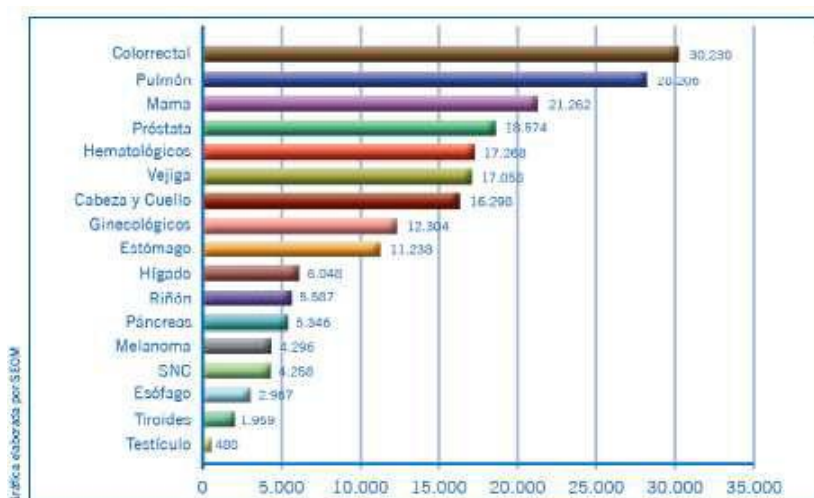
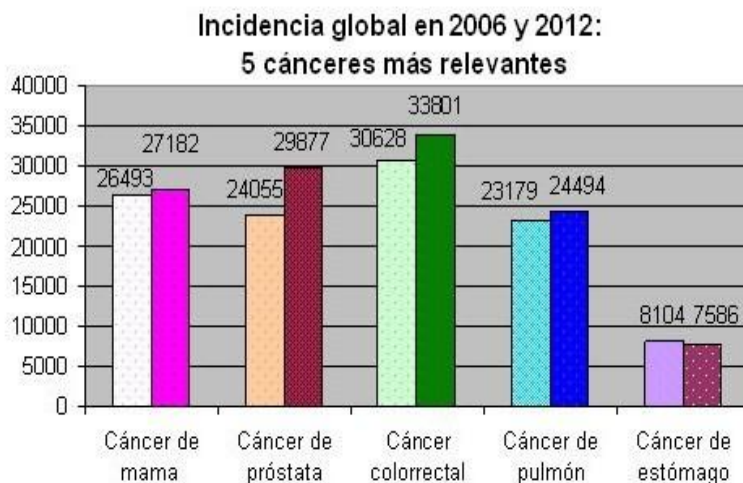
9.- Anexos

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- Epidemiología:

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad común. Las tasas de incidencia y mortalidad varían según la región y país. De forma global, es el tercer cáncer más diagnosticado en varones y el segundo en mujeres. Las mayores tasas de incidencia se encuentran en Australia, Nueva Zelanda, Europa y Norte América, y las más bajas en África y Asia. Estas diferencias parecen estar relacionadas con la dieta y exposiciones medioambientales que se imponen sobre un fondo de susceptibilidad genéticamente determinada.

La incidencia global prevista de cáncer para la población española en el año 2015 es de 222.069 personas (136.961 varones y 85.108 mujeres), siendo el tipo más frecuente el cáncer colorrectal, por delante, en términos globales, del cáncer de pulmón y el cáncer de mama.^{1,2}



Incidencia de cáncer en España por tipo de tumor (estimado año 2015)

El cáncer colorrectal (CCR) es el segundo tumor maligno más común en los países industrializados, considerando ambos sexos, y supone la primera causa de muerte por tumor. Presenta una incidencia aproximada de 40 hombres por cada 100.00. En varones es la segunda causa de muerte después del cáncer de pulmón y en mujeres la segunda tras el cáncer de mama. En España la prevalencia es de 26.500 casos/año^{1,2}.

Histológicamente el 98% de los CCR son adenocarcinomas. Las restantes estirpes tumorales son más raras (carcinoides, linfomas, GIST). Presenta una ligera predilección por el sexo masculino y la mayoría se diagnostican entre los 65 y 75 años. Su prevalencia aumenta a partir de la quinta década de vida, con un máximo a los 70 años (un 90% de los casos ocurren después de los 50 años). Sólo un pequeño porcentaje se detecta antes de la cuarta década, habitualmente en el contexto de formas hereditarias.²⁻⁵.

La mortalidad por CCR ha disminuido progresivamente desde mediados de la década de los 80 en la mayoría de los países occidentales, debido al menos en parte, a la detección y exéresis de pólipos en colon, a la detección del CCR en estadios más tempranos y a unos tratamientos más efectivos, particularmente en la terapia adyuvante. Sin embargo, las tasas de mortalidad se han incrementado en muchos países con limitados recursos o sistema sanitario, sobretodo en centro-sur América y Europa oriental.

1.2.- Etiología. Factores de Riesgo

Se considera un factor de riesgo para padecer un cáncer cualquier agente que incrementa el riesgo de padecer dicho tumor, es decir, la persona que está expuesta a este factor posee más probabilidades de desarrollar la lesión maligna.

Factores ambientales y genéticos pueden incrementar la probabilidad de desarrollar CCR.

Aunque la susceptibilidad genética a padecer CCR es uno de los factores de riesgo más importantes, la mayoría de los CCR son esporádicos más que familiares.

Los factores de riesgo pueden ser separados en aquellos que actualmente influyen en las recomendaciones de cribado de CCR, y aquellos que no alteran las recomendaciones de cribado porque confieren pequeña o incierta magnitud de riesgo.

Factores que actualmente influyen en las recomendaciones de screening:

Síndromes de cáncer de colon hereditario, en base a historia familiar o personal de CCR o adenomas (Poliposis adenomatosa familiar y síndrome de Lynch...), y pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn).

- En un 5% de los cánceres de colon se han identificado una serie de genes cuya alteración da lugar a unos síndromes que predisponen, en mayor o menor grado, a la aparición de cáncer colorrectal. Los dos más importantes son:

1.- *Poliposis colónica familiar*: supone tan sólo un 1% de todos los CCR y se caracteriza por la aparición, en la adolescencia, de múltiples pólipos adenomatosos en el colon y recto. Se produce por la alteración de un gen denominado APC, que se transmite de padres a hijos con una herencia autosómica dominante, es decir, lo pueden heredar tanto varones como mujeres y se padece la enfermedad si uno de los dos genes está alterado⁶.

2.- *Cáncer CCR hereditario no polipósico* (síndrome de Lynch): supone aproximadamente entre un 3 y un 5% de todos los tumores de colon y recto. A diferencia de la poliposis colónica familiar, en la mayoría de los pacientes no se observan pólipos. Es una enfermedad que se transmite de forma autosómica dominante y está causada por la mutación o alteración de uno de los múltiples genes encargados de la reparación de los errores en los mismos³.

- Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) suponen menos del 1% de todos los CCR. Los dos tipos principales de EII son:

1.- *Colitis ulcerosa* (CU): enfermedad idiopática que afecta a la mucosa de colon y recto. El CCR es la neoplasia más frecuente en la CU, y el riesgo aumenta con los años de duración de enfermedad (2% a los 10 años, 10% a los 20 años y 20% a los 25 años de evolución). Tienen más riesgo los pacientes que tienen afectado todo el colon, con episodios clínicos más graves, edad de comienzo temprana, más de 8 años de evolución de la enfermedad, y además tienen colangitis esclerosante primaria e historia familiar de cáncer CCR⁴.

2.- *Enfermedad de Crohn*: es una inflamación crónica transmural de etiología desconocida. Puede afectar a la totalidad del tracto digestivo y asociarse a manifestaciones sistémicas y extraintestinales. El cáncer CCR puede aparecer en pacientes con lesiones de larga evolución y con mal pronóstico. Es menos frecuente que en la CU.

Las personas con patología intestinal de alto riesgo para desarrollar cáncer de colon o recto y las que tienen una carga genética heredada, deben de someterse a un seguimiento estrecho para tratar de realizar un diagnóstico precoz. La única “prevención” posible de estos casos sería la colectomía total, es decir, la extirpación completa del colon, pero no está todavía demostrado que sea beneficiosa o necesaria.

Factores que pueden tener influencia en las recomendaciones de screening:

- Raza/etnia y género: los americanos africanos son los que poseen una mayor tasa de CCR; en general, como se ha comentado anteriormente, hay una mayor incidencia en varones que en mujeres y la mortalidad es alrededor de un 25% mayor en varones³.
- Acromegalia. Existe una mayor frecuencia de adenomas y CCR, sobre todo en aquellos con un mal control de la enfermedad⁷.
- Transplante renal: los pacientes transplantados y con inmunosupresión de larga evolución, se han relacionado con un incremento del riesgo de cáncer CCR. Algunas instituciones realizan screening de estos pacientes a partir de los 40 años de edad o a los 5 años tras el transplante⁸.

Factores de riesgo que no alteran las recomendaciones de screening:

Son gran número de factores medioambientales y de estilo de vida que están asociados con pequeño o incierto incremento del riesgo de CCR:

- Existen evidencias experimentales, epidemiológicas y clínicas que demuestran que la dieta influye en el desarrollo del cáncer CCR. La dieta contiene múltiples mutágenos y carcinógenos que pueden derivar desde compuestos químicos naturales, como las plantas alcaloides, pesticidas y aditivos de la comida, hidrocarburos policíclicos aromáticos y aminas heterocíclicas derivadas de la cocción de los alimentos³. El consumo de carne roja o carne procesada puede estar asociada sobre todo con el desarrollo de tumores de colon izquierdo. Igualmente se ha relacionado con el CCR cocinar con temperaturas elevadas, probablemente por la producción de hidrocarburos poliaromáticos y otros carcinógenos producidos de las proteínas en el proceso de carbonización. El consumo de carne roja magra parece estar asociada con un menor riesgo⁹.
- DM e insulinresistencia: hay estudios que demuestran esta relación pero existe cierto sesgo por la existencia de otros factores³.
- Terapia de deprivación androgénica en pacientes con cáncer de próstata¹¹.
- Alcohol: esta relación se ha comprobado en varios estudios, sobre todo en aquellos pacientes moderados/grandes consumidores de alcohol diario^{3,10}.
- Obesidad: en una revisión sistemática realizada sobre 29 estudios se informó de que por cada aumento de 5kg/m² en el IMC estaba asociado con un 24% de aumento de incidencia de cáncer de colon y rectal en hombres, y en un 9% en cáncer de colon en mujeres. Además, la obesidad aumenta la probabilidad de muertes por CCR¹².

- La enfermedad coronaria se ha asociado con un aumento del riesgo de CCR y de adenomas³.
- Tabaco: El incremento de riesgo y mortalidad de CCR en fumadores es mayor que en no fumadores. El riesgo aumenta en relación al número de cigarrillos y tiempo de exposición. Se estima que el 12% de los tumores colorrectales son causados por el tabaco. Además también aumenta el riesgo de desarrollo de determinados tipos de pólipos colónicos e incrementa el riesgo de CCR en pacientes con Síndrome de Lynch^{13,14}.
- Radioterapia previa por otros tumores pélvicos.
- Vitamina D: niveles bajos de ésta parece que están relacionado con un mayor riesgo.

1.3.- Factores protectores

Existen varios factores que se han asociado con un menor riesgo de desarrollo de CCR. Entre estos se incluye la realización de ejercicio físico regular, dieta equilibrada, el uso regular de aspirina y antiinflamatorios no esteroideos, y la terapia hormonal sustitutiva en mujeres postmenopáusicas.

- Ejercicio físico: en un meta-análisis de 52 estudios, existía un significativo 24% de reducción de riesgo de cáncer de colon entre los de mayor y menor actividad física individual. Los resultados eran los mismos para hombres que mujeres y tanto para ejercicio físico ocupacional o de ocio. Pero no se sabe el mecanismo intrínseco de este menor riesgo¹⁵.
- Dieta: rica en frutas y verduras. Dietas con gran cantidad de fibra producen heces con un tiempo de tránsito acelerado y disminuye el tiempo de contacto entre el agente carcinogénico potencial y la mucosa cólica¹⁶.
- Acido fólico y folatos: varios estudios en animales y humanos han demostrado que los folatos inhiben la patogénesis de cáncer en algunos tejidos incluido el colon. Sin embargo no está claro si el folato y ácido fólico tiene un papel en la prevención del cáncer colorrectal¹⁶.
- Calcio y productos lácteos: se ha estudiado un posible factor protector de éstos, y se ha observado en un meta-análisis de 19 cohortes una reducción modesta del riesgo de padecer cáncer de colon (no así de cáncer de recto) ¹⁷.

- Consumo de pescado: el consumo de ácidos grasos omega 3 se ha asociado con una reducción de la incidencia de cáncer colorrectal en estudios observacionales, pero la asociación es leve y se necesitaría de más estudios^{9,18}.

- Aspirina y AINEs: Un importante número de estudios observacionales y ensayos clínicos sugieren que la aspirina y otros AINEs protegen contra el desarrollo de adenomas y cáncer de colon. El uso regular de aspirina y otros AINEs se asocia con un 20-40% de reducción del riesgo promedio. Pero todavía no se conoce bien como el tratamiento a largo plazo con aspirina o AINES puede proteger contra el CCR³.

Se puede incidir en reducir al máximo o eliminar los factores de riesgo anteriormente citados, sobre todo en lo relativo a la alimentación, alcohol, tabaco y ejercicio físico o estilo de vida.

Las personas con patología intestinal de alto riesgo para desarrollar cáncer de colon o recto y las que tienen una carga genética heredada, deben de someterse a un seguimiento estrecho para tratar de realizar un diagnóstico precoz.

La única “prevención” posible en estos casos sería la colectomía total, es decir, la extirpación completa del colon, pero no está todavía demostrado que sea beneficiosa o necesaria.

1.4.- Cribado

Se ha calculado que sin campañas de cribado o acciones preventivas, en los países occidentales, una persona de cada 17 desarrollará un tumor colorrectal en su vida. Pero el CCR puede ser prevenido detectando y resecaando los pólipos adenomatosos asintomáticos y el diagnóstico precoz del adenocarcinoma puede reducir las tasas de mortalidad.

Los programas de cribado tienen que ajustarse al riesgo. El 75% de CCR se desarrolla en pacientes sin factores de riesgo, el 15% en pacientes de riesgo intermedio (historia familiar de CCR) y el 10% en pacientes con alto riesgo (síndrome de Lynch o HNPCC, poliposis familiar, rectocolitis ulcerosa)⁴.

Una de las pruebas utilizadas es el test de sangre oculta en heces (TSOH), que como su nombre indica detecta si existe o no sangre en las heces. Si el resultado de la prueba es positivo se completa el estudio con una colonoscopia, para visualizar el origen del sangrado. El test lo realiza la propia persona en su domicilio. La lectura del test ha de ser realizada por personal sanitario cualificado. Cuando el test es positivo, (indica que existe sangre en las deposiciones), se requieren estudios posteriores para diagnosticar el origen de la misma (hemorroides, pólipo, tumor maligno...).

En las personas sin factores de riesgo se recomienda, a partir de los 50 años, una de los siguientes esquemas de cribado: sangre oculta en heces anualmente, sigmoidoscopia cada 5 años, enema con doble contraste cada 5-10 años, colonoscopia cada 10 años.

Cada una de las estrategias tiene sus puntos de fuerza y debilidad, en términos de costes, invasividad y fiabilidad. Todas han demostrado ser coste-efectivas.

Los pacientes con familiares de primer grado con CCR o pólipos adenomatosos tienen que iniciar el cribado a los 40 años ó 10 años antes de la fecha de presentación en el familiar, si lo fue antes de los 40 años⁴.

Los pacientes con familiares de segundo grado con CCR o con familiar de primer grado con pólipos diagnosticados después de los 60 años, se consideran como los pacientes sin factores de riesgo.

1.5.- Clínica

En lo que respecta a la clínica de presentación del cáncer colorrectal, existe un aumento del porcentaje de pacientes diagnosticados en fase asintomática gracias a los programas de cribado en sujetos con factores de riesgo o por la realización de colonoscopias ante alguna sintomatología.

El cáncer de colon produce una serie de síntomas que pueden variar en función de su localización dentro del intestino grueso:

- Sangre en las heces: es uno de los síntomas más frecuentes del cáncer de colon. Puede tratarse de sangre roja, más frecuente en tumores de sigma y colon descendente, o de sangre negra, que se mezcla con las heces dando lugar a deposiciones de color negro llamadas melenas. Las melenas aparecen con más frecuencia cuando el tumor está situado en el colon ascendente.

Tras cierto tiempo de sangrado y cuando la hemorragia no es detectada o no se acude al médico para su diagnóstico y tratamiento, suele aparecer una anemia que puede producir, en mayor o menor medida, una serie de síntomas como la sensación de falta de aire, cansancio, palpitaciones o mareo...

- Alteración del ritmo deposicional: aparece diarrea o estreñimiento en personas con ritmo intestinal previo normal, aunque lo más frecuente es que se intercalen periodos de estreñimiento con periodos de diarrea.

- Heces más estrechas: generalmente esto se produce porque el tumor está estrechando el intestino y no permite el paso normal de las heces.

- Tenesmo o sensación de evacuación incompleta: suele aparecer en tumores localizados en la parte más distal del colon.

- Dolor abdominal: suele ser un síntoma frecuente, aunque generalmente, se trata de un dolor inespecífico. Cuando el tumor cierra parcialmente el calibre del tubo intestinal se produce un cuadro de dolor abdominal tipo cólico. Cuando el cierre es completo se produce una obstrucción intestinal: esta es una situación clínica grave que requiere asistencia médica urgente. Hay un estreñimiento prolongado, náuseas, vómitos, dolor abdominal y malestar general.

- El cansancio extremo o la pérdida de peso sin causa aparente son síntomas generales e inespecíficos que ocurren con frecuencia en determinadas enfermedades, entre las que se encuentran los tumores de colon avanzados.

De forma general se puede decir que el cáncer de colon derecho suele presentarse como anemia, masa palpable y alteración del hábito intestinal y posible íleo (si invade válvula ileocecal), o dolor, si invade estructuras vecinas. Por el contrario, el cáncer de colon izquierdo presenta con más frecuencia rectorragia, estreñimiento con posible oclusión intestinal y menos frecuentemente tumor palpable.

Es importante saber que estos síntomas al ser inespecíficos, pueden aparecer en otras enfermedades distintas al cáncer como hemorroides, diarreas y otros trastornos digestivos.

1.6.- Diagnóstico

Previamente a la realización de las pruebas se elaborará una historia clínica y posteriormente se efectuará una exploración física en la que se valorará el estado general de la persona y en la que incluirá el tacto rectal. Las pruebas utilizadas en la detección del cáncer de colon y recto son:

- Análisis de sangre y orina: con ellas se busca conocer el estado general del paciente y detectar complicaciones asociadas al proceso tumoral

- Colonoscopia: es una prueba con la que se puede observar la mucosa de todo el colon y el recto a través de un tubo largo y flexible (endoscopio) que se introduce por el ano y que en su extremo posee una luz y una cámara que permite visualizar en un monitor de televisión cualquier patología existente. Para su realización es necesario que la persona siga una dieta especial al menos durante dos o tres días, con muy pocos residuos, y que el día antes de la prueba emplee laxantes con el fin de que tanto el colon como el recto estén limpios.

La colonoscopia debe ser completa para la evaluación de eventuales lesiones sincrónicas, en caso de que sea incompleta se recurrirá a la colonoscopia virtual o a la colonoscopia intraoperatoria.

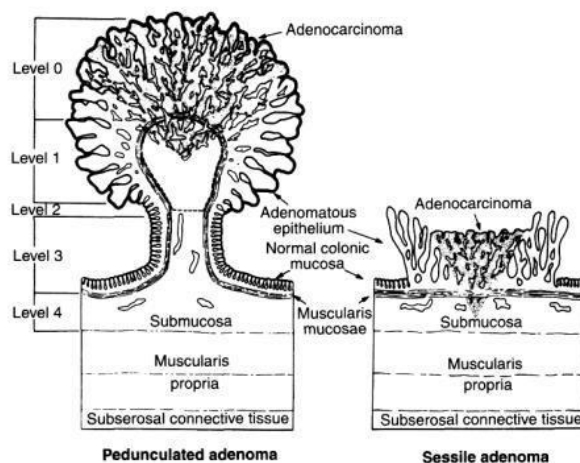
- **Biopsia:** si el endoscopista observa durante la realización de la colonoscopia una lesión sospechosa, procederá a extraer una pequeña muestra. Esta pequeña cantidad de tejido deberá ser estudiada por un anatomopatólogo para poder emitir un diagnóstico confirmando o descartando la existencia de un cáncer.

La utilización de la colonoscopia de forma rutinaria en la valoración y seguimiento de pacientes con gran diversidad de trastornos ha permitido identificar cada vez mayor número de lesiones benignas y malignas a nivel del colon y del recto.

Así, durante la realización de una colonoscopia se pueden encontrar con diferentes lesiones, las más frecuentes son los pólipos. Éstos son lesiones sobreelevadas de la superficie mucosa intestinal, únicas o múltiples, que pueden variar de tamaño, forma y tipo histológico. Pueden ser de carácter adquirido o hereditario y la gran mayoría son benignos. Suelen ser asintomáticos, pero si los tienen, la hemorragia digestiva baja es la más frecuente. Se pueden clasificar en pólipos no neoplásicos o neoplásicos. Entre estos últimos:

- *Adenomas:* son los más frecuentes, pueden tener displasia y potencial maligno. El tiempo necesario para que un adenoma desarrolle un cáncer oscila entre 7-10 años, pudiéndose acortar este tiempo cuando se diagnostican con tamaños mayores de 1cm, tienen estructura vellosa y/o displasia severa. Se encuentran en un 43% en sigma, 19% colon transverso, 15% colon descendente, 9% en ascendente y 8% en recto. Además existen adenomas sincrónicos en el 40% de los casos.

El 80% son tubulares, formados por epitelio tubular. Miden de 1mm a 5cm, la mitad se localizan en recto-sigma y son lesiones aisladas. Del 5-15% son vellosos, que son más grandes y sésiles. Túbulo-vellosos son el 5-15%, tienen elementos de ambos⁴.



Se distinguen dos grados de displasia, la de bajo grado y la de alto grado o severa, incluyéndose en ésta el carcinoma in situ y el adenocarcinoma intramucoso.

Los factores de riesgo para que un pólipo presente displasia severa o carcinoma in situ son: pólipos vellosos, proximidad al ano, coexistencia de cáncer de colon, varones, edad elevada, lesiones planas o deprimidas, tamaño >1cm.

La tasa anual de conversión de adenoma a carcinoma se ha estimado en 0,25% por adenoma/año, aunque la tasa aumenta en pólipos mayores de un centímetro (3%), vellosos (17%) o con displasia severa (37%)⁴.

Como se ha comentado el diagnóstico se realiza por colonoscopia y una vez realizada la polipectomía se remite para estudio anatomopatológico. En caso en que un pólipo no se pueda extirpar completamente vía endoscópica y en estudio anatomopatológico se demuestre algún grado de displasia se deberá realizar exéresis quirúrgica.

- *Pólipos malignizados*: son adenomas en los que las células cancerígenas penetran la muscularis mucosa, sin sobrepasar la submucosa. El riesgo de malignidad se relaciona con el tamaño: 0,6-1,5 cm, 2%; 1,6-2,5 cm, 19%; 2,6-3,5cm, 43% y más de 3,5cm, 76%.
- *Pólipos serrados*: 1% de las lesiones epiteliales neoplásicas. Importante capacidad carcinogénica, sobre todo cuando se localizan en colon proximal.

La gran mayoría de los tumores malignos colorrectales se desarrollan sobre lesiones ya existentes en la mucosa, como pueden ser pólipos o enfermedades inflamatorias. El cáncer que aparece en una mucosa sana es excepcional.

Como se ha comentado anteriormente, el tipo de cáncer colorrectal más frecuente es el adenocarcinoma. Aparece en el 90-95% de los casos y se produce en la mucosa que recubre el interior del colon y recto.

Existen otros tipos de tumores que pueden localizarse en colon y recto, aunque con una escasa frecuencia de aparición, como son sarcomas, linfomas, tumores carcinoides, melanomas. Éstos tienen una forma de comportarse muy diferente y un enfoque terapéutico totalmente distinto.

Una vez que se ha diagnosticado el cáncer de colon o de recto, se deben realizar otras pruebas que permitan conocer si la enfermedad se ha diseminado a otros órganos, o por el contrario sólo afecta a esa porción del tubo digestivo. Este estudio permite planificar correctamente la secuencia de tratamientos que aseguren el control adecuado del tumor con la mejor calidad de vida posible.

Las pruebas que suelen realizarse son:

- Radiografía de tórax: su objetivo es estudiar los pulmones y descartar afectación por metástasis.

- Ecografía: la ecografía es una prueba indolora y de fácil realización. En el cáncer colorrectal se pueden realizar:

- Ecografía abdominal: se utiliza, fundamentalmente para valorar el estado del hígado.
- Ecografía endorrectal: se usa cuando las lesiones están a nivel del recto, introduciendo una sonda a través del ano. Permite visualizar el tamaño, la afectación en profundidad y la posible extensión del tumor a otros órganos próximos.

- Marcadores tumorales: son sustancias (proteínas) que aparecen en cantidades superiores a lo normal en los pacientes que padecen algunos tipos de cáncer. En el cáncer colorrectal los marcadores más precisos son el CEA o antígeno carcinoembrionario, y Ca.19.9. Se emplean como pruebas que ayudan al seguimiento del tumor tras los tratamientos y para detectar recidivas, pero no son válidas para realizar un diagnóstico precoz.

- Tomografía axial computerizada (TAC) tóraco-abdominal: con medio de contraste intravenoso y oral es el método de elección para la estadificación preoperatoria. Permite la detección de metástasis a distancia y la evaluación de la localización real del tumor y la invasión o amenaza de estructuras vecinas. Es de gran importancia para la estrategia quirúrgica.

- Tomografía por Emisión de Positrones (PET): tiene su papel reconocido en el proceso de decisión del tratamiento de la recidiva, para excluir metástasis a distancia que contraindique la cirugía. No se realiza de forma rutinaria en todos los pacientes y no todos los centros tienen la posibilidad de su realización.

Una vez realizadas estas pruebas tenemos el diagnóstico, localización, extensión local y la existencia o no de metástasis a distancia. Es ahora cuando se debe decidir el tratamiento.

1.7.- Factores pronósticos del CCR

Los parámetros que determinan el grado patológico son los predictores más importantes del resultado postoperatorio, pero existen otros predictores clínicos, moleculares e histológicos pueden influir en el pronóstico:

-*Aspecto macroscópico*: los tumores localizados en colon proximal o derecho normalmente se presentan como pólipos o masas exofíticas. Los tumores distales o de colon izquierdo se suelen presentar como lesiones anulares o que rodean el colon produciendo una apariencia de corazón de manzana o servilletero. La luz del colon se estrecha progresivamente produciendo síntomas de disfunción colónica como obstrucción, diarrea... La presencia de clínica de obstrucción o perforación de colon empeora el pronóstico.

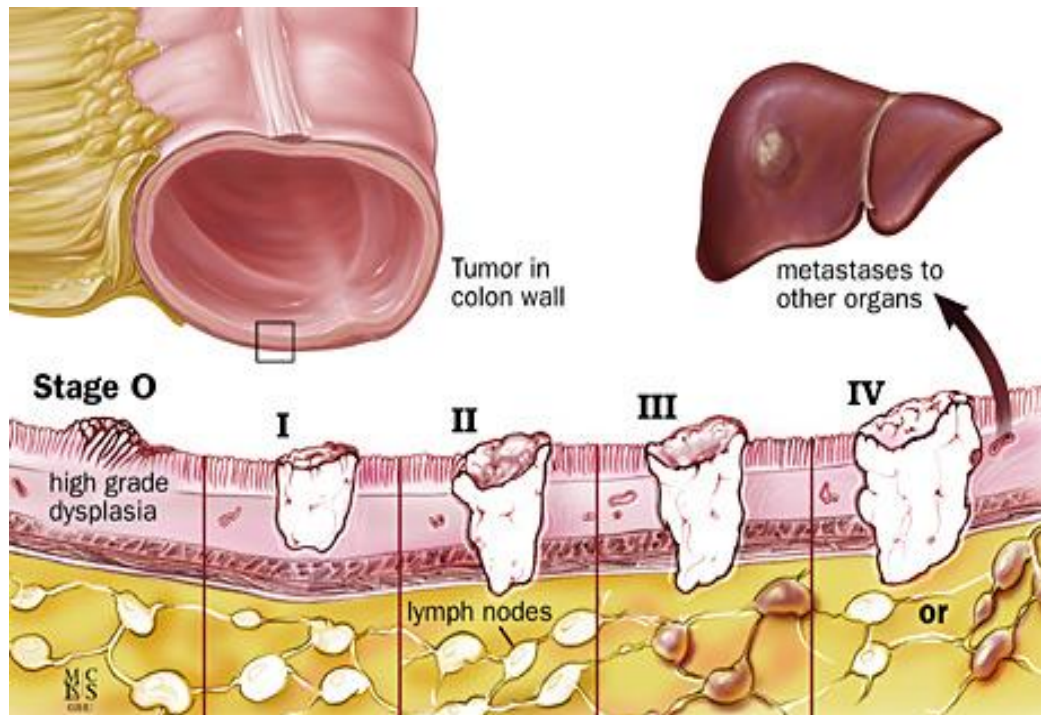
Los cánceres de colon sincrónicos, definidos como dos o más tumores primarios separados por mucosa normal y no debidos a extensión directa o metastásica, ocurren en el 2-5% de los pacientes con CCR. Las neoplasias primarias sincrónicas tienen el mismo pronóstico que los cánceres solitarios³.

Durante el desarrollo embriológico, el colon derecho (ciego, colon ascendente, y dos tercios proximales de colon transversal) se origina del intestino medio, y el colon izquierdo (tercio distal del transversal, descendente, sigma y recto) provienen del intestino posterior. Esta diferencia se refleja en un suministro de sangre doble. Además de las diferencias en el aspecto macroscópico, varios estudios han revelado un patrón biológico molecular diferente. Los tumores de colon izquierdo son considerados genéticamente más inestables y más agresivos fenotípicamente. Basándose en estos hechos se está discutiendo el considerarlos dos entidades separadas. Sin embargo actualmente esta discusión no ha tenido consecuencia en el screening, tratamiento y cuidado de estos enfermos^{19,20}.

- *Tipo histológico*: la mayoría de los tumores son adenocarcinomas. En general, el grado histológico de diferenciación toma en cuenta el grado en que hay glándulas bien formadas; en mayor o menor grado en los tumores bien diferenciados y moderadamente diferenciado (grado 1 y 2 de diferenciación respectivamente). En contraste, los adenocarcinomas pobremente diferenciados o no diferenciados (tumores de alto grado, grado 3 y 4 respectivamente) no forman estructuras glandulares bien definidas.

- *Patrones de diseminación y estadiaje*. Los CCR pueden diseminarse vía linfática y hematológica, así como por contigüidad y transperitoneal. Los sitios más comunes de metástasis son los ganglios linfáticos regionales, hígado y pulmón. Ya que el drenaje venoso del tracto intestinal se realiza vía portal, es el hígado el primer sitio de diseminación hematológica, seguido de los pulmones, y posteriormente otras localizaciones.

- Estadíaje TNM. El sistema de estadíaje de la AJCC/UICC, es el sistema de referencia para los CCR. El estadíaje del cáncer colon tiene tres componentes, el tumor primario (T), el status de los ganglios regionales (N), y las metástasis a distancia, que juntos se combinan para formar grupos de estadio del I al IV. Estos últimos permiten la estratificación del pronóstico que es útil para la selección del tratamiento. Las categorías T, N M se asignan sobre la base la existencia de signos de propagación del cáncer en el examen físico o radiológico y en los resultados de la resección quirúrgica y el análisis patológico del tejido resecado. Este estadíaje ha variado a lo largo de los años. (Anexo 1, 7ª edición del 2011)²¹.



El indicador más importante de los resultados después de la resección del CCR es el estadio patológico en la presentación. Factores que determinan el estado patológico son:

- Extensión local del tumor. Es un factor que influye de forma independiente en la supervivencia, la afectación de la serosa por el tumor es un factor adverso²³.
- Invasión venosa. Invasión venosa, en particular de las venas extramurales, es un factor pronóstico adverso independiente
- Invasión perineural²⁴.
- Infiltración de estructuras vecinas.

- Ganglios linfáticos regionales. Es uno de los más fuertes predictores de resultados después de la resección quirúrgica, sólo superada por metástasis a distancia. La propagación nodal es una indicación para la terapia adyuvante, tanto para el cáncer de colon como para recto. Aumenta considerablemente el riesgo de recurrencia de la enfermedad tras el tratamiento. En la cirugía se deben extirpar un mínimo de 12 ganglios linfáticos para considerar que el estudio de la potencial afectación tumoral ganglionar es correcto. El número de ganglios afectados han sido descritos como factores pronósticos independientes para la supervivencia. La incidencia de la implicación de los ganglios regionales está relacionada tanto con la profundidad de la invasión transmural del tumor primario como con el grado histológico^{4,25,26}.
- La radicalidad de la resección. La presencia de tumor residual tras un tratamiento definitivo es un factor pronóstico adverso. La designación R indica enfermedad residual local después tratamiento quirúrgico y sólo es apropiada en el contexto de M0²¹. Se define como:
 - R0: resección completa del tumor con márgenes libres histopatológicamente
 - R1: resección incompleta del tumor con márgenes microscópicamente afectados.
 - R2: resección incompleta con afectación macroscópica (tumor primario, ganglios regionales o márgenes macroscópicamente afectados)
- Elevación de los marcadores tumorales (CEA y CA19.9). Niveles preoperatorios elevados de CEA que no se normalizan tras la resección quirúrgica implican la persistencia de enfermedad y la necesidad de proseguir con el estudio. Estos marcadores tumorales tienen su importancia durante el seguimiento de los pacientes ya que su elevación obliga a una evaluación más estricta del paciente para descartar la recidiva de la enfermedad.
- Inicio de la enfermedad como obstrucción intestinal o perforación. Son también determinantes de mal pronóstico.
- Alteraciones genéticas, como inestabilidad de microsatélites, pérdida del brazo 18q, mutación en el gen p53, polimorfismos en genes que codifican la proteína Timidilato Sintetasa y otros muchos que están en estudio³

Por otra parte también tenemos el factor cirujano. Éste influye sobre el resultado a largo y a corto plazo tras la resección. Hospitales y cirujanos con mayor volumen tienen menor morbilidad y mortalidad postoperatoria, menos tasa de recidiva local y mayor supervivencia.

1.8. Tratamiento

Una vez que se ha confirmado el diagnóstico de CCR y se han realizado las pruebas necesarias para conocer en qué fase está la enfermedad, se debe determinar cuál es el tratamiento más adecuado para curarla.

La decisión sobre el tratamiento se debe realizar dentro de un equipo multidisciplinar individualizando cada caso.

- El tratamiento básico del cáncer de colon con intención curativa es la exéresis del tumor primario y de los ganglios linfáticos. Este tratamiento quirúrgico se puede realizar tanto por vía abierta como laparoscópica con resultados oncológicos similares cuando la exéresis es correcta. El tipo colectomía dependerá de la localización del tumor, y la extensión de la resección debe corresponder al drenaje linfovascular de la localización del tumor. (Anexos 2 y 3)

En el cáncer de ciego y colon ascendente el tratamiento quirúrgico consiste en la hemicolectomía derecha, con ligadura central de los vasos ileocólicos y cólicos derechos. (Figura 3)

Cáncer de ángulo hepático o colon transversal proximal; la hemicolectomía derecha se debe extender con ligadura del pedículo central de los vasos cólicos medios. (Figura 3)

Cuando el cáncer se localiza en colon transversal distal o ángulo esplénico se puede optar por una colectomía subtotal, incluyendo ligadura de la arteria cólica izquierda, con anastomosis ileo-colon izquierdo, o una hemicolectomía izquierda extendida con ligadura de la arteria mesentérica inferior y de la rama izquierda de la arteria cólica media con anastomosis colorrectal. (Figura4)

La hemicolectomía izquierda está indicada en los tumores de colon descendente; la resección incluye el colon transversal izquierdo, colon descendente y sigma, hasta el promontorio sacro, con ligadura de la arteria mesentérica inferior y anastomosis colorrectal. (Figura5)

Los tumores situados en sitios limítrofes entre dos pedículos precisan linfadenectomía extendida con ligadura central de ambos pedículos.

- En cuanto al manejo de los tumores localmente avanzados, es decir, cuando amenaza o afecta estructuras vecinas o perfora el peritoneo visceral (T4), y que constituyen el 15% de los casos, es obligatoria la resección extendida en bloque, porque en el 40% de los casos la anatomía patológica demuestra invasión tumoral de las estructuras vecinas. La separación de las estructuras en lugar de la resección en bloque supone un descenso de la supervivencia (17 vs. 50%). En estos casos de tumores en estadio T4, la manipulación del tumor debe ser cuidadosa para evitar la perforación e infiltración iatrógena y la

consecuente carcinomatosis peritoneal. Existe evidencia de que la afectación serosa tiene un impacto pronóstico en la supervivencia mayor que el T y el N¹⁴

Una vez realizado el tratamiento quirúrgico el informe del anatomopatólogo es fundamental para una correcta estadificación y tratamiento. Como se ha comentado anteriormente se deben examinar al menos 12 ganglios para considerarse un parámetro de calidad tras la resección; sin embargo, muchos estudios han demostrado que cuántos más ganglios se examinen, más metástasis ganglionares se diagnostican, encontrando una asociación entre el número de ganglios examinados y supervivencia en el cáncer de estadio II.

También es muy importante la clasificación de la radicalidad de la resección (R0, R1, R2).

Las decisiones sobre el tratamiento se deben tomar con referencia a la clasificación TNM (última versión del 2010, 7ª edición). La American Joint Committee of Cancer (AJCC) y el instituto Nacional del Cáncer recomiendan, como se ha comentado anteriormente, que se examinen por lo menos 12 ganglios linfáticos en aquellos pacientes de cáncer de colon y rectal para confirmar la ausencia de compromiso ganglionar a causa del tumor. En esta recomendación se considera que el número de ganglios linfáticos que se examinan es un reflejo del carácter dinámico de la disección mesentérica linfovascular en el momento de la resección quirúrgica y la identificación patológica de los ganglios en el espécimen. En estudios retrospectivos se mostró que el número de ganglios linfáticos que se examinan durante una cirugía rectal o de colon puede estar relacionado con el desenlace del paciente ^{21,4,25,26}(Anexo 1).

Tratamiento adyuvante

El objetivo de la quimioterapia adyuvante es la eliminación de las metástasis microscópicas que pueden estar presentes en el momento del diagnóstico y así reducir el riesgo de recidiva.

La adyuvancia del cáncer de colon está bien establecida para los pacientes con tumores estadio III (ver anexo1). Para aquellos pacientes estadio II de alto riesgo (T4, perforación/oclusión, alto grado, muestreo ganglionar insuficiente...) también se recomienda tratamiento quimioterápico.

1.9.- Pronóstico

- La tasa recidiva local es del 0% en los tumores estadio I, 2% en el estadio II, 7-10% en el estadio III.

- La supervivencia a los 5 años es del 85-95% en el estadio I, 60-80% en el estadio II, y 30-60% en el estadio III. La presencia de metástasis viscerales define a la enfermedad en estadio avanzado y ya, en la mayoría de los casos, incurable. En los tumores metastásicos (estadio IV) la supervivencia se ha considerado durante mucho tiempo inferior al 10% a los 5 años; sin embargo, hoy en día ha experimentado una importante mejoría gracias a la cirugía de las metástasis hepáticas, pulmonares y a los tratamientos quimioteràpicos actuales⁴.

Como se ha comentado en anteriores apartados, en el pronóstico del cáncer de colon influyen numerosas variables, entre ellas las más significativas son el estadio tumoral y la presencia de metástasis ganglionares. De hecho el número de ganglios afectos se ha considerado una variable independiente para la supervivencia. Otras variables son la infiltración de la serosa, de estructuras vecinas, la afectación de la subserosa, invasión venosa o perineural, la presencia de células pobremente diferenciadas y la radicalidad de la resección. La historia clínica del paciente y el factor cirujano también son variables que influyen en la supervivencia.

1.10.- Recidivas

- Se pueden definir como la aparición de células tumorales originarias del cáncer primitivo en cualquier parte del organismo, tras haber realizado cirugía o cualquier modalidad de tratamiento con intención curativa. Así, la recidiva o recurrencia se puede entender realmente como una recrudescencia de la enfermedad primaria ²⁸.

La mayoría de los pacientes con cáncer colorrectal son intervenidos con intención curativa, pero aproximadamente el 40% desarrollará una recidiva de su enfermedad. El 30% de estas se van a producir a nivel locorregional. El 60-80% de las recurrencias ocurren en el plazo de 2 años después de la cirugía y más del 90% de las mismas en los siguientes 5 años^{4,29,30,31,32,33,34}. Aunque el tiempo medio de recurrencia es de dos años, la agresividad del tumor puede acortar dicho intervalo. En los tumores muy agresivos las recidivas pueden presentarse entre los 6 meses y el año²⁹.

El riesgo de recurrencia es proporcional al estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Muchos pacientes en estadio IV han sido objeto de tratamientos paliativos y no son candidatos a seguir programas de vigilancia estandarizada.

Los pacientes estadio I tienen baja probabilidad de recurrencia y la vigilancia de rutina debe ser adaptada. Los estadios II y III son los que más se benefician de un programa de vigilancia estándar⁴.

En el desarrollo de una recidiva locorregional influyen tanto factores dependientes del tumor como factores dependientes del cirujano. Una resección no radical (cirugía R1 ó R2), una mala calidad de la exéresis del mesocolon, y la perforación del espécimen son los factores de riesgos más importantes. Se ha observado en algunos estudios que los tumores primarios localizados en colon derecho (próximo al ángulo hepático) y los localizados en sigma tienen un mayor riesgo de recidiva locorregional³⁵.

Los pacientes que se presentan con obstrucción o perforación como síntoma inicial de presentación tienen una incidencia de recurrencia del 42-44% respectivamente²⁹.

La supervivencia se ve condicionada por la alta tasa de enfermedad metastásica (hasta el 50% de los casos) presente en el momento del diagnóstico de la recurrencia locorregional. En ausencia de metástasis y considerando sólo los pacientes con resecciones R0, la supervivencia a 5 años se sitúa entre el 15-40% según las series.

La utilidad de un programa de seguimiento debería manifestarse en una mejoría en la supervivencia global o la calidad de vida, pero la identificación de la enfermedad recurrente y/o metastásica a distancia no necesariamente da lugar a mejores resultados. Las posibilidades de resección son muy variables, aunque se acepta que se incrementa cuando el diagnóstico se realiza en el período asintomático. Sólo son resecables con intención curativa alrededor del 10% de las recidivas y la quimioterapia ofrece en estos casos poca posibilidad de curación.

La selección precisa de pacientes es fundamental en cualquier programa de seguimiento. La intensidad de la vigilancia debe ser proporcional al riesgo de recurrencia del paciente.

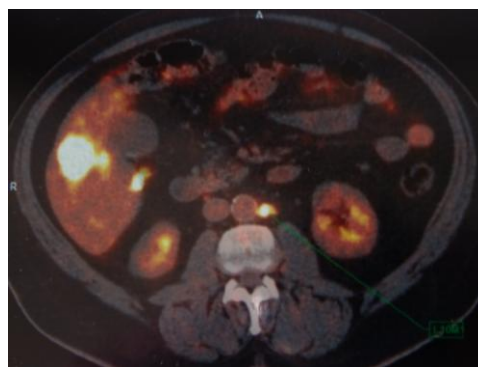
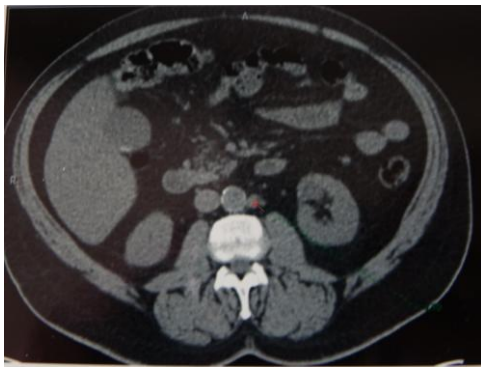
Existen una serie de factores relacionados con el riesgo de recurrencia como el grado de diferenciación, la presencia de metástasis en ganglios linfáticos, la perforación iatrogénica y la deficiente resección tumoral, pero no existe una manera que nos permita predecir la recurrencia. En consecuencia se debe individualizar el seguimiento, basado en el análisis de estos factores de riesgo, en la experiencia clínica, el estado general del paciente, en su disposición a someterse a pruebas y en la capacidad de repetir un tratamiento agresivo si la recurrencia se presenta

En cuanto a los métodos de detección de recidivas, es fundamental en primer lugar realizar una buena anamnesis y exploración exhaustiva en todos los pacientes. Síntomas como el dolor abdominal, cambios de hábitos intestinales, pérdida de peso, rectorragia y anorexia son a menudo los primeros síntomas de una recidiva. Para la confirmación de sospecha de una recidiva se debe realizar pruebas diagnósticas adecuadas. El TC es la técnica más rentable en el diagnóstico de una recidiva locorregional⁽²⁾. Además es de gran utilidad para descartar metástasis a distancia asociadas, que pueden condicionar el que se plantee o no rescate quirúrgico. El papel de la colonoscopia en la detección de las recidivas es muy pobre porque la mayoría son extraluminales. Todos los pacientes deberían tener TAC de tórax y abdomino-pélvico para descartar metástasis a distancia y valorar la participación local.

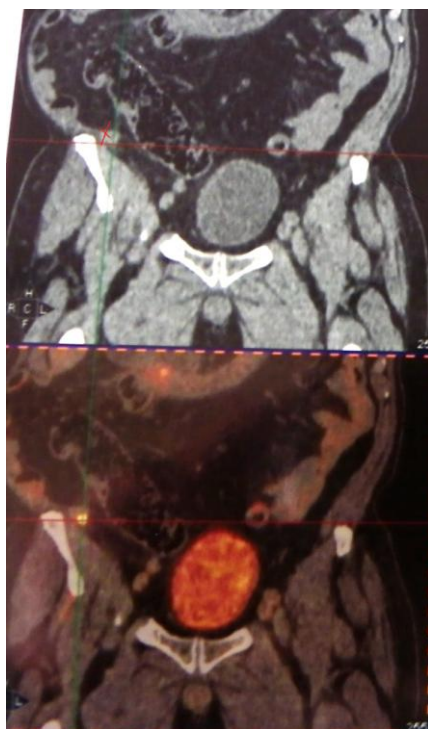
La realización de un PET se debe plantear ante la intención de un rescate quirúrgico, para descartar recidiva a otros niveles y evitar al paciente cirugía innecesaria, aunque no existe disponibilidad en todos los medios para su realización, por lo que si en los hallazgos en otros estudios no existen dudas de la localización y extensión de la enfermedad se puede saltar este paso. La confirmación histológica no es necesaria si los hallazgos radiológicos son inequívocos.

La sensibilidad del CEA oscila entre 15-60%. Su aumento en plasma se adelanta de 2 a 6 meses a la sintomatología⁴.

La laparoscopia diagnóstica sólo se debe realizar en aquellos casos en los que a pesar de haber realizado todos los exámenes complementarios, el diagnóstico de recidiva sigue siendo dudoso.



1)



1) Izquierda imagen de TAC con recidiva paraaortica (rojo); derecha imagen de PET recidiva paraaortica (verde) y metástasis en hígado.

2) Comparación TAC y PET, imagen superior recidiva próxima a cresta iliaca derecha (rojo); imagen inferior captación PET misma localización

2)

Ya que un 60-80% de las recurrencias ocurren en el plazo de 2 años después de la cirugía y más del 90% de las mismas dentro de los 5 años, los protocolos de seguimiento deben ser más intensos los primeros dos años. La excepción son los pacientes con antecedentes de radiación pélvica en los que la vigilancia intensa debe ampliarse a los 5-6 años. Aunque en un programa de seguimiento riguroso la mayor parte de las recurrencias se diagnostican en período asintomático, el desarrollo de síntomas en cualquier momento nos obliga a un estudio diagnóstico exhaustivo y tratamiento específico.

La cirugía radical, con resección en bloque del tumor y órganos afectados, y con márgenes libres (cirugía R0), es la única posibilidad de curación de los pacientes con recidiva locorregional. Sólo en el 40-50% de los pacientes se llevará a cabo cirugía con intención curativa, y únicamente en el 30-40% de éstos se conseguirá una resección R0⁴.

Sin cirugía, el tratamiento paliativo con quimioterapia y/o radioterapia puede conseguir supervivencias medias de 12-14 meses; la respuesta es poco frecuente, y menos del 5% de los pacientes sobreviven a los 5 años^{4,29,30,31,33}.

El objetivo de la cirugía de la recurrencia es quitar el grueso del tumor con márgenes libres cuando sea posible, de forma sinérgica con las modalidades adyuvantes y ser paliativos cuando la enfermedad sea incurable. Puede ser difícil obtener márgenes libres en un campo reintervenido; es en estos casos cuando el cirujano debería valorar los riesgos y beneficios e individualizar el tratamiento.

La obstrucción, sangrado o perforación son indicaciones claras de cirugía; donde existe controversia es en aquellos casos en los que el paciente está asintomático y presenta lesión pequeña en TAC, PET positivo o niveles de CEA en ascenso.

La cirugía se planea dependiendo del sitio de recurrencia y la naturaleza del procedimiento primario. Se deben aplicar principios oncológicos estrictos para el tratamiento de las recurrencias. Las lesiones deben researse con todos los órganos involucrados en el proceso²⁹.

Aunque los abordajes laparoscópicos se pueden intentar, se recomienda procedimientos abiertos para una mejor exposición y manejo del campo quirúrgico.

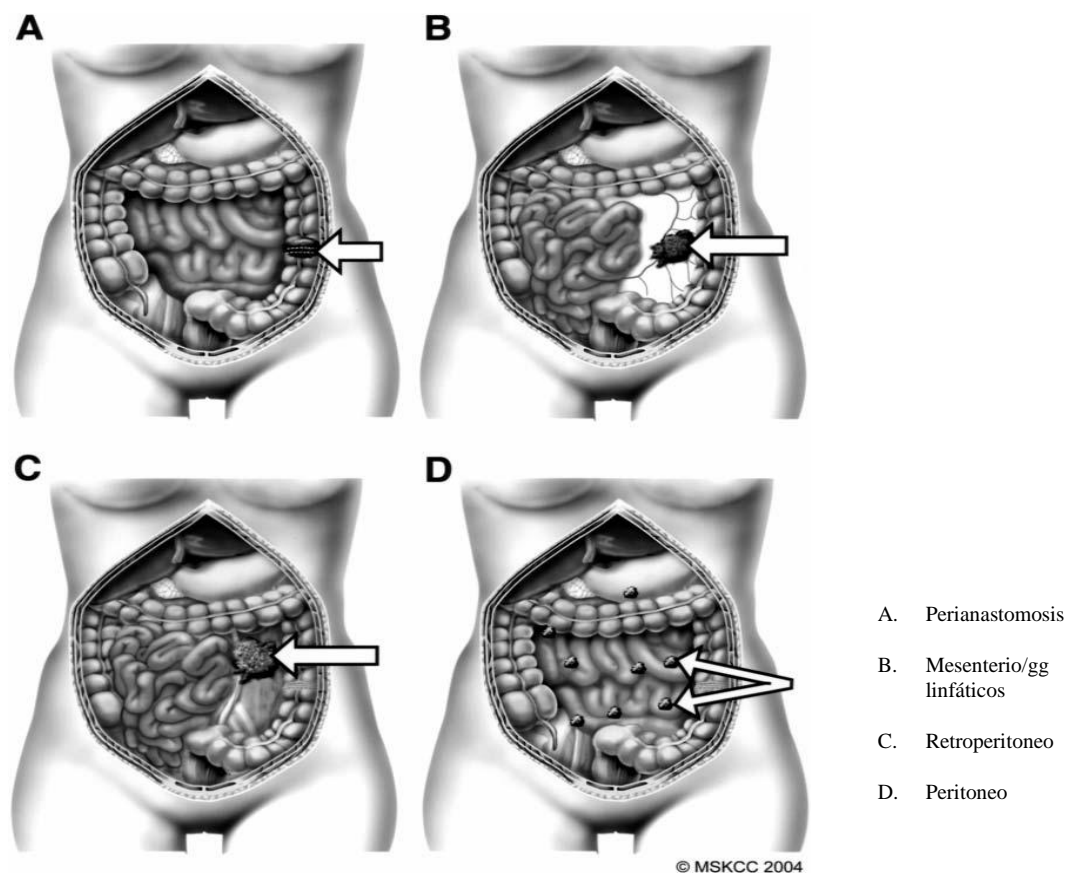
La cirugía en muchas ocasiones precisa de un equipo multidisciplinar, en el que además de cirujanos colorrectales se puede precisar de urólogos, ginecólogos, cirujanos vasculares y plásticos.

Aunque no tiene impacto en la supervivencia una cirugía paliativa puede mejorar en algunos casos la calidad de vida del paciente.

El desarrollo de una nueva recidiva tras cirugía de rescate presenta una incidencia a 5 años de entre 4-54%. El tipo de resección (R0 ó R1-R2) como se ha indicado con anterioridad es el factor pronóstico más importante en el desarrollo de una nueva recurrencia.

- Los sitios de recidiva locorregional se dividen en 4 localizaciones después de la revisión de los informes de la intervención y la evaluación patológica³³:

- anastomosis o perianastomosis: sobre línea de sutura o en los 2cm perianastomóticos
- mesenterio o ganglios linfáticos locorregionales,
- retroperitoneo
- peritoneo



Aunque estas son las 4 localizaciones más importantes, en un mismo paciente pueden aparecer distintas localizaciones a la vez.

Las recurrencias en localizaciones no locorregionales tales como hígado y pulmón son consideradas recaída a distancia.

La media temporal desde la cirugía del tumor primario hasta la intervención de la recidiva locorregional es de unos 24 meses⁴. Los estudios realizados sobre cirugía con intención curativa de la recidiva del cáncer de colon son relativamente escasos. Un único sitio de recurrencia, enfermedad limitada a la región perianastomótica, CEA

normal y la ausencia de enfermedad a distancia, están asociados a una mayor probabilidad de resección completa. Por el contrario, enfermedad peritoneal y recurrencia en ganglios mesentéricos, dos localizaciones de recurrencia, CEA elevado y enfermedad metastásica a distancia están asociados a una resección incompleta y peor supervivencia.

- Consideraciones especiales. La obstrucción en el contexto de una enfermedad recurrente se debe manejar de la misma manera que si fuera una obstrucción primaria sin historia de malignidad. Hasta un 40% de los pacientes con historia de malignidad tienen otra causa para explicar un cuadro oclusivo.

La obstrucción relacionada con enfermedad recurrente conlleva peor pronóstico. Tienden a ser de larga duración, con el resultado de una distensión, edematización y atonía del intestino proximal a dicha obstrucción. En estas situaciones el paciente se puede beneficiar de la resección de la recurrencia, si es posible, con un estoma terminal proximal. Si en el momento de la intervención el intestino presenta un buen estado, y no existe contaminación fecal de la cavidad abdominal, se puede optar por una anastomosis primaria de la resección con o sin un estoma de protección proximal. En casos en que la enfermedad esté muy avanzada o exista carcinomatosis peritoneal con imposibilidad de resección, se puede realizar un bypass intestinal o colocación de prótesis endoluminal en los casos indicados. Pacientes a los que por su avanzado estado de la enfermedad no se puede acceder a la cavidad abdominal, se puede realizar una gastrostomía percutánea para evitar una laparotomía, aliviar los síntomas como náuseas y vómitos y tener una vía para aporte nutricional.

En ocasiones, debido a la afectación local invadiendo otras estructuras (como por ejemplo uréteres...) se precisará de una actuación conjunta con otros servicios (Urología...) ²⁹

Como resumen, se puede concluir que la mayoría de los pacientes con cáncer colorrectal son intervenidos con intención curativa, pero aproximadamente el 40% desarrollará una recidiva de su enfermedad. El 60-80% de las recurrencias ocurren en el plazo de 2 años después de la cirugía y más del 90% de las mismas dentro de los 5 años. El 30% de las recidivas se producen a nivel locorregional.

El riesgo de recurrencia locorregional se relaciona con el estadio del tumor primario en el momento del diagnóstico. Pero en el desarrollo de una recidiva locorregional además de los factores dependientes del tumor, también influyen factores dependientes del cirujano: una resección no radical (cirugía R1 ó R2), una mala calidad de la exéresis del mesocolon, y la perforación del espécimen son los factores de riesgos más importantes.

Cuando se produce una recidiva locorregional, la cirugía radical es la única posibilidad de curación de los pacientes.

2.- OBJETIVO

Este trabajo se ha centrado en estudiar la recidiva locorregional del cáncer de colon en nuestro centro de trabajo.

El objetivo ha sido estudiar la incidencia de este tipo de recidiva, la relación entre la localización del tumor primario y la recidiva posterior, así como la posible asociación del estadio anatomopatológico del tumor primario (teniendo en cuenta la clasificación TNM) con la posterior aparición de recidivas locorregionales. Igualmente ha sido objeto de estudio la supervivencia global de los pacientes con recidiva locorregional, la supervivencia de aquellos pacientes intervenidos por recidiva locorregional con intención curativa, y la supervivencia según el tipo de resección realizada en la intervención.

3.- DEFINICIONES

Consideramos cáncer colon a toda aquella neoplasia que aparece a lo largo de la mucosa intestinal desde ciego a unión recto-sigma o hasta 15 cm del margen anal (no se incluye apéndice ni recto).

Como hemos comentado anteriormente en el apartado de factores pronósticos del CCR, los tumores de colon derecho e izquierdo por su diferente origen embriológico, presentan diferencias que podrían influir en el desarrollo de cáncer en las dos localizaciones³⁸. Por éstas diferencias vamos a considerar colon derecho a todos aquellos pacientes con tumoración desde el ciego hasta los dos tercios proximales de colon transverso, y colon izquierdo desde tercio distal de colon transverso hasta unión recto-sigma.

En todos los casos el estadio del tumor y los datos histológicos de relevancia para la recidiva (grado de diferenciación tumoral, invasión linfática, venosa y perineural...) se han obtenido del estudio anatomopatológico después de la primera cirugía de cáncer de colon. Los tumores primarios se han estadificado de acuerdo al American Joint Committee on Cancer TNM Staging System. (Anexo 1)

Las localizaciones de recidiva locorregional se han dividido en cuatro grupos: 1) anastomótica o perianastomótica; 2) ganglios regionales o mesenterio; 3) retroperitoneo; 4) peritoneales. Aunque hay distintas etapas en la carcinomatosis peritoneal en este estudio consideramos como tal a la diseminación de la enfermedad a través el peritoneo en etapa avanzada o incurable.

4.- MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio se ha realizado con los pacientes incluidos en el registro prospectivo de cáncer de colon de la Unidad de Cirugía Colorrectal del Complejo Hospitalario de Navarra, pabellón B. De los pacientes intervenidos con intención curativa por cáncer de colon entre enero del 2003 y diciembre de 2011, han sido objeto de este estudio aquellos pacientes diagnosticados en su seguimiento de una recidiva locoregional y que fueron sometidos a una nueva cirugía con intención curativa. El seguimiento de dichos pacientes se ha realizado hasta mayo 2013.

Se excluyen a todos aquellos pacientes con cáncer rectal, los que presentan en el momento de la intervención del tumor metástasis a distancia (estadio IV), pacientes intervenidos de urgencia; aquellos que presentaban un 2ª tumor en el momento del diagnóstico; pacientes con poliposis colónica y los que presentaban una historia previa de cáncer colorrectal.

Se ha creado una hoja de datos para recoger toda la información de cada uno de los pacientes para la realización de este estudio. (Anexo 4)

El análisis estadístico se ha realizado mediante el programa SPSS.Statistics.v17. En todos los análisis un valor de $P < 0,05$ ha sido considerado como estadísticamente significativo.

Aplicando los criterios expuestos, se han considerado como población origen de este estudio 391 pacientes afectos de cáncer de colon, que fueron intervenidos durante el periodo referido con intención curativa, (246 varones, 145 mujeres, edad media 66,3 años).

De los 391 pacientes, 201 presentaba el tumor a nivel del colon izquierdo, y 190 a nivel del colon derecho.

El estado anatomopatológico de la pieza quirúrgica de resección del tumor primario se presenta en las siguientes tablas:

ESTADIO	DECHO	IZQ	
I	58	55	113
II	74	73	147
III	58	73	131
Total	190	201	391

ESTADIO	DCHO	IZQ
T0N0	15	7
T1N0	17	24
T1N1	0	1
T1N2	0	0
T2N0	26	24
T2N1	3	2
T2N2	0	1
T3N0	62	52
T3N1	24	28
T3N2	8	12
T4N0	12	21
T4N1	11	16
T4N2	12	13
Total	190	201

5.- RESULTADOS

5.1. Incidencia:

- De los 391 pacientes considerados, presentaron una recidiva locorregional durante el periodo de estudio 32 pacientes, lo que arroja una incidencia de recidiva locorregional del 8,18%.

- De estos 32 pacientes, 21 presentaban una recidiva exclusivamente a nivel locorregional, y en 11 pacientes además de la recidiva locorregional existían metástasis a distancia.

5.2. Recidiva según edad y sexo:

- La edad media de los 32 pacientes con recidiva locorregional fue de 70 años. Considerando los pacientes con recidiva locorregional exclusiva la edad media fue de 64,29 años, y aquellos con recidiva locorregional más metástasis a distancia presentaron una media de edad de 75,6 años.

- En cuanto al sexo, de los 32 pacientes con recidiva locorregional, 15 eran mujeres (46,87%) y 17 fueron varones (53,13%).

5.3.- Recidiva locorregional según localización:

- Presentaron una recidiva locorregional 18 de los 190 pacientes que presentaban el tumor primario en colon derecho (9,47%). De los 201 pacientes con tumor primario en colon izquierdo, 14 (6,7%) recidivaron a nivel locorregional. Ésta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,46$).

- De los 18 pacientes con recidiva locorregional cuyo tumor primario asentaba en el colon derecho, 13 (72,2%) presentaban recidiva locorregional de forma aislada, y 5 (27,8%) recidiva locorregional más metástasis a distancia. En cuanto a los 14 pacientes con recidiva locorregional cuyo tumor primario asentaba en el colon izquierdo, 8 (57,1%) presentaban recidiva locorregional exclusivamente, y 6 (42,9%) recidiva locorregional más metástasis a distancia.

5.4.- Recidiva locorregional por estadios:

- Ningún paciente con estadio I presentó recidiva locorregional.

- Presentaron recidiva locorregional 12 de los 147 pacientes (8,16%) con estadio II y 20 de los 131 pacientes (15,26%) con estadio III. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,08$).

- 4 de los 12 (33,33%) pacientes con estadio II que presentaron recidiva locorregional presentaban también metástasis a distancia. De los 20 pacientes con estadio III con recidiva locorregional, 7 (35%) presentaban también recidiva a distancia. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,94$).

5.5. Recidiva por localización y estadio:

- De los pacientes con estadio II que presentaron una recidiva locorregional, en 6 pacientes el tumor primario se localizaba en colon derecho, y en 6 pacientes se localizaba en el colon izquierdo, no observándose diferencias estadísticamente significativas ($p=1$).

- No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la localización del tumor primario en los pacientes con estadio II y recidiva locorregional exclusiva; 5 presentaban el tumor primario en colon derecho y 3 lo presentaban en el izquierdo ($p=0,71$).

- 12 de los 58 pacientes (20,68%) con tumor primario en colon derecho estadio III presentaron recidiva locorregional, frente a 8 de 73 pacientes (10,95%) con tumor primario estadio III en colon izquierdo. Esta diferencia no fue significativa ($p=0,14$).

- No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la localización del tumor primario en los pacientes con estadio III y recidiva locorregional exclusiva; 8 presentaban el tumor primario en colon derecho y 5 lo presentaban en el izquierdo ($p=0,24$).

ESTADIO II

	DCHO	IZDO	Total
Recidiva locorregional	5	3	8
No recidiva locorregional	69	70	139
total	74	73	147

P= 0,71

ESTADIO III

	DCHO	IZDO	Total
Recidiva locorregional	8	5	13
No recidiva locorregional	50	68	118
total	58	73	131

P= 0,24

- De los pacientes con tumor inicial estadio II y que presentaron recidiva locorregional más metástasis a distancia, observamos que un paciente (1,3%) presentaba el tumor primario en colon derecho, y 3 en el colon izquierdo (4,2%); esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=1$).

- Centrándonos ahora en los pacientes con estadio III y con recidiva locorregional más metástasis, observamos que 4 pacientes (7,4%) presentaron el tumor primario en colon derecho y 3 (4,2%) en colon izquierdo; esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,46$).

ESTADIO II

	DCHO	IZDO	Total
Recidiva locor+metas	1	3	4
No recidiva locor+metas	73	70	143
total	74	73	147

P= 1

ESTADIO III

	DCHO	IZDO	Total
Recidiva locor+metas	4	3	7
No recidiva locor+metas	54	70	124
total	58	73	131

P= 0,46

5.6.- Recidiva locorregional con metástasis a distancia; cirugía.

Ningún paciente que presentaba de forma simultánea recidiva locorregional y metástasis a distancia fue considerado subsidiario de ser intervenido quirúrgicamente con intención curativa.

5.7.- Recidiva locorregional exclusiva: localización.

- En cuanto a la localización de las recidivas locorregionales nos hemos encontrado con 5 pacientes (23,8%) con recidiva a nivel perianastomótico, 4 pacientes (19%) en peritoneo; 3 pacientes en retroperitoneo, 3 con combinación retroperitoneo/peritoneo y otros 3 con carcinomatosis (14,3% cada uno); 2 pacientes perianastomótica/peritoneo (9,5%); y 1 paciente con recidiva a nivel de ganglios regionales/retroperitoneo.

Localización recidiva	Pacientes	Porcentaje	Porcentaje acumulado
perianastomotico	5	23,8	23,8
retroperitoneo	3	14,3	38,1
peritoneo	4	19,0	57,1
retroperitoneo+peritoneo	3	14,3	71,4
carcinomatosis	3	14,3	85,7
gregionales+retroperitoeno	1	4,8	90,5
perianastomotica+peritoneo	2	9,5	100,0
Total	21	100,0	

- En estadiaje tumoral de los 21 pacientes con recidiva locorregional exclusiva se presenta en las siguientes tablas:

TNM	Pacientes	porcentaje
T3N0	2	9,52%
T3N1	3	14,28%
T3N2	2	9,52%
T4N0	6	28,57%
T4N1	3	14,28%
T4N2	5	23,81%
Total	21	100%

Estadios	Frecuencia pacientes	Porcentaje
I	0	0%
II	8	38,1%
III	13	61,9%
Total	21	100%

- El 66,66% de los pacientes con recidiva locorregional exclusiva tuvieron originariamente un tumor T4, mientras que el porcentaje de pacientes con tumores N0, N1, N2 fue similar.

Estadio T	Frecuencia Pacientes	Porcentaje
T1	0	0%
T2	0	0%
T3	7	33,3%
T4	14	66,66%
Total	21	100%

Estadio N	Frecuencia pacientes	Porcentaje
N0	7	33,3%
N1	7	33,3%
N2	7	33,3%
Total	21	100,0

- Si nos centramos en las 4 localizaciones principales de recidiva locorregional, podemos ver que en el caso de los tumores T4 existe una tendencia a la recidiva locorregional a nivel peritoneal (44,44%) y a nivel perianastomótico (33,33%); en el caso de los tumores T3 existe una tendencia similar tanto para la recidiva a nivel retroperitoneal y peritoneal (44,44% cada una). De esta forma también podemos observar que tanto el estadio T3 como T4 presentan la misma frecuencia de localización peritoneal (44,44%), pero a pesar de esta misma frecuencia, en el T4 la afectación en forma de carcinomatosis (fase avanzada de recidiva peritoneal) es mayor ya que todos los casos de afectación de en esta forma ocurren en estadio T4.

	Perianastomótica	Retroperitoneo	Peritoneo	Gg regionales	Total
T3	1 11,11%	4 44,44%	4 44,44%	0 0%	9 100%
T4	6 33,33%	3 16,66%	8 44,44%	1 5,5%	18 100%

	Perianastomotico	Retroperitoneo	Peritoneo	Retreoper+ Peritoneo	carcinomatosis	Gg regionales +retrope	Periananastomotico +peritonerio	total
T3	1 14,28%	2 28,57%	2 28,57%	2 28,57%	0 0%	0 0%	0 0%	7 100%
T4	4 30,77%	1 7,7%	2 15,34%	1 7,7%	3 23,07%	1 7,7%	1 7,7%	13 100%
	5	3	4	3	3	1	1	21

- De los 21 pacientes con recidiva locorregional exclusiva, en 13 (61,9%) el tumor primario se localizaba en colon derecho y en 8 (38,1%) en el izquierdo.

Localización Tumor primario	Frecuencia pacientes	Porcentaje
derecho	13	61,9%
izquierdo	8	38,1%
Total	21	100,0

- Tras agrupar en los 4 grandes grupos de localización de recidiva locorregional hemos observado una clara tendencia a la localización peritoneal (tanto como única localización, combinada con otra o en forma de carcinomatosis) en los tumores localizados en colon derecho suponiendo el 55,55%, seguida de la localización de la recidiva perianastomótica y la retroperitoneal con un 22,22% cada una. No hemos encontrado recidiva a nivel ganglionar en este grupo. (Tabla 9)

En cuanto a los tumores primarios localizados en izquierdo, observamos que en este grupo la tendencia es a la localización perianastomótica y retroperitoneal con un 33,33% cada una, seguido de la localización peritoneal 22,22% y por último la ganglionar con un 11,11%.

	perianastomática	retroperitoneal	peritoneal	Ganglios regionales	
Colon derecho	4 22,22%	4 22,22%	10 55,55%	0 0%	18 100%
Colon izquierdo	3 33,3%	3 33,33%	2 22,22%	1 11,11%	9 100%
total	7 25,9%	7 25,9%	12 44,44%	1 3,7%	27 100%

5.8. Cirugía de la recidiva

- De los 21 pacientes con recidiva locorregional exclusiva fueron intervenidos quirúrgicamente 16 (76,2%); los 5 restantes no se consideraron candidatos a cirugía por distintos motivos. De estos 16 pacientes que fueron intervenidos, en 10 de ellos la intención de la cirugía fue curativa (47,6%), en 3 lo fue paliativa y en los restantes 3 pacientes no se realiza ningún gesto quirúrgico tras la laparotomía dados los hallazgos.

	Frecuencia pacientes	Porcentaje	Porcentaje valido
curativa	10	47,6	62,5
paliativa	3	14,3	18,8
nada	3	14,3	18,8
Total	16	76,2	100,0
perdidas	5	23,8	
Total	21	100,0	

- De los 10 pacientes a los que se realiza cirugía curativa, 6 presentaban estadio II en el tumor primario y 4 estadio III (p=0,091). Además, de los 10 pacientes la mitad presentaban el tumor primario localizado en colon derecho y la otra mitad en el izquierdo (p=0,51). En lo que respecta a la resección el 80% fueron resección R0 y el 20% R1.

Estadio TNM	Cirugía curativa		Total
	no	si	
II	1	6	7
III	5	4	9
Total	6	10	16

Localización tumor	Cirugía curativa		
derecho	4	5	9
Izquierdo	2	5	7
Total	6	10	16

	resección			Total
	R0	R1	R2	
Tipo cirugía curativa	8	2	0	10
	80%	20%	0%	100%
paliativa	0	0	3	3
	,0%	,0%	100,0%	100%
Total	8	2	3	13
	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

- En lo que respecta a la relación entre la localización de la recidiva regional y el tipo de cirugía que se realiza posteriormente (curativa, paliativa o nada) en los 16 pacientes y agrupando los tipos de recidivas en los cuatro grupos ya conocidos obtenemos 21 localizaciones con los siguientes resultados:

localización	Tipo cirugía			Total
	curativa	paliativa	nada	
perianastomotico	4 66,66%	1 16,16%	1 16,16%	6 100%
retroperitoneo	4 80%	0 0%	1 20%	5 100%
peritoneo	5 55,55%	3 33,33%	1 11,11%	9 100%
gg regionales	1 100%	0 0%	0 0%	1 100%
Total	14 66,66%	4 19,04	3 14,29%	21 100,0%

- De los 10 pacientes intervenidos con intención curativa, 6 (60%) presentaron una nueva recidiva durante el tiempo de seguimiento posterior. De estos 6 pacientes 4 (66,66%) fueron reintervenidos quirúrgicamente de la segunda recidiva. Además, de los 6 pacientes con 2º recidiva 4 habían recibido una cirugía R0 y 2 una cirugía R1.

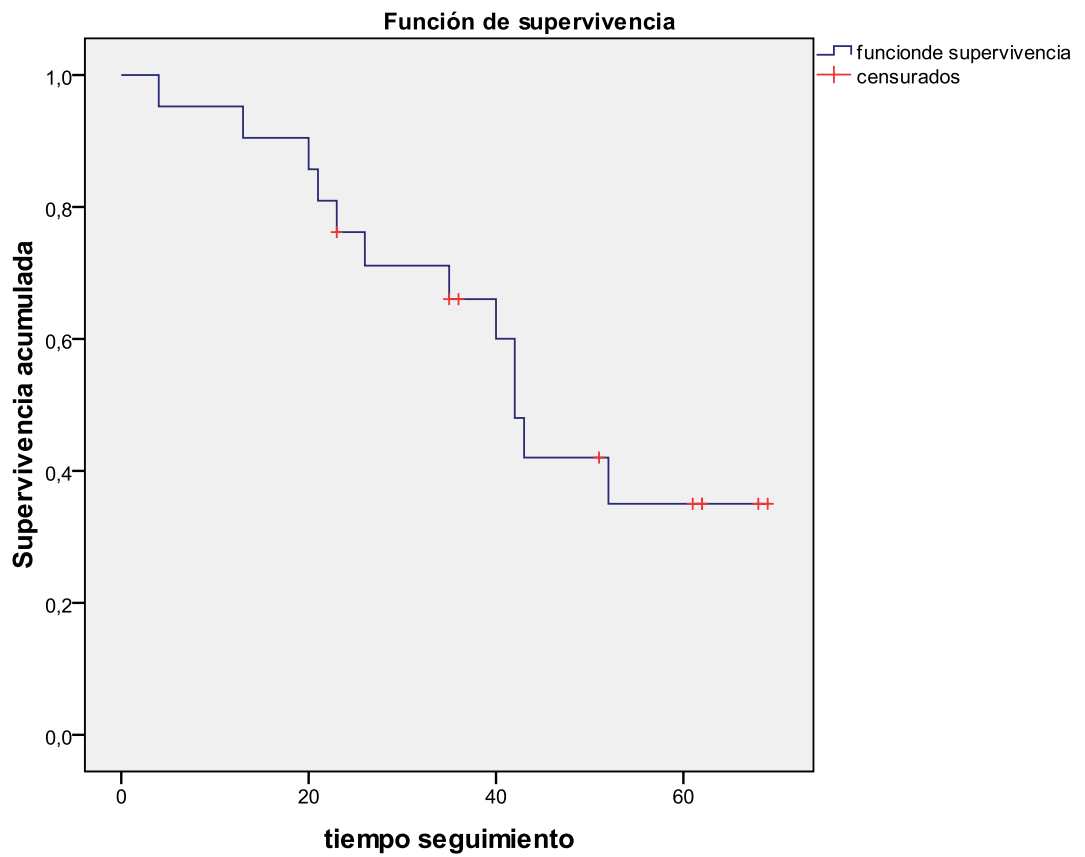
- El 76,2% de las recidivas locorregionales se diagnosticaron en los primeros 24 meses de seguimiento, y el 100% se diagnosticaron antes de los 5 años (Tabla 18)

Meses hasta recidiva	Frecuencia pacientes	Porcentaje valido	Porcentaje acumulado
4	1	4,8	4,8
6	1	4,8	9,5
10	2	9,5	19,0
11	3	14,3	33,3
12	1	4,8	38,1
13	1	4,8	42,9
14	1	4,8	47,6
17	2	9,5	57,1
18	2	9,5	66,7
24	2	9,5	76,2
29	1	4,8	81,0
36	2	9,5	90,5
38	1	4,8	95,2
52	1	4,8	100,0
Total	21	100,0	

5.9. Supervivencia

- Curva de supervivencia global de los 21 pacientes desde la intervención quirúrgica del tumor primario.

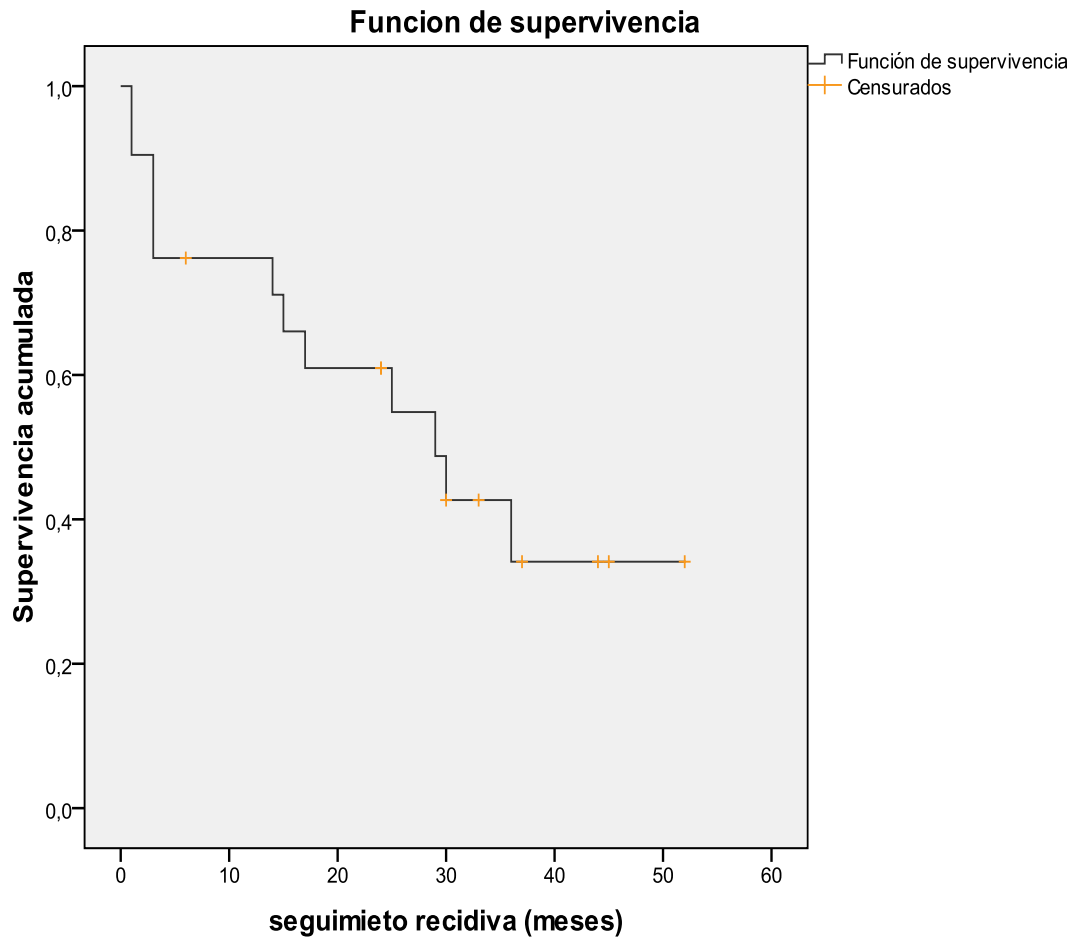
- Se observa cómo de los pacientes intervenidos por recidiva locorregional permanecen vivos el 35% a los 52 meses de seguimiento de la cirugía del primario de colon.



-

- Curva de supervivencia desde el diagnóstico de la recidiva locorregional hasta la defunción.

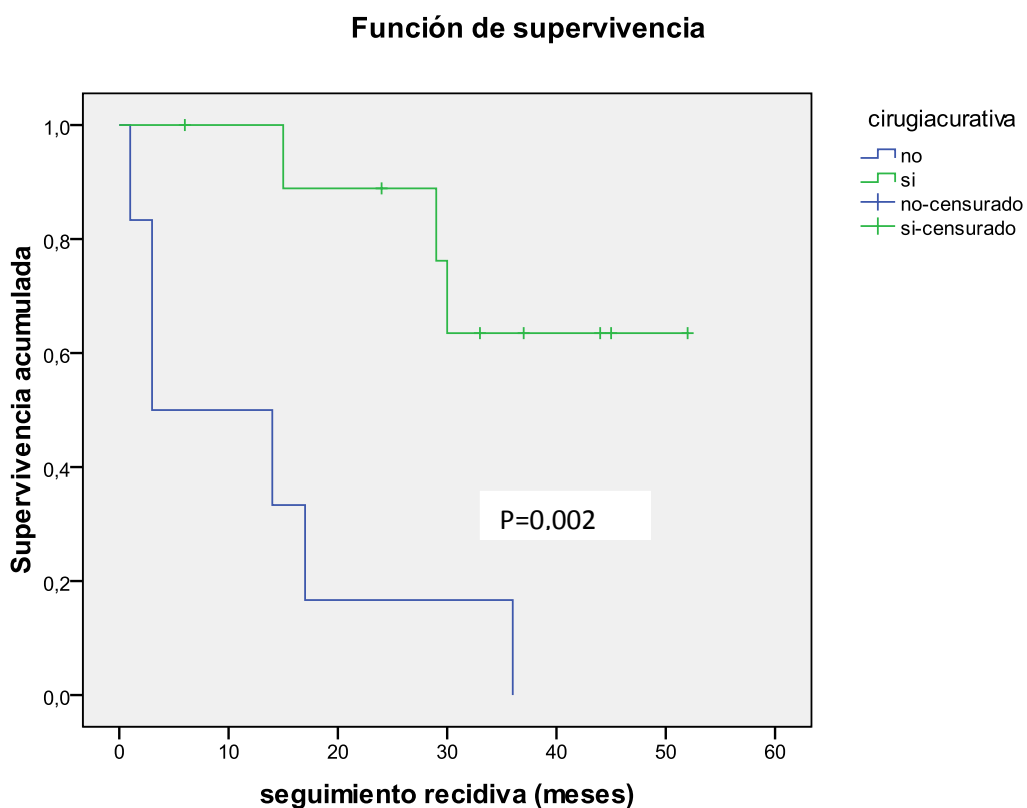
Observamos que a los 36 meses de seguimiento de la recidiva locorregional, el 34,1% de los pacientes permanecen vivos.



- Comparación de las curvas de supervivencia de los pacientes que han sido sometidos a cirugías con intención curativa frente a los que la cirugía fue paliativa o no se realizó ninguna maniobra durante la intervención quirúrgica.

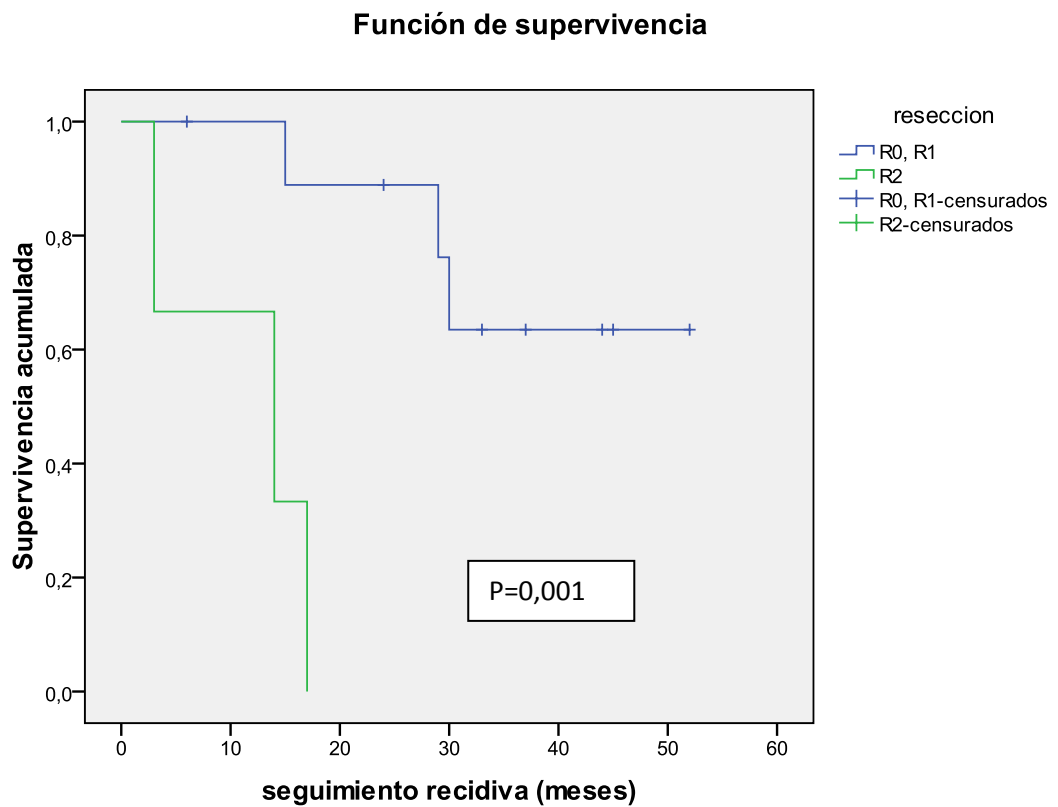
Observamos que el 63,5% de los pacientes con recidiva locorregional a los que se les realiza cirugía con intención curativa continúan vivos a los 33 meses de seguimiento, mientras que aquellos pacientes a los que la cirugía no fue con intención curativa, todos fallecen antes de los 36 meses de seguimiento.

Como se puede observar en esta curva existen diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con recidiva locorregional a los que se les ha realizado cirugía con intención curativa, frente a los que se ha realizado cirugía paliativa o simplemente una laparotomía exploradora ($p=0,002$).



- Comparación de curvas de supervivencia según el tipo de resección realizada de la recidiva locorregional, agrupando R0 y R1 frente a resección R2.

Como se puede observar en la tabla, el 63,5% de los pacientes a los que se les realiza una resección R0 ó R1 en la cirugía, permanecen vivos a los 30 meses de seguimiento. Delos pacientes a los que se les realizó una resección R2, ninguno sobrevive más allá de los 17 meses de seguimiento. Esta diferencia es estadísticamente significativa, $p=0,001$.



6.- DISCUSIÓN

El cáncer colorrectal ocupa el primer lugar como causa de muerte por tumor. En la literatura nos encontramos que la mayoría de los pacientes con cáncer de colon son intervenidos con intención curativa, pero aproximadamente el 40% desarrollará una recidiva de su enfermedad, y un 30% de éstos se va a producir a nivel locorregional. En nuestro estudio presentamos una tasa de recidiva del 8,69% inferior a la publicada, y si nos centramos únicamente en la recidiva locorregional sin metástasis a distancia, la tasa de recidiva es de un 5,37%. Además el 60,80% de las recidivas ocurren en los dos primeros años tras la cirugía del tumor primario y más del 90% de las mismas dentro de los 5 años^{2,3,3,6,7,9}. Los mismos resultados nos encontramos en el seguimiento de nuestros pacientes ya que el 76,2% de las recidivas locorregionales se presentaron en los primeros 24 meses, y el 100% de nuestros pacientes que recidivan lo hacen antes de los 5 años.

Por otro lado, como hemos comentado el riesgo de recurrencia es proporcional al estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Los estadios II y III son los que presentan un peor pronóstico⁴. La tasa de recidiva locorregional es el 0% en estadio I, 2% en estadio II, 7-10% en estadios III. En nuestro estudio, al igual que en la literatura, nos hemos encontrado que todos los pacientes que presentaban recidiva locorregional o recidiva locorregional más a distancia se presentaban estadios del primario II (8,16%) y III (14,5%). Considerando sólo la recidiva locorregional, la tasa de recidiva del estadio II es del 5,4%, del estadio III del 9,9%, y es del 0% en cánceres con estadio I, cifras similares a las descritas en los diversos estudios.

Uno de los factores pronósticos más importantes para la aparición de una recidiva locorregional a lo largo del tiempo de seguimiento es la afectación de los ganglios linfáticos regionales al tumor primario^{4,25,26}. Este dato nos viene indicado en el diagnóstico anatomopatológico como N del TNM. Sin embargo, en nuestro estudio hemos observado una frecuencia similar (del 33,33%) de afectación en los tres estadios N (N0, N1, N2). Éste hallazgo podría estar en relación con el estadio T de la piezas quirúrgicas; en nuestro estudio hemos observado una mayor incidencia de recidivas en el estadio T4 (el 66,66% del total de recidivas).

Como hemos comentado, el colon derecho e izquierdo proceden de distinto origen embriológico, considerándose los tumores localizados en colon izquierdo más agresivos e inestables genéticamente³⁸. Sin embargo en nuestro estudio el 61,9% de las recidivas locorregionales se localizan en colon derecho y el 38,1% en el izquierdo. Ésto puede ser debido a que el comportamiento menos agresivo y de más larvada evolución de los tumores de colon derecho, conlleve un diagnóstico más tardío y por ende en estadios más avanzados de la enfermedad. De hecho hemos observado que de las 13 recidivas locorregionales en colon derecho 8 (61,53%) se presentan cuando el estadio del tumor primario fue III. Si además tenemos en cuenta a aquellos con recidiva locorregional más metástasis a distancia (11 pacientes), en 5 (45,35%) la localización del primario era en colon derecho y en 4 de estos pacientes (80%) el estadio era III.

Ya sabemos que la cirugía radical con márgenes libres (R0), es la única posibilidad de curación de los pacientes con una recidiva locorregional. Según autores sólo en el 40-50% de los pacientes se llevará a cabo una cirugía con intención curativa, y únicamente

en el 30-40% de los casos se conseguirá una resección R0. Según nuestra experiencia, se han podido realizar una cirugía con intención curativa en el 47,6% de los pacientes con recidiva locoregional exclusiva, mismos resultados que se describen en la literatura. Sin embargo, en nuestra serie hemos conseguido resecciones R0 en el 80% de los casos. Este mayor porcentaje puede ser debido a múltiples factores como tipo y localización de recidivas, número de pacientes intervenidos, experiencia del equipo quirúrgico, etc.

En ausencia de metástasis y considerando los pacientes con resecciones R0, la supervivencia a 5 años se sitúa entre el 15-40%. En nuestra serie, y agrupando resecciones R0 (8 pacientes) y R1 (2 pacientes), observamos que el 63,5% de los pacientes intervenidos permanecen vivos a los 2 años y medio de seguimiento de dicha cirugía.

Por otro lado sabemos que aquellos pacientes sometidos a tratamiento paliativo con quimio y/o radioterapia pueden conseguir unas supervivencias medias de 12-14 meses, pero que menos del 5% sobreviven más allá de 5 años ¹⁴. Estas mismas observaciones nos encontramos en este estudio ya que aquellos pacientes a los que la cirugía fue paliativa y continuaron con tratamiento adyuvante, ninguno sobrevivió más de 17 meses.

7.- CONCLUSIONES

- El 8,69% de los pacientes intervenidos de cáncer de colon con intención curativa va a presentar una recidiva locorregional (sóla o locorregional más a distancia) a lo largo del seguimiento. La tasa de recidiva locorregional exclusivamente va a ser de un 5,37%.
- El 76,2% de las recidivas locorregionales se diagnostican en los primeros 24 meses de seguimiento tras la cirugía del tumor primario.
- El estadio del tumor primario está relacionado con la posterior aparición de recidiva locorregional, de forma que ningún paciente con tumor primario estadio I va a presentar esta recidiva.
- La presencia de metástasis asociada a recidiva locorregional empeora el pronóstico; ningún paciente de nuestra serie con recidiva locorregional y a distancia fue intervenido con intención curativa.
- El 47,6% de los pacientes con recidiva locorregional exclusiva fueron sometidos a cirugía con intención curativa. En el 80% de ellos se consiguió una resección R0. La tasa de supervivencia de estos pacientes fue del 63,5% a 3 años. La supervivencia de los pacientes a quienes no se pudo realizar resección no superó los 17 meses.
- La cirugía con intención curativa y resección R0 mejora significativamente la supervivencia de los pacientes con recidiva locorregional de cáncer de colon, y es la única posibilidad de curación de estos pacientes.

8.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Jermal A, Bray F, Centes MM, et al. Global cáncer statistics. CA Cancer J Clin 011; 61-69
- 2.- www.cancerstaging.org/staging
- 3.- www.uptodate.com/contents/search?search=colorectal+cancer.
4. - Guías clínicas de la asociación española de cirujanos. Cirugía colorrectal. Hector Ortiz Hurtado. Año 2011.
- 5- Sociedad española de oncología médica. Disponible en: www.seom.org
- 6.- Imperiale TF, Ransohoff DF. Risk for colorectal cancer in persons with a family history of adenomatous polyps: a systematic review. Ann Intern Med 2012; 156:703
- 7.- David Shibata, MD, Philip B, et al. Surgical management of isolated retroperitoneal recurrences of colorectal carcinoma. Dis colon Rectum 2002; 45: 795-801
- 8.- Park JM, Choi MG, Kim SW, et al. Increased incidence of colorectal malignancies in renal transplant recipients :a case control study. Am J Transplant 2010; 10:2043
- 9.- Norat T, Bingham S, Ferrari P, et al. Meat, fish and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. J Natl Cancer Inst 2005; 97:1664
- 10.- Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose response meta-analysis of published studies. Ann Oncol 2011; 22: 1958
- 11.- Gillessen S, Templeton A, Marra G, et al. Risk of colorectal cancer in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2010; 102:1760.
- 12.-Dehal AN, Newton CC, Jacobs EJ, et al. Impact of diabetes mellitus and insulin use on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. J Clin Oncol 2012; 30:53.
- 13.- Botteri E, Iodice S, Raimondi S, et al. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. Gastroenterology 2008; 134:388.

- 14.- Pande M, Lynch PM, Hopper JL et al. Smoking and colorectal cancer in Lynch syndrome: results from the Colon Cancer Family Registry and the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *Clin Cancer Res* 2010; 16:1331
- 15.- Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2009; 100:611.
- 16.- Lee JE, Chan AT. Fruit, vegetables, and folate: cultivating the evidence for cancer prevention. *Gastroenterology* 2011; 141:16
- 17.- Shaukat A, Scouras N, Schünemann HJ. Role of supplemental calcium in the recurrence of colorectal adenomas: a metaanalysis of randomized controlled trials-*Am J gastroenterol* 2005; 100:390
- 18.-Wu S, Feng B, Li K, et al. Fish consumption and colorectal cancer risk in humans: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2012; 125: 551
- 19.- Frank Benedix, MD, Rainer Kube, MD, frank Meyer, MD, et al. Comparison of 17,641 patients with right-and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis colon Rectum* 2010; 53:57-64
- 20.- Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES, et al. Mortality by stage for right-versus left-sided colon cancer: analysis of surveillance, epidemiology and end results. — Medicare data. *J Clin Oncol* 2011; 29:4401
- 21.- AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th edition, Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al (Eds), Springer, New York 2011
- 22.- National Comprehensive cancer Network (NCCN) guidelines. Disponible en: www.nccn.org
- 23.- Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. *Gastroenterology* 1997;112:1096
- 24.- Liebig C, Ayala G, Wilks J, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5131
- 25.- Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibbe JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:433
- 26.- Parsons H, Tuttle TM, Kuntz KM, et al. Association between lymph node evaluation for colon cancer and node positivity over the past 20 years. *JAMA* 2011; 306:1089.
- 27.- Melmed S, Colao A, Barkan A et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrin Metab* 2009; 94:1509

- 28.- Michael D. Hellinger, M.D.; Cesar A. Santiago, M.D. Reoperation for recurrent colorectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg* 2006; 19:228-236
- 29.- Thomas E Read MD, Matthew G Murch MD, et al. Locoregional Recurrence and Survival after curative resection of adenocarcinoma of the colon. *J AM Coll Surg* 2002 195:39-40
- 30.- H.R. Yun, L.J.Lee, J.H.Park, et al. Local recurrence after curative resection in patients with colon and rectal cancers. *Int J Colorrectal Dis* (2008) 23: 1081-1087
- 31.- Sotaro Sdahi MD, Toshiyuki Suxuki M, et al. Recurrence Patterns after curative resection of colorrectal cancer in patients followed for minimum of ten years. *Hepato-gastroenterology* 2003; 50: 1362-1366.
- 32.- Wilbur B. Bowne MD, Byrne Lee MD, et al. Operative Salvage for locoregional recurrent colon cancer after curative resection: an analysis of 100 cases. *Dis Colun Rectum* 2005; 48: 897-909
- 33.- Ramirez, J.M., Aguilera-Diago, V. Recidiva local en el cáncer de colon y recto. *Cir esp.* 2005; 78(6): 344-50
- 34.- Annika Sjövall, Fredrik Granath, et al. Loco-regional recurrence from colon cancer: a population-based study. *Annals of surgical Oncology* 2006; 14(2): 432-440.
- 35.- Ron G. Landmann, MD and Martin R. Weiser, MD. Surgical management of locally advanced and Locally recurrent colon cancer. *Clinics in colon and rectal surgery* 2005;18:182-189
- 36.- takashi Akiyoshi MD, Yoshiya Fujimoto MD, et al. Prognostic factors for survival after salvage surgery for locoregional recurrence of colon cancer. *The American journal of Surgery* 2011; 201: 726-733
- 37.- Najjia Mahmoud MD, Kelli Bullard Dunn MD. Metastasectomy for stage IV colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2010; 53:1080-1092
- 38.- F.Dumont, K. Kothodinnis, et al. Central retroperitoneal recurrences from colorectal cancer: are lymph node and locoregional recurrences the same disease?. *EJSO* 2012; 38: 611-616

9.- ANEXOS

Anexo 1. American Joint Committee on Cancer TNM Staging System(7^a Ed., 2011)

TNM staging for colorectal cancer, 7th edition

Primary tumor (T)					
TX	Primary tumor cannot be assessed				
T0	No evidence of primary tumor				
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial or invasion of lamina propria*				
T1	Tumor invades submucosa				
T2	Tumor invades muscularis propria				
T3	Tumor invades through the muscularis propria into pericolorectal tissues				
T4a	Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum•				
T4b	Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures•Δ				
Regional lymph node (N)◊					
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed				
N0	No regional lymph node metastasis				
N1	Metastasis in 1-3 regional lymph nodes				
N1a	Metastasis in one regional lymph node				
N1b	Metastasis in 2-3 regional lymph nodes				
N1c	Tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolonic or perirectal tissues without regional nodal metastasis				
N2	Metastasis in four or more regional lymph nodes				
N2a	Metastasis in 4-6 regional lymph nodes				
N2b	Metastasis in seven or more regional lymph nodes				
Distant metastasis (M)					
M0	No distant metastasis				
M1	Distant metastasis				
M1a	Metastasis confined to one organ or site (eg, liver, lung, ovary, nonregional node)				
M1b	Metastases in more than one organ/site or the peritoneum				
Anatomic stage/prognostic groups§					
Stage	T	N	M	Dukes¥	MAC¥
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Any T	Any N	M1a	-	-
IVB	Any T	Any N	M1b	-	-

* Tis includes cancer cells confined within the glandular basement membrane (intraepithelial) or mucosal lamina propria (intramucosal) with no extension through the muscularis mucosae into the submucosa.

• Direct invasion in T4 includes invasion of other organs or other segments of the colorectum as a result of direct extension through the serosa, as confirmed on microscopic examination (for example, invasion of the sigmoid colon by a carcinoma of the cecum) or, for cancers in a retroperitoneal or subperitoneal location, direct invasion of other organs or structures by virtue of extension beyond the muscularis propria (ie, respectively, a tumor on the posterior wall of the descending colon invading the left kidney or lateral abdominal wall; or a mid or distal rectal cancer with invasion of prostate, seminal vesicles, cervix, or vagina).

Δ Tumor that is adherent to other organs or structures, grossly, is classified cT4b. However, if no tumor is present in the adhesion, microscopically, the classification should be pT1-4a depending on the anatomical depth of wall invasion. The V and L classifications should be used to identify the presence or absence of vascular or lymphatic invasion whereas the PN site-specific factor should be used for perineural invasion.

◊ A satellite peritumoral nodule in the pericolorectal adipose tissue of a primary carcinoma without histologic evidence of residual lymph node in the nodule may represent discontinuous spread, venous invasion with extravascular spread (N1/2), or a totally replaced lymph node (N1/2). Replaced nodes should be counted separately as positive nodes in the N category, whereas discontinuous spread or venous invasion should be classified and counted in the Site-Specific Factor category Tumor Deposits (TD).

§ cTNM is the clinical classification, pTNM is the pathologic classification. The y prefix is used for those cancers that are classified after neoadjuvant pretreatment (eg, ypTNM). Patients who have a complete pathologic response are ypT0N0cM0 that may be similar to Stage Group 0 or I. The r prefix is to be used for those cancers that have recurred after a disease-free interval (rTNM).

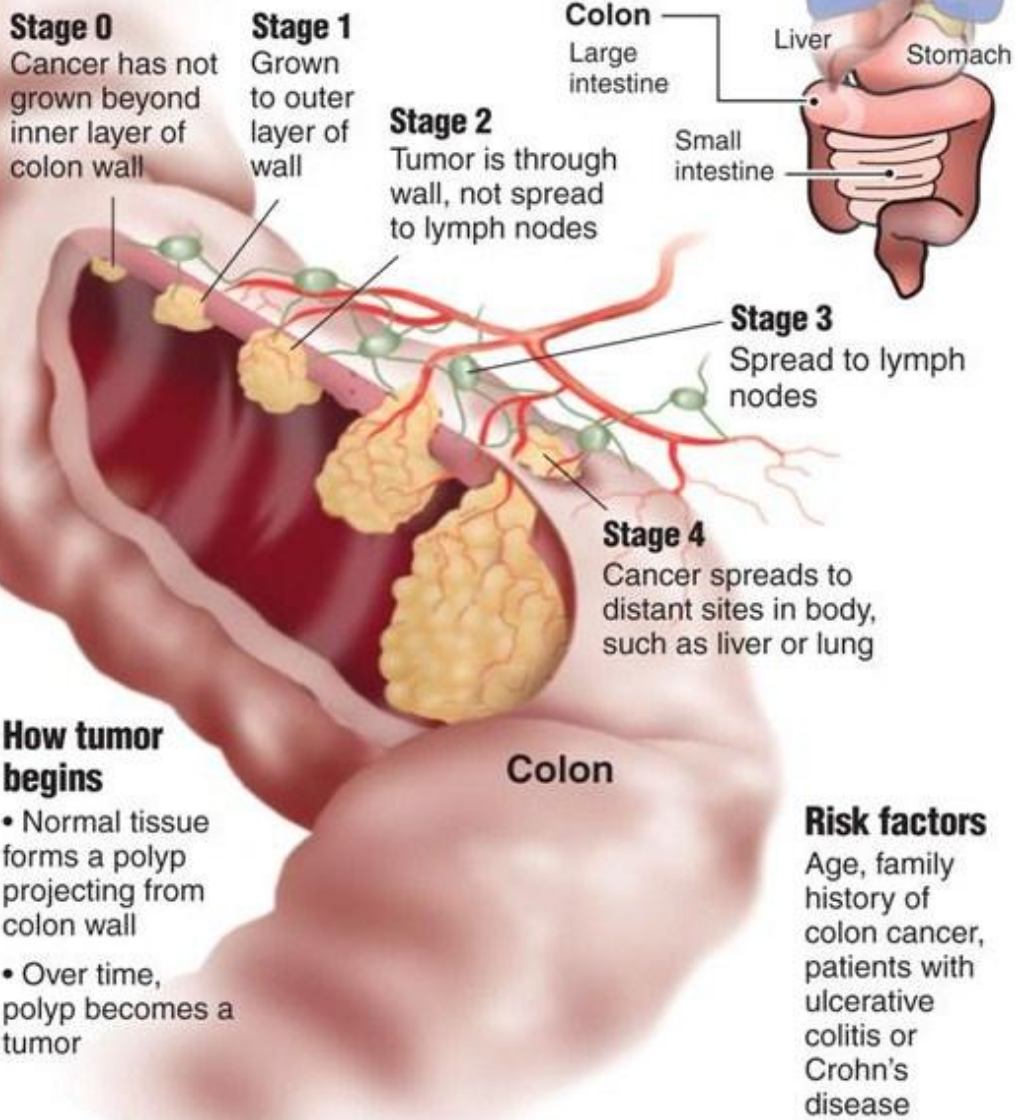
¥ Dukes B is a composite of better (T3 N0 M0) and worse (T4 N0 M0) prognostic groups, as is Dukes C (Any TN1 M0 and Any T N2 M0). MAC is the modified Astler-Coller classification.

Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer New York, Inc.

Anexo 1. American Joint Committee on Cancer TNM Staging System

Colon cancer's stages

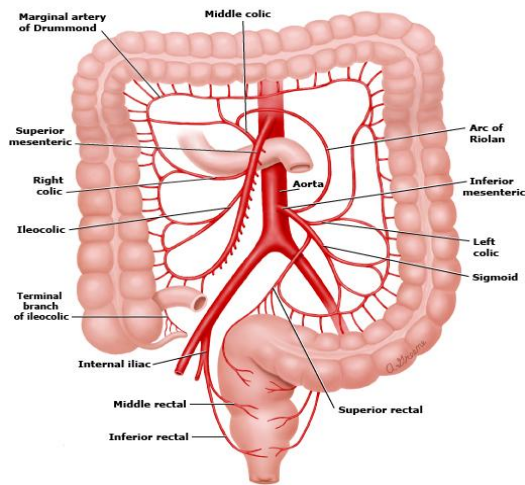
Colon cancer is one of the most common types of cancer. It is very treatable, if caught early. Stages of a tumor and risk factors:



© 2010 MCT

Source: Mayo Clinic, University of Pittsburgh Medical Center Cancer Center (U.S) Graphic: Lee Hulteng, Judy Treible

Anexo 2. Vascularización arterial y drenaje linfático de intestino delgado y colon



Figuras 1

Vascularización arterial colon e intestino delgado

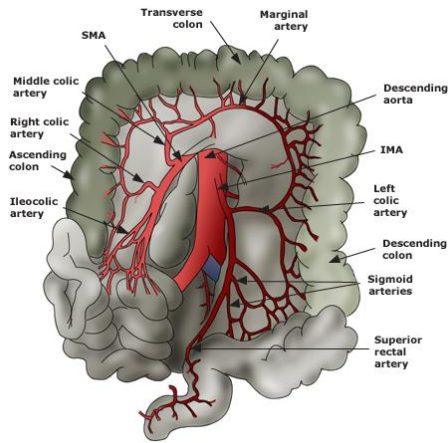
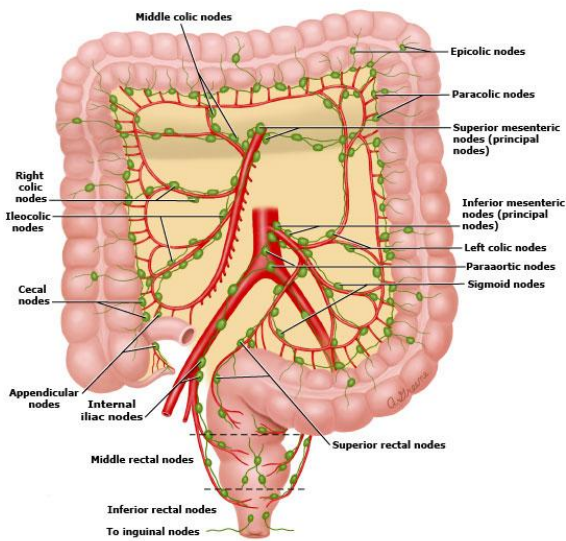
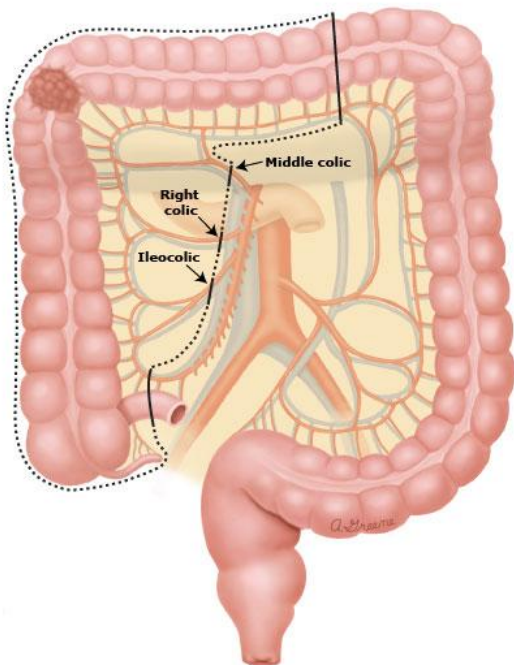
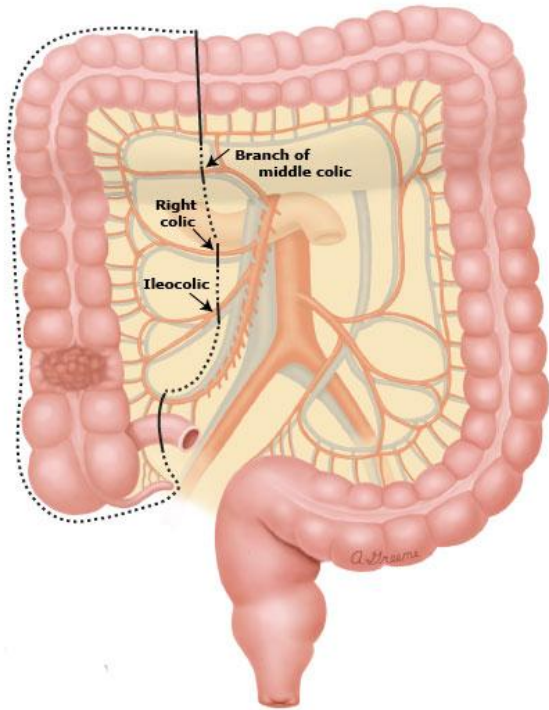


Figura 2



Drenaje linfático

Anexo 3. Tipos de resecciones quirúrgicas en el tratamiento del cáncer de colon según localización del tumor.



Figuras 3.

Hemicolectomía derecha y derecha ampliada

Anexo 3. Tipos de resecciones quirúrgicas en el tratamiento del cáncer de colon según localización del tumor.

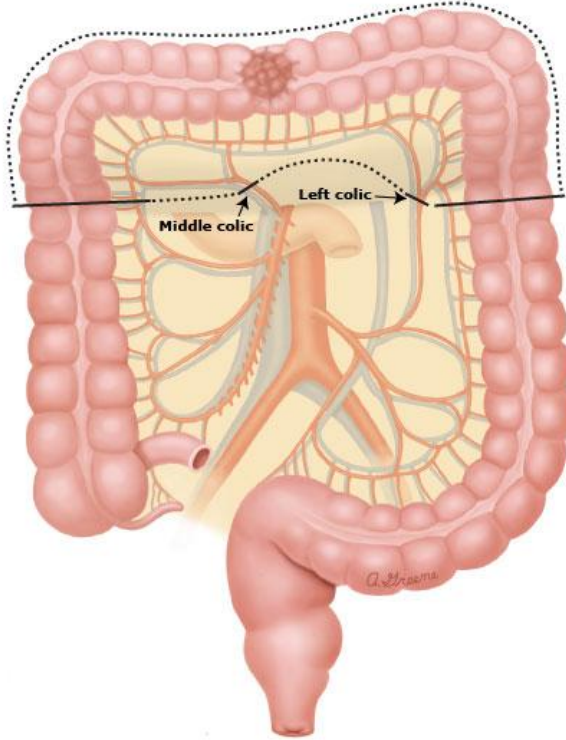


Figura 4.

Colectomía transversa

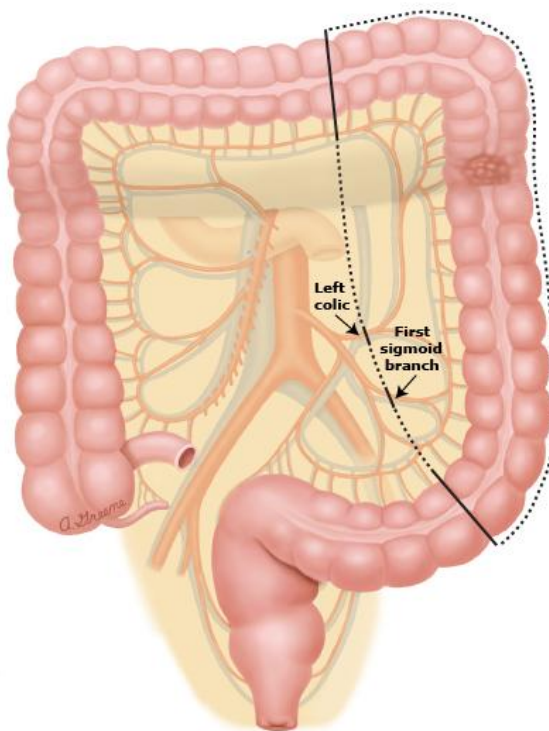


Figura 5.

Colectomía ángulo esplénico

Anexo 3. Tipos de resecciones quirúrgicas en el tratamiento del cáncer de colon según localización del tumor.

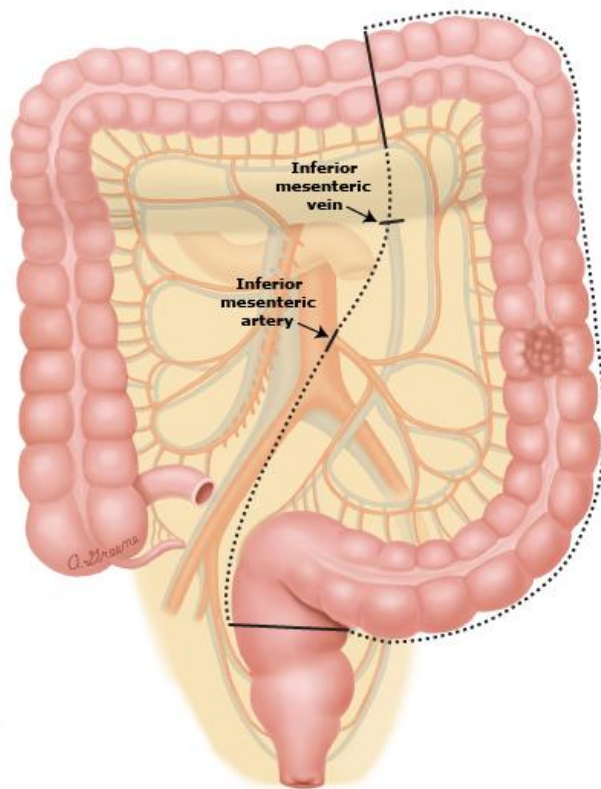


Figura 6.

Colectomía izquierda

Anexo 4. Hoja de recogida de datos

NHC				
<u>Edad</u>	sexo	M		
		V		
<u>TUMOR PRIMARIO</u>				
<u>Localización:</u>	Dcho	Izqui		
<u>Estadio</u>	T	N	M	
<u>Cirugía</u>	electiva	urgente		
Resección R0:	Si	No		
Complicaciones quirúrgicas:	Dehiscencia	Absceso	Sangrado	Reintervención
Complicaciones médicas:	Si	No		
Días de ingreso:				
TTo adyuvante posterior	Si	No		
<u>RECIDIVA</u>				
Síntomas	Si	No		
Localización:	Perianastomótica		gg regionales	
	Retroperitoneo		peritoneo	
Metástasis a distancia:	Si	No		
Intervalo tiempo (meses):				
Método diagnóstico:	CEA	TAC	colonoscopia	
PET previo a Qx	Si	No		
Tipo cirugía:	Curativa	Paliativa	Nada	
Resección	R0	R1	R2	
TTo previo a cirugía	Si	No		
Tiempo seguimiento (meses):				
Recidivas posteriores:	Si	No		
Reintervención por recidiva	Si	No		
Exitus:	Si	No		