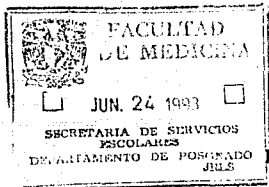


11227  
5  
2e3

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICION  
"SALVADOR ZUBIRAN"

**CANCER DE COLON: Factores predisponentes y evaluación terapéutica. Experiencia en el INNSZ en los últimos 11 años.**

**TESIS DE POSTGRADO**  
**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:**  
**Especialista en Medicina Interna**

**PRESENTA:**  
**Dra. Myrna Gloria Candelaria Hernández**

**Asesor: Dr. Eucario León Rodríguez**

México, D. F.

1993

~~INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION~~  
SALVADOR ZUBIRAN  
SUB-DIRECCION DE ENSEÑANZA  
México, D. F.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## INDICE

<b>I.</b>	<b>Introducción</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>Justificación</b>	<b>10</b>
<b>III.</b>	<b>Objetivos</b>	<b>11</b>
<b>IV.</b>	<b>Material y métodos</b>	<b>13</b>
<b>V.</b>	<b>Resultados</b>	<b>16</b>
<b>VI.</b>	<b>Discusión y conclusiones</b>	<b>29</b>
<b>VII.</b>	<b>Tablas</b>	<b>43</b>
<b>VIII.</b>	<b>Gráficas</b>	<b>58</b>
<b>IX.</b>	<b>Bibliografía</b>	<b>67</b>

CANCER DE COLON: Factores predisponentes y evaluación terapéutica.  
Experiencia en el INNSZ en los últimos 11 años.

## INTRODUCCION

En nuestro medio, el cáncer de colon ocupa el segundo lugar de frecuencia como causa de mortalidad en mayores de 50 años (1). Esta entidad es también la segunda neoplasia más frecuente en Estados Unidos. Así, en dicho país produjo 68000 muertes en 1988 (2). Esta entidad tiene una incidencia variable, de acuerdo con la localización geográfica: las menores tasas de incidencia (1.9 casos por 100 000) se encuentran en Senegal y las mayores (35.8 casos x 100 000) en Connecticut (3, 4). Se presenta generalmente a partir de las sexta década, pero puede hacerlo a edades más tempranas, especialmente en aquellos sujetos con condiciones predisponentes (5).

### Factores de riesgo:

En el estudio de su historia natural se han determinado factores predisponentes o de riesgo elevado, entre los que se encuentran:

1) Poliposis familiar, patología caracterizada por el desarrollo de pólipos adenomatosos a partir de la segunda década, su herencia es autosómica dominante y la alteración genética se localiza en el cromosoma 5 (5q21-22). Desarrollan cáncer de colon en casi la totalidad de los casos, cuando no son tratados. Puede asociarse a otras manifestaciones extracolónicas, como son quistes epidermoides, osteomas, tumores desmoides (6,7,8). Recientemente, se ha descrito también la asociación de fibromatosis infiltrativa (tumores desmoides) y cáncer de colon sin poliposis, con herencia autosómica dominante (9)

2) Colitis ulcerosa crónica inespecífica: el carcinoma de colon es una complicación conocida de esta entidad, afecta con mayor frecuencia a aquellos con pancolitis y/o duración mayor de 10 años. La presencia de displasia, especialmente severa, así como cambio a una tinción positiva con ácido periódico de Schiff, presencia de mucina fuera de las células de Goblet o aumento en la cantidad relativa de mucina, en relación a la de ácido siálico, se han descrito como precursores de carcinoma de colon en CUCI (2,10). Sin embargo, la posibilidad de encontrar cáncer en pacientes con displasia es del 40%. La incidencia de displasia identificable a distancia de un cáncer varía del 50 a 100%. En estos pacientes, con riesgo elevado de desarrollar cáncer de colon, ha mostrado ser de utilidad el estudio de la clínica de células

de la mucosa colónica, medición de la ploidia del DNA por citometría de flujo, el estudio de histoquímica de mucinas, así como la detección de antígenos específicos de tumor con anticuerpos monoclonales, para la detección temprana de carcinoma (11,12,13).

3) Síndrome de cáncer de colon hereditario. Los pacientes con síndromes de Lynch tipos I y II tienen un patrón autosómico-dominante y los portadores de la alteración genética desarrollarán cáncer de colon en prácticamente el 100% de los casos. La historia natural en este tipo de pacientes es diferente: la edad de presentación es más temprana, hasta en un 70 % de los casos se localizan en el colon derecho, tienen mayor frecuencia de tumores sincrónicos (hasta 8%) y 40 % de posibilidades de desarrollar un metacrónico a 10 años (14,15,16).

4) La historia de cáncer de colon en familiares aumenta el riesgo de tener este tumor. Rozen ha mostrado una frecuencia hasta en 8.1% (5); o de un incremento hasta de tres veces lo esperado ajustado para edad y otros factores de riesgo, con un familiar afectado. Lo anterior se aumenta cuando existen 2 ó más familiares afectados.

5) Otros factores genéticos: Se ha demostrado que el cáncer de colon, así como los adenomas colónicos son de origen monoclonal (17,18). Se han identificado anomalías genéticas, que incluyen tanto activación de oncogenes como supresión de genes. El primer evento detectado en los adenomas es la alteración en la metilación del DNA. Posteriormente se presenta una mutación en el gen Ras, y existe una deleción a nivel del brazo largo del cromosoma 18. La deleción del gene del carcinoma colorectal (DCC) en el brazo corto del cromosoma 17 (p-53) se ha observado en forma tardía, y con mayor frecuencia en cáncer de colon izquierdo (19,20,21,22). El riesgo acumulado de desarrollar cáncer a partir de un adenoma es de 2.5 % a 5 años, 8% a 10 años y se incrementa a 24 % en un periodo de 20 años (23).

6) Factores dietéticos: Se ha determinado que una dieta rica en grasas animales aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de colon, indirectamente a través de aumento en la secreción de ácidos biliares y concentración cólica de los mismos, así como por la producción de cocarcinógenos o carcinógenos potenciales a partir de cepas de clostridios al deshidrogenar los ácidos biliares (24). Otro factor dietético asociado incluye a una dieta pobre en fibra (25,26).

Los factores dietéticos también parecen tener un efecto quimio protector para el desarrollo de cáncer de colon: el calcio tiene un papel protector al unirse a grasas y ácidos biliares en el lumen colónico y formar jabones. Esta unión protege al colon del efecto deletéreo de los lípidos e interfiere en el proceso de carcinogénesis (27). Con estas bases, Rozen trató a 38 pacientes de alto riesgo de cáncer de colon con 1250 mg de carbonato o gluconato de calcio, y observó disminución en la proliferación colónica en 30 % durante el tratamiento (28). Estudios fase I y II en la Universidad de Texas, han demostrado que la ingesta de sales de calcio, o alimentos ricos en calcio disminuyen la tasa de recambio de la mucosa colónica, y consecuentemente el riesgo de desarrollar cáncer de colon (17,27). También a nivel experimental se ha observado que el uso de vitaminas C y E disminuye el nivel de mutágenos en colon

hasta en 26 % comparados con controles (29,30). Sin embargo, los estudios clínicos realizados (31,32) no han mostrado un efecto protector real sobre grupos controles, por lo que su uso es todavía controversial.

### Historia natural.

El estudio de la historia natural del cáncer de colon, ha mostrado que la lesión temprana puede presentarse como una lesión polipode, que crece de manera circunferencial y abarca la pared, para extenderse a la grasa pericólica, y ganglios linfáticos regionales; después de evolución metastásica a hígado, pulmones, médula ósea y otros órganos alejados. El aspecto histológico muestra adenocarcinoma en el 95 % de los casos (33). No obstante que el curso de estos tumores es lento, con una duplicación tumoral del primario promedio de 620 a 630 días (34), solamente un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno ofrecen una sobrevida aceptable (35,36).

### Marcadores tumorales.

Se ha demostrado que existe alteración en la glucosilación de proteínas secretadas por las células tumorales de colon, así como expresión de antígenos relacionados a los grupos sanguíneos alterados. Estos cambios se han utilizado como marcadores tumorales, los más importantes son:

1) Antígeno carcinoembrionario: Su utilidad en esta entidad es limitada, debido a que se incrementa en diferentes patologías, tanto malignas como benignas. Entre las primeras se encuentran neoplasias gastrointestinales, de mama, tiroides, y pulmón; como causas benignas de elevación de ACE tenemos: enfermedad inflamatoria intestinal, tabaquismo, neumopatías crónicas, lactancia, pancreatitis, hepatopatía, tuberculosis. No obstante, se ha visto que el incremento de sus concentraciones en pacientes con cáncer de colon puede guardar una relación directa con la actividad tumoral. Se eleva en el 65 % de los cánceres de colon y recto. Su sensibilidad es del 40 % para estadios A y B de Dukes (34-38).

2) Antígeno "p" específico de colon. Esta antígeno se aisló de una línea de carcinoma y se encontró presente en el 45 % a 61 % de los pacientes con cáncer de colon. Se observó con mayor frecuencia en los tumores del colon distal y en ellos se ha demostrado experimentalmente una tasa de proliferación celular mayor (39,40). Tiene menor sensibilidad que el antígeno carcinoembrionario, pero su especificidad es mayor, ya que no se eleva en tumores extraintestinales (39).

Otros marcadores utilizados, son: detección de glicoproteínas anormales a través de anticuerpos monoclonales, como el CA19-9. Sin embargo, este marcador tampoco es totalmente específico, y de hecho ha mostrado ser de mayor utilidad en otras entidades como neoplasias gástricas, pancreáticas y de vías biliares (38).

Algunos autores (31) han demostrado , a través de anticuerpos monoclonales, la presencia de fosfatasa alcalina placentaria en tumores de colon bien diferenciados. Su utilidad real como marcador tumoral se encuentra en estudio.

Estudios de laboratorio sugieren que la medición de ornitín decarboxilasa en la mucosa colónica en personas de alto riesgo es útil como marcador de desarrollo de cáncer. Sin embargo, es necesario mayor investigación y definición de su utilidad clínica (38,39). Los mejores marcadores tumorales y que ofrecen mayor utilidad pronóstica en el futuro, son los basados en la genética molecular del cáncer gastrointestinal, como lo es el uso de citometría de flujo, tinción histoquímica de mucinas, o detección de antígenos específicos mediante anticuerpos monoclonales (11,12,40).

### Estadio.

Se ha utilizado a la clasificación de Dukes para estadificar estos tumores. Esta está basada en el grado de invasión tumoral a través de la pared intestinal (34):

Estadio A: Tumores limitados a la mucosa.

B1: Extensión a la muscular propia sin penetrar a través de ella ni afectar ganglios.

B2: A través de toda la pared, sin afectar ganglios.

B3: Con extensión a órganos vecinos, sin afectar ganglios.

C1: Limitado a la pared, con ganglios afectados.

C2: A través de todas las capas de la pared con ganglios afectados.

C3: Extensión a órganos vecinos y ganglios positivos.

D: Metástasis a distancia.

### Tratamiento.

Una vez que se determina el estadio del paciente, el tratamiento inicial y la evolución varía según diferentes series reportadas. En Estados Unidos, al momento del diagnóstico, aproximadamente el 5% son inoperables, 10% reciben tratamiento quirúrgico paliativo, 2% cursan con muerte operatoria, 23% fallecen por otras causas asociadas en los primeros 5 años, 2% viven con enfermedad a 5 años y 58% viven sin evidencia de enfermedad a 5 años (2). En nuestro medio no existen estudios que muestren la sobrevida de estos pacientes, así como el tratamiento realizado.

En la actualidad, existen diferentes modalidades terapéuticas que podemos dividir las en cuatro grupos generales:

- 1) Cirugía
- 2) Radioterapia
- 3) Quimioterapia:
  - Aduvante
  - Paliativa.
  - Intraarterial.
- 4) Modificadores de respuesta biológica.

1) Tratamiento quirúrgico: Existen diferentes modalidades, podemos en general clasificarlos en 3 grupos:

#### 1a) Cirugía inicial, con fines curativos:

En la actualidad la única alternativa terapéutica curativa es la resección del tumor primario, con márgenes de tejido sano proximal y distal (1,2 cm en sentido longitudinal y 5 cm en la mucosa) y linfadenectomía regional. La extensión de la cirugía debe incluir también a los órganos adyacentes involucrados. El tipo de intervención quirúrgica a realizar dependerá de la localización del tumor (43).

La mortalidad perioperatoria en cirugía curativa, se ha estimado en diferentes series del 7 al 9.6% (42,44), la causa más frecuente es el desarrollo de complicaciones pulmonares y cardiovasculares. Manson et al han demostrado que la presencia de enfermedad aterosclerosa, anemia, diabetes, y uso de drenajes son factores asociados con el desarrollo de obstrucción, sepsis o fístula (45).

La supervivida a 5 años después de tratamiento quirúrgico muestra una recurrencia de 15 % a 30 % para los estadios Dukes B, y se incrementa hasta el 40 % en casos Dukes C. (43).

#### 1b) Cirugía paliativa:

Indicada en enfermedad metastásica. Su indicación está dada por el desarrollo de complicaciones, como obstrucción, hemorragia a partir del tumor o perforación (42).

#### 1c) Resección hepática de metástasis:

Se ha utilizado en pacientes en quienes la enfermedad metastásica hepática es la única evidencia objetiva de enfermedad recurrente o persistente. Fortner ha mostrado su utilidad, e informado



una sobrevida hasta del 72 % a 3 años, después de resección de metástasis hepáticas únicas. Otras series han mostrado, una sobrevida a 5 y 10 años del 45 % y 25%, cuando se resecan metástasis aisladas (46,47,48,49).

## 2) Radioterapia:

Su utilidad en el tratamiento de cáncer de colon es limitada, no así para el cáncer de recto, donde ha mostrado ser útil como tratamiento adyuvante. En el cáncer de colon, se utiliza de forma paliativa en enfermedad metastásica, principalmente a hueso (50).

## 3) Quimioterapia:

### 3a) Quimioterapia adyuvante:

Su utilidad se fundamenta en que hasta el 50 % de los pacientes sometidos a cirugía con fines curativos tienen recurrencia tumoral local y/o a distancia (49).

Los primeros estudios aleatorios realizados son de 1950, en ellos se utilizó mostaza nitrogenada o tiotepa intraluminal previo a la cirugía, intraperitoneal y a través de la circulación portal. Ninguno de ellos mostró beneficio en la sobrevida (51)

Se ha propuesto el uso de tratamiento adyuvante con 5 FU asociado o no a inmunostimulantes. La asociación de 5 FU a BCG a 7 años de seguimiento no mostró diferencia en la sobrevida y recaída (52); el uso de 5 FU aislado tampoco mostró diferencia sobre grupos controles a largo plazo (53).

Varios estudios han valorado la utilidad de metil-CCNU, combinado con vincristina y 5 FU (MOF) solo o combinado con inmunostimulantes (BCG), y con grupos controles en los que se administró 5 FU o BCG en forma aislada (54-58). Solamente uno de ellos (58) mostró ventaja en la sobrevida cuando se comparó quimioterapia e inmunoterapia versus grupos controles. Así, es controversial si existe un beneficio real con MOF.

Recientemente, se ha propuesto que el uso de levamisole, que tiene acción inmunomoduladora e inhibe la fosfatasa alcalina de los adenocarcinomas colónicos en laboratorio, producía un beneficio pequeño usado de manera adyuvante. Sin embargo, su asociación con 5-FU produjo una reducción altamente significativa de la recurrencia en pacientes con carcinoma de colon Dukes C... (59). Un estudio posterior (60), incluyó a 1300 pacientes con estadios B2 y C, a quienes se les administró levamisole y 5 FU posterior a la cirugía durante un año. Durante el seguimiento a 5 años, se observó disminución de la recurrencia en pacientes con estadio C a 41% y disminución en la mortalidad de 30 % (61); en pacientes con B2, todavía no se tiene

información acerca del beneficio de 5FU y levamisol. Hasta ahora, esta combinación es la única que ha mostrado un beneficio substancial como tratamiento adyuvante postoperatorio en el adenocarcinoma de colon, Dukes C.

### 3b) Quimioterapia intraarterial:

Esta modalidad de tratamiento se basa en el desarrollo de conexiones neovasculares de metástasis con la circulación arterial hepática, y de esta manera se obtienen concentraciones mayores del medicamento en el tumor y menores efectos sistémicos (62). El efecto local de la quimioterapia puede incrementarse con la embolización de esponjas de polivinilo o gelfoam, o mezclando la droga con microesferas (63,64).

La infusión de 5 FU en la arteria hepática, como adyuvante, ha mostrado que aumenta el porcentaje de pacientes libres de enfermedad a 4 años hasta en 74 %, con supervivencia de 81 % en el mismo tiempo. Sin embargo, no disminuye la incidencia de metástasis hepáticas, por lo que su uso es controversial. La toxicidad observada en este grupo de pacientes fue principalmente hematológica (grados I y II), náusea, hepatotoxicidad (grados I y II); algunos desarrollaron infarto intestinal (65).

El uso de mitomicina como terapia adyuvante en cáncer de Colon Dukes C, ha mostrado ser de menor utilidad, ya que existe hasta un 35 % de pacientes con recada, la mayoría en localización extrahepática, además de que muestra toxicidad severa en mucosas, incluyendo la gastrointestinal (62).

Por lo antes señalado, hasta ahora, la quimioterapia adyuvante intraarterial no parece ser el tratamiento de elección para los pacientes con cáncer de colon, estadio C de Dukes.

El uso de la quimioterapia intraarterial en enfermedad metastásica, puede ser de utilidad en pacientes con resección parcial de metástasis hepáticas; en los pacientes con enfermedad metastásica no resecable, induce una tasa de respuesta mayor que el tratamiento sistémico, lo que ofrece una medida de paliación para aquéllos que han fallado a terapia sistémica (62).

### 3c) Quimioterapia en enfermedad metastásica.

En los pacientes con carcinoma metastásico, se han utilizado diferentes esquemas quimioterapéuticos:

El 5-FU sigue siendo el medicamento más efectivo en el tratamiento de la enfermedad metastásica del cáncer de colon, con una respuesta promedio del 20 %. En los casos en que se observa una respuesta objetiva, la supervivencia aumenta de 6-8 meses a 12-18 meses (66)

Además del 5 FU, las cloroetil-nitrosureas y la mitomicina C, han mostrado tener cierta efectividad, pero con respuestas más marginales que el 5-FU (respuestas medias de 3 meses). La combinación metil CCNU, vincristina y 5 FU (MOF) asociados a estreptozotocina logró una respuesta hasta en una tercera parte de los casos, comparado con aquéllos en los que no se les dió estreptozotocina. En ambos grupos se observó toxicidad hematológica de igual magnitud; sin embargo, en los tratados con estreptozotocina se observó mayor toxicidad gastrointestinal (66).

El tratamiento secuencial con metotrexate y 5 FU tiene sus bases en un efecto sinérgico debido a dos principios: a) aumento en la formación de complejos entre glutamatos de dehidrofolato y metabolitos del 5-FU (FdUMP), influyendo en la unión de este último con la timidilato sintetasa; b) incremento en la formación de nucleótidos del 5 FU a través de niveles elevados del fosforibosilpirofosfato (PRPP), causado por inhibición de metotrexate en la biosíntesis de purinas, así los nucleótidos del 5 FU se incorporan al RNA (67,68).

Estudios de fase II en pacientes con cáncer de colon tratados con metotrexate y 5 FU mostraron una respuesta promedio de 15 al 20 % (69). Existen 4 informes de estudios que utilizaron esta combinación. De éstos, dos (70,71) fueron tratamientos de rescate y dos tratamientos primarios (72,73). Solamente uno de ellos (70), en el que se utilizó ciclofosfamida, metotrexate y 5 FU, mostró respuesta objetiva total en 6 de 16 pacientes, con una tasa de respuesta global de 53 %. La combinación de 5 FU, metotrexate, ciclofosfamida y vincristina (COMF) produjo una respuesta en 10 de 14 pacientes (71 %) tratados con este esquema (72). También la adición de mitomicina C a la combinación del tratamiento secuencial (5 FU + Mtx), ha mostrado ser de utilidad: en un estudio en el se trataron 19 pacientes con cáncer de colon metastásico se observó respuesta objetiva en 8 de ellos (73).

Los estudios más prometedores en los últimos años son aquéllos que proponen el uso de 5 FU, combinado con ácido fólico, este último se usa con la finalidad de aumentar los folatos reducidos intracelularmente y así incrementar la unión del 5 FU a su enzima blanco, la timidilato sintetasa, produciendo una inhibición mayor en la síntesis de DNA (34).

En estos estudios se observó una sobrevida promedio de un año, con respuesta hasta de 33 % y solamente en dos de ellos (74,75) se observó aumento en la sobrevida. Al comparar la forma de administración de medicamentos, se demostró mayor toxicidad hematológica en el grupo que recibió bolos de 5 FU, comparado con la administración del mismo en infusión continua; la toxicidad gastrointestinal fue similar en ambos grupos (74,75). Aunque sólo dos de los estudios mostraron un beneficio en la sobrevida, esta modulación del 5 FU a través del ácido fólico es alentadora y quizás su uso más apropiado será en el tratamiento de enfermedad totalmente resecada, como tratamiento adyuvante. No obstante, habrá que aguardar los resultados de estudios que se están realizando en varias partes del mundo antes de recomendar usarlo fuera de un protocolo de estudio.

#### 4) Modificadores de respuesta biológica e inmunoterapia.

##### 4a) 5FU + Interferón:

La combinación de Interferón alfa y 5 Fluorouracilo actúa de manera sinérgica a través de la síntesis de timidina y por ello se ha utilizado en el cáncer de colon metastásico con resultados controversiales: Wadler y colaboradores obtuvieron respuesta parcial en 76% de 17 pacientes y una respuesta completa (54). Sin embargo, se observó toxicidad con neutropenia grave, diarrea y hubo dos defunciones en el período de nadir con neutropenia. El estudio piloto realizado por el Eastern Cooperative Oncology Group mostró resultados menos promisorios, con 42 % de respuestas parciales (15/36), además de toxicidad severa (grado IV) en la quinta parte de los pacientes (77).

##### 4b) Anticuerpos monoclonales:

Actúan sobre células tumorales a través de estimulación de citotoxicidad dependiente de anticuerpos y citotoxicidad mediada por complemento; también estimulan la producción de citoquinas, tales como el factor de necrosis tumoral alfa, gamma interferón e interleucina-1 (78). En un estudio piloto, realizado en el Hospital Karolinska, y que incluyó a pacientes con cáncer de colon metastásico, que expresaron el antígeno CO17A se observó supervivencia promedio de 11.5 meses (79), sin lograr obtener remisiones completas, ni mejoría realmente objetiva.

## **JUSTIFICACION.**

El carcinoma de colon en nuestro medio es una causa frecuente de mortalidad. Actualmente, sólo el diagnóstico temprano y tratamiento adecuado permiten una sobrevida aceptable. Por ello, consideramos de interés investigar la frecuencia de factores de riesgo en pacientes con cáncer de colon, evaluar la utilidad del antígeno carcinoembrionario (ACE) como marcador para seguimiento de esta patología (índice de actividad tumoral) y valorar los diferentes esquemas terapéuticos utilizados en los últimos 11 años en el I.N.N.S.Z, así como analizar la sobrevida y toxicidad de este grupo de pacientes.

## **OBJETIVOS.**

1) Determinar en un estudio retrospectivo de 11 años, la frecuencia de "factores de riesgo" observados en pacientes con carcinoma de colon en el I.N.N.S.Z.

2) Establecer la utilidad del antígeno carcinoembrionario en el seguimiento de estos pacientes, como índice de actividad tumoral.

3) Analizar las características intrínsecas de la población y neoplasia, e investigar su influencia como factor pronóstico decisivo en la sobrevida de estos pacientes.

4) Comparar la sobrevida y toxicidad con el uso de diferentes esquemas terapéuticos utilizados, administrados con fines adyuvantes o paliativos.

## DISEÑO.

Se hizo un estudio retroactivo, comparativo. Los pacientes estudiados se dividieron en dos grandes grupos iniciales:

- 1) Los que recibieron tratamiento quirúrgico con fines curativos: resección sin tumor en bordes quirúrgicos, con o sin ganglios positivos, pero extirpados en su totalidad y sin metástasis a distancia.
- 2) Los que recibieron tratamiento paliativo, (enfermedad sistémica) independientemente de la modalidad terapéutica instituida (cirugía, radioterapia y/o quimioterapia).

En el primer grupo, se hicieron tres subgrupos: el 1a), incluyó a los pacientes que solamente se trataron con cirugía, sin tratamiento adyuvante; 1b) incluyó a pacientes tratados con cirugía y quimioterapia sistémica adyuvante con 5FU + metotrexate + rescate con ácido fólico (Secuencial) ó 5FU + adriamicina + mitomicina C (FAM), el 1c) incluyó a diversos esquemas terapéuticos, que se señalan posteriormente. Los tres subgrupos se compararon en cuanto a sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad, tiempo de recaída, y toxicidad terapéutica.

Por otra parte, en el grupo 2 (tratamiento paliativo, por enfermedad sistémica), también se hicieron subgrupos; el 2a) incluyó a aquéllos tratados solamente con cirugía; el 2b) a los que recibieron quimioterapia sistémica. En estos grupos se evaluó la respuesta tumoral, la sobrevida global y toxicidad del tratamiento recibido.

## MATERIAL Y METODOS.

Se revisó el archivo de patología, de enero de 1979 a diciembre de 1989 y se seleccionaron inicialmente todos los casos con diagnóstico de cáncer de colon. Posteriormente, se obtuvo la información de los expedientes clínicos, de acuerdo con los siguientes criterios:

Los criterios de inclusión y exclusión fueron:

1) Para la evaluación de los antecedentes familiares y presencia de lesiones premalignas, se incluyeron a 136 pacientes con cáncer de colon, diagnosticados en el periodo comprendido entre enero de 1979 a diciembre de 1989, independientemente de que hubiesen recibido tratamiento previo o posterior fuera del Instituto Nacional de Nutrición.

2) En la valoración de A.C.E. (antígeno carcinoembrionario), como marcador tumoral útil en el seguimiento de pacientes con cáncer de colon, se incluyeron solamente a 76 pacientes con cáncer de colon estadios de Dukes A al D, inclusive, debido a que solamente en ellos se hicieron determinaciones basales, posterior al tratamiento quirúrgico y/o quimioterapia y durante su seguimiento posterior. Los 60 restantes fueron excluidos por carecer de determinación de A.C.E basal, posterior a la cirugía, y/o durante su seguimiento posterior.

3) Al analizar las manifestaciones clínicas, características propias del tumor, así como diferentes alternativas terapéuticas, se excluyeron a 13 pacientes debido a que habían sido tratados previo a su ingreso al Instituto y no se contaba con información completa referente a las características propias del tumor (tamaño, etc) en los expedientes. También se excluyeron a aquellos pacientes en quienes el seguimiento posterior al primer tratamiento recibido era menor de dos meses, siempre y cuando la pérdida de seguimiento no fuese debida a defunción.

### VARIABLES INVESTIGADAS:

En cada uno de los grupos ya señalados, se investigaron:

- \*1 Factores predisponentes para cáncer de colon.
- \*2 Utilidad del ACE en el seguimiento de estos pacientes.
- \*3 Respuesta al tratamiento.
- \*4 Sobrevida global y libre de enfermedad.
- \*5 Toxicidad terapéutica.
- \*6 Influencia de la toxicidad terapéutica en la sobrevida.

1. Factores predisponentes: Se investigaron antecedentes familiares de neoplasias gastrointestinales, enfermedad inflamatoria intestinal, o de otras neoplasias asociadas a cáncer



de colon. También se buscó el antecedente personal de lesiones que pudiesen considerarse como premalignas, tales como colitis ulcerosa crónica inespecífica (CUCI), poliposis o historia de cáncer de colon, así como el tratamiento recibido.

2. ACE: Se investigaron las concentraciones a la fecha de diagnóstico (niveles basales), la modificación de las mismas de acuerdo con el tratamiento recibido, y variaciones del ACE con la respuesta o recurrencia de la actividad tumoral.

### 3. Respuesta al tratamiento:

\* Se consideró como una respuesta total, cuando desapareció toda evidencia de actividad tumoral, tanto clínica como por imagen.

\* Se consideró como respuesta parcial, cuando se obtuvo una reducción objetiva del 50 % de la masa tumoral.(TAC,US).

\* Se consideró enfermedad estable, cuando se obtuvo reducción de la masa tumoral en menos del 50 % y no existía evidencia de progresión de la enfermedad.

\* Se consideró progresión de la enfermedad, cuando aparecieron nuevas lesiones a pesar del tratamiento recibido, o cuando en caso de enfermedad estable inicialmente, se desarrollaron nuevas lesiones.

\* Se consideró recurrencia de enfermedad, cuando posterior a cirugía curativa existió cualquier evidencia de desarrollo de actividad tumoral.

4. Sobrevida: se evaluó en días, a partir de la fecha del diagnóstico histológico (fecha de cirugía). Se hicieron dos curvas: sobrevida global y tiempo de sobrevida libre de enfermedad (en los casos de cirugía "curativa")

### 5.Toxicidad terapéutica:

\* En los sometidos a cirugía, se evaluaron las complicaciones más frecuentes, observadas en el período perioperatorio (1 mes), entre ellas el desarrollo de fistulas, infecciones intra o extra abdominales, oclusión, tromboflebitis, etc.

\* En los que recibieron quimioterapia, se evaluó toxicidad hematológica, hepática, renal, infectológica. Todo ello de acuerdo con los criterios establecidos de ECOG.

### 6.Influencia de la toxicidad terapéutica en la sobrevida:

Se investigó la causa de defunción en todos los casos, separando en tres grupos: 1) los que fallecieron como complicación de alguna de las alternativas terapéuticas señaladas, 2) los que murieron por otras causas, 3) por progresión de la enfermedad.

## MANEJO DE DATOS:

La información antes señalada se obtuvo en la hoja de recolección de datos, desarrollada exprofeso.

Análisis estadístico: Se hicieron curvas de supervivencia y supervivencia libre de enfermedad por el método de Kaplan y Meier y la comparación entre las mismas fue con la prueba de Log-rank.

La diferencia entre las características clínicas, para los diferentes estadios de Dukes, se hizo mediante prueba de "X<sup>2</sup>". Además, se analizaron variables clínicas e intrínsecas de la población y neoplasia (edad, sexo, ECOG al inicio, grado de diferenciación histológica, estadio de Dukes, la presencia o no de permeación linfática y/o vascular) como probables factores que influyeran en la diferencia en supervivencia entre el grupo tratado solamente con cirugía y los que recibieron quimioterapia, a través de análisis uni y multivariado y análisis regresivo de riesgos relativos de Cox.

## RESULTADOS

Se encontraron 136 pacientes con cáncer de colon en el periodo comprendido entre enero de 1979 a diciembre de 1989, en promedio 12.3 pacientes por año, 72 del sexo masculino y 64 pacientes femeninos, con edad promedio de 59.3 años (26-89 años). De todos ellos, se analizan a continuación los antecedentes heredo-familiares e historia de lesiones premalignas.

### 1) ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES:

En este análisis se incluyeron el total de 136 pacientes, 53 (38.9%) tenían antecedentes familiares positivos para alguna neoplasia: en un paciente existían 3 familiares afectados (2 con carcinoma cervicouterino + otro con cáncer de colon no hereditario); 10 pacientes tuvieron dos familiares directos con antecedentes de neoplasias y/o poliposis, y en los 40 pacientes restantes existió un solo familiar afectado.

La neoplasia encontrada con mayor frecuencia fue el carcinoma cervicouterino, seguido de cáncer de pulmón, hepatocarcinoma, cáncer de mama y cánceres gastrointestinales (4 con historia familiar de cáncer de colon, 2.9%). Un paciente tuvo antecedentes familiares positivos para colitis ulcerosa crónica inespecífica y 3 tuvieron familiares con poliposis: dos correspondieron a síndrome de Peutz-Jeghers y en uno de ellos se identificó un síndrome de Gardner (tabla 1).

## 2) LESIONES PREMALIGNAS:

En lo que a lesiones premalignas se refiere, éstas se encontraron solamente en 8 pacientes (5.88 %), 4 pacientes eran del sexo femenino y 4 del masculino, con edad promedio de 49 años (26-74 años). El tipo y la localización de las lesiones premalignas identificadas se señalan en la tabla 2.

De los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, un paciente con enfermedad de Crohn tenía 8 años de evolución, y otro con colitis ulcerosa crónica inespecífica más de 10 años; en este último, se identificó displasia en diferentes sitios del colon sincrónica a la fecha que se hizo el diagnóstico de cáncer de colon; ambos habían recibido tratamiento farmacológico durante su enfermedad. Los demás pacientes, con pólipos de diferentes extirpes histológicas, habían sido tratados mediante polpectomía en forma periódica. Uno de los pacientes con poliposis familiar, había sido seguido en forma periódica mediante estudios endoscópicos, y los dos restantes se diagnosticaron de manera simultánea con el cáncer de colon.

En su mayoría, estos pacientes tenían un tiempo de evolución mayor a 5 años, Solamente un paciente con pólipos adenomatosos, de localización predominantemente en colon izquierdo, tenía menos de 5 años de evolución.

La localización, estadio y evolución del cáncer de colon en estos pacientes se señala en la tabla 3.

### 3) UTILIDAD DEL A.C.E. (ANTIGENO CARCINOEMBRIÓNARIO) EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE COLON.

En la valoración de este marcador tumoral se incluyeron a 76 pacientes con carcinoma de colon estadios A al D de Dukes (3-A, 36-B, 22-C, 15-D), debido a que solamente en ellos se hicieron determinaciones basales, posterior al tratamiento quirúrgico y/o quimioterápico y durante su seguimiento.

Los niveles basales (al momento del diagnóstico) del ACE se encontraron normales en todos los pacientes Dukes A; en los B, el 20 % tenían niveles superiores a los normales; en el C, el 27 % tenían niveles altos y el 53 % de los pacientes Dukes D tenían niveles altos de ACE a la fecha del diagnóstico de la neoplasia. (Gráfica 1).

Después de haber sido sometidos a tratamiento quirúrgico, con fines curativos, todos los pacientes con Dukes B, y C que tenían valores superiores a los normales, normalizaron sus niveles de este marcador.

Durante su seguimiento posterior, en el grupo con cáncer de colon Dukes A, no se observaron recaídas, y los niveles de este marcador permanecieron siempre dentro de límites normales.

En los pacientes Dukes B, se observó una recaída, y en este paciente no se incrementó el nivel de ACE; es de mencionarse que en un paciente se incrementó a 2 veces lo normal, sin documentarse actividad tumoral. Este último paciente tenía antecedente de tabaquismo crónico intenso y neumopatía secundaria, que pudo haber explicado los niveles persistentemente elevados del antígeno carcinoembrionario.

En el grupo de pacientes con cáncer de colon Dukes C, (22 casos) hubo 9 recaídas, de ellos en 5 (55.6%) se incrementó el ACE y en 4 (44.4%) permaneció dentro de límites normales. En los pacientes que no tuvieron recurrencia tumoral, se encontró elevación del ACE en un solo paciente.

Cuando se consideraron a todos los pacientes la determinación de A.C.E. en la detección de recidiva de actividad tumoral tuvo una sensibilidad del 50 %, especificidad del 95 %, valor predictivo positivo del 71% y valor predictivo negativo del 89 %.

Durante el seguimiento de pacientes con cáncer de colon metastásico, se observó que los pacientes con niveles basales de ACE dentro de límites normales persistieron con niveles normales, y los 8 pacientes con niveles basales superiores a lo normal continuaron de la misma forma.

#### 4) CARACTERISTICAS CLINICAS:

Se incluyeron a 123 pacientes y de acuerdo con el estadio de Dukes se encontraron:

Dukes	No. pac.
A	6
B1	7
B2	39
B3	6
C1	9
C2	22
C3	1
D	33

Las características generales de la población estudiada, así como por subgrupos, de acuerdo con la clasificación de Dukes se señalan en las tablas 4 y 4'. Para el análisis de las características clínicas, estos pacientes se dividieron en 4 grupos: el primero incluyó a 13 pacientes (Dukes A y B1), el segundo a los B2 y B3 (45 pacientes), el tercero a 32 pacientes con cáncer de colon Dukes C y el último grupo estuvo formado por 33 pacientes con cáncer metastásico.

La edad promedio observada fue de 60 años, se incluyeron a 55 pacientes de sexo masculino y a 68 del femenino, solamente se observó discreto predominio del sexo femenino (relación de 1.5/1) en los pacientes con cáncer de colon metastásico.

En lo que a tiempo de evolución clínico se refiere, 73 (59 %) pacientes tenían una evolución mayor de 6 meses, 32 (26%) tenían entre uno y seis meses de evolución y solamente 16 (13%) tenían menos de 30 días de evolución. Estas proporciones se conservaron en los diferentes estadios de Dukes.

Se observaron tumores con un diámetro entre 5 y 10 cm en 68 casos (55%), una tercera parte de los pacientes (30 %) tenían tumores mayores de estas dimensiones, y solamente 18 pacientes (15%) tuvieron neoplasias menores de 5 cm. Al analizarlos por subgrupos, de acuerdo con la clasificación de Dukes, se observó que en estadios tempranos (Dukes A y B1) el 72 % de los casos tenían tumores menores de 10 cm, emparado con los tumores metastásicos, los cuales eran mayores de 10 cm en el 55 % de los casos, como era esperado, por el propio estado de la enfermedad.

La localización encontrada más frecuentemente fue en el colon ascendente (47 pacientes, 38 %), seguido del colon sigmoideos en 32 casos (28%), colon descendente en 21 casos (17 %) y transversal en 20 pacientes (16 %).

En nuestra serie de pacientes estudiados, predominaron los tumores bien diferenciados, en 78 pacientes (64%), seguidos en orden de frecuencia por los moderadamente diferenciados en 24 (19.5%), las neoplasias con células en anillo de sello en 11 (9 %) y los pobremente diferenciados en 10 (8.1 %). Los tumores bien diferenciados predominaron en los estadios de Dukes A y B (84 % y 72 %, respectivamente), comparado con estadios más avanzados (59% en Dukes C y sólo 48 % en Dukes D) Los tumores pobremente diferenciados y de células en anillo de sello se observaron con mayor frecuencia en los cánceres de colon metastásico, y no se encontraron en estadios tempranos (Dukes A y B1).

Al evaluar las condiciones generales iniciales, se encontró que solamente 1 paciente (0.8%) se encontraba asintomático, 81 pacientes (66%) tenían síntomas mínimos, una tercera parte (29 %) se encontraban con un ECOG de 2, y solamente 5 pacientes (4 %) tenían un ECOG de 3-4. Como era esperado, se encontró que los pacientes con cáncer de colon en estadios tempranos se encontraban en mejores condiciones generales, comparados con los que se encontraban localmente avanzados o metastásicos a distancia (ver tablas 4 y 4').

La frecuencia de tumores sincrónicos fue de 9 % en los cánceres de colon con estadios de Dukes B y C, y de 5 % en el grupo con cáncer de colon metastásico; la localización de los tumores sincrónicos se señala en la tabla 5.

Se realizó análisis uni y multivariado (Log-rank y Cox), para investigar factores pronósticos que influyeran en la sobrevida. De las variables investigadas (edad, sexo, tiempo de evolución, ECOG al diagnóstico, estadio de Dukes, presencia o no de permeación linfática y/o vascular, así como tipo de tratamiento recibido), solamente la edad, ECOG >2, presencia de permeación linfática o vascular y estadio de Dukes fueron factores decisivos en el análisis univariado, pero al hacer análisis multivariado, solamente la edad, ECOG y estadio de Dukes mostraron ser factores pronósticos determinantes en la sobrevida de pacientes con cáncer de colon resecable (Ver tabla 6).

La sobrevida global para los estadios de Dukes A, B, y C fue de 90 %, 75 %, 30 % a 8 años y de 15% a 18 meses, para los Dukes D. La sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad para los diferentes estadios de Dukes se señala en las gráficas 2, 3 y 9.

## 5) EVALUACION DE LAS DIFERENTES ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS:

### A) EVALUACION DEL TRATAMIENTO QUIRURGICO.

Durante el periodo de 1979 a diciembre de 1989 se realizaron un total de 123 cirugías en 122 pacientes. Un paciente fue sometido a tratamiento quirúrgico en dos ocasiones, por recidiva tumoral a nivel de la anastomosis. Del total de pacientes, 90 (71%) recibieron tratamiento quirúrgico con fines curativos (Grupo I), 26 (21 %) se sometieron a cirugía en forma paliativa (Grupo II) y 7 (6%) no recibieron tratamiento quirúrgico por extensión de la enfermedad.

En los pacientes con cáncer de colon resecable, la cirugía realizada fue electiva en 82 casos (91%) y de urgencia en 8 (9%), comparada con el grupo de pacientes con cáncer de colon metastásico (grupo II), en quienes la cirugía de urgencia se hizo en 9 de 26 casos (28 %). La indicación más frecuente de cirugía de urgencia fue obstrucción intestinal por tumor (64%), seguido de perforación (18%) y hemorragia (18%).

Las cirugías realizadas en los pacientes con cáncer de colon resecable y metastásico se señalan en la tabla 7.

La evolución postoperatoria fue satisfactoria en 87 casos (75 %); En 34 casos (27.6%) se observaron complicaciones; de ellos, 19 pacientes (55.9%) se recuperaron sin otro problema y 15 pacientes fallecieron por las complicaciones (44.6%) (9 del grupo I y 6 del grupo II). Las complicaciones observadas fueron similares en los pacientes con cirugía con intento curativo y /o paliativo (tabla 8).

La mortalidad operatoria fue del 12 % en todo el grupo, y fue mayor en los pacientes con cáncer de colon metastásico (18%, vs 10%). La causa más frecuente de mortalidad fue la presencia de sepsis generalizada (6.6% y 9.0% para los grupos I y II, respectivamente), y en casos aislados se encontró sepsis asociada a otras complicaciones cardiovasculares, como se señala en la tabla 9.



## B) EVALUACIONE DE QUIMIOTERAPIA.

Para la evaluación de esta alternativa terapéutica, se dividió a los pacientes en dos grupos generales: el grupo I incluyó a pacientes sometidos inicialmente a tratamiento quirúrgico con fines curativos (Dukes B y C) y que posteriormente recibieron quimioterapia adyuvante. El segundo grupo incluyó a pacientes con enfermedad diseminada que recibió quimioterapia con fines paliativos.

### Quimioterapia adyuvante.

De los 90 pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico con fines curativos, 9 pacientes (10 %) fallecieron en el postoperatorio inmediato. De los 81 restantes, 13 se encontraban en estadios de Dukes A o B1, por lo que no recibieron el tratamiento adyuvante; 46 pacientes (56%) recibieron diferentes esquemas quimioterapéuticos de manera adyuvante y los restantes 22 casos (27%) no recibieron quimioterapia, a pesar de haber tenido cáncer de colon en estadios B2 ó C de Dukes, por lo que se utilizaron como grupo control para comparar la eficacia de los diferentes esquemas de quimioterapia.

Los esquemas de quimioterapia utilizados fueron: esquema secuencial (5FU + metotrexate y rescate con ácido fólico) en 14 (30.4%), FAM (5 FU + adriamicina + mitomicina C) en 11 (23.9 %); FAB (5FU + adriamicina + BCNU) en 14 casos (30.4 %), dos pacientes (4.3%) recibieron 5 Fluorouracilo como monoterapia, otros dos (4.3%) recibieron FAC (5FU + adriamicina + ciclofosfamida). En casos aislados se administró 5 fluorouracilo + adriamicina, 5 fluorouracilo + mitomicina C y 5 FU + adriamicina + cisplatino. Todos estos esquemas se administraron de manera sistémica, ninguno fue intraarterial.

De los esquemas antes señalados, se evaluaron (por el número de pacientes tratados) solamente tres: FAM, FAB y el secuencial, los restantes se incluyeron en un grupo de quimioterapia mixta. Estos subgrupos se compararon con el grupo control.

A continuación se señalan las características de cada uno de estos subgrupos;

#### a) Quimioterapia adyuvante con F.A.M. (5 FU + adriamicina + mitomicina C).

Se incluyeron en total a 11 pacientes (7-B y 4-C), la dosis promedio administrada fue de 1238 mg/m<sup>2</sup> (750 a 2000 mg/m<sup>2</sup>), 26 mg/m<sup>2</sup> (20 a 35 mg/m<sup>2</sup>) y 9 mg/m<sup>2</sup> (3 a 18 mg/m<sup>2</sup>) para 5 FU, adriamicina y mitomicina C, respectivamente. Se administraron un total de 52 ciclos, en promedio 4 ciclos por paciente (rango: 2-7), con intervalo promedio entre los mismos de 31 días (30- 48 días).

En este subgrupo de pacientes se observaron solamente dos recaídas (16%), ambas fueron a distancia: a hígado en un caso y el segundo a hígado y peritoneo. Ambas recurrencias se observaron en pacientes Dukes C, a 5 y 53 meses, respectivamente.

Se observó toxicidad hematológica grado I en 4 ciclos (7.6 %) y grado II en 1 ciclo (1.9 %). Se presentaron en estos pacientes tres procesos infecciosos, dos de ellos en vías urinarias y otro en foco de origen gastrointestinal. En ninguno se aisló germen y todos se resolvieron sin complicaciones y solamente fue necesario disminuir la dosis de los medicamentos al 75 % en estos 3 pacientes. Además, se documentaron dos casos de hepatotoxicidad grado I (3.8 %). No se encontró toxicidad renal con este esquema.

Al momento del análisis se encontraban 5 pacientes vivos sin enfermedad (a 106,112,117,117 y 123 meses, respectivamente); 2 pacientes fallecieron por recurrencia de enfermedad tumoral (a 14 y 39 meses, respectivamente a partir de la fecha del diagnóstico). Los 4 restantes se perdieron durante su seguimiento, sin evidencia de recidiva tumoral (4, 21, 32, 61 meses, respectivamente). (Ver gráfica 5).

b) Quimioterapia adyuvante con 5 FU + Mtx + ac.folínico.

14 pacientes (8-B y 6-C) recibieron este esquema de quimioterapia, a dosis promedio de 1195 mg/m<sup>2</sup> (800-1750 mg/m<sup>2</sup>) y 123 mg/m<sup>2</sup> (15-83 mg/m<sup>2</sup>) de 5FU y metotrexate, respectivamente. Se administraron en total 104 ciclos, en promedio 6 ciclos por paciente (rango:3-14), con un intervalo promedio de 31 días entre cada uno de ellos (28-60 días).

Se observó recaída en 3 casos (21.4 %), en uno fue a nivel de la anastomosis (Dukes C2) y en peritoneo; en los dos restantes se observó solamente recaída a distancia, hígado, peritoneo y ganglios retroperitoneales (ambos Dukes C). El tiempo transcurrido entre la fecha de diagnóstico y la recaída fue de 7, 10 y 39 meses, respectivamente.

Se observó toxicidad hematológica grado I en 2 casos (1.9 %) y en grado II (0.9 %). En este último, fue necesario la disminución de la dosis de quimioterapia inicial al 75 % en los ciclos restantes. Además, se documentaron dos procesos infecciosos (1.9%), ambos con origen gastrointestinal y asociados a mucositis grado II, en ninguno de ellos se aisló germen y se resolvieron satisfactoriamente. No se encontró toxicidad hepática o renal en estos pacientes.

A la fecha de corte del estudio, 8 pacientes se encontraban vivos sin enfermedad (a 19, 28, 28, 36, 39, 38 y 46 meses, respectivamente); un paciente se encontraba vivo, con recurrencia de enfermedad (a 53 meses de seguimiento); dos habían fallecido por recurrencia de enfermedad (a 9 y 12 meses, respectivamente) y 3 pacientes se perdieron de seguimiento (a 9, 26 y 35 meses, respectivamente). La sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global, para este subgrupo, se muestra en las gráficas 6 y 7, respectivamente.

c) Quimioterapia adyuvante con F.A.B. (5FU+ adriamicina+ BCNU)

Se incluyeron en total a 14 pacientes (8 Dukes B y 6-C), la dosis promedio fue de 1688 mg/m<sup>2</sup> (800 a 2000 mg/m<sup>2</sup>), 32 mg/m<sup>2</sup> (25 a 40) y 119 mg/m<sup>2</sup> (55-200 mg/m<sup>2</sup>) para 5FU, adriamicina, y BCNU, respectivamente. Se administraron un total de 88 ciclos, en promedio 4 ciclos por paciente. (Intervalo de 2 hasta 6 ciclos por paciente). El intervalo promedio entre los ciclos fue de 26 días (20 a 48 días).

De los pacientes que recibieron este esquema de quimioterapia adyuvante, se observó recaída en 6 casos (42 %). de éstos, dos tuvieron recaída local a nivel de la anastomosis (1 Dukes B3 y 1 Dukes C1). Los restantes tuvieron recaída a distancia: a nivel de hígado y peritoneo (Dukes B3), pulmón (Dukes C2), hígado (Dukes B2) y en pulmón +hueso de manera simultánea (Dukes C1). El tiempo transcurrido desde la cirugía a la recaída fue variable: desde 2 meses, hasta 50 meses (2,4,7,10,49 y 50 meses).

En lo que a toxicidad se refiere, se observó toxicidad hematológica en 6 ciclos (6.0 %): 4 ciclos con toxicidad grado I y 2 con toxicidad grado II; en 4 casos ello condicionó disminuir la dosis de quimioterapia al 75 % de la dosis inicial. Además, se presentaron 2 procesos infecciosos localizados (2.0 %): uno en vías aéreas superiores, del cual no se aisló germen y otro fue una celulitis en cara. Ambos tuvieron una resolución satisfactoria. Con este esquema no se observaron pacientes con toxicidad hepática o renal.

Durante el seguimiento final de estos pacientes, para junio de 92, 4 se encontraban vivos sin enfermedad (a 59, 73, 74 y 79 meses, respectivamente), 5 pacientes fallecieron después de la recaída (a 11, 13, 19, 17 y 72 meses a partir de la fecha de diagnóstico, respectivamente). Uno se perdió de seguimiento a los 50 meses (con recaída); los 4 restantes se perdieron de seguimiento sin evidencia de recidiva tumoral a los 4, 7, 10 y 76 meses, respectivamente. La sobrevida global y libre de enfermedad, en este grupo de pacientes se señala en las gráficas 4 y 6.

d) Quimioterapia adyuvante con otros esquemas:

Se incluyeron a 6 pacientes (2-B y 4-C), 3 del sexo femenino y 3 del masculino, que recibieron los siguientes esquemas: 2 pacientes, 5 FU como monoterapia, 2 recibieron FAC (5 FU + adriamicina + ciclofosfamida), y en casos aislados se administró 5 FU + adriamicina y 5 FU + mitomicina C.

Se administraron un total de 26 ciclos, en promedio 4 por paciente; solamente un paciente recibió 7 ciclos con 5 FU + adriamicina + ciclofosfamida. Se observó recaída en 3 pacientes (tratados con 5 FU + adriamicina + ciclofosfamida; 5FU como monoterapia y 5FU + adriamicina). El tiempo del diagnóstico a la fecha de recaída fue de 8 meses, 9 meses y 7 meses, respectivamente.

Se observó toxicidad hematológica grado II en un ciclo (3%, para el grupo total) en un paciente tratado con 5FU + adriamicina + ciclofosfamida. Este mismo caso desarrolló sepsis secundaria a *Klebsiella* (toxicidad infecciosa grado IV), que condicionó su defunción. Otro paciente, tratado con 5 Fluorouracilo tuvo un proceso infeccioso gastrointestinal, del cual no se aisló germen y se resolvió sin complicaciones. No se observó toxicidad hepática, ni renal en este grupo de pacientes.

Hasta la fecha de seguimiento (junio/92), se encontraba vivo un paciente, sin enfermedad a 96 meses de seguimiento (tratado con 5 FU + mitomicina C); otro falleció, sin recurrencia tumoral (por toxicidad de quimioterapia antes señalada), otro murió por recaída de enfermedad a los 12 meses de seguimiento, y los 3 restantes se perdieron sin evidencia de actividad tumoral. La sobrevida global y libre de enfermedad puede observarse en las gráficas 4 y 6, respectivamente (grupo 2).

e) Grupo control.

Este grupo incluyó a 22 pacientes (14-B, 8-C) que fueron sometidos a cirugía de colon con fines curativos y que no recibieron quimioterapia adyuvante.

En este grupo de pacientes se observaron 3 recaídas locales, a nivel de la anastomosis (1 Dukes B y 2 Dukes C). Durante el seguimiento de estos pacientes, tres fallecieron por recurrencia de enfermedad (a 1, 2 y 6 meses después de la recaída), 2 fallecieron por enfermedades concomitantes, sin evidencia clínica ni por estudios de imagen de actividad tumoral (a 37 y 40 meses, respectivamente), cinco se encontraban vivos y sin actividad de enfermedad tumoral (a 46, 87, 93, 136 y 136 meses, respectivamente) y los 12 restantes se perdieron de seguimiento (a 2, 2, 2, 2, 4, 5, 11, 12, 25, 43, 69 y 81 meses, respectivamente).

En el grupo total de pacientes, se observó recurrencia de enfermedad tumoral en el 22.2 % de los casos (18 casos), al comparar los diferentes grupos de pacientes que fueron sometidos a quimioterapia adyuvante, con el control, se observó que la recurrencia fue mayor para los

subgrupos que recibieron quimioterapia mixta o FAB (50 % y 42.8%, respectivamente), comparado con los que recibieron FAM, secuencial, y sin quimioterapia adyuvante (18.1 %, 21.4 %, y 13.6%, respectivamente).

Por la similitud de respuesta al tratamiento observado y con la intención de obtener grupos mayores de pacientes, para la realización de las curvas de sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad se dividieron en 3 grupos: el 1) incluyó a pacientes tratados con FAM o esquema secuencial, el 2) a los que recibieron FAB u otros esquemas y el grupo control (solamente tratamiento quirúrgico) se denominó como grupo 0 (Gráficas 4 y 6).

En las gráficas 4 y 6 se comparan la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad de los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante, con la del grupo control. Al analizar estas curvas por el método de Log-Rank, no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa, entre el grupo control y los diferentes esquemas de quimioterapia, a pesar de observarse una tendencia a mejor sobrevida en los pacientes que recibieron FAM o el esquema secuencial. Al realizar análisis uni y multivariado de las características propias de los pacientes de cada grupo, observamos que la edad fue mayor en los pacientes del grupo control, comparados con los que recibieron FAM/secuencial, vs otros esquemas (65.7 +15.2, vs 54.6 +13.8 vs 52.8 +14.04, respectivamente). Sin embargo esto no fue estadísticamente significativo.

Al realizar análisis de riesgos proporcionales (regresión de Cox) encontramos que la tendencia a una mejor sobrevida en los pacientes tratados con FAM/esquema secuencial estaba condicionada por la edad (Haz-ratio=1.0473), ECOG (Haz-ratio =4.4356) y estadio de dukes (Haz-ratio=1.4049) (Tabla 10). De estos factores, el solamente el ECOG y estadio de Dukes tuvieron significado pronóstico (gráficas 2, 3, 8 y 9). Con este análisis se mostró que el esquema de quimioterapia no tenía per se, influencia en la sobrevida global, ni en la sobrevida libre de enfermedad.

**Mortalidad.** La mortalidad estuvo principalmente relacionada con la actividad tumoral, que se refleja en las gráficas de sobrevida global y libre de enfermedad. Las causas de defunción en los 90 pacientes con cáncer de colon potencialmente resecable fueron: en 11 (12.2 %) por progresión de la neoplasia; en 10 casos (11.1 %) por complicaciones de cirugía; cuatro (4.4 %) fallecieron por enfermedades concomitantes. Un paciente (1.1%) murió por sepsis secundaria a *Klebsiella*, con neutropenia grave secundaria al uso de FAC (5 FU + adriamicina + ciclofosfamida). (Tabla 11).

## Quimioterapia paliativa

42 pacientes con enfermedad sistémica fueron candidatos a recibir quimioterapia con fines paliativos; sin embargo, 21 de ellos (50 %) no la recibieron por encontrarse en malas condiciones generales (15 %) o por rechazo a tratamiento médico alguno (35 %). De los 21 pacientes que recibieron quimioterapia, 13 (61%) tenían enfermedad sistémica inicial y fue el primer tratamiento recibido, 8 casos (39%) habían sido sometidos a tratamiento quirúrgico con fines curativos y tenían recidiva tumoral sistémica.

De los 21 pacientes que recibieron quimioterapia, 16 (71%) recibieron tratamiento sistémico, tres (14.1%) recibieron tratamiento sistémico e intraarterial y solamente dos (9.5%) recibieron exclusivamente quimioterapia intraarterial.

Los esquemas de quimioterapia sistémica fueron: en 5 casos (23.8%) esquema secuencial (5 Fluorouracilo + metotrexate + ácido fólico), en 5 (23.8%) FAM (5 fluorouracilo + adriamicina + mitomicina-C), dos pacientes recibieron FAB (5 fluorouracilo + adriamicina + BCNU), otros dos recibieron solamente 5 fluorouracilo + ácido fólico (sin metotrexate); en casos aislados se administró monoterapia con 5 fluorouracilo, y platino IV. Las dosis administradas de los esquemas antes señalados se señalan en la tabla 12.

Los esquemas de quimioterapia intraarterial incluyeron: platino intraarterial en dos casos y en otro 5 fluorouracilo + mitomicina C. (Ver dosis en la tabla 13).

De este grupo de pacientes, se pudo evaluar respuesta a la quimioterapia en 15 casos, debido a que los 6 restantes sólo recibieron 1 ciclo de tratamiento (3 casos fallecieron y otros 3 se perdieron de seguimiento durante el primer mes). Con los esquemas administrados sistémicamente, en el grupo evaluable, se obtuvo respuesta en 20 % (RC 13 % y RP 7 %). Las dos remisiones completas (con duración de 12 y 6 meses) fueron en un paciente tratado con el esquema secuencial y otro con FAM, respectivamente. Un paciente tratado con esquema secuencial obtuvo remisión parcial durante 16 meses; existieron 4 casos con enfermedad estable, con duración de 15, 12, 6 y 4 meses (2 con esquema secuencial, uno con FAB y otro con platino). En los 8 casos restantes se observó progresión de la actividad tumoral, de ellos 4 recibieron quimioterapia con esquema secuencial, como tratamiento de segunda intención, sin obtener respuesta alguna.

De los 5 pacientes que recibieron quimioterapia intraarterial, un paciente, que recibió platino intraarterial con esquema secuencial sistémico (por metástasis hepáticas), mostró respuesta completa durante 20 meses, posteriormente por recaída (en hígado) se le administró quimioterapia con 5 fluorouracilo + adriamicina + BCNU, y finalmente quimioterapia con 5 FU + metotrexate y rescate con ácido fólico, sin obtener respuesta alguna. La sobrevida de este

paciente fue de 20 meses, comparado con 1,1,3 y 3 meses, en los otros 4 pacientes que recibieron quimioterapia intraarterial (2 con platino intraarterial y secuencial sistémico, 1 con 5FU + mitomicina, 1 otro con platino intraarterial como monoterapia).

Se encontró toxicidad hematológica grado I en 10 % de los pacientes que recibieron quimioterapia con esquema secuencial, y en los pacientes que recibieron platino IV, y platino intraarterial + quimioterapia IV con secuencial. Los pacientes con FAM tuvieron 40 % de toxicidad hematológica (20 % grado I y 20 % grado IV).

Solamente se observó un paciente, tratado con FAM, con toxicidad infecciosa, (secundaria a toxicidad hematológica IV) que tuvo diarrea y posteriormente hemocultivos positivos para E. Coli y C. albicans, que condicionaron la defunción de este paciente.

Se documentó toxicidad hepática grado I, en dos casos que recibieron quimioterapia intraarterial con 5 fluorouracilo + mitomicina C y platino, respectivamente. Otros dos pacientes (40 %), tratados con FAM, tuvieron también toxicidad hepática grado I. No se presentó toxicidad renal en ninguno de los pacientes tratados.

La sobrevida media de estos pacientes fue de 94 días; la sobrevida global se muestra en la gráfica 9.

Las causas de mortalidad en los pacientes con cáncer de colon metastásico están señaladas en la tabla 14.

## DISCUSION Y CONCLUSIONES.

### I. FACTORES DE RIESGO (Antecedentes familiares y "lesiones premalignas").

#### a) Antecedentes familiares:

El carcinoma de colon es una de las neoplasias más frecuentes. En la Unión Americana se diagnosticaron aproximadamente 15000 casos nuevos en 1990, y el 95 % se presentó en mayores de 50 años (80,81).

En la última década ha habido avances en la biología molecular que pretenden explicar la génesis de diferentes neoplasias y el carcinoma de colon no es la excepción. Existen diferentes revisiones (6,28,34,37,38,42) que señalan varios factores de riesgo en relación al carcinoma de colon, que incluyen desde modificaciones en el estilo de vida, alimentarios, genéticos, raciales, así como también otros ambientales.

En el estudio realizado en este Instituto, se encontró que de 136 pacientes estudiados, 53 (38.9 %) tenían antecedentes familiares positivos para alguna neoplasia, de ellos en la mayoría solamente existía un familiar afectado. Las neoplasias encontradas en orden de frecuencia fueron: Cáncer cervicouterino, de pulmón, hepatocarcinoma, cáncer de mama y otros cánceres gastrointestinales, de los cuales 4 (6%) correspondieron a cáncer de colon. Un pac tenía un familiar con CUCI y 3 con poliposis (1 síndrome de Gardner +2 Peutz Jeghers).

Lovette (82) encontró en pacientes con cáncer de colon, mayor frecuencia de cáncer broncogénico en familiares masculinos, así como de cáncer de mama y genital en familiares femeninos; estas hallazgos se observaron también en nuestra población analizada. Se ha definido una asociación entre cáncer de colon y cáncer genital femenino (81,82), ello se refiere principalmente al adenocarcinoma de endometrio. En nuestra serie encontramos 12 pacientes (8.8%) con antecedentes familiares femeninos de cáncer en genitales internos; sin embargo, solamente dos (1.8%) correspondieron a adenocarcinoma de endometrio y los restantes (7.3%) eran cáncer cervicouterino. Este hecho puede explicarse por la alta frecuencia de este tumor en nuestro medio (1), al compararlo con otras poblaciones (82).

Independientemente de los síndromes de poliposis y de los síndromes de cáncer familiar, el cáncer de colon muestra una agregación familiar. Lovette (82) encontró en un estudio de 209 pacientes, 42 casos (21%) con historia de cáncer de colon en familiares, frecuencia mayor a la esperada para la población general estudiada (11.6%) en su serie. Nosotros encontramos solamente 4 pacientes (6 %) con este antecedente. Rozen (5), en un estudio prospectivo de tamizaje de adenomas y cáncer de colon en familiares asintomáticos de pacientes con cáncer



de colon encontró mayor frecuencia de estas dos patologías, que la esperada para la población general: en los estudios de escrutinio iniciales (sangre oculta en heces y sigmoidoscopia flexible) se encontraron alteraciones en 4 % y 5.3 %, respectivamente, para el grupo con antecedentes familiares, comparado con un 3.3% y 3.5 %, respectivamente para un grupo control. Se detectaron 38 adenomas de colon en el grupo de estudio, comparados con 17 en el grupo control. También se documentaron 10 cánceres de colon en el grupo de estudio, comparado con el grupo control, en donde solamente se identificaron 4 casos. Así el riesgo de encontrar neoplasia de colon, ajustado para edad, entre el grupo de estudio fue de 100.3 por 1000, comparado con sólo 29.1 por mil entre el grupo control; este incremento de tres veces fue estadísticamente significativo. Este autor también demostró que el riesgo de desarrollar cáncer de colon se incrementa con el número de familiares afectados: si es un familiar el afectado, el riesgo de tener una neoplasia es de tres veces, pero con más familiares afectados este riesgo se incrementa entre cinco a nueve veces. Otros estudios (81) muestran también esta asociación y señalan que el riesgo de desarrollar cáncer de colon se incrementa a partir de la tercera década de la vida.

La comprobación de que la historia familiar de cáncer colorrectal es un factor de riesgo para el desarrollo potencial de esta neoplasia, ha sido la base para que varios autores (2,5,82) propongan realizar determinación de sangre oculta en heces y sigmoidoscopia flexible a partir de los 40 años, en pacientes con antecedentes familiares para esta entidad.

Este incremento de tendencia familiar para el desarrollo de cáncer colorrectal se debe probablemente a una conjunción de factores ambientales, dietéticos, y posiblemente también a un factor genético (diferente del identificado para los síndromes de poliposis o cáncer de colon hereditario).

#### b) "Lesiones premalignas".

El desarrollo de cáncer de colon, como complicación de la enfermedad inflamatoria intestinal, se describió inicialmente en 1888 por Hale White (84), y posteriormente de manera más sistemática por Bargen en 1928 (85).

En el caso de colitis ulcerosa crónica inespecífica -son factores- de riesgo para el desarrollo de cáncer de colon: el inicio de la enfermedad inflamatoria en la infancia, duración mayor de 10 años, afección colónica generalizada, y la presencia de manifestaciones clínicas de actividad de manera continua, más que periódica (7,10). El riesgo de desarrollar carcinoma en pacientes con más de 10 años de evolución es de 4 % por año (10,11,81,84). En nuestra serie, se encontró solamente un caso con esta entidad, en un paciente masculino con localización generalizada, con displasia y más de 10 años de evolución, todos estos factores señalados como de riesgo alto para el desarrollo de cáncer de colon.

Weeden ha mostrado que los pacientes con colitis granulomatosa con inicio antes de los 21 años tenían un riesgo 20 veces mayor que la población general de desarrollar cáncer a nivel de intestino delgado y colon, así como una mayor frecuencia a desarrollar cáncer a nivel de la anastomosis en aquellos sometidos a resección intestinal, por complicaciones de la enfermedad inflamatoria (83). Nosotros encontramos sólo un paciente con enfermedad de Crohn, también con afección generalizada de colon y el tiempo de evolución de su enfermedad era mayor de 5 años.

Kirsner y Shortner (27,80) revisaron los factores etiológicos de cáncer de colon en la enfermedad inflamatoria intestinal, tanto en enfermedad de Crohn, como en colitis ulcerosa crónica inespecífica, sin poder establecer un mecanismo preciso y lo atribuyeron a un incremento en la cinética de proliferación celular.

Debido a que la interpretación de displasia es un factor crítico en la detección de carcinoma, y requiere de un patólogo entrenado (11), algunos autores (1,8,11,86,87,88) han investigado otros marcadores, en el estudio histológico de estos pacientes. Así, Ahnen (11) en 214 biopsias de pacientes con colitis ulcerosa crónica inespecífica encontró displasia indefinida en 31 (14.4 %) y definida en 14 (6.5 %). Este autor encontró que 100 % de las biopsias con displasia tenían tinción anormal con ácido periódico de Schiff (PAS), comparado con 23 % de un grupo de biopsias control (biopsias sin displasia). También demostró que aquellas con displasia tenían con mayor frecuencia mucina conjugada con ácido siálico, comparado con las que no tenían displasia (44 % vs 29%, respectivamente, con  $p < 0.0005$ ); en este estudio, la tinción para antígeno carcinoembrionario, y aglutininas no mostró diferencias entre las biopsias con displasia y las que tenían colitis ulcerosa crónica inespecífica, a diferencia de lo señalado por otros autores (86,87,88)

La citometría de flujo ha mostrado ser útil en la detección temprana de cáncer de colon en pacientes de alto riesgo (11,35). El estudio de DNA a través de reacción de cadenas de polimerasa (PCR) ha mostrado que las mutaciones a nivel del gen Ki-ras se presentan con menor frecuencia en los pacientes con cáncer de colon y colitis ulcerosa crónica inespecífica (9 %), comparado con pacientes con cáncer de colon, sin enfermedad inflamatoria intestinal previa (72 %), lo que sugiere que el desarrollo de carcinoma en los pacientes con CUCI está mediado a través de otras bases genéticas (89).

En enfermedad inflamatoria intestinal, se ha observado que el cambio en la dieta (disminución de la ingesta de grasas y carbohidratos simples, así como mayor ingesta de carbohidratos complejos y fibra) disminuye el riesgo de desarrollar cáncer de colon (81).

Los primeros informes de poliposis adenomatosa familiar se publicaron independientemente por Sklifasowski (90) y Cripps (91) en 1881 y 1982, respectivamente. Posteriormente, Lockhart-Mummery estableció la relación entre adenomas múltiples y cáncer (92). Actualmente

se sabe que los síndromes de poliposis familiar están genéticamente determinados, pueden variar en penetrancia y que todos los pacientes con expresión del fenotipo de poliposis múltiple desarrollarán cáncer de colon (7,81,93).

La asociación de pólipos gastrointestinales con diferentes manifestaciones extraintestinales ha condicionado la clasificación en diferentes síndromes clínicos (4,6,7,93). De ellos pudieron identificarse tres casos en nuestra población estudiada: dos correspondieron a un síndrome de Peutz-Jeghers y uno a un síndrome de Gardner. El primero se refiere a la asociación de pólipos hamartomatosos gastrointestinales y lesiones pigmentadas en piel y mucosas; 5% de las pacientes desarrollan también tumores en ovario (6). La incidencia de carcinoma en estos pacientes es variable, de acuerdo con diferentes series, así Reid (94) ha estimado una prevalencia de 2 - 3 % de cáncer gastrointestinal en este síndrome. Por otra parte, Iwama (95) encontró 70 casos de cáncer gastrointestinal en 420 casos de síndrome de Peutz-Jeghers, lo que resultó en una prevalencia de 17 %. Nosotros encontramos una prevalencia menor (1.4%). Este autor también demostró que el desarrollo de carcinoma en este tipo de pacientes se presenta frecuentemente en individuos menores de 40 años, en nuestros pacientes la edad fue de 26 y 42 años, respectivamente.

En lo que respecta al síndrome de Gardner, éste se ha definido como la asociación de pólipos adenomatosos con quistes epidermoides, tumores desmoldes, osteomas y/o fibromas; como se señaló anteriormente, estos pacientes tienen un riesgo elevado de desarrollar cáncer de colon, por lo que se recomienda en estos pacientes realizar colonoscopías a edad temprana, aún en familiares asintomáticos (95).

El cáncer de colon también es más frecuente en los pacientes que han tenido un pólipo adenomatoso o veloso (81). Se estima que el 5 a 10% de la población general desarrollarán pólipos adenomatosos en el colon o recto (6). Los adenomas tubulares son extremadamente raros en pacientes menores de 20 años, por lo que el hallazgo de este tipo de pólipos a edad temprana debe alertar a la posibilidad de que el paciente tenga una poliposis hereditaria.

Se ha descrito una asociación de adenocarcinoma en 5 % de los adenomas tubulares, 22 % en los pólipos mixtos y 40 % en los velosos (33). En la población mexicana se ha informado una frecuencia de 10 % de carcinoma en un análisis de 268 pólipos con adenomas de colon; en este estudio se encontró carcinoma en el 17%, 14% y 1 % de los adenomas velosos, mixtos y tubulares, respectivamente (96). Stryker y Wolff estimaron que el riesgo acumulativo de desarrollar cáncer en un pólipo a 5, 10 y 20 años es de 2.5%, 8% y 24% (23).

## II. UTILIDAD DEL A.C.E (Antígeno carcinoembrionario) EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE COLÓN.

El antígeno carcinoembrionario es un antígeno oncofetal que normalmente se encuentra en el intestino del embrión y feto y también se produce por algunas células malignas (97). Originalmente se describió como una glucoproteína con un peso molecular de 200,000, localizada en la superficie celular y en tejidos circundantes (97).

El valor de un marcador tumoral depende de dos características intrínsecas del mismo (sensibilidad y especificidad); el ACE, como prueba diagnóstica, tiene limitaciones debido a que se eleva también en enfermedades benignas y que puede encontrarse aún en límites normales en etapas tempranas de la enfermedad (34).

El antígeno carcinoembrionario es el marcador tumoral más estudiado en cáncer de colon, aún cuando sus niveles se incrementan en otros tumores como cáncer de mama, páncreas, otras neoplasias gastrointestinales, de hígado y vejiga; también se eleva en patologías benignas como son la enfermedad inflamatoria intestinal, neumopatía crónica, lactancia, pancreatitis, hepatopatía crónica, tuberculosis, alcoholismo crónico, obstrucción biliar, e incluso en pacientes con tabaquismo activo (34,97-101). Una explicación del incremento de este marcador tumoral en esta diversidad de padecimientos es el hecho de que los antiseros contra ACE reconocen varios tipos de determinantes antigénicos: algunos relacionados con éste y otros inespecíficos, que reaccionan con antígenos que incluyen la proteína Beta externa (E), la glicoproteína II biliar (BGPII), el antígeno-S carcinoembrionario (CEA-S); la proteína asociada al antígeno carcinoembrionario (CEX); el antígeno carcinoembrionario colónico 2 (CEA-2), el antígeno de carcinoma de colon III (CCEA-III), el antígeno de la sulfoglicoproteína fetal (FSA), el antígeno de reacción cruzada no específico (NCA), la glicoproteína normal (NGP) y el segundo antígeno no específico de reacción cruzada (NCA-2) (98).

La utilidad del antígeno carcinoembrionario como prueba de escrutinio en pacientes con sospecha de cáncer de colon es baja, ya que se ha informado que este marcador se encuentra elevado en 8.5 %, 18 %, 28 % y 63.2 %, en pacientes Dukes A, B, C, y D, respectivamente (99). Otra serie encontró niveles elevados de ACE en 28 % y 45 % de los pacientes en estadio A y B de Dukes (34). En nuestra serie, nosotros encontramos niveles basales normales en todos los pacientes Dukes A, y elevación en 20 %, 23 % y 27 % de los pacientes Dukes B, C y D. Todos los pacientes tuvieron valores normales después de un mes de la cirugía, como se ha señalado en la literatura (98), la eliminación de este marcador lleva 6 semanas. Su metabolismo incluye la captación hepática y unión a dos moléculas de galactosa a la glucoproteína, después de la remoción de ácido siálico a través de las células de Kupffer.

Marck (99) analizó los niveles preoperatorios de ACE, como factor predictivo de falla a tratamiento y encontró solamente que en los pacientes Dukes B, los niveles altos tenían un factor predictivo positivo de falla terapéutica; en los demás estadios, de acuerdo con la clasificación de Dukes, no encontró diferencia estadísticamente significativa. Esto difiere parcialmente a lo encontrado en nuestra serie, donde 7 pacientes con cáncer de colon Dukes B, con antígeno preoperatorio elevado, ninguno de ellos recayó; en los Dukes C, 5 pacientes con ACE basal elevado recayeron y otro no recayó, comparado con 6 pacientes con niveles basales normales, que tuvieron recidiva de enfermedad; así, en nuestros pacientes, los niveles preoperatorios de antígeno carcinoembrionario no fueron un factor pronóstico determinante en la recurrencia tumoral o sobrevida global.

La principal utilidad de este marcador ha sido en el monitoreo de la respuesta del cáncer de colon al tratamiento; el incremento de este antígeno es la primera evidencia de recurrencia en el 50 % de los casos, y se ha informado un intervalo hasta de 3 a 8 meses entre la elevación de este marcador y la recurrencia clínica; no obstante, hasta un 20 % de pacientes tienen recurrencia de actividad tumoral sin elevación del ACE (34,97). La utilidad del ACE en la detección de recidiva de actividad tumoral, en esta serie de pacientes, tuvo una sensibilidad del 50 %, especificidad del 95 %, valor predictivo positivo del 71 % y valor predictivo negativo del 89 %. Nosotros encontramos elevación de este marcador en dos pacientes, 2 y 3 meses previos a que se detectara recaída de actividad tumoral por métodos de imagen.

Debido a la utilidad de este marcador, como indicador de recidiva tumoral, algunos autores (34, 100-103) han propuesto la realización de laparotomía exploradora, para investigar recidiva tumoral en pacientes con elevación de ACE y sin otra evidencia de recurrencia de la neoplasia. En estas series se ha encontrado evidencia de actividad tumoral en 88 al 93 % de los pacientes, y fue posible la resección de ésta con fines curativos hasta en el 55 %. Por lo anteriormente señalado, diferentes autores (34, 97-103) consideran que es el mejor método no invasivo para detectar recurrencia de cáncer colorrectal. En nuestra serie, la elevación de ACE sin evidencia de actividad tumoral por otros métodos, no fue un criterio para realizar laparotomía exploradora.

### III. CARACTERISTICAS CLINICAS.

Se han definido diferentes factores pronósticos en cáncer de colon, que incluyen la edad, tiempo de evolución clínica de la neoplasia, sitio de localización del tumor, tamaño del mismo, presencia o no de permeación vascular, linfática o perineural, uso de productos hemáticos durante la cirugía y estadio del tumor (104).

El carcinoma de colon se presenta con mayor frecuencia entre la quinta y sexta décadas de la vida; algunos autores señalan igual afección para ambos sexos (2); otros muestran una relación mujer:hombre de 1:1.14 (105). La edad observada en nuestro grupo de pacientes fue similar, independientemente del estadio de Dukes, se encontraban en su mayoría en la sexta década de la vida. Sin embargo, en nuestros pacientes se observó discreto predominio del sexo femenino en todos los estadios, y la relación mujer:hombre fue de 1.2:1. No se observó diferencia en esta relación, para los diferentes estadios de Dukes.

En una serie de 161 pacientes, Pescatori informó que el 44 % de los pacientes tenían un tiempo de evolución hasta de 6 meses, nosotros encontramos hallazgos similares al revisar a la población de manera global, pero al analizarla por estadios, se observó que el 70 % de los pacientes con cáncer de colon Dukes A y B tenían más de 6 meses de evolución, y esta proporción era menor (50%) en pacientes Dukes C y D; ello se ha repetido en otras series (105,106), considerando al tiempo de evolución mayor de 6 meses, como un factor de buen pronóstico, ya que se ha visto que en este grupo de pacientes hay mayor tasa de cirugías radicales, menor mortalidad postoperatoria y mayor sobrevida a 5 años, ésto influido porque este subgrupo de pacientes han tenido cáncer de colon NO metastásico. Otra explicación, puede estar en relación a que los tumores pobremente diferenciados, y también con células en anillo de sello, tienen una velocidad de crecimiento mayor, que puede condicionar síntomas a un intervalo de tiempo menor (105,106). Sin embargo, en nuestra serie el tiempo de evolución no mostró ser un factor que influyese en la sobrevida (tabla 6).

Cooper (106) informó que la mayoría de neoplasias de colon producen cantidades pequeñas de mucina, mientras que el 10% a 15% de los casos producen suficiente mucina, para ser consideradas como adenocarcinoma colode o mucinoso. La variedad no mucinosa, además se subdivide en 3 tipos histológicos: los de bajo grado (grado I), de grado intermedio (grado II) y los de alto grado (grado III); ésto se basa en el grado de diferenciación glandular y características citológicas individuales.

Algunos autores (107,108) señalan que de 50 a 80 % de los cánceres colorrectales son de grado intermedio, mientras que del 9% al 28 % son tumores bien diferenciados y que del 3 % al 29 % son tumores pobremente diferenciados. Nosotros encontramos una frecuencia relativa diferente, a saber: 64%, 19.5 %, 8.1 %, 8.9%, para los bien diferenciados, moderadamente

diferenciados, pobremente diferenciados, y con células en anillo de sello, respectivamente. Sin embargo, debe considerarse al analizar las diferentes series, la variación interobservador, al asignar el grado de diferenciación tumoral.

El grado de diferenciación tumoral tiene importancia en la sobrevida de los pacientes, ya que se ha visto que la posibilidad de tener metástasis a ganglios linfáticos es de 30 %, 47.1 %, y 81.3 %, para los tumores de bajo grado, grado intermedio y los pobremente diferenciados, respectivamente y con sobrevida de 62 % a 83 %, 43 % a 63 % y de 11 % a 42 %, a 5 años, para los mismos subgrupos. (106). En nuestra casuística la sobrevida fue de 42.5, 44.2 y 39.8 meses para los tumores bien diferenciados, moderadamente diferenciados e indiferenciados, respectivamente.

En la mayoría de neoplasias, el tamaño se relaciona con la posibilidad de diseminación por vía hematológica o linfática; sin embargo el cáncer de colon parece ser una excepción, debido a que su tamaño parece no tener una correlación estrecha con el pronóstico (104). Solamente el estudio realizado por Grinnel mostró una diferencia estadísticamente significativa entre el diámetro máximo del tumor y la incidencia de metástasis linfáticas (109), cuando el tamaño era mayor de 8 cm. En nuestra serie encontramos una proporción similar de neoplasias menores y mayores de 10 cm en los diferentes estadios analizados, que tampoco influyó en la sobrevida de estos pacientes.

Es indudable que los factores pronósticos (excluyendo el estadio) más importantes son la presencia de permeación linfática, vascular y perineural (104). En nuestra serie de pacientes, se documentó permeación linfática y vascular en 29 % y 10 %, respectivamente en los casos con cáncer de colon localizado. Ello se incrementó a 35 % y 26 %, respectivamente, para los pacientes con cáncer de colon metastásico. De esta forma, el análisis de la permeación linfática y vascular, como factores pronósticos, estuvo influenciado directamente por el estadio en que se encontraban los pacientes, y al analizar estos factores por subgrupos (de acuerdo con el estadio) no se encontró diferencia estadísticamente significativa. No fue posible valorar si la invasión perineural era un factor determinante en la sobrevida de este grupo de pacientes, debido a que no se encontraba informado en los resultados de patología.

Se ha informado (105, 110) que entre una tercera parte y la mitad de los pacientes con cáncer de colon se encuentran en estadios tempranos (Dukes A ó B) y los restantes muestran invasión a ganglios linfáticos o a distancia. Esto está acorde con lo encontrado en nuestra serie de pacientes estudiados: 6.5 % se encontraron en estadio A, 40.5 % en B, 26% en estadio C, y 27 % tenían enfermedad metastásica.

Mzabi (113), en una serie de 656 pacientes con cáncer de colon, encontró sobrevida a 5 años de 71 %, 49 %, 26 %, y 0 % para los estadios de Dukes A, B, C, y D, respectivamente. Otros autores (104) consideran que la sobrevida libre de enfermedad es de 80 % y 50 % a 5 años para los estadios Dukes B y C, respectivamente y la sobrevida global es de 60 % a 3 años para ambos. Nosotros observamos una sobrevida mayor para los pacientes en estadios A y B1 de Dukes (mayor de 95 % de sobrevida libre de enfermedad a 5 años), la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global fue de 80% y 75 % a 8 años para los pacientes con estadios de Dukes B, similar a lo informado por De Vita. En nuestros pacientes Dukes C la sobrevida global y libre de enfermedad fueron de 30%, similar a lo informado por Mzabi (113).

En los pacientes con cáncer metastásico, obtuvimos una sobrevida de 15 % a 18 meses, con una sobrevida media de 3 meses. Algunos autores (104,105) han informado sobrevida media de 9 meses en estos pacientes.



#### IV. EVALUACION DE TRATAMIENTO QUIRURGICO.

En la actualidad, la única alternativa terapéutica curativa del cáncer de colon es, en tumores localizados, la resección del mismo, con márgenes de tejido sano proximal y distal y linfadenectomía regional (43).

La comparación estadística con diferentes series es difícil debido a diferencias en las características de la población estudiada, estadio, características inherentes a la neoplasia y diferentes opciones terapéuticas.

De 123 pacientes evaluados inicialmente, 90 (71.3%) tenían un tumor localizado y potencialmente resecable; los restantes (26.9%) tenían un tumor metastásico, y en este último grupo sólo se hicieron cirugías con fines paliativos. De esta forma en nuestra serie, existió un número menor de tumores resecables, que lo informado por otros autores (2,105,110).

Las cirugías realizadas con fines curativos fueron similares a las descritas en la literatura para este tipo de pacientes (111).

Las complicaciones que se han señalado (43,112) en este tipo de cirugías incluyen: sepsis, obstrucción intestinal, infecciones de vías urinarias, tromboembolismo, dehiscencia de pared, afeción mecánica al sistema urológico y hemorragia, principalmente. En esta serie de pacientes, las más frecuentes fueron, como se ha descrito, las locales intraabdominales: infecciones, fistulas, dehiscencia de anastomosis, hemorragia y oclusión intestinal, con frecuencia de 10%, 8%, 3 %, 1.5%, 1.5%, respectivamente, con una frecuencia global de complicaciones del 30%. Algunos autores (104) señalan que hasta el 58 % de los pacientes presentan por lo menos una complicación, pero el 21 % tiene múltiples complicaciones, tanto locales (como sepsis, obstrucción intestinal), como sistémicas. Estas últimas, con afeción cardiovascular (9%), pulmonar (1%) o en vías urinarias. En nuestra serie, las complicaciones sistémicas tuvieron una frecuencia menor al 1 %.

La indicación de cirugía de urgencia (111) en pacientes con cáncer de colon se debe a obstrucción del lumen intestinal en 15% a 20 % de los pacientes, perforación intestinal en 6% a 12 % de los casos, o hemorragia. En nuestra serie de pacientes, la causa más frecuente de cirugía de urgencia fue también la obstrucción intestinal, seguido de perforación y hemorragia, con frecuencia total para el grupo estudiado de 9%, 2.5% y 2.5%, respectivamente.

En lo que a mortalidad operatoria se refiere, ésta es variable, desde 2 %, hasta el 10 %, en función de la serie analizada (2, 104). Las causas de ello son, en orden de frecuencia: complicaciones pulmonares, cardiovasculares y tromboembolia pulmonar, principalmente. Nosotros encontramos una mortalidad operatoria mayor (12 %), y la principal causa de defunción fue sepsis, como evento único, o acompañada de otro suceso morbido, como tromboembolia pulmonar, infarto del miocardio o edema pulmonar.

## V. EVALUACION DE QUIMIOTERAPIA.

### a) Quimioterapia adyuvante:

La utilidad de la quimioterapia adyuvante se basa en que hasta el 50 % de los pacientes sometidos a cirugía con fines curativos tienen recurrencia tumoral local o a distancia (33,114). Por ello, se han realizado diferentes estudios (51-77), que intentan prolongar la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global de pacientes con cáncer de colon sometidos a cirugía con fines curativos, con resultados variables.

El 5 fluorouracilo ha sido hasta la fecha el antimetabolito más utilizado en cáncer de colon, como monoterapia o de manera combinada con otros agentes quimioterapéuticos (61).

El uso de 5-Fluorouracilo como monoterapia se utilizó como quimioterapia adyuvante por primera vez en un estudio del grupo de veteranos(115), con dosis variables de 15 a 30 mg/Kg, y también con variación en el tiempo de administración (durante 3 días seguidos, comparado con administración en días alternos), y no pudieron demostrar un incremento en la sobrevida, al compararlos con un grupo control sometido sólo a tratamiento quirúrgico. Posteriormente, este mismo grupo (116) usó 5 FU a dosis de 12 mg/Kg/día, durante 5 días, semanalmente, cada 6-8 semanas, por 12 ciclos en tumores con afección ganglionar, vascular o linfática (Dukes C), y demostraron una sobrevida discretamente mejor a la del grupo control, pero sin ser estadísticamente significativa. En nuestro grupo de pacientes, 2 recibieron quimioterapia adyuvante con 5FU exclusivamente, y tampoco mostraron una sobrevida estadísticamente significativa mejor que la del grupo control (sólo tratamiento quirúrgico).

En cuanto a toxicidad secundaria a este antimetabolito, se ha visto que las más frecuentes son gastrointestinal y hematológica, en aproximadamente el 10 % de los pacientes (61,114,115). Nosotros observamos toxicidad gastrointestinal e infecciosa grado I (en ambas) en un paciente de dos, que recibieron 5 FU de manera adyuvante.

La combinación de metotrexate y 5 fluorouracilo se basa en un efecto sinérgico debido a que el metotrexate incrementa el acúmulo intracelular de fosforribosilpirofosfato (PRPP) y así aumenta la ribofosforilación del 5 FU a FUTP y su incorporación al RNA (61,67,68). Con estas bases, en el Instituto se utilizó este esquema secuencial como tratamiento adyuvante, sin que pudiese demostrarse un incremento en la sobrevida, sobre un grupo control de pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico exclusivamente.

La toxicidad informada (117-121) secundaria al esquema secuencial, es principalmente gastrointestinal, hematológica y hepática; en algunos casos la leucopenia es importante y condiciona la disminución de la dosis de quimioterapia. En nuestros pacientes, se observó

toxicidad hematológica grado I en 3 % e infecciosa en el 2 %, y en estos pacientes fue necesario disminuir la dosis al 75 %. No se observó mortalidad inherente a la quimioterapia con este esquema.

Los estudios iniciales (122) con nitrosureas mostraron que eran de las drogas citotóxicas más activas en el cáncer colorrectal, sin diferencia en la actividad entre ellas (metilCCNU, BCNU y CCNU) y con actividad comparable al uso de 5 FU. Sin embargo, un estudio posterior (123) no mostró ventaja alguna. En la serie de pacientes que revisamos, se utilizó una nitrosurea en tratamiento combinado con 5 FU y adriamicina. Se encontró una sobrevida libre de enfermedad (45 % vs 67%) y global (50 % vs 60 %) menor que la del grupo control, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Un estudio realizado en el Hospital de Veteranos (56) y otro realizado por el Grupo de Estudio de Tumores Gastrointestinales (124) mostraron también que el tratamiento con 5 FU + una nitrosurea (metil-CCNU) no incrementaba la sobrevida a largo plazo, al compararlos con los pacientes sometidos sólo a tratamiento quirúrgico.

Otro estudio (125) incluyó a 1166 pacientes que recibieron aleatoriamente BCG, metil-CCNU + vincristina + 5 FU (MIOF), o sólo cirugía, tampoco mostró incremento en la sobrevida a 5 años (58% vs 51 % a 5 años, para los grupos con quimioterapia y control, respectivamente). En todos los estudios realizados (122,123), aún cuando los resultados obtenidos han sido muy variables, si se ha demostrado que existe un incremento en la toxicidad, y actualmente no se recomiendan como terapia adyuvante, por la toxicidad hematológica inmediata y a largo plazo (126). Nosotros observamos toxicidad hematológica grados I y II en 6 %; de ellos dos pacientes desarrollaron eventos infecciosos localizados en vías aéreas superiores y en tejido subcutáneo, respectivamente.

Otros esquemas utilizados en cáncer de colon incluyen la asociación de 5 FU con ciclofosfamida (70,126), mitomicina C (127), 6 tloguanina (126) y 5 FU + adriamicina + mitomicina C (127), y ninguno de ellos ha demostrado aumentar la sobrevida en pacientes con cáncer de colon, si se comparan con el tratamiento con 5 FU como monoterapia. En los pacientes que revisamos, el uso de mitomicina C + 5 FU + adriamicina mostró un discreto incremento en la sobrevida libre de enfermedad, así como en la sobrevida global, al compararlos con el grupo control. Sin embargo, en ninguno de estos casos alcanzó diferencia estadísticamente significativa, y la toxicidad observada estuvo en relación con la mielosupresión condicionada por el 5 FU y adriamicina, se presentaron 2 procesos infecciosos localizados, que se resolvieron, y un paciente desarrolló sepsis secundaria a E. coli y falleció; la toxicidad hepática fue grado I en un paciente.

Por otra parte, en esta serie, el uso de 5 FU asociado con ciclofosfamida, no mostró tampoco incremento en la sobrevida y si de manera importante en la toxicidad, ya que un paciente tuvo toxicidad hematológica y falleció por sepsis secundaria a Klebsiella.

Los esquemas de quimioterapia antes señalados, en nuestra serie de pacientes, no mostraron un incremento significativo en la sobrevida libre de enfermedad o sobrevida global, por lo que su uso no está indicado como quimioterapia adyuvante, especialmente si consideramos que para los pacientes con cáncer de Colon Dukes C, se ha demostrado que la asociación de 5 FU + levamisole incrementa la sobrevida, de manera significativa (60).

## b) Quimioterapia paliativa.

En pacientes con enfermedad sistémica, la quimioterapia se ha usado como medida paliativa.

Algunos autores (61, 117-121) han utilizado 5 FU y metotrexate a dosis variables, en pacientes con cáncer de colon diseminado; nosotros utilizamos dosis similares a las señaladas por Poon (118), Herrman (120) y Machiavelli (121) (5FU 1000 mg/m<sup>2</sup> y Mtx 200 mg/m<sup>2</sup>). Estos autores demostraron respuesta en este tipo de pacientes en 12% al 30 %. En nuestra serie se observó 1 respuesta completa (11%), otra parcial (11%), y dos pacientes permanecieron con enfermedad estable durante 12 y 15 meses de seguimiento. La respuesta total fue de 44 % (4/9 casos).

Grávalos (127) comparó la utilidad de 5 FU + metotrexate + ácido folínico (FML) vs 5 FU + ácido folínico (FL) vs 5 FU en una serie de 176 pacientes con cáncer de colon diseminado, debido a la toxicidad existente y sobrevida (8 meses para los pacientes que recibían sólo 5 FU), fue necesario la suspensión de esta rama del estudio. Este autor encontró respuesta de 25 % y 17 % para los subgrupos que recibieron FML y FL, respectivamente; la sobrevida media actuarial fue de 13 meses en ambos grupos. La mayor toxicidad fue hematológica (leucopenia grado III-IV), pero no existió mortalidad secundaria a la quimioterapia. Otro autor (128) comparó la utilidad de 5 FU vs 5 FU + metotrexate + ácido folínico en una serie de 61 pacientes y encontró una respuesta de 14.3% en el segundo con triple droga (1 respuesta total + 4 parciales), y no obtuvo respuesta en el grupo tratado sólo con 5 FU. Sin embargo la sobrevida media observada no fue estadísticamente significativa (11 y 7.8 meses para el grupo con monoterapia y triple droga, respectivamente). Nosotros encontramos dos pacientes a quienes se les administró 5 FU + ácido folínico, sin embargo en ninguno se obtuvo respuesta objetiva alguna.

La asociación de 5 FU con nitrosureas ha sido estudiada por diferentes autores (117-121). Un estudio (126) mostró una respuesta hasta de 32% en pacientes con cáncer de colon metastásico. Un estudio (123) realizado por el Grupo Cooperativo de Oncología de Este, comparó 5 FU + metilCCNU, MOF (metilCCNU, oncovin, 5FU), 5 FU + metil CCNU + dacarbazina (DTIC) y MOF + DTIC y obtuvo respuestas del 9%, 11%, 15% y 11 % respectivamente. De los dos pacientes en nuestra serie, tratados con nitrosureas, como parte del esquema de quimioterapia paliativa, se observó enfermedad estable en un caso (50%).

Se ha utilizado 5 fluorouracilo en administración en bolo y en dosis repetidas semanalmente, con respuesta entre el 15% y 20 %, y sobrevida media de alrededor de 300 días (61). Rougier (129), en un estudio multicéntrico, comparó el uso de 5FU en infusión continua, vs administrado en bolo en 160 pacientes con cáncer de colon Dukes D, sin encontrar diferencia en la sobrevida a 1 y 2 años: 42 % y 17 % vs 40 % y 13 % para los grupos de tratamiento en infusión continua y en bolo, respectivamente. Nosotros encontramos que fue utilizado solamente en un paciente, por lo que su utilidad en nuestra población no es valorable.

En lo que a quimioterapia intraarterial se refiere, su uso se basa en que una mayor concentración local de la droga mejora al respuesta tumoral y disminuye la posibilidad de tener efectos colaterales sistémicos (62). La respuesta a la quimioterapia intraarterial informada por diferentes autores (62,65,125,131) es del 42 % al 62 % con el uso de 5 FU. Sin embargo, no se ha demostrado un incremento en la sobrevida de pacientes con enfermedad diseminada. En nuestra serie, se observó una respuesta, en un paciente tratado con 5 FU + metotrexate sistémico, y platino intraarterial, en los 4 restantes existió progresión de la neoplasia. Encontramos toxicidad hepática grados I y II en casos aislados y hematológica en un paciente.

Por lo anteriormente señalado, podemos observar que en los pacientes estudiados, la administración de quimioterapia ,tanto sistémica como intraarterial, no incrementó la sobrevida global, y si condicionó mayor toxicidad, por lo que el uso de los esquemas antes señalados, no se recomiendan como alternativa terapéutica en pacientes con cáncer de colon metastásico.

Tabla I. Antecedentes heredofamiliares.

<u>Neoplasia:</u>	<u>No. (%)</u>
Cáncer cervicouterino	17 (26.0)
Cáncer de pulmón	9 (14.0)
Hepatocarcinoma	6 (09.0)
Cáncer de mama	5 (07.0)
Cáncer de colon	4 (06.0)
Cáncer gástrico	4 (06.0)
Cáncer de endometrio	2 (03.0)
Cáncer de vejiga	2 (03.0)
Cáncer de pancreas	1 (01.5)
Linfoma no Hodgkin	1 (01.5)
Primario no especificado	7 (10.0)
Poliposis	3 (04.5)
C.U.C.I.	1 (01.5)

## Tabla 2. LESIONES PREMALIGNAS

<u>LESION PREMALIGNA</u>	<u>FRECUENCIA</u>	<u>LOCALIZACION</u>
Poliposis familiar	2/136 (1.47 %)	Generalizada Generalizada
Pólipos vellosos	2/136 (1.47 %)	Tranverso, des- cendente, recto. Recto.
Pólipos adenomatosos	2/136 (1.47 %)	Recto Generalizada
Enf. Crohn	1/136 (0.7 %)	Generalizada
C.U.C.I. + displasia	1/136 (0.7 %)	Generalizada

# Tabla 3. Ca colon y lesiones premalignas.

<u>L. Premaligna:</u>	<u>Loc. cáncer:</u>	<u>Dukes:</u>	<u>Evolución:</u>
P. veloso	Sigmoides	B2	sin enf (2a.)*
P. veloso	Sigmoides	A	sin enf (2a.)*
P.adenomatoso	Sigmoides	C3	sin enf (3a.)*
P. adenomatoso	Ascendente	C2	sin enf (5a.)*
P. familiar	Multicéntrico	A	sin enf (4a.)*
P. familiar	Sigmoides	C2	Recayó 4a, se operó vivo a 8 a. seguim.
Enf. Crohn	Ascendente	B2	Sin enf (5a.)*
CUCI + displasia	Ascendente	C3	Sin enf (3a.)*

\* años de seguimiento.



**Tabla 4. Características clínicas.**

<u>Dukes:</u>	<u>Total.</u>	<u>A-C</u>	<u>D</u>
	No. (%)	No.(%)	No (%).
Número	123	90	33
Edad	61	59.2	62
Masc.	55 (45)	39 (43)	16 (48)
Fem	68 (55)	51 (56)	17 (51)
Tamaño:			
< 5 cm.	18 (15)	17 (17)	1 (3)
5-19cm.	68 (55)	54 (55)	14 (42)
> 10cm.	37 (30)	19 (21)	18 (54)
T. evolución:			
< 1 mes	16 (13)	10 (9)	6 (18)
1-6 m.	32 (26)	24 (25)	8 (24)
> 6 m.	74 (60)	56 (58)	18 (54)

# TABLA 4'. CARACTERISTICAS CLINICAS.

<u>Dukes:</u>	<u>Total</u>	<u>A-C</u>	<u>D</u>
	No (%)	No (%)	No (%)
<b>Localización:</b>			
Ascendente	47(38)	37 (41)	10 (30)
Transverso	20(16)	14 (15)	6 (18)
Descendente	21(17)	16 (17)	5 (15)
Sigmoides	35(28)	23 (25)	12 (36)
<b>Diferenciación:</b>			
Bien dif.	78(63)	62 (69)	16 (48)
Moderado	24(19)	15 (17)	9 (27)
Pobre dif.	10(8)	5 (5)	5 (15)
Anillo sello	11(9)	8 (8)	3 (9)
<b>ECOG:</b>			
0-2	118(95)	90 (100)	28 (84)
3-4	5(05)	-	5 (16)

## Tabla5. Localización tumores sincrónicos

<u>Localización:</u>	<u>No.</u>
Transverso + transverso	2
Transverso + sigmoides	2
Ascendente + descendente	1
Descendente + descendente	1
Recto + sigmoides	1
Multicéntrico	1
Sigmoides + sigmoides	1
Ascendente + ascendente	1
Ascendente + sigmoides	1

**Tabla 6. Variables asociadas a pronóstico**

<u>Variable:</u>	<u>Haz-Ratio</u>	<u>95% Intervalo conf.</u>	<u>p (&gt;0.05=NS)</u>
<b>1 Análisis univariado:</b>			
<b>2 Edad</b>	1.0301	.9933 - 1.0682	0.018
<b>3 Sexo</b>	0.2362	.0278 - 2.0021	0.181
<b>4 T.evolución</b>	1.2175	.4542 - 3.2637	0.690
<b>5 ECOG inicio</b>	5.2647	1.6820-16.4782	0.005
<b>6 P.linfática</b>	0.3846	.1531 - .9661	0.042
<b>7 P.vascular</b>	0.2280	.0630 - .8242	0.025
<b>8 Dukes</b>	1.6461	.8685 - 1.0055	0.021
<b>9 Dif. Histol</b>	1.3962	.3885 - 5.0175	0.604
<b>Qt adyuvante</b>	1.2062	.6232 - 2.3349	0.573
<b>Análisis multivariado</b>			
<b>1,4,7,9 1:</b>	1.0565	.9961 - 1.1205	0.016
<b>4:</b>	4.7605	.8403 -26.9680	0.013
<b>7:</b>	1.5461	.7885 - 1.1014	0.034
<b>9</b>	1.3971	.2886 - 6.7625	0.671

## TABLA 7. CIRUGIA EN CANCER DE COLON

<u>Tipo de cirugía</u>	<u>Grupo I (N=90)</u>	<u>Grupo II (N=33)</u>
	No. (%)	No. (%)
Hemicolectomía der.	32 (35)	11 (26)
Resección anterior	27 (30)	8 (19)
Hemicolectomía izq.	15 (16)	--
Colectomía total	10 (11)	--
Colostomía	1 (1)	5 (11)
Polipectomía	3 (3)	--
Resección segment.	2 (2)	1 (2)
Resecc. anterior + hepatectomía der.	--	1 (2)

## TABLA 8. COMPLICACIONES EN QX. DE COLON

<u>Complicación</u>	<u>Grupo I (N=90)</u>	<u>Grupo II (N=33)</u>
	No. (%)	No. (%)
Infec. intraabdom.	7 (8)	5 (15)
Fístula	6 (7)	4 (12)
Dehiscencia anastom.	2 (2)	2 (6)
Hemorragia intraabd.	2 (2)	--
Oclusión intestinal	1 (1)	1 (3)
Edema pulmonar	--	1 (3)
Infec. catéter	1 (1)	--
Neumonía	1 (1)	--
Tromboflebitis	1 (1)	--
Eventración	1 (1)	--
Insuf renal + Infarto miocardio.	1 (1)	--

## Tabla 9. MORTALIDAD QUIRURGICA EN CA COLON

<u>Causa de muerte:</u>	<u>Grupo I (N=90)</u>	<u>Grupo II (N=33)</u>
	No (%)	No (%)
Sepsis generalizada	6 (7)	3 (9)
Sepsis+tromboemb.pulm	1 (1)	--
sepsis+ Inf.miocardio	--	1 (3)
Sepsis+ edema pulm.	--	1 (3)
Edema ulmonar	--	1 (3)
Infarto miocardio	1 (1)	--
Hemorragia intraabd.	1 (1)	--

**Tabla 10. Sobrevida en quimioterapia adyuvante.  
Modelo ajustado de riesgos proporcionales de Cox.**

	<u>Haz-Ratio</u>	<u>Int. confianza 95%</u>		<u>Coef.</u>
Edad	1.0473	-.0119	.1043	.04619
ECOG	4.4356	-.1985	3.1778	1.4896
Dukes	1.4049	-.2075	.8874	.33995
Esquema.	1.3061	-1.3309	1.8649	.26703



## Tabla 11. Mortalidad en Ca colon resecable

<u>Causas de muerte:</u>	<u>No (%)</u>
Recaída de enfermedad	11 (12.2)
Complicaciones cirugía	10 (11.1)
Sepsis	7 (7.8)
Hemorragia intraabd.	1 (1.1)
Infarto miocardio	2 (2.2)
Enf. concomitante, sin recaída	4 (4.4)
Anemia refractaria	1 (1.1)
Desconocida	3 (3.3)
Complicaciones quimioterapia	1 (1.1)
Sepsis, asociada a FAC.	1 (1.1)

N = 90.

## TABLA 12. Quimioterapia en Ca colon metastásico

<u>Esquema:</u>	<u>Dosis (mg/m<sup>2</sup> SC)</u>
5 Fluorouracilo:	434
5 FU + adriamicina+	650 32
BCNU	121
5FU+	1320
metrotexate	102
5FU+	650
ácido folínico	29
5FU+	1150
adriamicina+	28
mitomicina C	7
Platino:	9

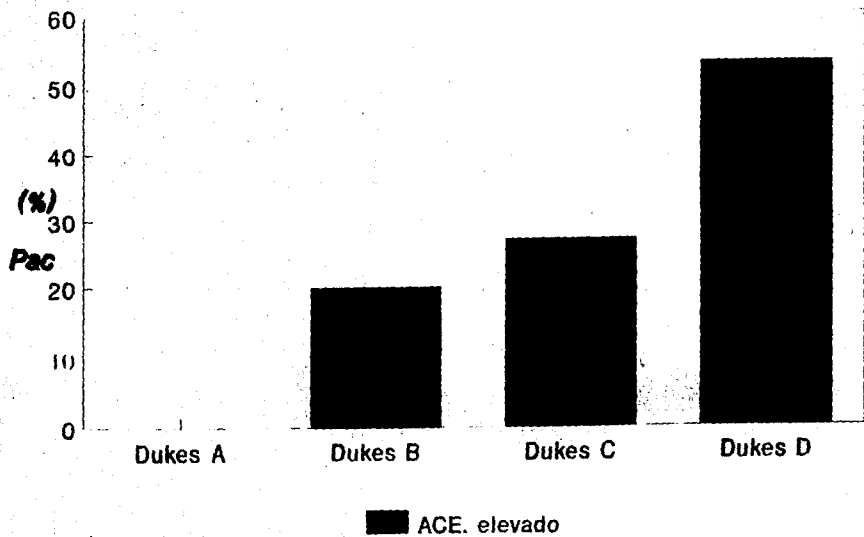
## Tabla 13. Quimioterapia intraarterial.

<u>Esquema:</u>	<u>Dosis</u>
5FU IV+	977 mg/m <sup>2</sup> SC
metrotexate IV+	88 mg/m <sup>2</sup> SC
platino intraarterial	47 mg/m <sup>2</sup> SC
Platino intraarterial	60 mg/m <sup>2</sup> SC
5 FU intraarterial + mitomicina C intraart.	600 mg/m <sup>2</sup> SC 16 mg/m <sup>2</sup> SC

## Tabla 14. Mortalidad en cáncer metastásico

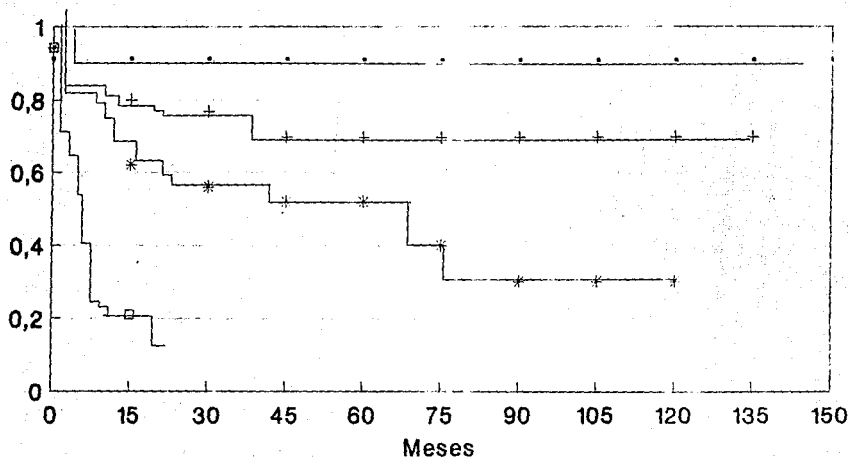
<u>Causa de muerte</u>	<u>No (%)</u>
1. Progresión de la neoplasia	32 (76.1)
2. Complicaciones de cirugía	6 (14.2)
Sepsis	2 (4.7)
Sepsis + infarto miocardio	1 (2.3)
Sepsis + tromboembolia pulm.	1 (2.3)
Sepsis + edema pulmonar	1 (2.3)
Edema pulmonar	1 (2.3)
3. Complicaciones quimioterapia	2 (4.7)
Hemorragia	1 (2.3)
Sepsis (E.Coli + Cándida)	1 (2.3)

# Gráfica 1. ACE basal



# GRAFICA 2

## SOBREVIDA GLOBAL POR ESTADIOS DE DUKES\*



• Dukes A+B1 (N=13)

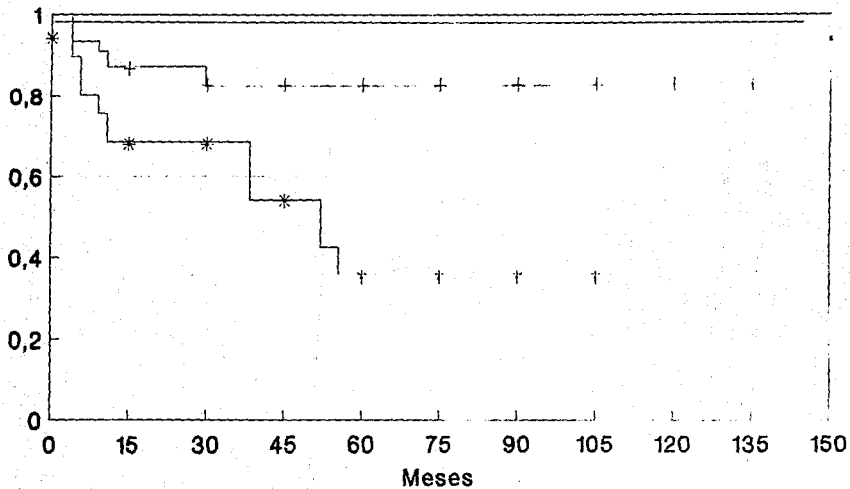
| Dukes B2-3 (N=32)

\* Dukes C (N=45)

□ Dukes D (N=33)

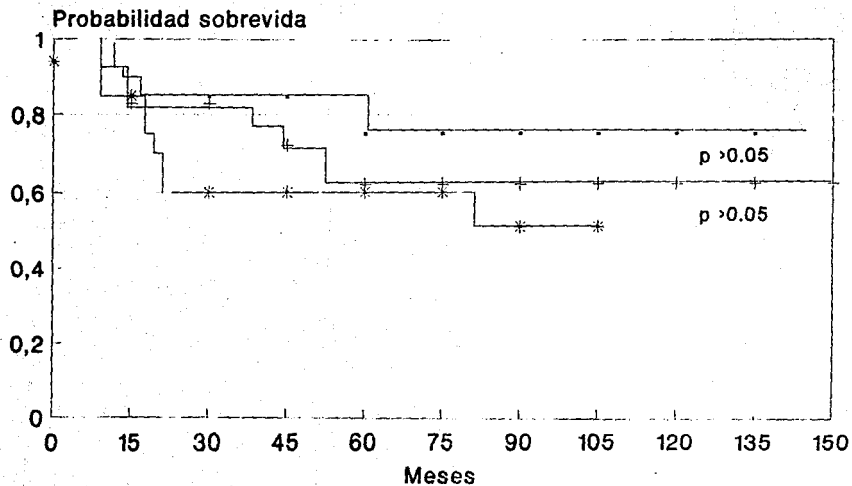
# GRAFICA 3

## SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD\*



\* Dukes A+B1 (N=13) + Dukes B2-3 (N=32) † Dukes C (N=45)

# GRAFICA 4 SOBREVIDA GLOBAL\*



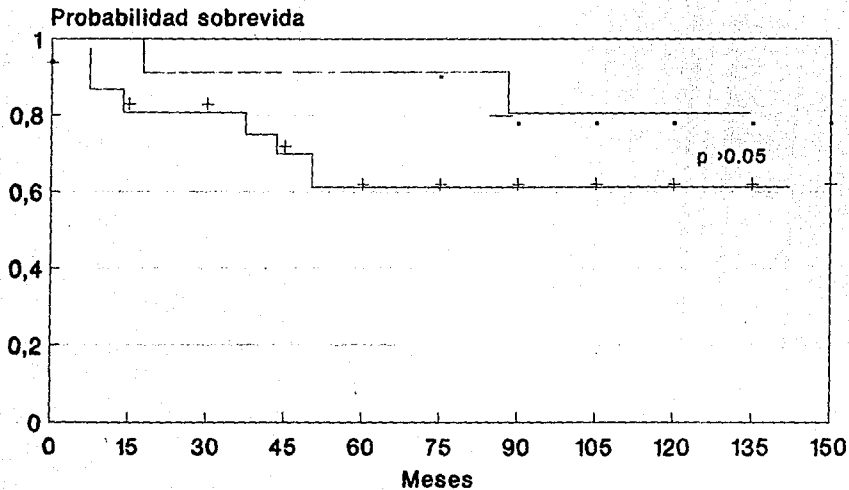
• FAM+Secuencial(N=25)    + Control (N=22)    \* FAB,otros(N=20)

• Kaplan-Meier



# GRAFICA 5

## SOBREVIDA GLOBAL\*

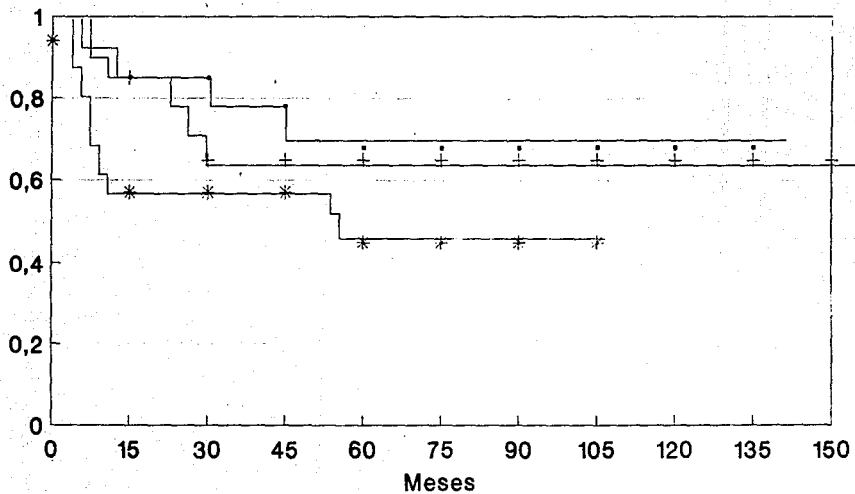


• FAM (N=11)    + Control (N=22)

•Kaplan-Meier.

# GRAFICA 6

## SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD\*

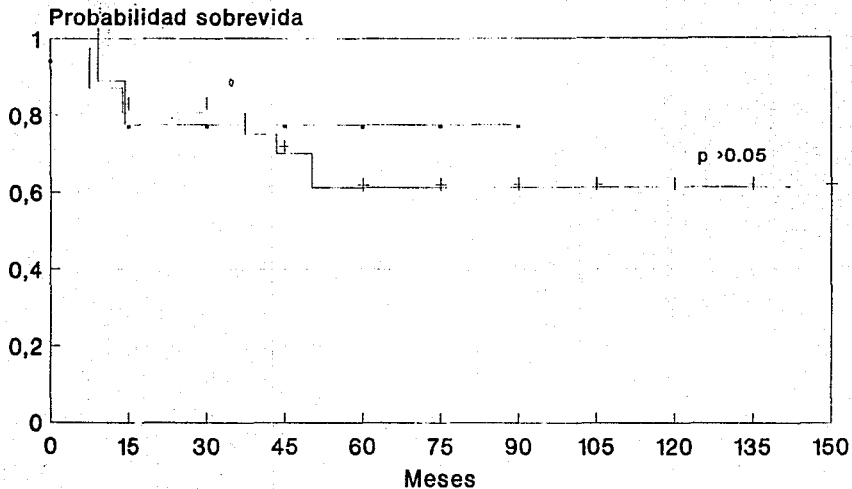


• FAM,secuencial(N=25)    † Control (N=20)    \* FAB,otros(N=20)

Kaplan-Meier.

# GRAFICA 7

## SOBREVIDA GLOBAL\*

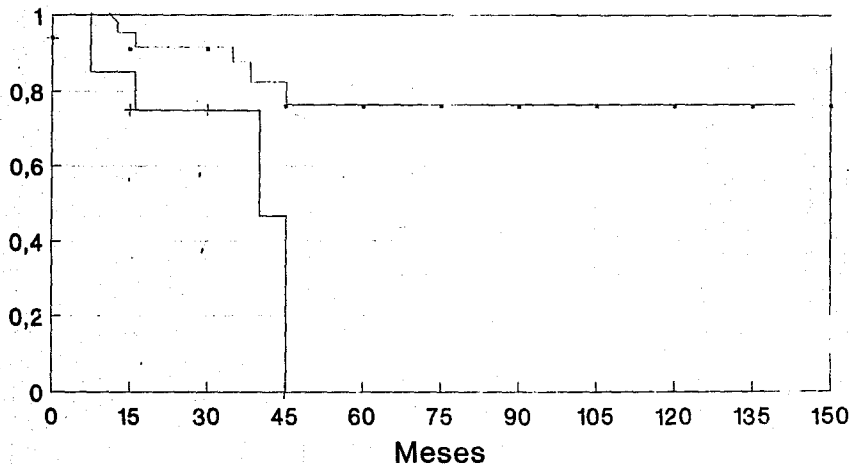


• Secuencial (N=14) + Control (N=22)

•Kaplan-Meier.

# GRAFICA 8.

## SOBREVIDA POR ECOG INICIAL\*

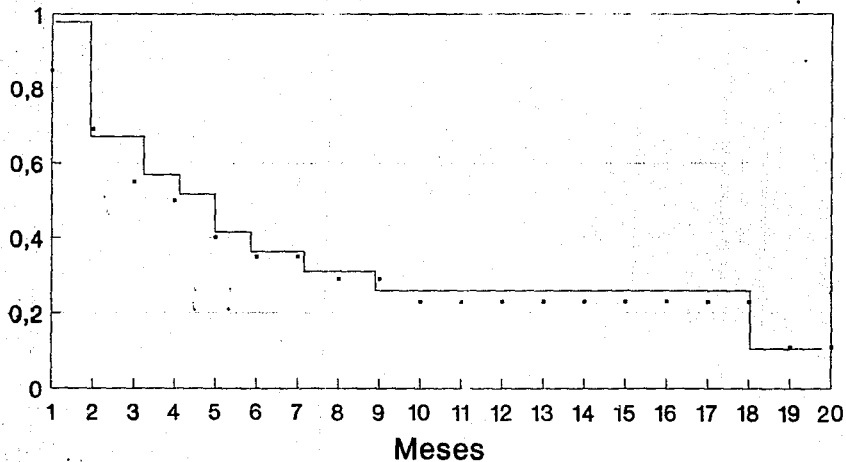


• ECOG=1 (N=82) + ECOG=2 (N=35)

• Kaplan-Meier

# Gráfica 9.

## SOBREVIDA CA COŁON METASTASICO.



• Dukes D

***Kaplan-Meier Survival Curve.***

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

**BIBLIOGRAFIA**

1. Secretaría de Programación y Presupuesto. Cuaderno de Información oportuna del Sector Salud. 1990. pag 105.
2. Beart. Colon, Rectum and Anus. Cancer 1990; 33:684-688.
3. Waterhouse J., Muir C., Shanmugaratnam K., Powell J. Cancer in five Continents. Vol 4. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 1982.
4. Schottenfeld D., Winawar J. Large Intestine In: Schottenfeld D. Fraumeni Jr, eds Cancer: epidemiology and prevention. Philadelphia. WB Saunders. 1982: 703.
5. Rozen P., Fireman Z, Figer A., Legum C., Ron E., Lynch H. Family History of Colorectal Cancer as a Marker of Potential Malignancy Within a Screening Program. Cancer 1987; 60:248-254.
6. Watne A. The syndromes of intestinal polyposis. Curr Prob Surg. May 1987: 275-339.
7. Bülow S. Familial Adenomatous Polyposis. Ann Med. 1989; 21:299-307.
8. Isbell G., Levin B. Ulcerative colitis and Colon Cancer. Gastroenterol Clin NA. 1988; 17 (4): 773-792.
9. Mahrer E., Morson B., Beach R. Phenotype variation in the Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer Syndrome: Association with Infiltrative Fibromatosis. Cancer. 1992; 69 (8):2049-51.
10. Ahnen D., Warren G., Greene L., Singleton J., Brown W. Search for a Specific Marker of Mucosal Dysplasia in Chronic Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 1987; 93:1346-55.
11. Broström O. Ulcerative Colitis and Colon Cancer: The Role of Surveillance. Ann Med. 1989; 21: 309-311.
12. Collins RH., Feldman M, Fordran JS. Colon cancer, dysplasia and surveillance in patients with ulcerative colitis. N. Engl. J. Med. 1987; 316: 1654.
13. Iizkowitz SH, Lee H, Hanauer SM., Goldberg A., Klon YS. New biological markers associated with dysplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology. 1987; 92:1449.
14. Fitzgibbons R., Lynch H., Stanislaw G., Watson P., Lanspa S., Marcus J, et. al. REcognition and treatment of Patients with Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer (Lynch Syndromes I and II). Ann Surg. 1987; 206 (3):289-94.
15. Mecklin J. Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma: Cancer Family Syndrome. Ann Med. 1989; 21: 213-6.

16. Lynch H, Watson P, Lanspa S. Hereditary Colorectal Cancer. *Sem Oncol.* 1991; 18 (4): 337-366.
17. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting. 1991: 35-62.
18. Baker J., Preisinger A., Paraskeva C., Markowitz S., Wilson J., Preisinger A. Gen mutations occur in combination with 17p allelic deletions as late events in colorectal tumors. *Res 50; 1990: 7717-7772.*
19. Buflin JA. Colorectal Cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal colon cancer. *Ann Intern Med.* 1990; 113: 779-778.
20. Vogelstein B., Fearon ER., Hamilton SR., Kern SE., Preisinger AC. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N.Eng. J. Med;* 319:525-532.
21. Fearon ER., Vogelstein B: A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell.* 1990;61: 759-767.
22. Cartwright CA., Camps MP., Meisler AI., Pipas JM. pp60 activation in human colon cancer. *J. Clin Invest.* 1990; 83: 2025-2033.
23. Stryker SJ., Wolff BG., Culp CE., Libbe SD: Natural History of untreated colonic polyps. *Gastroenterology.* 1987; 93:1009
24. Willet W., Stampfer M., Colditz G., Roesner B., Speizer F. Relation of Meat, Fat, and Fiber Intake to the Risk of Colon Cancer in a Prospective Study among Women. *N.Eng.J.Med.* 1990; 323 (24):1164-71.
25. Vargas Perla A., Alberts D., Ritenbaugh C., Atwood J. Dietary Fiber and Colon Cancer Prevention. *Cancer Bull.* 1991; 43 (6):549-54.
26. Arbaum G., Axelson O., Ericson-Begodkiki et al. Cereal Fiber, Calcium, and Colorectal Cancer. *Cancer.* 1992; 69 (8):2042-8.
27. Weisburger J. Causes, Relevant Mechanisms and Prevention of Large Bowel Cancer. *Sem Oncol.* 1991; 18 (4): 316-336.
28. Rosen P., Fireman A., Flae N. Oral Calcium suppresses increased rectal epithelial proliferation of persons at risk of colorectal cancer. *Gut.* 1989; 30: 650-655.
29. Reddy BS., Hirota W., Katayama S. Effect of dietary sodium acetate on 1,2 dimethylhydrazine or methylnitrosourea- induced colon carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis.* 1982; 3: 1097-1099.
30. Hill MJ. Bile Flow and Colon Cancer. *Mutation Res.* 1990;238:313-20.
31. McKeeown-Eyans G. A randomized trial of vitamins C and E in the prevention of recurrence of colorectal polyps. *Cancer Res.* 1988;48: 4701-4705.

32. Bussey H, DeCosse J, Deschener E. A randomized trial of ascorbic acid in polyposis coli. *Cancer*. 1982; 50: 1434- 1439.
33. Robbins. *Patología estructural y funcional*. 2a ed. Interamericana.
34. Bates S. Clinical Applications of Serum Tumor Markers. *Ann Int Med*. 1991; 115: 623-38.
35. Decosse J. Early Cancer Detection. *Cancer*. 1988; 62: 1787- 1790.
36. Hoestetter R., Augustus L., Mankamou R. Carcinoembryonic antigen as a selective enhance of colorectal cancer metastasis. *J. Nat Cancer Inst*. 1990;82:1684-92.
37. Grossman S., Milos M. Colonoscopic Screening of Persons with Suspected Risk Factors for Colon Cancer. *Gastroenterology*. 1988; 94: 395-400.
38. Torihara S., Bresalier R., Kim Y. Biochemical and Other Markers of Colon Cancer. *Gastroenterol Clin NA*: 1988;17(4): 811-36.
39. Kahn HJ, Yeger H, Lofus R, Goldrosen M. monoclonal antibodies to a human pancreatic carcinoma cell line recognizes gastrointestinal neoplasms. *Am. J. Pathol*. 1989; 134:641-9.
40. Scott N., Stewart J., Blair G. p 53 in Colorectal cancer: clinicopathological correlation and prognostic significance. *Br. J. Cancer*. 1991; 63: 317-9.
41. Watanabe H., Tokuyame H, Ohta H. Expression of Placental Alkaline Phosphatase in Gastric and Colorectal Cancers. *Cancer*. 1990; 66: 2575-82.
42. Dwig RW., Higgins GA., Keehn RJ: Factors influencing survival after resection in cancer of the colon and rectum. *Am J Surg*; 117:512-522.
43. Cohen A. Surgical Considerations in Patients with Cancer of the Colon and Rectum. *Sem Oncol*. 1991; 66 (4):381-7.
44. Hughes ES., McDermott FT., Masterton JP et. al. Operative mortality following excision of the rectum. *Br J Surg*. 1980;1 :49-54.
45. Manson P., Cortman M., Anterior resection for adenocarcinoma: Lahey clinic experience from 1963 through 1969. *Am J Surg.*; 131: 434-647.
46. Adson M., Resections of liver metastasis. When is it worth resection?. *World J. Surg*. 1987; 11:511-70.
47. Petrelli N., Nambisan R., Herreral., Mittelman A. Hepatic Resection for Isolated Metastasis From Colorectal Carcinoma. *Am.-J. Surg*. 1985;149: 205-9.
48. Stone M., Cady B., Jenkins R. Surgical Therapy of recurrent liver metastasis from colorectal cancer. *Arch Surg*. 1990; 125:718-22.



49. Bouwman D., Weaver D. Colon cancer: Surgical Therapy. *Gastroenterol Clin NA*; 1988;17(4):873-86
50. Mohiuddin M., Marks G. Adjuvant Radiation Therapy for Colon and Rectal Cancer. *Sem Oncol*. 1991; 18 (5):411-20.
51. Mrztek, McDonald: Prophylactic and adjuvant Nitrogen Mustard in the surgical treatment of cancer. *Ann Surg*. 1959; 150: 745-55.
52. Hoover HC Jr., Hanna MG Jr. Active immunotherapy in colorectal cancer. *Sem Surg Oncol*. 1989; 5: 436.
53. Panettiere F., Costanzi J., Cruz A., Valikevicius V., McCracken J., Brownlee R et. al. Adjuvant Therapy in Large Bowel Adenocarcinoma: Long-Term Results of a Southwest Oncology Group Study. *J.Clin Oncol*. 1988; 6 (6):947-954.
54. Mayer R, in *Cancer Medicine*. Harvard Medical School. 1989.
55. Panettiere et al: The SWOG large bowel study benefits (abs). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1985;4: 76.
56. Higgins: Efficacy of prolonged intermittent therapy with combined 5 FU and combined M-CCNU following resection for carcinoma of the colon. *Cancer*. 1984; 53:1-8.
57. Higgins: Adjuvant chemotherapy in the surgical treatment of large bowel. *Cancer*. 1976; 38: 1461-7.
58. Wolmark N: Adjuvant therapy in carcinoma of the colon; five years results with NSABO protocol C-01. In *Salmn SE* eds; *Adjuvant therapy of colon cancer* V pp531-536, New York, Grune & Stratton, 1987.
59. Laurie J., Moertel C., Fleming T. Surgical adjuvant therapy of poor prognosis colorectal cancer with levamisole alone or combined levamisole and 5-fluorouracil (5-FU). A North Central Cancer Treatment Group and Mayo Clinic Study. *Proc Am. Soc Clin Oncol*. 1986; 5:81 8 (abstr 316).
60. Moertel C. 5 Fu plus Levamisole as adjuvant therapy for stage C colon cancer. *N.Engl.J. Med*. 1990;322:350.
61. Biljham GH. *Chemotherapy of Colorectal Cancer*. *Anticancer Drugs*. 1991; 2: 233-45.
62. Yehuda Z., Mauglit G. Arterial Chemotherapy in the Management of Colorectal Cancer. *Sem Oncol*. 1991; 8 (5): 478-90.
63. Allison DJ., Jordan H., Hennesy O. Therapeutic embolization of the hepatic artery. A review of 75 procedures. *Lancet*. 1985; 595.9.

64. Venook AP., Stage RJ., Lewis BJ. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1990; 8: 1108-14.
65. Wolmark N., Rockette H., Wickerman., Fisher B., Redmond C., Fisher E. et. al. Adjuvant Therapy of Dukes' A, B and C Adenocarcinoma of the Colon With Portal-Vein Fluorouracil Hepatic Infusion: Preliminary Results of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-02. *J. Clin. Oncol.* 1990; 8 (9): 1466-75.
66. Kemeny N., Yagoda A., Braun D. Metastatic Colorectal Carcinoma. *Cancer.* 1983; 51 (1): 20-4.
67. Bertinu J. Sequential Methotrexate and 5-fluorouracil: Mechanisms of Synergy. *Sem Oncol.* 1983; 10 (Suppl 2): 12-15.
68. Cadman ED., Heimer R., Davis L. Enhanced 5-fluorouracil nucleotide formation after methotrexate administration: Explanation for drug synergism. *Science.* 1979; 205:1135- 1137.
69. Buckner, Cohen. Methotrexate-5 Fluorouracil in Gastrointestinal Cancer. *Sem Oncol.* 1983; 10 (Suppl 2): 29-40.
70. Taylor SG, Desai SA, DeWys WD. Phase II trial of a combination of cyclophosphamide, vincristine, and methotrexate in advanced colorectal cancer. *Cancer Treat. Reports.* 1978; 62: 1203-1205.
71. Richards FL., Pajak TL., Cooper MR. Comparison of 5-fluorouracil, cyclophosphamide and methotrexate in metastatic colorectal carcinoma. *Cancer.* 1975; 36: 1589-1592.
72. Walach N., Horn Y: Treatment of advanced colorectal carcinoma, dukes' C and D with COMF: Cyclophosphamide, oncovin, methotrexate and 5-fluorouracil. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1982; 1: 90.
73. Back TM, Hart NE, Smith CE. Treatment of colorectal carcinoma with combination chemotherapy. *Proc Am Assoc Cancer Res.* 1980; 21: 342.
74. Budd G., Fleming T., Bokowski R., Rivkin R., McCracken J., O'Bryan R. 5-Fluorouracil and Folinic Acid in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Comparison: A Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1987; 5 (2): 272-7.
75. Erlichman Ch., Fine S., Wong A., Elhakin T. A Randomized Trial of Fluorouracil and Folinic Acid in Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma. *J Clin Oncol.* 1988; 6: 469- 475.
76. Wadler S. Schwartz EL., Goldman M. Fluorouracil and recombinant alpha-2a interferon: an active regimen against advanced colorectal carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1989; 7: 1769-1775.

77. Wadler S., Lembersky B., Adkins M., Petrelli N. Phase II trial of fluorouracil and recombinant interferon alfa-2a in patients with advanced colorectal carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 1806-10.
78. Meelstedt H., Frodin J. The therapeutic use of Monoclonal Antibodies in Colorectal Carcinoma. *Sem Hematol.* 1991; 18 (5): 462-77.
79. Dillman R. Antibody therapy, in Oldman RK (ed): Principles of Cancer biotherapy. New York, NY. Raven Press Ltd, 1987. p291.
80. Kirsner J., Shorter R. Diseases of the Colon, Rectum and Anal Canal. Baltimore. Williams & Wilkins. 1988.
81. Wittes R. Manual on Oncologic Therapeutics. 1992. Lippincot Company: 169.
82. Lovette E. Familial factors in the etiology of carcinoma of the large bowel. *Proc R. Soc London.* 1974; 67: 751-2.
83. Weedon DD., Shorter RG., Ilstrup D. Crohn's disease and cancer. *N Engl J Med.* 1973;289:1099-1104
84. Hale-White W. On simple ulcerative colitis and other intestinal ulcers. *Guy's Hospital Report.* 1988; 45: 131-62
85. Barges JA. Chronic ulcerative colitis associated with malignant disease. *Arch Surg.* 1928;17:561-76.
86. Boland CR., Montgomery CK: A cancer associated mucin alteration in benign colonic polyps. *Gastroenterology.* 1982; 82: 664-72.
87. Boland CR., Ahnen DJ. Binding of lectins to goblet cell mucin in malignant and premalignant colonic epithelium in the CF-1 mouse. *Gastroenterology.* 1985; 89:127-37
88. Allen DC., Biggart JD. An immunoperoxidase study of epithelial marker antigens in ulcerative colitis and carcinoma. *J. Clin. Pathol.* 1985; 38:18-25.
89. Bell SM., Kelly SA., Hoyle J. c-Ki-ras gene mutations in dysplasia and carcinomas complicating ulcerative colitis. *BR J. Cancer.* 1991; 64:174-8.
90. Skilfasowski NW. Polyadenoma tractus intestinalis. *Vrac.* 1881; 4:55-7.
91. Cripps WH. Two cases of disseminated polyps of the rectum. *Trans. Pathol Soc London.* 1882;33:165-8.
92. Lockhart-Mummery P. Cancer and hereditary. *Lancet.* 1925;1:4427-9.

93. O'Riordain D., O'Dwyer P., Cullen A. Familial Juvenile Polyposis Coli and Colorectal Cancer. *Cancer*. 1991;68:889-92.
94. Reid JD. Intestinal carcinoma in the Peutz-Jeghers syndrome. *JAMA*. 1974;229:833-4.
95. Lynch H., Smyrk T. Hereditary Colorectal Cancer. *Sem Oncol*. 1991; 18 (4): 337-366.
96. Gallo S., Candelaria M. Pólipos neoplásicos del colon. *Rev Gastroenterol Méx*; 57: (1):27-31.
97. Bates et al. Serum Tumor Markers. *Sem Oncol*. 1987:104-107.
98. Liang V., Zamchek N. The Role of Tumor Markers in the Management of Colorectal Cancer. *Cancer*. 1982;50:2618-23.
99. Wolmark., Fisher B., Wicand S., Henry R. et. al. The Prognostic Significance of Preoperative Carcinoembryonic Antigen Levels in Colorectal Cancer. *Ann. Surg*. 1984;199 (4):375-81.
100. Tabuchi Y., Deguchi H., Imanishi K., Saitoh Y. Carcinoembryonic Antigen Levels of Peripheral and Draining Venous Blood in Patients With Colorectal Cancer. *Cancer*. 1992; 69: 2411-17.
101. Attlyeh F., Stearns M. Second-look Laparotomy Based on CEA elevations in Colorectal cancer. *Cancer*. 1981; 47: 2119-25.
102. Ballantyne GH., Modlin IM. Postoperative follow-up for colorectal cancer: Who are we kidding? *J. Clin Gastroenterol*. 1988; 10:359-64.
103. Minton JP., Hoehn JL., Gerber DM., Horsley S., Connolly DP., Salwan F et. al. Results of a 400 carcinoembryonic antigen second-look colorectal cancer study. *Cancer*. 1985; 55: 1284-90.
104. De Vita. Principles & Practice of Oncology. 3rd. Ed. Jippincot.1990.
105. Pescatori M., Beltrani M., Mattana C. Site, Emergency, and Duration of Symptoms in the Prognosis of Colorectal Cancer. *Dis Col & Rect*.1982;25 (1):33-9.
106. Cooper H., Stemmer R. Surgical Pathology of Carcinoma of the Colon and Rectum. *Sem Oncol*. 1991; 18 (4): 367-80.
107. Minsky BD., Mies C., Rich T. Potentially curative surgery. *Cancer*. 1983; 52: 1317-29.
108. Chapuis P., Deut O., Fisher. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br J. Surg*. 1985; 72: 698-72.
109. Grinnell RS: The chance of cancer and lymphatic metastasis in small colon tumors discovered on x-ray examination. *Ann Surg*. 1959: 132-87
110. Albe S., Vassilakos P. Independent Prognostic Value of Ploidy in Colorectal Cancer. *Cancer*. 1990; 66:1168-75. 109.

111. Abcarian H., Pearl R. Stomas. *Surg Clin of N.A.* 1988;68 (6):295-1306.
112. Smith L. Colorectal Cancer: Surgical Approach. in *Gastrointestinal Oncology*. Lipincot Company. 1992: 299-335.
113. Mzabi R., HIMAL H., Demers R., MacLenn L. A multiparametric computer analysis of carcinoma of the colon. *Surg Gynecol. Obstet.* 1976; 143: 959-61.
114. Perry M. Chemotherapy of Gastrointestinal Cancer in *The Chemotherapy Source Book*. Williams & Wilkins. 1992.
115. Kane M. Adjuvant Systemic Tretmetn for Carcinoma of the Colon and REctum. *Sem Oncol.* 1991; 18 (4):421-42.
116. Higgins G., Donaldson R., Humphrey E. Adjuvant Therapy for large bowel cancer. Update of Veterans Administrations surgical oncology group trials. *Surg Clin North Am.* 1981, 61:1311-20.
117. Valine FH., Friedman M., Wittlinger P. Treatment of patients with advanced colorectal carcinoma with fluorouracil alone, high dose leucovorin plus fluorouracil or sequential methotrexate, fluorouracil and leucovorin: a randomized trial of the Northern California Oncology Group. *J. Clin Oncol.* 1989; 7: 1419-26.
118. Poon M., O'Connell M., Moertel C. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J. Clin Oncol.* 1989; 7:1407-18.
119. Glimelius B. Superiority of sequential methotrexate, fluorouracil and leucovoril to fluorouracil alone in advanced syptomatic colorectal carcinoma: a randomized trial. *J. Clin Oncol.* 1989; 7: 1437-46.
120. Herrman R., Knuth A., Kleeberg U. Randomized trial of sequential methotrexate and 5-fluorouracil vs 5 FU alone in metastatic colorectal carcinoma. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1986; 5:91
121. Machiavelli M., Leone B., Romero A. Advanced colorectal carcinoma: a prospective randomized trial of sequential methotrexate (mtx)-5fluorouracil (5-FU) vs 5 FU alone. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1990; 9:102.
122. Moertel. Therapy of advanced gastrointestinal cancer with the nitrosureas. *Cancer Chemother Rep.* 1973 (part 3); 4:27.
123. Lavin P., Mittelman A., Douglass H., Engstrom P., Klaasen D. Survival and response to chemotherapy for advanced colorectal adenocarcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group report. Cancer with semustine (methyl-CCNU). *N Engl J Med.* 1983; 309:1079.

124. Gastrointestinal Tumor Study Group. Adjuvant Therapy of colon cancer: Results of a prospectively randomized trial. *N.Eng.J Med.* 1984; 310: 737.
125. Wolmark N, Fisher B., Rockette H et. al. Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: results from NSABP Protocol C-01. *JNCI* 1988;80:30.
126. Ahlgren J. Colorectal Cancer: Chemotherapy. In Ahlgren J., Mac Donald J. *Gastrointestinal Oncology.* Lippincot. 1992: 339-57.
127. Kemmeny V., Daly J., Reichman B. Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Intern Med.* 1987; 107: 459-65.
128. Grávalos G., Tusquets L., Rossell R. Phase III Trial with Methotrexate, 5 FU and high-dose Leucovorin (MFL) vs 5 FU, leucovorin (FL) vs 5 FU(F) in Advanced and Metastatic Colorectal Cancer. *Proceedings of the American Society of Oncology.* 1992;11:161 (abst).
129. Delfino C., Gaccia G., Manlago O. 5-Fluorouracil (FU) alone versus methotrexate (M) + leucovorin (L) + 5FU in patients with metastatic colorectal cancer (MCC). *Proceedings of the American Society of Oncology.* 1992;11:177 (abst).
130. Rougier P., Paillet B., Laplanche A. End Results of a Multicentric Randomized Trial comparing 5 FU in Continuous Systemic Infusion (CI) to Bolus Administration (B) in Measurable Metastatic Colorectal Cancer. *Proceedings of the American Society of Oncology.* 1992;11:163 (abst).
131. Kemeny N., Lokich J., Anderson N., Ahlgren D. Recent advances in the Treatment of Advanced Colorectal Cancer. *Cancer.* 1993; 71 (1):9-18.