



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO

INCIDENCIA DE CANCER DE COLON EN ESTADIOS TEMPRANOS EN HOSPITAL PRIVADO DE TERCER NIVEL.

Tesis de Postgrado

Para obtener el título de la Especialidad en:

Cirugía General.

PRESENTA:

DR JOSEMARIA COLIN CARRASCO

Profesor Titular:

Dr. Jorge Fernandez Alvarez
Gastrocirujano.

Asesor de Tesis:

Dr. Aurelio Carrera Muiños
Cirujano General. Cirujano Oncologo.

MEXICO DF

ENERO 2015





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 esta 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.

DEDICATORIA

A mis padres Ignacio Colin y Araceli Carrasco, Cristina Carrasco

A mis Hermanos Araceli y Alejandro

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Armando Baqueiro Cendon: Por todas las enseñanzas y consejos; sobre todo por haberme dado la oportunidad de formar 4 años parte de esta institución

Al Dr. Jose Manuel Gomez Lopez: Jefe del Servicio de Cirugía General. Excelente cirujano, por todos sus consejos y sobre todo por enseñarme que a pesar de los problemas personales siempre puedes sacarle una sonrisa a las personas.

Al Dr. Jorge Fernández Alvarez Jefe del Curso de Cirugía General. Excelente Cirujano, excelente persona, Excelente maestro, por todas sus enseñanzas y por darme la oportunidad de demostrarme que podía ser mejor cada día

Al Dr. Aurelio Carrera Muiños : Adscrito de gastrocirugía del Hospital Español de México Cirujano oncólogo. Maestro y Amigo, Por enseñarme más allá del pensamiento del Cirujano, por tenerme paciencia y sobre todo por la oportunidad de Aprender mucho mas fuera del hospital. “somos oncólogos o payasos”

Al Dr. Francisco Terrazas Espitia: Adscrito al servicio de Gastrocirugia del Hospital Español de México. Por compartir las enseñanzas quirúrgicas y por enseñarme una parte diferente del manejo quirúrgico.

Al Servicio de Neurocirugía del Hospital Español de México: Excelentes Profesores, por iniciarme con mano firme durante mi primer año de formación, por enseñarme a adquirir responsabilidad.

Al Servicio de Cirugía Oncológica del H.G Ignacio Zaragoza: Por darme la oportunidad de aprender técnicas quirúrgicas, por tener paciencia para enseñar y por la dedicación a los pacientes.

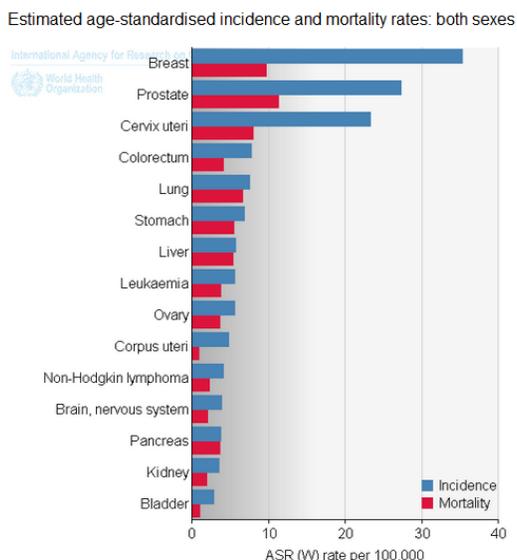
INDICE.

Capitulo 1. Introducción	6
Capitulo 2. Epidemiología	8
2.1 Factores de riesgo	9
Capitulo 3. Tipos de cáncer	10
3.1 Cáncer de colon por pólipos	11
3.2 Cáncer esporádico	11
3.3 El síndrome de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis	12
3.4 Poliposis Juvenil	12
Capitulo 4. Anatomía Patológica	14
4.1 Neoplasias Epiteliales.	15
4.2 Neoplasias no epiteliales	16
Capitulo 5. Manifestaciones clínicas	17
Capitulo 6. Estadificación	18
6.1 Manejo e interpretación de la pieza quirúrgica	19
Capitulo 7: Tratamiento	20
7.1 Tipos de cirugía	21
Capitulo 8. Tratamiento adyuvante en cáncer de colon	23
8.1 Regímenes de 5-FU: infusión versus bolo	24
8.2 Regímenes orales	25
8.3 Oxaliplatino	25
8.4 Terapias dirigidas	26
8.4 Cáncer de colon etapa II. Consideraciones especiales	27
Capitulo 9. Pacientes y métodos	28
Capitulo 10. Resultados	29
Capitulo 11. Discusión	33
Capitulo 12. Conclusión	34
Capitulo 13. Bibliografía.	35

1. Introducción

El cáncer colorrectal constituye actualmente un grave problema médico en los países occidentales. En los Estados Unidos cada año se diagnostican aproximadamente 140 000 casos nuevos y hay más de 60 000 muertes al año por esta causa. Ocupa el segundo lugar como forma más frecuente de cáncer visceral. Solo en 2012 ocasionó 693 981 muertes en el mundo.¹ En México se presentaron estadísticas en el (cuadro 1). Se observa la incidencia y mortalidad del año 2012 presentada por el Globocan así como la estadística específica por número de incidencia, mortalidad y prevalencia a los 5 años. (cuadro 2) así como el descubrimiento reciente de defectos genéticos identificables en sujetos con las formas hereditaria y esporádica del carcinoma colorrectal ha despertado un gran interés en la investigación oncológica.² En la patogenia del cáncer colorrectal intervienen factores celulares y “humorales”, por lo que debe considerarse la interacción compleja entre la constitución genética del sujeto y el entorno intraluminal (alimentos, vitaminas, minerales, sales biliares); así como en el medio existente en los espacios vascular y extracelular (influencias hormonales). Existe la esperanza de que estos conocimientos sean el punto de partida de intervenciones del orden dietético, médico, hormonal y molecular para disminuir la frecuencia de la neoplasia y mejorar el pronóstico de los pacientes que la padecen.³⁻⁴ Actualmente se pretende establecer estrategias de investigación primaria eficaces para grupos expuestos a un gran riesgo de presentar carcinoma colorrectal. Para ello contamos con la prueba de “hemocult”,⁶ la sigmoidoscopia rígida o flexible,⁷ la colonoscopia y la Tomografía Computada. Conforme se han ampliado los conocimientos de la biología del carcinoma de colon y recto, y ha mejorado la eficacia en el tratamiento coadyuvante en personas con dicha neoplasia, ha asumido importancia cada vez mayor la valoración preoperatoria de los pacientes, con el fin de definir los factores operatorios de riesgo, descartar la presencia de lesiones sincrónicas, y clasificar la enfermedad por etapas. Para ello, hay que investigar factores de riesgo del paciente, realizar estudios de función hepática, radiografías de tórax, determinación de antígeno carcinoembrionario, valoración urológica, búsqueda de lesiones sincrónicas por medio de colonoscopia o enema baritado, biopsia para determinar las características histológicas y tumorales, ultrasonografía endorrectal, tomografía computadorizada y resonancia magnética. La ablación quirúrgica sigue siendo la base del tratamiento de enfermos con carcinoma colorrectal, gracias a la cual se elimina en bloque el tumor y ganglios linfáticos, con márgenes que sean adecuados para asegurar la eliminación de toda la carga tumoral local/ regional.

El objetivo del presente estudio es informar de los resultados del tratamiento quirúrgico de pacientes tratados enero de 2000 a diciembre 2010 por carcinoma de colon del Hospital Español de México.



Cuadro 1 Globocan 2012

Cancer	Incidence			Mortality			5-year prevalence		
	Number	(%)	ASR (W)	Number	(%)	ASR (W)	Number	(%)	Prop.
Lip, oral cavity	2791	1.9	2.5	767	1.0	0.7	6896	1.9	8.3
Nasopharynx	144	0.1	0.1	67	0.1	0.1	378	0.1	0.4
Other pharynx	508	0.3	0.5	328	0.4	0.3	1137	0.3	1.4
Oesophagus	1143	0.8	1.0	1055	1.3	0.9	1187	0.3	1.4
Stomach	7680	5.2	6.8	6281	8.0	5.5	12791	3.6	15.4
Colorectum	8651	5.8	7.8	4694	6.0	4.1	21694	6.1	26.0

Cuadro 2 Globocan. 2012

El principal sector de la población con mayor crecimiento en los países occidentales es el grupo de mayores de 65 años. Esto significa que más personas viven lo suficiente para desarrollar cáncer. La consecuencia de esto no sólo es el aumento de la incidencia del cáncer, sino también el número de pacientes ancianos que requieren tratamiento quirúrgico.⁸ Desafortunadamente, la mayoría de los pacientes que desarrollan cáncer de colon también tienen muchos comórbidos, tales como enfermedades cardiovasculares y pulmonares, lo que aumenta el riesgo quirúrgico, la morbilidad postquirúrgica y la mortalidad. Otros factores que contribuyen a los pobres resultados quirúrgicos en los ancianos son el retraso en la presentación y una enfermedad más avanzada.³ En Europa y Estados Unidos, más del 60% de los casos nuevos de cáncer y más del 70% de las

muerres por cáncer se presentan en este grupo poblacional. El tratamiento del cáncer colorrectal, dependiendo de la localización y el estadio, puede ser quirúrgico, por quimioterapia, radioterapia o combinación de todos ellos. Cualquiera de éstos produce una morbilidad significativa, y todos tienen el riesgo de llevar a complicaciones fatales.⁹

La mayoría de los pacientes con un estadio I o II de cáncer colorrectal se curan completamente con la cirugía; aunque un pequeño porcentaje de los pacientes con estadio II pueden tener un beneficio adicional con el tratamiento adyuvante.^{10,11}

El tratamiento estándar para el estadio III es la cirugía, seguido de quimioterapia adyuvante; mientras que en pacientes con metástasis a distancia, el manejo es con quimioterapia únicamente, o en combinación con cirugía cuando se considera necesario. La efectividad de la cirugía en los pacientes ancianos depende de la seguridad con que se realiza, permitiendo a los pacientes volver a su vida productiva, una mejora en la expectativa de vida o, al menos, no disminuirla con el procedimiento quirúrgico. La importancia del tratamiento no disminuye con la edad, ya que un tratamiento inadecuado en el paciente mayor se asocia con una pobre supervivencia.¹¹ A pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas, el procedimiento anestésico y el cuidado postquirúrgico, que han vuelto a la cirugía más segura, menos pacientes ancianos se someten a cirugía por cáncer colorrectal, en comparación con más jóvenes.¹¹

La razón por la que a los pacientes ancianos se les ofrece en menor proporción un “tratamiento óptimo”, incluye el hecho de que tienen menos posibilidades de ser referidos a un especialista con el apropiado conocimiento para realizar esta decisión; comúnmente, debido a su fragilidad mental y física, y al hecho de que regularmente presentan comórbidos y un deterioro orgánico propio de la edad, lo cual puede volver su tolerancia a la cirugía, quimioterapia o radioterapia difícil de manejar.

2. Epidemiología

Estudios epidemiológicos sugieren que el cáncer colorrectal se debe a factores dietéticos.

2.1 Factores de Riesgo

La ingesta de dietas ricas en lípidos saturados de origen animal aumenta el riesgo de CCR.^{12,13} Se ha señalado que no importa tanto el tipo de grasas una vez que se ha ajustado el consumo total de calorías para el peso y la edad.^{12,13} En cambio, se ha demostrado que la ingesta de lípidos poliinsaturados del tipo omega.¹³ tiene un efecto

protector ya que inhibe la señal β II de la protein cinasa C y restituye la respuesta del receptor II del factor de crecimiento transformante β (TGF β *Proteínas* No existe evidencia contundente de que una dieta rica en proteínas aumente el riesgo de CCR.¹²

1. *Carnes rojas.* Su ingesta aumenta el riesgo de CCR. Influyen la temperatura de preparación de la carne ya que a mayor temperatura mayor cantidad de aminas heterocíclicas; de igual forma, influye si la carne se fríe o no y si usa Barbecue; de hecho, en estos casos la ingesta de carne con estas características incrementa dos veces la prevalencia de adenomas.¹²

2. *Fibra* Se ha asociado la ingesta abundante de fibra a una baja incidencia de CCR.¹³ Entre los mecanismos propuestos se encuentran que la fibra favorece la disminución del pH intraluminal lo que disminuye la mutagenicidad de los ácidos biliares secundarios, la dilución de los carcinógenos, da lugar a la formación de ácidos grasos de cadena corta a través de la fermentación bacteriana, e induce la fijación de ácidos biliares aumentando su excreción.^{14,15}

3. *Consumo de frutas, vegetales, vitaminas* De forma tradicional se ha asociado la ingesta de frutas y vegetales con un efecto protector, sobre todo los vegetales verdes y si se consumen crudos. Este efecto se ha asociado al contenido de vitaminas antioxidantes (A, E y C), la presencia de carotenoides (β caroteno, licopeno, α caroteno, luteína, β criptoxantina); sin embargo, se ha encontrado una relación inversa entre la ingesta de luteína y CCR, este efecto es máximo en menores de 67 años y en tumores de colon derecho.¹⁷ De igual forma, el uso prolongado de suplementos vitamínicos durante periodos prolongados disminuye el riesgo de CCR en un 75%. Este efecto se debe principalmente al ácido fólico, el cual es esencial para la regeneración de la metionina, principal donador de grupos metilo durante la síntesis de purinas y pirimidinas, y la reparación del ADN.^{17,18}

4. *Consumo de alcohol y tabaco* Se he sugerido que la ingesta de más de dos bebidas alcohólicas por día aumenta dos veces el riesgo de CCR.¹ El tabaquismo prolongado se asocia a mayor riesgo de CCR, de forma tal que si se consumen más de 20 paquetes-año de cigarrillos se aumenta el riesgo de adenomas, así, si se consumen más de 35 paquetes-año aumenta el riesgo de CCR.²

5. *Consumo de café* La ingesta de café podría disminuir el riesgo de CCR debido a su contenido de sustancias antimutagénicas y compuestos fenólicos, además aumenta la motilidad intestinal disminuyendo Disminuyendo el tiempo de contacto de la mucosa con

los agentes mutagénicos. La cafeína, por su parte, disminuye la excreción de ácidos biliares y esteroides.^{19,20}

6. Actividad física y masa corporal Se ha relacionado el grado de actividad física y el Índice de Masa Corporal (IMC) de forma inversa con el riesgo de cáncer de colon pero no de recto, este efecto es mayor en los hombres.

Uso de analgésicos no esteroideos Los analgésicos no esteroideos (AINE) pueden actuar de forma selectiva inhibiendo la enzima COX-2 o no selectiva inhibiendo ambas enzimas (COX-1 y COX-2). La prostaglandina E2, es un potente agente mitogénico en los cultivos de células de cáncer de colon, esta prostaglandina refuerza la señal de la vía Wnt, cuyos componentes se unen a su receptor en la membrana celular, inhibiendo la acción de la vía intracelular APC/Axina/GSK3b y liberando la B catenina (la cual, por lo regular, es atrapada por la APC/Axina/GSK3b marcándola para ser destruida por vía proteosómica) que está libre para entrar al núcleo celular y activar factores de transcripción.²¹

Por lo anterior, el uso de AINE se asocia con una disminución del riesgo de CCR, los estudios epidemiológicos reportan disminución en la incidencia de adenomas, CCR y muerte por CCR.²¹ De igual manera, se ha reportado que el uso de AINE, específicamente sulindac y celecoxib favorecen la disminución del número y tamaño de los adenomas en la poliposis adenomatosa familiar (PAF) e incluso pueden provocar la regresión de las lesiones.²¹

7. Terapia de restitución hormonal en posmenopáusicas Se sugiere una disminución del riesgo de CCR en mujeres posmenopáusicas que están bajo tratamiento de restitución hormonal^{22,23,24} y este efecto se mantiene hasta 10 años después de suspender el tratamiento. Se ha visto que el uso de anticonceptivos orales también disminuye el riesgo si se asocia a menarca tardía; en cambio, si el primer embarazo se presenta de forma tardía se incrementa el riesgo.²⁶ Por lo que se concluye que la terapia hormonal sí disminuye el riesgo de CCR pero que los casos que a pesar de la terapia hormonal desarrollan CCR se presentan en estadios más avanzados

3. Tipos de cáncer

Por sus características clínicas, epidemiológicas y genéticas, del cáncer colorrectal se distinguen los siguientes tipos:

a) esporádico: 70 a 80% de los cánceres del colon y recto; b) familiar; c) hereditario, y d) relacionado con enfermedades inflamatorias, como colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI) y enfermedad de Crohn

3.1 Cáncer de colon por polipos

El cáncer hereditario se subdivide en dos grandes síndromes: el vinculado con poliposis y el que carece de ese nexo. El segundo, también llamado síndrome de Lynch, puede relacionarse con el desarrollo de algunos pólipos, pero son escasos y sólo se presentan en 10 a 15% de los sujetos afectados. El primero comprende a su vez los siguientes síndromes: a) poliposis adenomatosa familiar, y b) poliposis hamartomatosa. Después de la adolescencia, en el colon y en el recto aparecen más de 100 pólipos adenomatosos; si éstos evolucionan con libertad, el riesgo de carcinoma colorrectal se eleva; suele aparecer en el tercero o cuarto decenios de vida. *Poliposis adenomatosa familiar (PAF)* Representa el 1% de los CCR. Heredado de forma autosómica dominante con penetrancia de 100%, se caracteriza por cientos a miles de pólipos adenomatosos que se diagnostican desde los 15 años y que, sin tratamiento quirúrgico, desarrollarán CCR para los 39 años y la muerte por CCR a los 42 años en el 100% de los casos.²⁷ Se ha reportado una forma atenuada de PAF caracterizada por tener menos adenomas y diagnóstico de CCR a los 50 años. Presenta manifestaciones extracolónicas tanto benignas (osteomas, adenomas de suprarrenal, etc.) como malignas (cáncer de tiroides, gástrico, SNC).

Se recomienda a los familiares de primer grado iniciar la detección a los 12 a 15 años con sigmoidoscopias anuales, si los resultados son normales continuar anualmente hasta los 18 años, edad en que se continúa con la detección con colonoscopias anuales hasta la edad de 30 años, después de esa edad, si los resultados son negativos se pueden realizar cada 2 a 3 años. En caso de cualquier anomalía, se realizará colonoscopia y se dará tratamiento con base en diagnóstico.^{27,28}

3.2 Cáncer esporádico

Alrededor de 20% de los casos surge debido a mutaciones *de novo*. Pueden existir pólipos en estómago, duodeno e intestino delgado. También se relacionan con osteomas en cráneo, quistes de inclusión, quistes sebáceos, fibromas, lipomas, hipertrofia pigmentaria de la retina y adenomas suprarrenales. Otros tumores malignos vinculados con el síndrome son los sarcomas de partes blandas, sobre todo en el retroperitoneo (tumores desmoides, fibrosarcomas y liposarcomas); tumores cerebrales (glioblastoma multiforme y meduloblastoma), y cánceres de tiroides, glándula suprarrenal, vejiga, testículo, vesícula y vías biliares. Cerca de 5% de la población menor de 50 años tiene

pólipos adenomatosos en el colon o el recto y esta frecuencia aumenta a 30% después de los 70 años. Se ha notificado la secuencia o progresión del adenoma al carcinoma. En la actualidad se conocen otras rutas de carcinogénesis, como la *de novo* y la del pólipo plano o invertido. También se ha demostrado que la resección de los pólipos disminuye la probabilidad de desarrollar cáncer colorrectal. Las dimensiones del pólipo y la presencia de anomalías cromosómicas influyen en la capacidad del adenoma para volverse maligno. En la carcinogénesis interviene un gran número de genes, así como el desequilibrio entre genes supresores y oncogenes.

3.3 El síndrome de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis

Se transmite en forma autosómica dominante y explica 2 a 10% de las neoplasias colorrectales. Existe una distinción entre los síndromes de Lynch I (cáncer colorrectal aislado) y II (cáncer colorrectal vinculado con cáncer de estómago, intestino delgado, endometrio, ovario, urotelio, hígado y vías biliares).

El síndrome autosómico dominante es la forma más común de CCR hereditario. Cerca de 75% de los pacientes afectados desarrollarán CCR, aproximadamente a los 65 años de edad.²⁸ Este síndrome se caracteriza por el inicio temprano de CCR de predominio derecho asociado a hasta 100 pólipos que se distinguen por una rápida progresión a CCR. Existen dos tipos: Lynch I sólo presenta CCR; y Lynch II, que asocia a otros tipos de cáncer (endometrio, intestino delgado y urológicos). La edad promedio de diagnóstico de CCR es de 45 años; en el 35% de las pacientes, el primer diagnóstico es de cáncer endometrial. La AAC recomienda iniciar la detección a los 20 años en familiares y repetir cada 1 a 3 años.²⁸

En ambos síndromes, se recomienda el consejo genético por parte de un genetista, ya que una parte de los pacientes no presenta mutación de línea germinal, por esta razón, se han desarrollado los Criterios de Ámsterdam.

Criterios de Ámsterdam modificados

- Tres familiares con cáncer asociado a CCNPH (colorrectal, endometrio, I. Delgado, uréter o pelvis renal)
- Dos generaciones consecutivas
- Uno diagnosticado antes de los 50 años
- Verificación histológica del tumor

- Exclusión de poliposis familiar

A la edad de 80 años, los sujetos que satisfacen los criterios de Ámsterdam I y II tienen riesgo de 80 y 30 a 40% para cáncer colorrectal o endometrial, respectivamente.

Dentro de los genes reparadores del DNA identificados, dos (hMSH2 y hMLH1) se encuentran en 45 a 86% de las familias que cumplen con los criterios de Ámsterdam. Resulta interesante que cada una de estas mutaciones corresponde a características fenotípicas de la enfermedad. Los portadores de la mutación en hMSH2 tienen mayor número de cánceres extracolónicos, incluido el cáncer de recto, que los portadores de la mutación en hMLH1.^{27,28}

Los síndromes de poliposis hamartomatosa comprenden tres entidades: el síndrome de Cowden y sus variantes: el síndrome de Bannayan-Riley-Rubalcaba, el síndrome de poliposis juvenil y el síndrome de Peutz-Jeghers. El síndrome de Cowden se caracteriza por el desarrollo de pólipos hamartomatosos en el tubo digestivo, hamartomas cutáneos en cara y manos con aspecto hiperqueratósico, hamartomas en órganos como tiroides, pulmón y útero, mandíbula hipoplásica, paladar arqueado y síndrome de Down. Estos individuos corren gran riesgo de desarrollar tumores malignos en tiroides, glándula mamaria, útero y piel. El síndrome de Bannayan-Riley-Rubalcaba se distingue por macrocefalia, lipomatosis, retraso mental, pecas en el pene y poliposis hamartomatosa en el colon, intestino delgado y lengua, pero no en el estómago.

3.4 Poliposis Juvenil

La poliposis juvenil se identifica por pólipos hamartomatosos (cinco a 10 pólipos) o un solo pólipo hamartomatoso localizado en el recto. Este síndrome puede tener otras manifestaciones, como hidrocefalia, malrotación intestinal y linfangiomas mesentéricos.¹³ El síndrome de Peutz-Jeghers se reconoce por múltiples pólipos hamartomatosos y pigmentación mucocutánea en el labio inferior, paladar blando, manos y región perianal. Los pólipos se localizan con mayor frecuencia en el yeyuno. Se relaciona con el desarrollo de cánceres en la glándula mamaria, ovario, tumores testiculares (células de Sertoli), endometrio, páncreas y vías biliares.

De cualquier manera, los familiares de pacientes con cáncer colorrectal que no cumplen con los criterios antes mencionados tienen cuatro o cinco veces más posibilidades de

desarrollar cáncer colorrectal que el resto de la población, por lo cual deben someterse a vigilancia estrecha, al igual que las personas con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn.¹ Constituida por la Colitis ulcerativa crónica y la Enfermedad de Crohn, la incidencia y características del CCR es similar en ambas patologías. Para la Colitis ulcerativa asociada a pancolitis, el riesgo de CCR es de 5.4%, si no hay pancolitis (Enfermedad de Crohn) el riesgo es de 3.7%.²⁹ El riesgo de desarrollar CCR después de 10 años de padecer la Enfermedad inflamatoria del intestino es de sólo 2%, aumenta a 8% a los 20 años y a 18% a los 30 años. Es recomendable iniciar las colonoscopias a los 7 a 8 años con toma de biopsias al azar cada 10 cm y repetir el estudio de forma anual o bianual.³⁰ En la población general la detección se inicia a partir de los 50 años, utilizando diversos procedimientos como sangre oculta en heces cada año, sigmoidoscopia flexible cada cinco años de forma individual o en combinación. De la misma manera es necesario realizar enema de bario a doble contraste y colonoscopia cada 10 años

4. Anatomía patológica

De los casos de neoplasias malignas, 98% corresponde a adenocarcinomas. Otras neoplasias raras son el tumor carcinoide, los sarcomas y los linfomas. Dos tercios de los casos ocurren en el colon izquierdo y una tercera parte en el derecho. Cerca de 20% se desarrolla en el recto, aunque en años recientes se ha incrementado el número de casos localizados en este segmento. Alrededor de 3% de los adenocarcinomas colorrectales es multicéntrico y 2% de los pacientes desarrolla después una segunda neoplasia en el colon.

Alrededor de 75% de los casos nuevos de carcinoma colorrectal se presentan en forma esporádica; en el 15 al 20% de los casos hay antecedentes familiares de carcinoma colorrectal; el 5% corresponde a carcinoma colorrectal hereditario no asociado con poliposis; el 1% de los casos está asociado con poliposis adenomatosa familiar; y otro 1%, se relaciona con enfermedad inflamatoria intestinal. El carcinoma colorrectal se presenta, en orden de frecuencia, en la región rectosigmoidea (55%), ciego (13%), colon transversal (11%), colon ascendente (9%) y colon descendente (6%).³¹ Las neoplasias colorrectales se pueden clasificar de acuerdo con el aspecto macroscópico, el tipo histológico, el nivel de invasión, el patrón de herencia, así como por el mecanismo de carcinogénesis involucrado. La inclusión de cada una de estas características en la

clasificación integral del carcinoma colorrectal, permite obtener una estadificación dinámica individualizada que estima, con mayor precisión, el pronóstico de los pacientes portadores de cáncer colorrectal.

Aspecto macroscópico. Desde el punto de vista macroscópico, los carcinomas avanzados pueden ser: 1) exofítico/fungante, con el crecimiento más voluminoso de la neoplasia hacia el lumen intestinal; 2) endofítico/ulcerado, con crecimiento de la neoplasia en el espesor de la pared intestinal; 3) infiltrante difuso (linitis plástica), con crecimiento endofítico poco aparente; y 4) anular, con afección de toda la circunferencia de la pared intestinal y constricción del lumen intestinal. Los carcinomas exofíticos suelen estar mejor diferenciados que los carcinomas infiltrantes.

Tipo histológico. La clasificación histológica más aceptada internacionalmente es la propuesta por la Organización Mundial de la Salud

4.1 Neoplasias Epiteliales.

- Adenomas:
 - Tubular
 - Velloso
 - Túbulo-velloso
 - Serrado

- Neoplasia intraepitelial asociada con enfermedades crónicas:
 - Neoplasia intraepitelial de grado bajo
 - Neoplasia intraepitelial de grado alto

- Carcinomas:
 - Adenocarcinoma usual
 - Adenocarcinoma mucinoso
 - Carcinoma de células en anillo de sello
 - Carcinoma de células pequeñas
 - Carcinoma epidermoide
 - Carcinoma adenoescamoso
 - Carcinoma medular
 - Carcinoma indiferenciado

- Carcinoide (neoplasia neuroendocrina bien diferenciada):
 - Células EC, neoplasia productora de serotonina
 - Células L, neoplasia productora de péptido semejante a glucagon y PP/PYY
 - Otros
- Adenocarcinoma-carcinoide mixto
- Otros

4.2 Neoplasias no epiteliales

- Lipoma
- Leiomioma
- Tumor del estroma gastrointestinal
- Leiomiosarcoma
- Angiosarcoma
- Sarcoma de Kaposi
- Melanoma
- Otros
- Linfomas
 - Linfoma MALT (zona marginal)
 - Linfoma de células del manto
 - Linfoma difuso de células grandes B
 - Linfoma de Burkitt
 - Linfoma de Burkitt atípico y linfoma semejante a Burkitt
 - Otros
- Neoplasias secundarias
- Pólipos
 - Hiperplásico (metaplásico)
 - Síndrome de Peutz-Jeghers

Juvenil

5. Manifestaciones clínicas

Los síntomas varían según la localización anatómica del tumor. Como el contenido intestinal es relativamente líquido cuando atraviesa la válvula ileocecal y pasa al colon derecho, las neoplasias del ciego y del colon ascendente pueden llegar a ser bastante grandes, produciendo una estenosis importante de la luz intestinal, sin provocar síntomas obstructivos o alteraciones motoras del hábito intestinal. Las lesiones del colon derecho suelen ulcerarse, causando una pérdida de sangre crónica e insidiosa sin modificar el aspecto de las heces. Por tanto, los pacientes con tumores en el colon ascendente generalmente presentan síntomas como fatiga, disnea o palpitaciones e incluso angina de pecho y se les descubre una anemia microcítica e hipocrómica que indica un déficit de hierro. Sin embargo como el cáncer puede sangrar de forma intermitente, una prueba realizada al azar para detectar sangre oculta en heces puede ser negativa. Como consecuencia la presencia inexplicada de anemia ferropénica en cualquier adulto (con la posible excepción de mujer múltipara premenopáusica) obliga a hacer un cuidadoso estudio endoscópico y radiológico que permita ver todo el intestino grueso. Por razones desconocidas, las personas de raza negra tiene una incidencia mayor de lesiones en el colon derecho que las personas de raza blanca. Como las heces se van concentrando a medida que atraviesan el colon transversal y el colon descendente, los tumores localizados a este nivel tienden a impedir su paso, lo que origina dolor abdominal tipo cólico, a veces obstrucción e incluso perforación intestinal (presentación aguda). Si la obstrucción no se alivia y el colon continúa distendido, la presión en la pared intestinal puede exceder la de los capilares y no llegará sangre oxigenada a la pared del intestino, lo que origina isquemia y necrosis. Si no se trata de inmediato la necrosis evoluciona hasta la perforación con peritonitis fecal y sepsis. En casos raros ocurre la perforación hacia un órgano vecino (por lo general vejiga o vagina) y se manifiesta por neumaturia, fecaluria o drenaje vaginal feculento. Las radiografías del abdomen suelen revelar lesiones anulares restrictivas (en "corazón de manzana") en estas lesiones. Las neoplasias localizadas en el rectosigmo se asocian frecuentemente con hematoquecia, tenesmo y disminución del diámetro de las heces; no obstante, la anemia es un hallazgo infrecuente.

Aunque estos síntomas pueden conducir a los pacientes y a sus médicos la presencia de hemorroides, la aparición de rectorragia, de alteraciones en el hábito intestinal, o de ambas, obliga a realizar de forma inmediata un tacto rectal y una proctosigmoidoscopia. Los síntomas menos comunes de cáncer de intestino grueso incluyen pérdida de peso y fiebre. Casi la mitad de los pacientes que tienen otros síntomas también comentan una pérdida de peso pero casi nunca es la única manifestación de un tumor colorectal. Es muy poco común que el síntoma de presentación sea fiebre.

Desafortunadamente, es posible que los primeros signos de cáncer de colon dependan de una enfermedad metastásica. Las metástasis hepáticas masivas pueden causar prurito e ictericia. La presencia de ascitis, ovarios crecidos y depósitos diseminados en los pulmones en una radiografía de tórax pueden deberse a cáncer de colon por otra parte asintomático. En esta afección avanzada, rara vez es útil el tratamiento

6. Estadificación

La clasificación y estadificación del carcinoma colorrectal permite establecer en forma precisa el pronóstico de los pacientes afectados, además del tratamiento más adecuado; el 85% de los pacientes que tiene neoplasia limitada en la pared intestinal está vivo a cinco años, mientras que en presencia de metástasis ganglionares, la cifra se reduce a menos de 50%. Además de la extensión en profundidad y el estado ganglionar, el tipo histológico, las alteraciones moleculares y los bordes quirúrgicos son factores que tienen una función determinante en la supervivencia de los pacientes.^{32,33}

La estratificación en etapas o estadios ha tenido varias modificaciones (Dukes 1932, Astler-Coller 1954, Gunderson-Sosin 1978). En 1997, la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y el Comité de Cáncer de la Unión Americana (AJCC, por sus siglas en inglés) propusieron la clasificación TNM (T: tumor; N: ganglios linfáticos; M: metástasis, por sus siglas en inglés) que cada día es más utilizada, ya que establece un lenguaje comprensible y reproducible a nivel internacional.³⁴ La clasificación TNM tiene dos ramas que son complementarias: la clínica, que resulta útil para seleccionar el tratamiento individual más completo; y la patológica, que se aplica después del tratamiento para estimar el pronóstico de los pacientes y seleccionar, en caso necesario, la terapia adyuvante más adecuada. En el caso de la clasificación clínica, se antepone la letra minúscula c a las siglas TNM (cTNM) y en la patológica, la letra p (pTNM). Se presenta la actual clasificación del TNM (cuadro 3)

6.1 Manejo e interpretación de la pieza quirúrgica

En circunstancias ideales, la pieza quirúrgica se debe remitir al laboratorio de Patología una vez que ha sido extraída, para que el patólogo la procese de acuerdo con los criterios previamente establecidos;³⁵ en la medida de lo posible, es recomendable que el patólogo sea el encargado de abrir y cortar el espécimen quirúrgico y, en los casos que así lo ameriten, sea asesorado por el médico cirujano tratante, para aclarar cualquier duda en relación con posibles variantes del proceso quirúrgico. El espécimen quirúrgico será fijado en formalina al 10%, de preferencia amortiguada con solución de fosfatos, ya que es la mejor manera de preservar en buenas condiciones el tejido, inclusive para estudios moleculares ulteriores. La información clínica completa es indispensable y de gran ayuda en el manejo de la pieza quirúrgica, para evitar omisiones e interpretaciones erróneas que pudieran llevar a la estadificación equivocada y, por tanto, al tratamiento y/o seguimiento inadecuados. El informe patológico final debe contener todas las características macro y microscópicas del carcinoma colorrectal, éstas incluyen el tamaño y la extensión en profundidad de la neoplasia; el grado histológico; y la presencia o no de células neoplásicas en los ganglios linfáticos regionales y extraregionales, así como en los bordes quirúrgicos.

La disección cuidadosa de los ganglios linfáticos regionales tiene gran importancia, ya que de acuerdo con diferentes autores, el pronóstico está relacionado de manera directa con el número de ganglios obtenidos durante la disección patológica, aunque el intervalo es muy variable: desde seis hasta 20 ganglios linfáticos. En la actualidad, la UICC y la AJCC recomiendan cuando menos 12 ganglios linfáticos regionales para estadificar en forma satisfactoria el carcinoma colorrectal. Por otro lado, está descrito y reconocido ampliamente, que la quimio/radioterapia neoadyuvante disminuye el número de ganglios linfáticos regionales.³⁶ Las cadenas o relevos de ganglios linfáticos pueden dividirse en regiones.³⁷ Y en sentido proximal a distal son:

1. Ciego: cecales anteriores y posteriores, ileocólicos y cólicos derechos.
2. Colon ascendente: ileocólicos, cólicos derechos y cólicos medios.
3. Ángulo hepático: cólicos derechos y medios.
4. Colon transverso: cólicos medios
5. Ángulo esplénico: cólicos medios, cólicos izquierdos y mesentéricos inferiores.
6. Colon descendente: cólicos izquierdos, mesentéricos inferiores y sigmoideos.

7. Sigmoides: mesentéricos inferiores, rectosigmoideos superiores y mesentéricos sigmoideos (pericólicos).

8. Recto-sigmoideos: perirectales (mesorectales o paraproctales, sacros laterales, presacros, del promontorio sacro o de Gerota, rectales medios e inferiores o hemorroidales), cólicos izquierdos, mesentéricos sigmoideos, mesentéricos inferiores, rectales superiores y medios.

9. Recto: perirectales (mesorectales o paraproctales, sacros laterales, presacros, del promontorio sacro o de Gerota, rectales medios o hemorroidales y rectales inferiores o hemorroidales), mesentéricos sigmoideos, mesentéricos inferiores

Table 1. Definitions for T, N, M

Primary Tumor (T)	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial or invasion of lamina propria ^a
T1	Tumor invades submucosa
T2	Tumor invades muscularis propria
T3	Tumor invades through the muscularis propria into the pericolorectal tissues
T4a	Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum ^b
T4b	Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures ^{b,c}
Regional Lymph Nodes (N)	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in 1-3 regional lymph nodes
N1a	Metastasis in one regional lymph node
N1b	Metastasis in 2-3 regional lymph nodes
N1c	Tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolic or perirectal tissues without regional nodal metastasis
N2	Metastasis in four or more regional lymph nodes
N2a	Metastasis in 4-6 regional lymph nodes
N2b	Metastasis in seven or more regional lymph nodes
Distant Metastasis (M)	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Metastasis confined to one organ or site (eg, liver, lung, ovary, nonregional node)
M1b	Metastases in more than one organ/site or the peritoneum

Table 2. Anatomic Stage/Prognostic Groups

Stage	T	N	M	Dukes*	MAC*
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
IIIC	T1-T2	N2b	M0	C	C1
	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
IVB	T4b	N1-N2	M0	C	C3
	Any T	Any N	M1a	-	-
IVB	Any T	Any N	M1b	-	-

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

*Dukes B is a composite of better (T3 N0 M0) and worse (T4 N0 M0) prognostic groups, as is Dukes C (Any T N1 M0 and Any T N2 M0). MAC is the modified Astler-Coller classification.

Cuadro 3: Clasificación TNM cáncer de Colon

7. Tratamiento

La principal modalidad terapéutica para el cáncer de colon es la cirugía, la cual consiste en la resección en bloque del tumor y su drenaje linfático, con márgenes adecuados tanto longitudinal como circunferencial, con esto se pretende lograr la curación de los casos iniciales en etapas I y II hasta en el 70% de los casos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, en etapas mayores, la cirugía adecuada, aunque oncológicamente correcta, no garantiza ni previene una recaída local o a distancia. No obstante, debe realizarse el mayor esfuerzo quirúrgico posible y, en algunos casos, resecciones multiviscerales, siempre y cuando se logre tener resección completa de la lesión.

Al respecto, cabe mencionar algunas consideraciones importantes. Se ha demostrado que la técnica *no touch* por sí sola no representa disminución en recaídas locales o a distancia, por tanto, ya no se utiliza. La ligadura temprana de la arteria correspondiente en su base es necesaria, con lo que disminuye su diseminación venosa en la manipulación. El margen proximal y a distancia aceptado para colon es de 5 cm. Para asegurar una resección completa de los ganglios se debe incluir el mesocolon desde la ligadura de su arteria en la base hasta el segmento a reseñar, el número aceptable mínimo de ganglios reseñados para cirugía de colon es de 12. Los estudios preoperatorios requeridos previos al manejo quirúrgico son: colonoscopia con biopsia y revisión de patología, laboratorio con biometría hemática y química sanguínea completas, incluyendo antígeno carcinoembrionario (ACE), radiografías de tórax AP y lateral, TAC abdominopélvica, PET-scan sólo en caso de considerar metástasis hepáticas reseñables durante el procedimiento quirúrgico inicial. Los tipos de manejo quirúrgico van a depender de la ubicación del tumor primario.

7.1 Tipos de cirugía

1. Hemicolectomía derecha. Incluye la resección de los últimos 8 cm del íleo terminal, colon ascendente, flexura hepática, hasta antes de la arteria cólica media, está indicada para tumores de la región de ciego y colon ascendente. Las complicaciones principales son: lesión ureteral, de duodeno y, en raras ocasiones, lesión de conductos biliares.

2. Hemicolectomía derecha extendida. Incluye lo anterior más resección de cólica media en su base y los 2/3 proximales del colon transversal, en ocasiones se requiere la movilización del ángulo esplénico para disminuir tensión en la anastomosis. Se debe recordar que 90% de los líquidos de la materia fecal son reabsorbidos en colon proximal, la resección amplia del mismo puede producir evacuaciones diarreicas.

3. Colectomía transversal. Se utiliza para lesiones de colon transversal de la región media, es una cirugía poco frecuente ya que los tumores de esta área del colon transversal son los menos frecuentes.

4. Hemicolectomía izquierda. La resección abarca la parte distal del colon transversal, ligadura de la rama derecha de la cólica media y todo el colon descendente hasta sigmoides, asimismo, ligadura de la rama izquierda de la mesentérica inferior. Se realiza sobre todo para lesiones del ángulo esplénico del colon, la morbilidad incluye lesiones a bazo, colado de páncreas y uretero izquierdo.

5. Sigmoidectomía. Incluye la resección de la porción distal del colon descendente y todo sigmoides, con ligadura en su base de los vasos mesentéricos inferiores. Esta cirugía se lleva a cabo para lesiones de la porción distal de colon, la morbilidad abarca la lesiones de uretero izquierdo.

6. Colectomía subtotal. Incluye la resección de todo el colon dejando la región rectal, este tipo de cirugía se realiza para lesiones multicéntricas o para aquellas que coinciden con poliposis, siempre que la región del recto tenga menos de 20 pólipos, en este caso se debe considerar la proctocolectomía con reservorio.

7. Resecciones laparoscópicas. Este tipo de técnicas pretenden realizar las resecciones de lesiones tumorales de colon, manteniendo los principios oncológicos, pero disminuyendo dolor, días de estancia hospitalaria y un retorno rápido a su actividad normal. Sin embargo, esta técnica es dependiente del entrenamiento del cirujano y los aspectos tecnológicos. Para considerarse un cirujano laparoscópico medio deben realizarse al menos 25 intervenciones colónicas, bajo supervisión. Hasta la fecha no es considerada como método estándar para el manejo del cáncer de colon, aunque hay estudios en evolución que pretenderían comparar los resultados a largo plazo entre la cirugía abierta y laparoscópica.

8. Obstrucción de colon. En los procedimientos de intervenciones de urgencia se pretende, cuando es posible la resección del tumor, realizar colostomía con bolsa de Hartman en caso de obstrucción de colon izquierdo con cierre posterior de la misma, al concluir quimioterapia adyuvante, resección en colon derecho y anastomosis primaria. Cuando el tumor no es resecable, se debe realizar colostomía en asa tipo Mickulicz y revalorar nuevo esfuerzo quirúrgico posterior a quimioterapia.

9. Metástasis hepáticas. Se considera que alrededor de 15 al 20% de los cánceres de colon tiene metástasis hepáticas; alrededor de la mitad de las recaídas de esta enfermedad ocurre en el hígado. La resección quirúrgica de dichas lesiones obtiene una supervivencia entre 20 a 45% a 5 años.

10. Ganglio centinela. Hasta el momento, debido a los resultados tan variables en múltiples instituciones con falsos negativos altos, no se permite como manejo habitual, además, hasta ahora no se conoce qué sucede con las micrometástasis; sin embargo, hay que esperar resultados posteriores.

11. Pacientes con cirugías inadecuadas o ganglios insuficientes. En este tipo de casos se deberá valorar la reintervención quirúrgica cuando así lo amerite, o bien reexploración quirúrgica al terminar la quimioterapia.

8. Tratamiento adyuvante en cáncer de colon

Por muchos años, el uso de 5-FU como tratamiento adyuvante después de la resección completa en pacientes con etapa II-III fue considerado ineficaz. En retrospectiva, los estudios previos fueron limitados tanto en el número de pacientes como la adherencia subóptima a la quimioterapia. Mejores ensayos fueron llevados en pacientes con etapa III mostrando que el 5-FU solo o en combinación con ácido folínico otorgaba una mejoría en los resultados. En un análisis con la inclusión de siete ensayos clínicos demostró que la quimioterapia adyuvante incrementaba la probabilidad de estar libre de recurrencia a cinco años de 42 al 58% y SV a cinco años de 51 al 64%.⁴⁰

Fluorouracil/levamisol por un año.

El primer estudio a gran escala que demostró beneficio del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon etapa III fue el ensayo intergroup (INT 0035). Se aleatorizó 1,296 enfermos con etapa II-III (929 con etapa III) a uno de tres brazos: cirugía sola, cirugía más 12 meses de levamisol o cirugía más 12 meses de 5-FU y levamisol. El estudio mostró una reducción absoluta de 15% en el riesgo de recurrencia y de 16% en el riesgo de muerte con la combinación cirugía más 5-FU y levamisol en pacientes con cáncer de colon etapa III.^{41,42} También el Netherlands Central Cancer Treatment Group (NCCTG) demostró la eficacia de la combinación 5-FU/levamisol en un ensayo aleatorizado en pacientes con cáncer colorrectal etapas II-III con una ventaja en supervivencia a cinco años de 68% contra 58% en el grupo de solo cirugía.⁴²

FU/ácido folínico por seis meses.

Un buen número de estudios en los años 90 demostró la eficacia de la modulación de 5-FU con ácido folínico comparativamente contra sólo observación. En el estudio IMPACT donde analizan los resultados de tres ensayos clínicos comparando el tratamiento adyuvante a base de 5-FU/ácido folínico altas dosis contra sólo cirugía en cerca de 1,500 pacientes, observaron una reducción de 22% en el riesgo relativo de muerte a tres años en pacientes con cáncer de colon III a favor del brazo de adyuvancia. El grupo del North Central Cancer Treatment Group en 309 pacientes estableció la eficacia de 5FU/ácido folínico dosis bajas con 74% de SV a cinco años contra 63% en el brazo de observación.⁴³ El Nacional Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) indicó una diferencia en

la SLE (73% vs. 64%) y en SV (84% vs. 77%) a favor de la combinación 5-FU/ácido folínico contra la combinación CCNU, vincristina y 5-FU en 1,680 pacientes con cáncer de colon etapa II-III.⁴³ Existen cinco ensayos clínicos donde han demostrado la superioridad de la combinación 5-FU/ácido folínico contra 5-FU/levamisol. Tres estudios americanos: Un ensayo aleatorizado por el NCCTG y el National Cancer Institute of Canada, con 915 enfermos con cáncer de colon etapa II-III demostró una ventaja en la SV a cinco años a favor del esquema 5-FU/ácido folínico/levamisol contra el de dos drogas 5-FU/levamisol sin ventaja en 12 meses de tratamiento contra sólo seis.⁴⁴ El INT 0089 no demostró ventaja adicional al agregar levamisol al esquema 5-FU/ácido folínico, como tampoco el prolongar el tratamiento por 12 meses, concluyéndose que con seis meses es suficiente.⁴⁴ El del NSABP C-04 con 2,150 enfermos a seis meses de tratamiento, se encontró discreta ventaja en SLE y SV a favor de 5-FU/ácido folínico contra 5-FU/levamisol.⁴⁵ Estos resultados son similares a los reportados con tratamientos por un año. Existen dos reportes europeos, el Adj-CCA-01 con 680 pacientes, donde se demostró ventaja en SV con la combinación 5-FU/ácido folínico (70% vs. 61%) contra 5-FU/levamisol¹⁶ y el estudio INTACC con 1,700 casos donde el beneficio fue marginal.

8.1 Regímenes de 5-FU: infusión versus bolo

En el estudio QUASAR se determinó que las dosis bajas de ácido folínico fueron tan efectivas como las dosis altas en combinación con el 5-FU.⁴⁶ Ensayos subsecuentes han demostrado que los regímenes de infusión continua con 5-FU son mejor tolerados que los regímenes de 5-FU en bolo con resultados comparables en respuesta y supervivencia. El estudio del Grupo francés (GERCOR) en pacientes con cáncer colorrectal etapa II-III, mostró que el régimen LV5FU2 (ácido folínico 200 mg/m² y 5-FU 600 mg/m² en bolo seguido de 5-FU 600 mg/m² en infusión de 22 hr por dos días cada 14 días) fue significativamente mejor tolerado con eficacia equivalente con el régimen de 5-FU en bolo (SLE a cuatro años de 73% en ambos grupos). Los porcentajes de neutropenia, diarrea, mucositis y náuseas/vómitos fueron significativamente menores en el grupo de 5-FU en infusión.⁴⁶ En el año 2006 se presentaron los resultados del ensayo PETACC-2 donde se comparó 5-FU-LV (5-FU 425 mg/m² y leucovorin 20 mg/m² días 1-5 cada 28 días) régimen de la Clínica Mayo contra el régimen LV5FU2 en 1,601 pacientes con cáncer de colon etapa III. Se observó menor toxicidad grado 3-4 en diarrea, estomatitis y leucopenia en el grupo de 5-FU en infusión, con supervivencia a cinco años de 71% vs. 72% y supervivencia libre de recurrencia a cinco años de 57% vs. 56%.²⁰

8.2 Regímenes orales

Existen estudios que han confirmado la actividad de las fluoropirimidinas orales en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon. En un metanálisis de ensayos japoneses con más de 5,200 casos en diferentes etapas I-III del cáncer de colon, se comparó una fluoropiridimida oral (FU oral, UFT o carmofur) contra observación, con mejoría en la SVL ($p=0.001$) y SV ($p=0.04$) en el grupo de quimioterapia.⁴⁷ El estudio X-ACT aleatorios a 1,987 pacientes con cáncer de colon etapa III a recibir capecitabina (1,250 mg/m² dos veces al día del 1-14 día, cada 21 días) o 5-FU-LV con el régimen de la Clínica Mayo por seis meses. La SLE a tres años fue de 64.2% vs. 60.6% ($p=0.05$) y SV a tres años de 81.3% vs. 77.6% ($p=0.07$) a favor del brazo de capecitabina con menor toxicidad grado 3-4 en diarrea, estomatitis, neutropenia y náusea/vómito pero mayor porcentaje de síndrome mano-pie.^{22,23} Por otra parte, en el estudio NSABP C-06 compararon FU/FA con UFT/FA (300 mg/m² diarios y FA 90 mg diarios, del 1-28, cada 35 días por cinco ciclos) en 1,608 pacientes con cáncer de colon etapa II-III. No hubo ninguna diferencia en SLE a cinco años (66.9% vs. 68.3%) y SV a cinco años (78.7% vs. 78.7%) con similar toxicidad.²⁴ Con estos estudios se puede apoyar que las fluoropirimidinas orales son tan efectivas como el FA/FU en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon etapa III. La combinación 5-FU/FA está siendo administrada con oxaliplatino e irinotecan en el tratamiento adyuvante.

8.3 Oxaliplatino

El efecto de la adición del oxaliplatino fue investigado en dos grandes estudios aleatorizados. Esta combinación se encuentra asociada a toxicidad significativa pero ésta se redujo con la aplicación de 5-FU en infusión. En el ensayo MOSAIC donde se incluyó a 2,246 pacientes, de los cuales 40% con etapa II recibieron la combinación LV5/FU2 o más oxaliplatino 85 mg/m² (FOLFOX-4).²⁵⁻²⁶ La supervivencia libre de recurrencia se mantuvo con una diferencia absoluta de 6.6% ($p<0.001$) a cinco años y la supervivencia global a seis años en los pacientes con etapa III (72.9% vs. 68.3%) fue superior en los pacientes sometidos al régimen de oxaliplatino. La toxicidad más frecuentemente observada con FOLFOX-4 fue neutropenia, diarrea, vómitos y neuropatía grado 3; sin embargo, no hubo un incremento en el número de muertes relacionadas a la terapia.

En el ensayo NSABP C07, incluyeron 2,407 pacientes (71% con etapa III) aleatorizados a recibir FU/FA o FU/FA bolo más oxaliplatino (régimen FLOX) produciendo una mejoría absoluta de 4.9% en la SLE (76.5% vs. 71.6%, $p<0.004$) a tres años. El 85.4% de los pacientes tratados con oxaliplatino presentaron neuropatía²⁷ A pesar de demostrar que la aplicación de FU/FA en bolo también es efectiva, se acepta como tratamiento estándar la combinación FOLFOX- 4 por 12 ciclos en pacientes con cáncer de colon etapa III.

Irinotecan

Existen tres estudios aleatorizados con la incorporación del irinotecan a la combinación FU/FA, en ninguno se ha demostrado algún beneficio y si mayor toxicidad. El CALGB-C89803 con 1,260 pacientes con cáncer de colon etapa III, asignados a recibir FU/FA (régimen de Roswell Park) o FU/FA bolo más irinotecan (IFL, FU 500 mg/m², FA 20 mg/m² e irinotecan 125 mg/m² semanal por cuatro semanas y dos de descanso a un total de 30 semanas). El ensayo se cerró tempranamente por alto porcentaje de muertes relacionadas al tratamiento de IFL. De los datos analizados no se identificaron diferencias en SLE ni en SV.²⁸ El estudio francés (ACCORD 2) compara LV5/FU2 con LV5/FU2 más irinotecan 180 mg/m² en el día uno de cada ciclo por seis meses en pacientes de cáncer de colon etapa III de alto riesgo. La SLE a tres años fue de 51% vs. 60% ($p=0.22$), sin observarse algún beneficio con la combinación de irinotecan. ²⁹ Por último, el reporte PETACC 3 con pacientes con cáncer de colon etapas II-III fueron aleatorizados a recibir FU/FA con o sin irinotecan con una SLE a tres años de 63.3% en el brazo de irinotecan contra 60.3% en el brazo de solo FU/FA ($p=0.091$). Se mantuvo discretamente la diferencia en SLE para ambas etapas II y III.⁴⁸

8.4 Terapias dirigidas

Ha sido demostrada la eficacia de los dos agentes blancos bevacizumab (anticuerpo inhibidor del factor de crecimiento del endotelio vascular) y cetuximab (anticuerpo inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico) en pacientes con cáncer de colorrectal metastático, tanto en primero como en segunda línea en diferentes combinaciones de quimioterapia. Si bien no hay incremento en las toxicidad asociada a quimioterapia se ha visto otras diferentes como trombosis (2 a 3%), hipertensión arterial (6%) y perforación intestinal (1 a 2%) con bevacizumab y alergia (1%), rash (9%) y diarrea (15%) con cetuximab. Existen diversos ensayos donde se están probando como en el ensayo NSABP C08 con 2,700 casos de cáncer de colon II-III a recibir FOLFOX6 con o sin bevacizumab por 24 semanas seguido de otras 24 semanas del anticuerpo o el

estudio AVANT con 2,880 pacientes con FOLFOX4 con o sin bevacizumab o XELOX con bevacizumab; y por último, el estudio ECOG E5202 a recibir FOLFOX con o sin bevacizumab, en este último con análisis de marcadores moleculares. Por otro lado, el ensayo del Intergroup N0147 que incluye FOLFOX6 con o sin cetuximab. En la actualidad no se puede considerar estas drogas blanco dentro de los regímenes de tratamiento adyuvante.

8.4 Cáncer de colon etapa II. Consideraciones especiales

De acuerdo con la última información publicada en los Estados Unidos (SEER) basada en más de 100 mil casos, se observó que la supervivencia a cinco años en un subgrupo de pacientes de cáncer de colon de acuerdo con la etapa fue de IIa 84.7%, IIb 72.2% , IIIa 83.4%, IIIb 64.1% y IIIc44.3%⁴⁸ Con lo anterior se ve que existe un subgrupo de pacientes en etapa II con resultados similares a los casos de etapa III, por ello se ha intentado identificar a ese subgrupo de pacientes que se pueden beneficiar del tratamiento adyuvante con quimioterapia. La mayoría de los estudios aleatorizados incluyen pacientes con cáncer de colon etapas II y III, fallando en demostrar un beneficio estadístico en el subgrupo de pacientes con etapa II. Sin embargo, el análisis del grupo NSABP (C01, C02,C03 y C04) con 1,565 casos de cáncer de colon etapa B utilizando diferentes esquemas de quimioterapia demostraron una reducción en la mortalidad de 30% a favor de los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante.⁴⁹ Posteriormente ese beneficio fue sugerido en el ensayo QUASAR en 3,239 casos con cáncer de colon etapa II que recibieron terapia adyuvante basada en 5-FU, mostrando mejoría en la recurrencia a cinco años (22% vs. 26%) y supervivencia a cinco años (80% vs. 77%).⁴⁹

En contraste, en el análisis del grupo IMPACT–B2 que combina pacientes de cinco estudios diferentes, no mostró ningún beneficio estadístico de las combinaciones 5-FU/leucovorín versus cirugía sola en pacientes con cáncer de colon etapa II.⁵⁰ Estos estudios incluyeron 1,025 pacientes con cáncer de colon etapa II, con una supervivencia a cinco años de 80% en el grupo control y 82% en el grupo de tratamiento, sugiriendo que se necesitan tratar a 100 individuos para beneficiar a sólo dos enfermos. Apoyando estos resultados el estudio MOSAIC con 2,246 pacientes (40% en etapa II) demostró que la supervivencia a seis años fue de 86.8% en ambos grupos de análisis, FOLFOX4 adyuvante vs. Solo cirugía.⁵¹

El uso rutinario de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de colon etapa II permanece controversial, pero en pacientes con factores de alto riesgo para recurrencia como es infiltración a órganos adyacentes (T4), tumor perforado u obstrucción intestinal, poco diferenciado y disección de ganglios linfáticos disecados menor a 12 pudiesen beneficiarse de un tratamiento adyuvante. En el ensayo INT-0089 se demostró en 648 casos con cáncer de colon etapa II una mejoría en la supervivencia a cinco años cuando el número de ganglios linfáticos regionales resecados fueron mayor de 10 (73% con < 10 ganglios, 80% entre 11-20 y 87% > 20 ganglios) concluyéndose indirectamente que puede haber un beneficio de la quimioterapia adyuvante cuando los ganglios linfáticos disecados sean pocos.⁵¹ Se ha intentado utilizar marcadores moleculares (inestabilidad microsatelital, pérdida de heterozigosidad del cromosoma 18q, timidilato sintetasa, p53, dehidropirimodin dehidrogenasa), muchos de ellos han fallado en demostrar su beneficio. El tratamiento adyuvante con quimioterapia a base de FOLFOX- 4 por 12 ciclos es el tratamiento estándar en todos los pacientes con cáncer de colon etapa III, sin descartar en casos seleccionados la utilización de 5-FU-ácido folínico por seis meses o capecitabina por ocho ciclos. Con estos tres esquemas de manera consistente se logra beneficio en la SLE y SV. En pacientes con cáncer de colon etapa II el uso de quimioterapia adyuvante sigue en controversia, pudiéndose utilizar sólo en pacientes con alto riesgo de recurrencia (tumor T4, poco diferenciado, obstrucción y/o perforación y etapificación inadecuada por disección de < 12 ganglios linfáticos regionales) con un beneficio marginal en supervivencia de no más de 5%. De llegar a utilizar la quimioterapia en este último grupo de enfermos, se tendría que utilizar 5- FUFAo capecitabina, pues incluir esquema de tres drogas no ha demostrado beneficio.

9. Pacientes y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo, transversal, realizado en el Servicio de Gastrocirugía del Hospital Español de México. Se estudiaron un total de 97 pacientes con diagnóstico de cáncer de colon que fueron manejados en el período comprendido entre enero de 2005 y diciembre de 2010. Se analizaron las siguientes variables: Edad, sexo, localización del cáncer, Histología de Cáncer, Numero de ganglios Resecados, Márgenes de resección, la etapificación de la enfermedad, localización de la neoplasia. Para el análisis de las variables éstas se presentan en forma de frecuencias porcentuales, medias con su

desviación estándar así como el análisis estadístico de cada variable, y con ello poder presentar cifras que representen el trabajo que se lleva a cabo en el Servicio de Gastrocirugía del hospital Español. Se incluyeron pacientes electivos y de urgencia.

Los criterios de exclusión fueron Pacientes Operados fuera de la unidad o con diagnóstico ya establecido y reintervenidos en la unidad.

10. Resultados

Se intervinieron un total de 97 pacientes (40 mujeres y 57 hombres) con un promedio de edad de 77 años (en rango de 40 a 90 años). Reportándose el caso más temprano en un masculino de 40 años de edad, una moda de 77 años y mediana de 71 años, la edad más alta del reporte fue un femenino de 90 años de edad. (Figura 1)

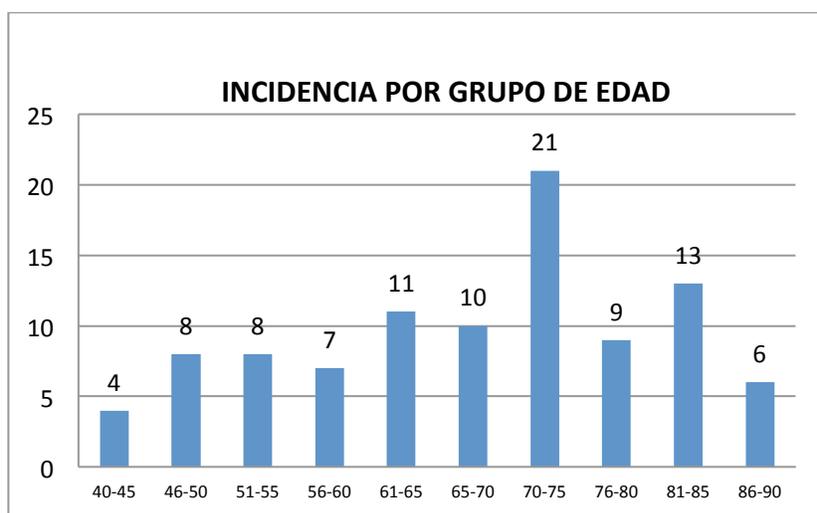


figura 1

Se intervinieron quirúrgicamente 95 pacientes de forma electiva (97.9%) y 2 (2.0%) pacientes de urgencia de estos se reportó 1 por perforación diverticular y el diagnóstico de adenocarcinoma de colon fue hallazgo al momento de realización de estudio histopatológico. el segundo caso de urgencia quirúrgica fue por vólvulos de sigmoidees y durante la resección quirúrgica se evidenció un adenocarcinoma en sigmoidees moderadamente diferenciado T4a.

El riesgo asignado por clasificación de ASA fue de 2 (rango 1 a 3). La mayoría de nuestros enfermos presentaban alguna comorbilidad, siendo Diabetes mellitus la más frecuente, sin embargo debido a que se trata de una población de edad avanzada tenían más de 1 comorbilidad. y/o enfermedad crónica degenerativa.

De 97 pacientes, en 33 (34.0%) pacientes se realizó hemicolectomía izquierda 30 (30.9%) pacientes con hemicolectomía derecha, 3 (3%) pacientes con hemicolectomía total y 33 (34%) pacientes con sigmoidectomía siendo por frecuencia la sigmoidectomía y la hemicolectomía izquierda los procedimientos más frecuentes, dentro de las sigmoidectomías 32 (32.9%) de los 33 (34%) pacientes se realizó anastomosis, el paciente que resta se realizó ileostomía debido a que el paciente entro por el servicio de urgencias y entro con diagnostico de perforación intestinal por diverticulitis. Motivo por el cual no fue posible realizar anastomosis primaria. (Figura 2 y 3)

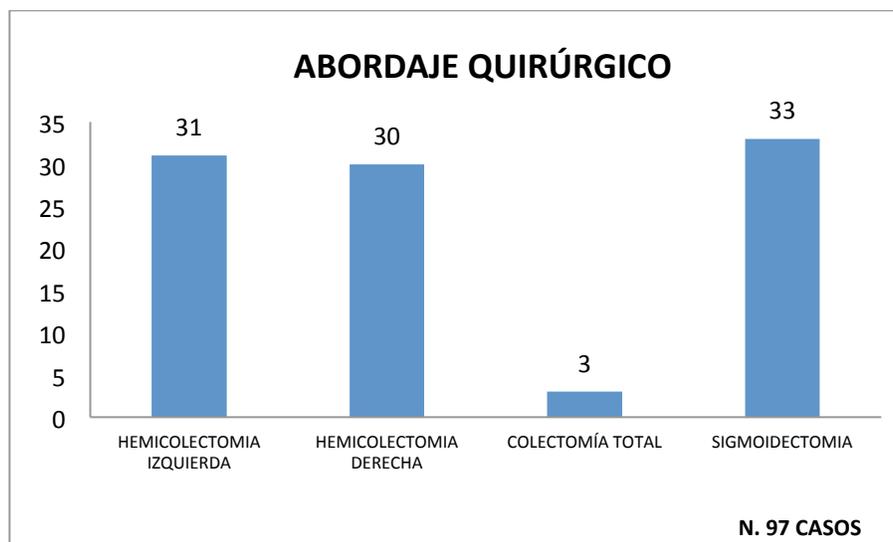


Figura 2.

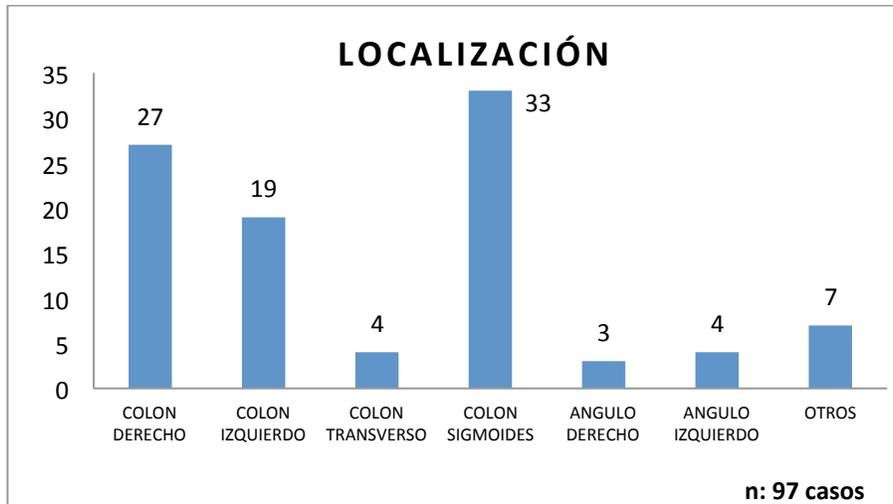


Figura 3.

Se analizó el reporte histopatológico de los 97 pacientes, 95 (97.9%) pacientes con resultado histopatológico de adenocarcinoma, 1 (1%) paciente con reporte de carcinoide el cual fue un masculino de 71 años de edad y por ultimo un Linfoma en un masculino de 50 años de edad. (Figura 4)

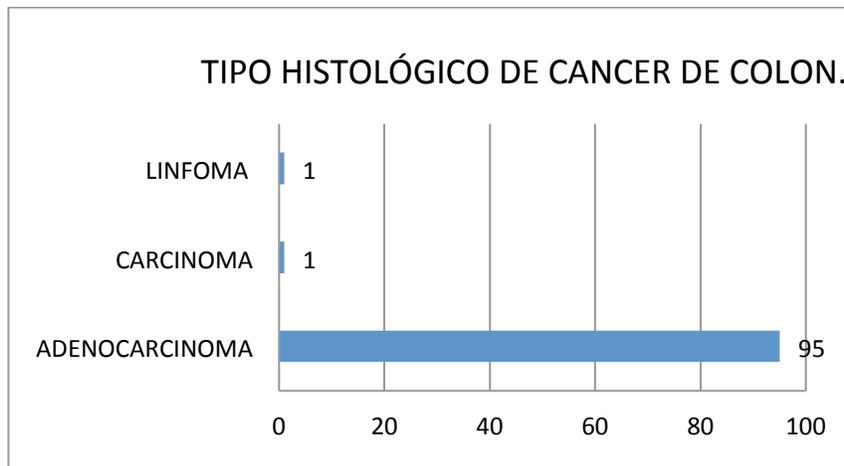


FIGURA 4.

En cuanto el grado histológico, Solo se estudió el tipo histológico más frecuente. El resultado del estudio correspondió de la siguiente manera: Para Adenocarcinoma bien diferenciado 54 (55.6%) pacientes, Adenocarcinoma moderadamente diferenciado 28 (28.8%) pacientes, Adenocarcinoma Poco diferenciado 13 (13.4%) pacientes. (Figura5)

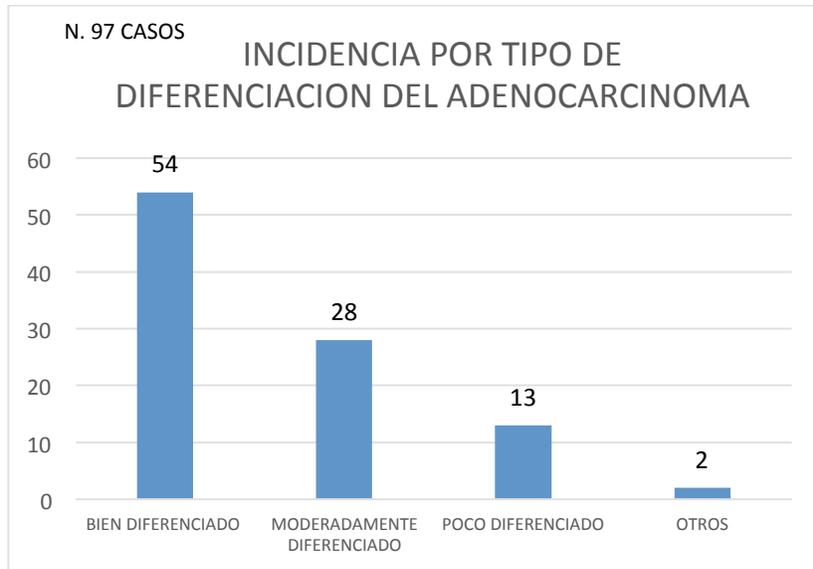


Figura 5

Los márgenes de resección, fueron analizados resultando: márgenes negativos en 95 (97.4%) pacientes y 2 (2%) pacientes con márgenes positivos.

El resultado de los ganglios obtenidos en las piezas quirúrgicas tuvo la siguiente distribución, se agruparon en de 0 a 5 ganglios resecados 6 (6.1%) pacientes, de 5 a 10 ganglios resecados 14 (14.4%) pacientes, de 10 a 15 ganglios resecados un total de 46 ganglios, de 15 a 20 ganglios 18 (18.5%) pacientes, y más de 10 ganglios en la pieza un total de 20 (2.0%) pacientes, el número con mayor frecuencia de cuenta de ganglios fue de 14 ganglios en nuestra casuística de pacientes con cáncer de colon. (Figura 6.)

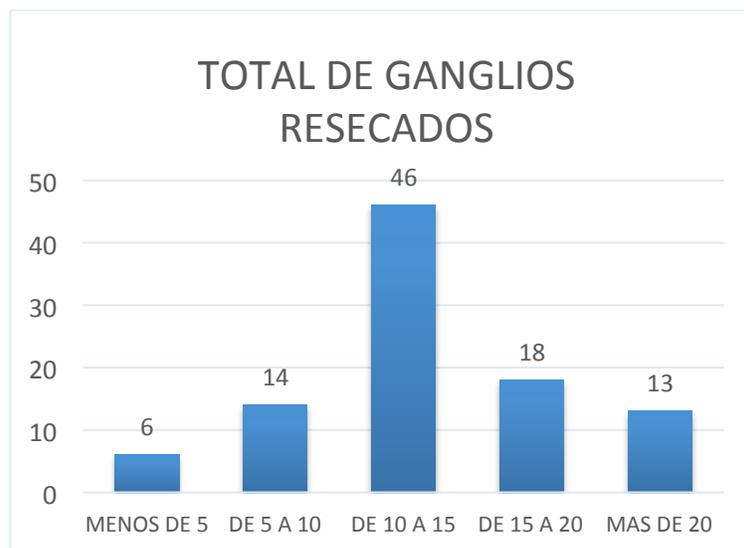


Figura 6

Se analizo la "T" de la patología de los 97 pacientes con cáncer de colon de los cuales se encontraron e pacientes Tis, 9 pacientes con T1 10 pacientes con T2, 31 pacientes con T3, 35 pacientes con T4a, 9 pacientes con T5b (Figura 7, 8)

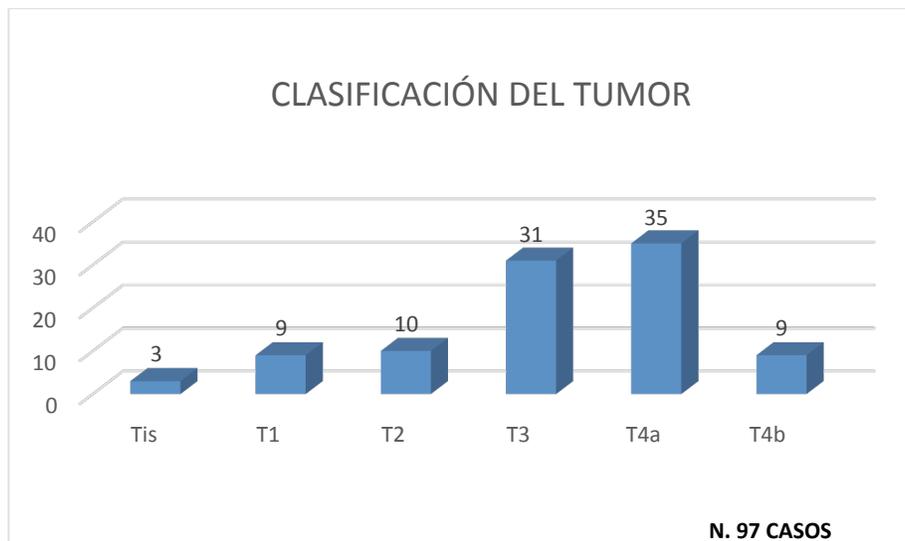


Figura 8

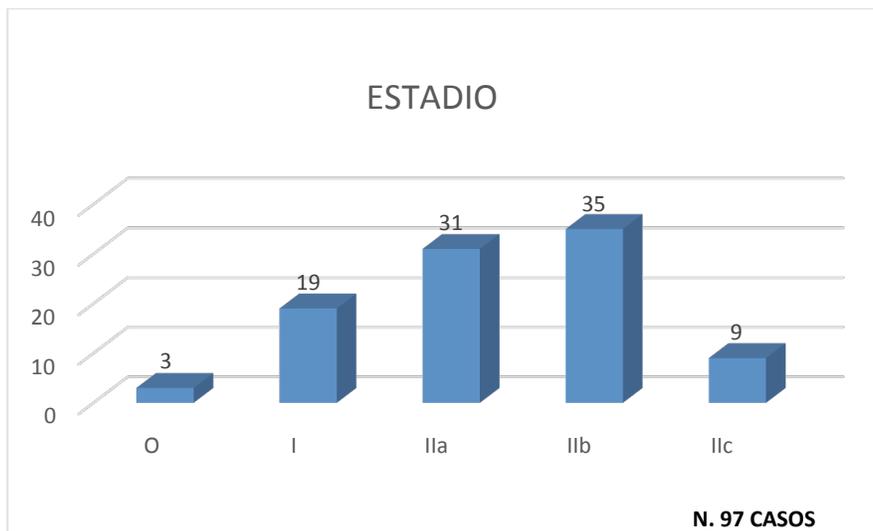


Figura 9

11. Discusión

Los tumores malignos presentan una tendencia ascendente en México se ha informado de una cifra reportada de 62,725 se elevó en tan solo 10 años a 108,064 casos nuevos, esto representando un ascenso casi del 50%. La tasa de mortalidad se ha duplicado a $2.48 \times 100,000$ habitantes hasta 2010.

A diferencia de los países económicamente desarrollados donde la incidencia y mortalidad tienden a disminuir, en México existe un claro ascenso, con marcada diferencia entre los estados del norte de la República donde la tasa de mortalidad estandarizada oscila entre 1.11 y $1.7 \times 100,000$. En Jalisco y los estados circunvecinos la tasa oscila entre 0.86 a $1.10 \times 100,000$ habitantes. El predominio por sexo no ha mostrado tendencia hacia uno en particular, predomina más frecuentemente este tipo de neoplasia en el hombre, con una relación hombre : mujer 1.3/1.0 condición que en nuestra serie fue de 1.2/1.0. El registro histológico de Neoplasias en México, (2008 DGE-SSA) informa un máximo de incidencia hasta la 8va década de la vida, sin embargo en nuestra serie, predominó entre la 7ma década de vida.

Prácticamente el 84% de los pacientes tuvieron carcinomas bien o moderadamente diferenciados como lo señala la literatura, pero a diferencia de ellos, esta serie excluyó a todos los pacientes con cáncer de recto.

Al tratarse de estadios tempranos se logra evaluar un aumento de la sobrevida. Para esto se tiene obtener el control local adecuado es necesario efectuar una completa disección del drenaje linfvascular, ligadura de los pedículos vasculares a nivel de su emergencia de las arterias mesentérica o inferior, disecar adecuadamente los planos entre el mesenterio visceral y las paredes de la pelvis o del retroperitoneo, evitar ruptura de la pieza quirúrgica, contaminación del campo operatorio por células viables e implantación intraluminal. La recurrencia local y la sobrevida son directamente proporcionales al estadio del tumor. Por tal motivo, en la actualidad se considera que el tratamiento del cáncer de colon en etapas tempranas (Dukes A y B) es a base de cirugía y en etapas locorregionalmente avanzada Dukes es multidisciplinario. En conclusión, el carcinoma de colon en nuestro medio aún se establece su diagnóstico en etapas avanzadas de la enfermedad. Sin embargo en la población que manejamos se logra detectar a tiempo los estadios tempranos del cáncer de colon. Ya que en estas etapas tempranas. Con fines curativos el tratamiento quirúrgico. El punto de mayor observación es la dificultad de diagnosticar estas lesiones en forma temprana. Por lo común y cada vez más

frecuentemente deben implementarse medidas de diagnóstico temprano y con ello mejorar la sobrevida global de estos pacientes.

12. Conclusión

En conclusión, el carcinoma de colon en la población que manejamos se logra detectar en etapas tempranas,, no es así lo que pasa con la mayor parte de las estadísticas nacionales de cáncer de colon donde se establece su diagnóstico en etapas avanzadas de la enfermedad. Más del 60% de nuestros casos fueron diagnosticados en etapas no productivas de la vida. Con fines curativos el tratamiento quirúrgico se ofreció en el 100% de los pacientes. Esta estadística del 100% se pudo ofrecer debido a que nos enfrentábamos con etapas tempranas del cáncer de colon en donde esta muy debatido si debería darse terapia neoadyuvante. Pese a la diversidad de la topografía tumoral, extensión de la enfermedad, la sobrevida actuarial está por encima de lo esperado en los reportes nacionales de cáncer de Colon y recto por 2 sencillas razones, situación económica y por contar medidas preventivas y diagnóstico oportuno. El punto de mayor observación en instituciones es la dificultad de diagnosticar estas lesiones en forma temprana esto debido a lo anterior comentado. Por lo común y cada vez más frecuentemente deben implementarse medidas de diagnóstico temprano y con ello mejorar la sobrevida global de estos pacientes.

13. Bibliografía.

1. GLOBOCAN 2012. Estimaded Cancer incidence, Mortality and prevelance worldwide 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
2. Milsom JW. Pathogenesis of colorectal cancer. Surg Clin NorthAm 1993; 73: 1-12.
3. Baba S. Recent advances in molecular genetics of colorectal cancer. World J Surg 1997; 21: 678-87.

4. Garland CF, Garland FC, Gorham ED. Can colon cancer incidence and death rates be reduced with calcium and vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1991; 54(1 Suppl): 193S-201S.
5. Lipkin M, Newmark H, Boone CW, Kelloff GJ. Calcium, vitamin D, and colon cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 3069-70.
6. Hardcastle JD, Thomas WM, Chamberlain J, Pye G, Sheffield J, James PD, et al. Randomized, controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. Results for first 107, 349 subjects. *Lancet* 1989; 1: 1160-4.
7. Winawer SJ, Miller C, Lightdale C, Herbert E, Ephram RC, Gordon L, et al. Patient response to sigmoidoscopy: A randomized, controlled trial of rigid and flexible sigmoidoscopy. *Cancer* 1987; 60: 1905-8.
8. Papamichael D, Audisio R, Horiot JC, Glimelius B, Sastre J et al. Treatment of the elderly colorectal cancer patient: SIOG expert recommendations. *Ann Oncol* 2009;20:5-16.
9. Au HJ, Mulder KE, Fields AL. Systematic review of management of colorectal cancer in elderly patients. *Clin Colorectal Cancer* 2003;3(3):165-171.
10. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2343-2351.
11. Andre T, Tournigand C, Achille E et al. Adjuvant treatment of colon cancer MOSAIC study's main results. *Bull Cancer* 2006;93(Suppl 1):S5-S9
12. Rodríguez BM. Adenocarcinoma of the colon and rectum. En: Holland JF, Frei E, Kufe DW, (Eds.). *Cancer Medicine*, vol 2. Ontario: BC Decker Inc, 2003;1635-44.
13. Libutti SK. Cancer of the colon. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, (Eds.). *Cancer Principles and Practice of Oncology*, vol. 1. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005;1061-5.

14. Archer S, Hodin R. Histone acetylation and cancer. *Curr Opin Genet Dev* 1999;9:171-82
15. Fuchs C, Giovannucci E, Colditz G. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Eng J Med* 1999;340:169..
16. Wactawski-Wende J, Morley J, Anderson G. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Eng J Med* 2006;354:684-96.
17. Baron J, Cole B, Sandler R. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Eng J Med* 2003;348:891-9.
18. Chlebowski R, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh Ch. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Eng J Med* 2004;350:991-1004.
19. Larsson S, Bergkvist L, Giovannucci E. Coffee consumption and incidence of colorectal cancer in two prospective cohort studies of Swedish women and men. *Am J Epidemiol* 2006;163:638-44.
20. Steinbach G, Lynch P, Phillips R. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase inhibitor on familial adenomatous polyposis. *N Eng J Med* 2000;342:1946-52.
21. Flossmann E, Rothwell P. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer:consistent evidence from randomized and observational studies. *Lancet* 2007;369:1603-13.
22. Clevers H. Colon cancer-understanding how NSAID's work. *N Eng J Med* 2006;354:761-3.
23. Newcomb P, Storer B. Postmenopausal hormone use and risk of large bowel cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1067-71.

24. Kampman E, Potter J, Slattery M. Hormone replacement therapy, reproductive history and colon cancer: a multicenter case-control study in the United States. *Cancer Causes Control* 1997;8:146-58
25. Janne P, Mayer R. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Eng J Med* 2000;342:1960-8.
26. Guttmacher A, Collins F. Hereditary colorectal cancer. *N Eng J Med* 2003;348:919-32.
27. Read R, Kodner I. Colorectal cancer: risks factors and recommendations for early detection. *Am Fam Physician* 1999;59:3083.
28. Guttmacher A, Collins F. Hereditary colorectal cancer. *N Eng J Med* 2003;348:919-32
29. Wirtzfeld D, Petrelli N, Rodríguez- Bigas M. Hamartomatous polyposis syndromes: molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations. *Ann Surg Oncol* 2001;8:319-27
30. Janne P, Mayer R. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Eng J Med* 2000;342:1960-8.
31. Kudo S. Natural history of colorectal tumors. En: Kudo S. *Early Colorectal Cancer. Detection of Depressed Types of Colorectal Carcinoma*. Tokyo, New York: Igaku-Shoin Ltd 1996;69-74
32. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalana PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: A secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21:2912-9.
33. Nagtegaal ID, Marijnen CAM, Kranenbarg EK, van de Velde CJH, van Krieken HJM. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma. Not one but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002;26:350

34. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 2004;54:295-308.
35. Jass JR, O'Brien MJ, Riddell RH, Snover DC, et al. Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2007;38:537-45.
36. Caplin S, Cerottini JP, Bosman FT, Constanda MT, Givel JC. For patients with Dukes' B (TNM Stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer* 1998;83:666-72.
37. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, MacDonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: A secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21:2912-9.
38. Jemal A, Murria T, Ward E, et al. Cancer statistics 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10-30.
39. Johnston PG. Stage II Colorectal cancer: to treat or not to treat. *The Oncologist* 2005;10:332-334
40. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thomé SD, Alberts SR, Haller DG, Benedetti J et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004;22:1797-1806.
41. Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990;332:352-358.
42. Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS, et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 1995;122:321-326

43. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:246-250
44. O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn MJ, Fitzgibbons RJ, Erlichman C, Shepherd L et al. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:295-300.
45. QUASAR Collaborative Group: comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: A randomised trial. *Lancet* 2000;355:1588-1596.
46. André T, Colin P, Louvet Ch, Gamelin E, Bouche O, Achille E et al. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2003;21:2896-2903.
47. Sakamoto J, Ohashi Y, Hamada C et al. Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5-year results from three randomised trials. *J Clin Oncol* 2004;22:484-492.
48. Van Cutsem E, Labianca D, Hossfeld D et al. Randomized phase III trial comparing infused irinotecan/5 fluorouracil (5-FU/folinic acid (IF) versus 5-FU/FA (F) in stage III colon cancer patients (Petacc3). *J Clin Oncol* 2005;23:LBA8.
49. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, Bear HD, Atkins J, Song K et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes B versus Dukes C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Adjuvant Studies (C01, C02, C03 and C04). *J Clin Oncol* 1999;17:1349-1355.
50. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1356-1363

51. Gramont A, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C. Oxaliplatin/5-FU/LV in adjuvant colon cancer: updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years. *J Clin Oncol* 2007;25 (supl):165s-4007 abstr