



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE GRADUADOS

TEMA:

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO
ADYUVANTE EN CÁNCER COLORRECTAL ESTADIO II.
INSTITUTO ONCOLÓGICO NACIONAL
“DR. JUAN TANCA MARENGO”.
2006 – 2010.

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

POSTGRADISTA:

MD. JORGE ANTONIO TOMALÁ MATEO

TUTOR:

DR. JOSÉ ENCALADA ORELLANA.

COORDINADORA:

DRA. KATHERINE GARCÍA MATAMOROS

AÑO:
2012

GUAYAQUIL – ECUADOR

**DEPARTAMENTO DE DOCENCIA E INVESTIGACION
INSTITUTO ONCOLOGICO NACIONAL
"Dr. Juan Taca Marengo"**
de la Sociedad de Lucha Contra EL Cáncer del Ecuador, SOLCA
Sede Nacional Guayaquil

Dr. Juan Taca Camposano
Presidente, Consejo Directivo Nacional
Presidente, Consejo Hospitalario
ION-SOLCA, Sede Nacional
(593-4) 2-281-744

Dr. Carlos Marengo Buquerizo
Director Médico ION-SOLCA
(593-4) 2-288-088 Ext. 123 - 124

Dr. Gonzalo Puga Peña
Gerente del Instituto ION-SOLCA
(593-4) 2-288-088 Ext. 137 - 138

Dr. Guido Panchana Eguez
Jefe Dpto. Docencia e Investigación
ION-SOLCA, Sede Nacional
(593-4) 2-288-088 Ext. 281



CERTIFICADO

El suscrito Dr. Guido Panchana Eguez, Jefe del Departamento de Docencia e Investigación, certifica:

La aceptación del Tema de Proyecto Final: Evaluación de la Eficacia del Tratamiento Adyuvante en Cáncer Colorrectal Estadio II en Instituto Oncológico Nacional SOLCA "Dr. Juan Taca Marengo" Periodo 2006 - 2010, y cuyo autor es el MD. Jorge Tomala Mateo, para la obtención del título de Especialista en Medicina Interna.

Atentamente,



Dr. Guido Panchana Eguez
Jefe del Dpto. de Docencia e Investigación

Guayaquil, 15 de mayo del 2012

Dirección Ofic:
Av. Pedro Menéndez Gilberth, Cda. Atarazana
Casilla Postal # 3623
Guayaquil - Ecuador
FAX: (593-4) 287-151



**SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER DEL ECUADOR,
MATRIZ GUAYAQUIL**

CERTIFICADO

El suscrito Dr. Rafael Caputi Oyague, Director de Postgrado de Medicina Interna, certifica:

La aceptación del Proyecto Final de Tesis "Evaluación de la Eficacia del Tratamiento Adyuvante en Cáncer Colorrectal Estadio II en Instituto Oncológico Nacional SOLCA Dr. Juan Tanca Marengo. Periodo 2006 – 2010", y cuyo autor es el Dr. Jorge Tomalá Mateo, para la obtención del título de Especialista en Medicina Interna.

Atentamente,

***Dr. Rafael Caputi Oyague
Director de Postgrado de Medicina Interna***

Guayaquil, 03 de mayo del 2012



**SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER DEL ECUADOR,
MATRIZ GUAYAQUIL**

CERTIFICADO

El suscrito Dr. José Encalada Orellana, Tutor de Tesis, certifica:

La aceptación del Proyecto Final de Tesis “Evaluación de la Eficacia del Tratamiento Adyuvante en Cáncer Colorrectal Estadio II en Instituto Oncológico Nacional SOLCA Dr. Juan Tanca Marengo. Periodo 2006 – 2010”, y cuyo autor es el Dr. Jorge Tomalá Mateo, para la obtención del título de Especialista en Medicina Interna.

Atentamente,


Dr. José Encalada Orellana
Tutor de Tesis

Dr. José Encalada Orellana
Jefe Servicio de Oncología
Clinica - SOLCA
Guayaquil, 03 de mayo del 2012

DEDICATORIA

Al paciente con cáncer, quién me brindó una percepción diferente de hacer medicina, de superar la fatiga y consolidar la paciencia. Que aún sabiendo su estado crítico, le brindé el apoyo clínico, psicológico y humano posible.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por ser el guía de mis objetivos.

A mis padres, pilares fundamentales en mi formación. Ejemplos de superación y sencillez, de solidaridad y de bondad.

A aquellas personas, colegas y amigos que me brindaron su apoyo incondicional para la realización de este trabajo de investigación, y quienes compartieron en todo momento sus conocimientos.

Mi gratitud para toda la vida.

RESUMEN

El cáncer colorrectal es un grave problema de salud pública a nivel mundial. Representa la tercera causa por neoplasia y la segunda causa de muerte luego del cáncer de pulmón en varones y del cáncer de mama en mujeres. Existen varios factores de riesgos que influyen en el pronóstico de esta enfermedad. La estadificación del tumor es el factor más importante para evaluar el tiempo libre de enfermedad y la sobrevida global. La cirugía es el tratamiento principal en estadios I – III, sin embargo, la posibilidad de recurrencia es alta. Por tanto, la utilidad de la quimioterapia adyuvante es erradicar las micrometástasis y mejorar la sobrevida del paciente. En estadio II, la quimioterapia adyuvante es controversial, debido a que estos pacientes tienen un buen pronóstico, excepto aquellos con factores desfavorables. El objetivo del estudio propuesto fue conocer la tasa de sobrevida global y libre de enfermedad en los pacientes con cáncer colorrectal en estadio II, y determinar el protocolo de quimioterapia más utilizado en el Instituto Oncológico Nacional SOLCA “Dr. Juan Tanca Marengo”. Para esto se utilizó una metodología de tipo descriptivo, diseño no experimental, longitudinal - retrospectivo en el período de enero 2006 a diciembre 2010. Se analizaron mediante el sistema SPSS, las características clínico - patológicas de 101 pacientes con adenocarcinoma de colon que recibieron quimioterapia adyuvante, siendo el protocolo FOLFOX el más utilizado. La sobrevida global media estimada a 3 años fue del 75%.

Palabras Claves:

Cáncer colorrectal estadio II, factores de alto riesgo, quimioterapia adyuvante, supervivencia.

SUMMARY

Colorectal cancer is a serious public health problem worldwide. Represents the third leading cause of malignancy and the second leading cause of death after lung cancer in men and breast cancer in women. There are several risk factors that influence the prognosis of this disease. Tumor staging is the most important factor to evaluate the disease free and overall survival. Surgery is the primary treatment in stages I - III, however, the possibility of recurrence is high. Therefore, the usefulness of adjuvant chemotherapy is to eradicate micrometastases and improve patient survival. In stage II, adjuvant chemotherapy is controversial, because these patients have a good prognosis, except those with unfavorable factors. The objective of the proposed study was to determine the rate of overall survival and disease-free patients with stage II colorectal cancer, and determine the most widely used chemotherapy protocol in the National Cancer Institute SOLCA "Dr. Juan Tanca Marengo." For this we used a descriptive methodology, non-experimental, longitudinal - retrospective from January 2006 to December 2010. Were analyzed using the SPSS system, the clinico - pathological of 101 patients with colon adenocarcinoma who received adjuvant chemotherapy, FOLFOX protocol being used the most. The average estimated overall survival at 3 years was 75%.

Keywords:

Stage II colorectal cancer, risk factors, adjuvant chemotherapy, survival.

INDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	II
SUMMARY.....	III
INTRODUCCIÓN.....	11
1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
1.1 DETERMINACIÓN DEL PROBLEMA.....	13
1.2 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....	14
1.3 JUSTIFICACIÓN.....	15
1.4 VIABILIDAD.....	15
2 OBJETIVOS.....	16
2.1 OBJETIVO GENERAL.....	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
3 HIPÓTESIS.....	17
4 VARIABLES.....	18
4.1 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	19
4.2 DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE TÉRMINOS.....	20
5 MARCO TEÓRICO REFERENCIAL.....	22
5.1 CÁNCER COLORRECTAL Y EPIDEMIOLOGÍA.....	22
5.1.1 Factores de riesgo y etiopatogenia del CCR.....	23
5.2 GENÉTICA MOLECULAR DEL CCR.....	27
5.2.1 Pólipo adenomatoso y CCR.....	27
5.3 CONSIDERACIONES ANATÓMICAS EN EL CCR.....	28
5.3.1 Frecuencia y distribución anatómica del CCR.....	28
5.3.2 Importancia de la vascularización y drenaje linfático en el CCR.....	28
5.3.3 Diseminación del CCR.....	29
5.4 ANATOMÍA PATOLÓGICA Y GRADOS DE DIFERENCIACIÓN.....	31
5.4.1 Características macroscópicas.....	31
5.4.2 Histología.....	31
5.4.3 Grados de diferenciación del cáncer colorrectal.....	33
5.5 ESTADIFICACIÓN FACTORES PRONÓSTICOS DEL CCR.....	34
5.5.1 Factores pronósticos del cáncer colorrectal.....	36
5.6 FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	38
5.7 EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DEL CCR.....	38
5.8 TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL.....	39
5.8.1 Tratamiento adyuvante en el cáncer colorrectal.....	39
5.8.2 Ensayos clínicos del tratamiento adyuvante del CCR.....	40
5.9 PROTOCOLOS DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN CCR.....	42
5.9.1 Protocolo de tratamiento del CCR del Instituto Oncológico Nacional de la Sociedad de Lucha contra el Cáncer, “Dr. Juan Tanca Marengo”, 2004.....	45

5.10	TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CÁNCER COLORRECTAL ESTADIO II.....	45
5.11	CÁNCER DE COLON ESTADIO II, CLASIFICACIÓN 2011.....	47
5.11.1	Factores pronósticos y pacientes de alto riesgo en el CCR estadio II.....	48
5.11.2	Factores de riesgo clínico/patológicos en el cáncer colorrectal estadio II.....	48
5.11.3	Relación del riesgo del paciente.....	50
5.11.4	Elecciones relativas de la quimioterapia adyuvante en estadio II.....	50
5.12	EFICACIA DE LA QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE.....	51
5.13	PERSPECTIVAS EN EL CÁNCER COLORRECTAL ESTADIO II.....	52
6	MATERIALES Y MÉTODOS.....	53
6.11	MATERIALES.....	53
6.11.1	Lugar de la investigación.....	53
6.11.2	Período de la investigación.....	53
6.11.3	Recursos utilizados.....	53
6.11.4	Universo y Muestra.....	53
6.12	MÉTODOS.....	54
6.12.1	Tipo de investigación.....	54
6.12.2	Diseño de investigación.....	54
6.12.3	Procedimiento para la recolección de datos.....	54
7	PLAN PARA PROCESAMIENTO DE DATOS.....	55
7.11	ANÁLISIS Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	55
7.12	PROGRAMA PARA EL ANÁLISIS DE DATOS.....	55
8	RESULTADOS.....	56
9	DISCUSIÓN.....	86
10	CONCLUSIONES.....	90
11	RECOMENDACIONES.....	91
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	92
	ANEXOS.....	95

INDICE DE CUADROS

8-1: Distribución del total de casos de cáncer colorrectal en pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante, incorporados en el período de estudio.....	56
8-2: Distribución según el género de los pacientes con cáncer colorrectal incluidos en el estudio.....	57
8-3: Distribución por edad de pacientes con cáncer colorrectal incluidos en el estudio.....	58
8-4: Distribución de los pacientes con cáncer colorrectal según antecedentes familiares neoplásicos, incorporados en el estudio.....	59
8-5: Distribución por complicaciones obstructivas en los pacientes con cáncer colorrectal, incorporados en el estudio.	60
8-6: Distribución en función al Antígeno Carcinoembrionario CEA preoperatorio en los pacientes con cáncer colorrectal que recibieron quimioterapia adyuvante, en el período de estudio.	61
8-7: Distribución por tipo de cirugía realizada en los pacientes con cáncer colorrectal, comprendidos en el estudio.....	62
8-8: Distribución por localización tumoral del cáncer colorrectal en los pacientes incluidos en estudio.....	63
8-9: Distribución del número de ganglios positivos que han sido resecaados en pacientes con cáncer colorrectal incluidos en el estudio.....	64
8-10: Diagnóstico patológico en los pacientes con cáncer colorrectal incluidos en estudio.	65
8-11: Subtipos histológicos reportados en los pacientes con cáncer colorrectal, en el período de estudio.....	66
8-12: Afectación vascular en los pacientes con cáncer colorrectal incorporados en el estudio.....	67
8-13: Afectación linfática en los pacientes con cáncer colorrectal incorporados en el estudio.	68
8-14: Distribución por estadio tumoral según la Clasificación Dukes 2011 siguiendo sistema TNM, en los pacientes con cáncer colorrectal incluidos en el estudio.....	69

VII

8-15: Protocolos de quimioterapia adyuvante aplicados en los pacientes con cáncer colorrectal de alto riesgo, dentro del período de estudio.....	70
8-16: Número de ciclos de quimioterapia adyuvante que recibieron los pacientes con cáncer colorrectal dentro del período de estudio.....	71
8-17: Distribución por la recurrencia tumoral en los pacientes con cáncer colorrectal que recibieron quimioterapia adyuvante.....	72
8-18: Distribución por el sitio de recurrencia en los pacientes con cáncer colorrectal que recibieron quimioterapia adyuvante, incluidos en el estudio.....	73
8-19: Protocolos de quimioterapia de 2º línea en los pacientes con cáncer colorrectal por recaída tumoral.....	74
8-20: Distribución por el estado actual en los pacientes con cáncer colorrectal que recibieron quimioterapia adyuvante, incluidos en el estudio.	75
8-21: Efectos secundarios de la quimioterapia adyuvante en los pacientes incluidos en el estudio.....	76
8-22: Sobrevida Global en los pacientes que se conoce el estado actual (100 pacientes).....	77
8-23: Sobrevida Global en función del estadio tumoral.....	78
8-24: Sobrevida Global en función al estadio tumoral y según la localización del cáncer colorrectal.....	79
8-25: Sobrevida Libre de Enfermedad en los pacientes con estadio II según la recurrencia.....	80
8-26: Sobrevida Global en estadio II, en función con la edad del paciente.....	81
8-27: Sobrevida Global media estimada en función de los ganglios linfáticos en el estadio II.....	82
8-28: Sobrevida global media en función de los ganglios linfáticos resecados en estadio II.....	83
8-29: Sobrevida global media en función al estadio tumoral y a la obstrucción intestinal.....	84
8-30: Sobrevida Global media según el protocolo de quimioterapia adyuvante en pacientes con estadio II de alto riesgo.....	85

INDICE DE GRÁFICOS

8-1: Distribución del total de casos de cáncer colorrectal en pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante, incorporados en el período de estudio.....	56
8-2: Distribución según el género de los pacientes con cáncer colorrectal incluidos en el estudio.....	57
8-3: Distribución por edad de pacientes con cáncer colorrectal incluidos en el estudio.....	58
8-4: Distribución de los pacientes con cáncer colorrectal según antecedentes familiares neoplásicos, incorporados en el estudio.....	59
8-5: Distribución por complicaciones obstructivas en los pacientes con cáncer colorrectal, incorporados en el estudio.	60
8-6: Distribución en función al Antígeno Carcinoembrionario CEA preoperatorio en los pacientes con cáncer colorrectal que recibieron quimioterapia adyuvante, en el período de estudio.	61
8-7: Distribución por tipo de cirugía realizada en los pacientes con cáncer colorrectal, comprendidos en el estudio.....	62
8-8: Distribución por localización tumoral del cáncer colorrectal en los pacientes incluidos en estudio.....	63
8-9: Distribución del número de ganglios positivos que han sido resecaados en pacientes con cáncer colorrectal incluidos en el estudio.	64
8-10: Diagnóstico patológico en los pacientes con cáncer colorrectal incluidos en estudio.	65
8-11: Subtipos histológicos reportados en los pacientes con cáncer colorrectal, en el período de estudio.....	66
8-12: Afectación vascular en los pacientes con cáncer colorrectal incorporados en el estudio.....	67
8-13: Afectación linfática en los pacientes con cáncer colorrectal incorporados en el estudio.	68
8-14: Distribución por estadio tumoral según la Clasificación Dukes 2011 siguiendo sistema TNM, en los pacientes con cáncer colorrectal incluidos en el estudio	69
8-15: Protocolos de quimioterapia adyuvante aplicados en los pacientes con cáncer colorrectal de alto riesgo, dentro del período de estudio.....	70

8-16: Número de ciclos de quimioterapia adyuvante que recibieron los pacientes con cáncer colorrectal dentro del período de estudio.....	71
8-17: Distribución por la recurrencia tumoral en los pacientes con cáncer colorrectal que recibieron quimioterapia adyuvante.....	72
8-18: Distribución por el sitio de recurrencia en los pacientes con cáncer colorrectal que recibieron quimioterapia adyuvante, incluidos en el estudio.....	73
8-19: Protocolos de quimioterapia de 2º línea en los pacientes con cáncer colorrectal por recaída tumoral.....	74
8-20: Distribución por el estado actual en los pacientes con cáncer colorrectal que recibieron quimioterapia adyuvante, incluidos en el estudio.	75
8-21: Efectos secundarios de la quimioterapia adyuvante en los pacientes incluidos en el estudio.....	76
8-22: Sobrevida Global en los pacientes que se conoce el estado actual (100 pacientes).....	77
8-23: Sobrevida Global en función del estadio tumoral	78
8-24: Sobrevida Global en función al estadio tumoral y según la localización del cáncer colorrectal.....	79
8-25: Sobrevida Libre de Enfermedad en los pacientes con estadio II según la recurrencia.....	80
8-26: Sobrevida Global en estadio II, en función con la edad del paciente.....	81
8-27: Sobrevida Global media estimada en función de los ganglios linfáticos en el estadio II.....	82
8-28: Sobrevida global media en función de los ganglios linfáticos resecaos en estadio II.....	83
8-29: Sobrevida global media en función al estadio tumoral y a la obstrucción intestinal.....	84

INDICE DE ANEXOS

Anexo 1: Hoja de recolección de datos.....	96
Anexo 2: Bases de datos.....	97
Anexo 3: Cribado del cáncer colorrectal.....	100
Anexo 4: Desarrollo de una vía clínica para mejorar el proceso del tratamiento adyuvante del cáncer colorrectal.....	102

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectales una enfermedad frecuente en los países occidentales y constituye un modelo de estudio etiológico en la interacción de componentes genéticos y ambientales. El 70% de los casos se diagnostica en estadios en los que es posible la resección radical del tumor, no obstante, el 50% de estos pacientes recaerán y morirán por enfermedad metastásica. De allí la necesidad de quimioterapia adyuvante, la misma que se administra con el objetivo de disminuir la recurrencia e incrementar la supervivencia libre de enfermedad y global.

El estadio tumoral es el principal factor pronóstico, según la clasificación TNM de la International Union Against Cancer (UICC). En la etapa II de la enfermedad, el tratamiento adyuvante es controversial, ya que este grupo de pacientes tienen un buen pronóstico. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes con factores pronósticos desfavorables, en donde es necesaria la adyuvancia.

Hasta el año 2000, la combinación 5 Fluorouracilo con Levamisol era el tratamiento estándar para el cáncer colorrectal en estadio III, por lo que se lo recomendó para la etapa II. A partir del año 2004, se aprobó el ensayo MOSAIC con el régimen FOLFOX, demostrando de manera retrospectiva mejoría en la supervivencia de estos pacientes, según Overman, et al. 2008.

Un estudio americano del MD Anderson Cancer Center (Texas), demostró que los pacientes en estadio II, tienen buen pronóstico, con un índice de supervivencia global a los 5 años de aproximadamente un 85% (Kopetz, et al 2008).

Los paneles de expertos de la National Cooperative Cancer Network y la American Society of Clinical Oncology (ASCO), han recomendado en la actualidad que la terapia adyuvante para el estadio II debe considerarse y discutirse con el paciente, y que sea aplicable dentro de los ensayos clínicos, según indica Cathy Eng, et al. 2010.

Las actuales pautas estándar brindan las opciones de la adyuvancia u observación sola tras la resección quirúrgica, para esta categoría intermedia de la enfermedad, la que representa un cuarto de todos los casos de cáncer colorrectal.

En Guayaquil, Ecuador, el cáncer colorrectal es la séptima neoplasia más frecuente en ambos sexos, y es el segundo tumor digestivo más común luego del cáncer gástrico. Su incidencia va en aumento desde el año 2006, según el Registro Nacional de Tumores del Instituto Oncológico Nacional de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer “Dr. Juan Tanca Marengo”.

El propósito de este estudio fué determinar las tasas de supervivencia libre de enfermedad y global en el estadio II, además de conocer el protocolo de quimioterapia más utilizado, y por otro lado, identificar los factores desfavorables en estos pacientes.

En este contexto, se realizó un estudio de tipo descriptivo, diseño no experimental, longitudinal - retrospectivo, en el período de enero 2006 a diciembre 2010 en los pacientes con cáncer colorrectal estadio II de alto riesgo que recibieron quimioterapia adyuvante en el Instituto Oncológico Nacional, SOLCA “Dr. Juan Tanca Marengo”.

Los datos se obtuvieron de las historias clínicas de los pacientes, en donde se analizaron las características clínico-patológicas de riesgo, y el protocolo de quimioterapia adyuvante utilizado.

En el análisis estadístico, resultaron que en 100 pacientes, en los que se conocieron el estado actual, 64 pacientes fueron estadio II de alto riesgo y 36 pacientes en estadio III. La edad, el sexo, la obstrucción intestinal, los ganglios positivos, la afectación vascular fueron los factores desfavorables identificados. El protocolo de quimioterapia que más se utilizó fue FOLFOX 4, pero el que brindó mejor tasa de sobrevida fue el FOLFOX 6. En el estadio II la sobrevida global estimada a 3 años fue del 75%, mientras que en el estadio III fue del 63,9%.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Determinación del Problema.

El cáncer colorrectal es un grave problema de salud a nivel mundial. En España, representa la segunda causa de muerte por cáncer, en donde se reportaron 13075 defunciones en el año 2006 (30). En EEUU de Norteamérica, para este mismo año, se registraron 106800 casos nuevos, con 68000 muertes, constituyendo la segunda causa de muerte por cáncer (12). En Ecuador, se reportaron 60023 casos nuevos, con 510 defunciones, de los cuales, el 27% ocurrieron en la Provincia del Guayas, y constituye la sexta causa de muerte por cáncer en el país (33).

Aproximadamente el 50% de los pacientes tratados con cirugía con intención curativa, fallecerán por recurrencia del tumor. La quimioterapia adyuvante aumenta la supervivencia libre de enfermedad y la sobrevida global en el estadio III de la enfermedad, y es controvertida en el estadio II, salvo en pacientes con alto riesgo. La sobrevida global a los 5 años es del 85% - 95% en los estadios iniciales, pero en los estadios avanzados, ésta disminuye hasta un 30% si se asocian factores desfavorables (18).

En el estadio II del cáncer colorrectal, es más difícil demostrar un incremento en la supervivencia, porque su pronóstico es bueno, y el número de pacientes incluidos en ensayos clínicos es pequeño. Por otro lado, el paciente debe entender que no se ha demostrado definitivamente su eficacia, y que el beneficio es probablemente pequeño, además, que no está exenta de toxicidad, y se debe evitar administrarla en los pacientes que no obtengan beneficio significativo de ella.

El esquema FOLFOX ha demostrado en el estadio III, una drástica reducción del 23% en el riesgo de recurrencia y una mejoría en la supervivencia global a los 5 años, por lo que se la ha recomendado para el estadio II con factores desfavorables (19).

1.2 Preguntas de Investigación:

¿Cuál es la tasa de supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con cáncer colorrectal en estadio II de alto riesgo que recibieron quimioterapia adyuvante en el Instituto Oncológico Nacional SOLCA “Dr. Juan Tanca Marengo” ?

1.3 Justificación:

Debido a que la quimioterapia adyuvante en estadio II es controvertida, ya que se toman en cuenta factores clínicos y patológicos asociados, además del riesgo – beneficio, fué conveniente la realización de este estudio en el Instituto Oncológico Nacional SOLCA “ DR. Juan Tanca Marengo”, para identificar aquellos factores y determinar el tratamiento adyuvante que influye en la supervivencia de estos pacientes (27).

Como el estadio II representa un cuarto de la población de pacientes con cáncer colorrectal, sólo aquellos que tienen factores de mal pronóstico se beneficiarán de la quimioterapia adyuvante. Así mismo, los resultados obtenidos beneficiará al equipo médico de esta institución oncológica, para futuros tratamientos del cáncer colorrectal.

Este estudio brinda un alto valor práctico, ya que existe la necesidad de desarrollar medidas clínico-administrativas que permitan analizar la relación costo-beneficio para obtener mejores resultados terapéuticos, además de la accesibilidad al tratamiento temprano tras cirugía, y así mejorar la supervivencia de estos pacientes.

Además, esta revisión permite aportar con el conocimiento científico-técnico para obtener una perspectiva más amplia en el manejo clínico-oncológico, y ofrecer mejores resultados posteriores. A sí mismo, es un referente para el desarrollo de investigaciones similares en un ámbito más amplio, a mejor escala y en un tiempo estadísticamente significativo.

La metodología utilizada para este estudio, ha pretendido obtener resultados favorables que permitan implementar métodos adecuados y oportunos para estudios posteriores en una población similar.

1.4 Viabilidad.

El desarrollo de esta investigación se ha hecho posible gracias al apoyo y aprobación de la Institución hospitalaria, y se cuenta con los recursos financieros, humanos y materiales disponibles para su realización.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general:

- Evaluar el tratamiento adyuvante y su impacto en la supervivencia en los pacientes con cáncer colorrectal estadio II de alto riesgo, del Instituto Oncológico Nacional SOLCA “Dr. Juan Tanca Marengo”. Período 2006 -2010.

2.2 Objetivos específicos:

- Analizar el grupo etario y género más afectados en la población de estudio.
- Determinar las características clínico – patológicas que influyen en la sobrevida de los pacientes en estadio II.
- Identificar los principales factores de mal pronóstico en los pacientes con cáncer colorrectal estadio II.
- Valorar los protocolos de quimioterapia adyuvante y determinar el esquema más utilizado en el tratamiento de los pacientes estudiados.

3. HIPÓTESIS

“ La quimioterapia adyuvante con protocolo FOLFOX mejora significativamente la supervivencia libre de enfermedad y global en los pacientes con cáncer colorrectal estadio II de alto riesgo del Instituto Oncológico Nacional, SOLCA “Dr. Juan Tanca Marengo”.

4. VARIABLES

*** Variable Independiente:**

- Quimioterapia adyuvante

*** Variable Dependiente:**

- Cáncer colorrectal estadio II

*** Variables Intervinientes:**

- Edad
- Género
- Antecedentes de pólipos adenomatosos
- CEA preoperatorio
- Localización tumoral
- Recurrencia
- Estado actual.

4.1 Operacionalización de las variables.

Variables	Dimensiones	Indicadores	Escala/categoría
Independiente Quimioterapia adyuvante	*Protocolo	1. FOLFOX 4 2. FOLFOX 6 3. 5 FU + LEUCOVORINA 4. CAPECITABINA+ OXALIPLATINO	* N° de ciclos
	*Eficacia del tratamiento adyuvante	1. Tasa de sobrevida 2 Calidad de vida	* Tiempo de sobrevida global y libre de enfermedad *Manifestaciones de enfermedad recurrente.
Dependiente Cáncer colorrectal estadio II	*Clasificación de Dukes	T3N0M0 T4aN0M0 T4bN0M0	Sistema TNM
	*Diagnóstico patológico	Adenocarcinoma	* Grado diferenciación * Tipo histológico
	*Factores de alto riesgo	Características clínico-patológicas	* Grado de infiltración * Ganglios positivos * Obstrucción- Perforación

Variables	Dimensiones	Indicadores	Escala/categoría
Intervinientes			10 – 19 / 20 – 29
*Edad	Grupo etario		30 – 39 / 40 – 49
*Género	Femenino/Masculino		50 – 59 / 60 – 69
*Antecedentes de	Si / No		70 – 79 / > 80
Cáncer		*Tipo histológico	*Tubular, vellosa,
*Pólipos	Si/ No	*Grado de	hiperplásico
asociados	Tipo /fecha	displasia	*Alto, bajo
*Cirugía previa	Alto / Normal		*Diagnóstico
*CEA			clínico/radiológico
preoperatorio	Localización	*Colon	
*Localización	anatómica	ascendente,	
tumoral	Fecha / Localización	transverso,	*Historia clínica
*Recurrencia	Vivo/fallecido	descendente,	
*Estado actual		sigmoides	
		Fecha última	
		consulta	

Tabla 4-1 Matriz de Operacionalización de las variables.

4.2 Definición conceptual de términos.

- **Quimioterapia adyuvante.-** es aquella que se administra de forma complementaria a la cirugía con el objetivo de erradicar las micrometástasis y así disminuir el riesgo de recidiva tumoral, y aumentar la supervivencia libre de enfermedad y la sobrevida global.
- **Cáncer colorrectal estadio II.-** Invasión del tumor más allá de la muscular propia, sin compromiso ganglionar ni metástasis a distancia.
- **Factores clínico-patológicos de alto riesgo.-** Se consideran factores de alto riesgo en pacientes con cáncer colorrectal en estadio II:
 - Enfermedad T4 (T4a – T4b N0 M0)
 - Mala de diferenciación tumoral.

- Infiltración vascular, linfática o perineural.
 - Por lo menos 12 ganglios resecados son positivos.
 - Paciente con obstrucción y / o perforación intestinal.
- **Tasa de supervivencia.-** Es el porcentaje de pacientes que viven un determinado tiempo después del diagnóstico del cáncer, y es valorable a 5 años para establecer un pronóstico de la enfermedad. Es el indicador más directo de la gravedad del cáncer y del impacto del tratamiento.
 - **Tasa de sobrevida global (SG).-** Es el porcentaje de pacientes vivos al término del período de observación, con o sin enfermedad.
 - **Tasa de sobrevida libre de enfermedad (SLE).-** Es el porcentaje de pacientes vivos sin enfermedad, y refleja el éxito del tratamiento.

5. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL

5.1 Cáncer colorrectal y epidemiología.

El Cáncer colorrectal constituye un importante problema de salud pública, tanto en países industrializados como en vías de desarrollo. Su incidencia ha permanecido constante durante los últimos 20 años, con una tasa de 40 – 50 casos por 100000 habitantes cada año. A pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas, la mejoría en los tratamientos de soporte, casi la mitad de los pacientes con esta enfermedad siguen falleciendo por metástasis o recurrencias (17).

A nivel mundial, constituye la tercera causa de morbilidad por cáncer, y la segunda causa de muerte, luego del cáncer de pulmón en varones y de mama en mujeres, afectando a ambos sexos por igual (16). En los EEUU es el cuarto cáncer más diagnosticado, y actualmente constituye el 10% de los nuevos cánceres en varones y el 11% en el sexo femenino. En el año 2006 se estimaron 148600 casos nuevos y 58000 defunciones, representando la segunda causa de muerte por cáncer en este país (12).

En España, el cáncer colorrectal representa la segunda causa de mortalidad por cáncer, registrándose en el año 2006 aproximadamente 13075 defunciones. Las tasas de incidencias son máximas en los países desarrollados de Norteamérica, Australia y Nueva Zelanda. Una incidencia intermedia en Europa, e incidencia baja en Asia, Sudamérica y en Africa Subsahariana (26).

En Ecuador, el cáncer colorrectal ocupa el 7º lugar en frecuencia, afectando a ambos sexos por igual, con un 3.5% en varones y un 2.8% en mujeres, del total de casos diagnosticados hasta el 2006. En el 2008, constituyó la 6º causa de muerte por cáncer, con 510 defunciones del total de 60023 casos, de los cuales, el 27.3% ocurrieron en la Provincia del Guayas (33).

Actualmente, las tasas de incidencia y de mortalidad por CCR son mayores en la población negra que en la blanca. A pesar de que la supervivencia a los 5 años es del 90% cuando el tumor se diagnostica en estadio temprano, menos del 40% de los casos se diagnostican cuando el cáncer está aún localizado.

Gracias a los conocimientos en relación con la prevención primaria, y de las interacciones entre la predisposición genética y las agresiones ambientales, se ha podido identificar mejor las lesiones preneoplásicas tempranas, y mejorar así las tasas de supervivencias. Así también, el conocimiento sobre la patogenia del cáncer colorrectal, se está permitiendo el desarrollo de nuevas herramientas para la identificación de los pacientes que se beneficiarán de quimioterapia tras cirugía (8).

5.1.1 Factores de riesgo y etiopatogenia del CCR:

La influencia ambiental en el desarrollo del CCR se conoce desde principios de los años 70, siendo la dieta el factor más estudiado e implicado en la génesis del tumor. Desde entonces, la epidemiología del CCR ha despertado mucho interés al ser esta enfermedad oncológica un modelo de estudio etiopatogénico en la interacción de componentes genéticos y ambientales, por lo que se piensa que esta enfermedad es prevenible (25).

La edad está considerada como uno de los factores clínicos de riesgo más importantes. A partir de los 50 años de edad, se incrementa el riesgo de desarrollar pólipos adenomatosos en el colon, por lo que la incidencia de cáncer en esta región aumenta progresivamente para ser máxima a los 80 años de vida.

En 1986, Lemuel Herrera y cols demostraron una delección en el cromosoma 5q18 en un paciente con poliposis familiar – retardo mental y tumor desmoide. Este hallazgo fue el inicio del estudio de la Carcinogénesis del CCR. Actualmente se acepta que esta neoplasia se genera como resultado de

una acumulación de errores genéticos, presentes como defectos hereditarios o secundarios a un factor ambiental (22).

El modelo aceptado de Oncogénesis tumoral de Vogelgram y de Bert Vogelstein propugna que los cambios genéticos de la mucosa colorrectal dan como resultado una hiperplasia – adenoma – cáncer “in situ” y finalmente cáncer invasor. Debido a esto, el CCR reúne las características que lo distinguen de otras neoplasias, por la existencia de una lesión premaligna, **el pólipo adenomatoso**, el mismo que puede ser fácilmente detectado a través de la colonoscopia, y a su vez extirpado por esta técnica endoscópica (16).

Por sus características clínicas y genéticas, el CCR se clasifica en dos grandes grupos:

- Cáncer colorrectal esporádico.
- Cáncer colorrectal hereditario o síndromes hereditarios.

Cáncer colorrectal esporádico:

Representa entre el 85% al 90% de los casos de CCR, y está relacionado con los factores ambientales y dietéticos. La edad media de aparición es alrededor de los 60 años, afectando con mayor frecuencia al colon izquierdo, y la secuencia adenoma – cáncer “in situ” es de aproximadamente 10 años.

Como la vasta mayoría de cánceres esporádicos y no familiares, estudios epidemiológicos demuestran un aumento del riesgo cuando se presentan ciertas condiciones/ características como las siguientes.

- Sociedades occidentales/urbanizadas.
- Dieta rica en carnes rojas o procesadas, rica en grasas insaturadas y pobre en fibra.
- Aumento de la flora bacteriana anaerobia intestinal.
- Diabetes mellitus Insulinorresistente, en donde el riesgo puede llegar al 30% que en los no diabéticos.
- Enfermedad inflamatoria intestinal, relacionándose con la intensidad, la extensión y duración de la lesión en la mucosa del colon.

El riesgo de CCR en la Colitis ulcerosa es de aproximadamente 10% a una duración de 10 años, del 20% a los 20 años y mayor del 30% a los 30 años. Estos pacientes presentan una mayor incidencia de CCR de hasta 5.8 veces que la enfermedad de Crohn, pero se encuentran formas atípicas de adenocarcinomas en personas jóvenes con colitis granulomatosa, desarrollando cáncer segmentario, aunque pueden ser metacrónicos o aparecer en las anastomosis de cirugías previas.

- Displasia colónica, como precursores del CCR. El Mayo Clinic Group recomienda colectomía para las displasias de alto y bajo grado.
- El consumo de tabaco, fumar cigarrillos, la radioterapia pélvica previa son otros factores de riesgos del CCR.

Síndromes hereditarios, CCR hereditario:

Menos del 10% de los casos de CCR se deben a predisposición hereditaria.

Existen 2 síndromes hereditarios asociados al CCR:

- Poliposis adenomatosa familiar (FAP) y
- Cáncer de colon no poliposo hereditario (HNPCC) o Síndromes de Lynch.

La FAP, constituye menos del 1% de todos los cánceres colorrectales. Se debe a mutaciones en el gen APC en el cromosoma 5q21, por lo que se hereda de manera autosómica dominante, y se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos adenomatosos, y afecta con preferencia el colon izquierdo. La edad media de presentación es alrededor de los 40 años, y la secuencia adenoma – cáncer es normal. El uso de inhibidores de la COX-2 puede resultar en la regresión polipoidea.

El síndrome FAP, además de manifestarse en el colon, puede presentarse en otras regiones como estómago, duodeno e intestino delgado. Frecuentemente está relacionado con hipertrofia congénita del pigmento retiniano y tumor desmoide, constituyendo el Síndrome de Gardner, o asociado a tumores cerebrales (Síndrome de Turcot).

La detección en parientes de primer grado se debe realizar a partir de los 10 años de edad, ya que el 15% de los portadores tendrán adenomas. Se recomienda la proctocolectomía total como tratamiento de elección.

Un subgrupo de los síndromes hereditarios polipósicos, comprende el síndrome de poliposis hamartomatosos, la misma que engloba tres entidades como son el Síndrome de Cowden y su variante, el síndrome de Bannayan Riley-Rubelcaba (SBRR), el síndrome de Poliposis Juvenil, y el síndrome de Peutz-Jeghers (12, 16).

Mutación del gen MYH:

Esta mutación homocigota en el gen MYH ha sido asociada con múltiples pólipos y CCR. Se hereda de manera autosómica recesiva, y representa menos del 1% de los CCR.

El HNPCC (cáncer colorrectal no poliposo hereditario), es un trastorno autosómico dominante con una penetrancia entre 70% y 80%. Se debe a una mutación en genes mal reparados MLH-1 y MSH-2, lo que conduce a la inestabilidad de los microsátélites, errores de replicación del DNA. Este trastorno representa hasta 6% de los CCR. Se presenta a la edad media de 50 años.

El Síndrome de Lynch I asociado al CCR como única manifestación, y el síndrome de Lynch II, en donde además de CCR se asocian cánceres de estómago, intestino delgado, endometrio, ovario, urotelio, hígado y vías biliares.

Los criterios de Amsterdam I-II, y los criterios de Bethesda se incluyen en la evaluación de los pacientes para identificar HNPCC además del CCR.

El síndrome de HNPCC afecta preferentemente el colon derecho, y se hereda de manera autosómica dominante, y se caracteriza por varios casos de Cáncer colorrectal en una misma familia, con una penetrancia mayor del 50% de los miembros de cada generación. La secuencia adenoma – carcinoma es de aproximadamente 2-3 años.

Actualmente se conocen otras rutas de carcinogénesis como la de novo y la del pólipo plano o invertido. Estudios han demostrado que la resección del pólipo disminuye la influencia del CCR (25).

5.2 Genética Molecular del CCR:

Rápidos avances en la tecnología de la biología molecular han permitido la caracterización de los defectos genéticos que se creen que son los responsables del proceso de carcinogénesis (8)

5.2.1. Pólipo adenomatoso y CCR:

El cáncer colorrectal deriva de pólipos adenomatosos. Los adenomas tubulares son cuatro veces más comunes que los vellosos, y son mas pequeños. En general, los pólipos mayores parecen tener más focos de malignidad. Los pólipos mayores a 2 cms de diámetro tienen transformación maligna. Los adenomas tubulares son mas frecuentes en el colon, mientras que los vellosos en el rectosigma. Pero los vellosos son más propensos al CCR de 8-10 veces que los tubulares.

De manera predictiva, cuanto mayor sea el número de adenomas vellosos, mayor será la probabilidad de aparición de carcinomas. La probabilidad de que un pólipo llegue a cáncer depende del aspecto de la lesión, de su histología y su tamaño.

En el DNA de los pólipos adenomatosos, de las lesiones displásicas y del carcinoma in situ, existen alteraciones génicas que influyen en la carcinogénesis del CCR, tales como las mutaciones puntuales en el proto-oncogén K-ras, hipometilación del DNA y activación de oncogenes (APC o gen de la poliposis adenomatosa del colon) a nivel del brazo largo del cromosoma 5q21, y por último la pérdida de alelos del gen supresor de tumores en el cromosoma 18 (DCC o gen eliminador del CCR) y a nivel del cromosoma 17 (P53).

Según este modelo, se cree que el cáncer colorrectal se desarrolla sólo en aquellos pólipos con estas mutaciones (22,26).

5.3 Consideraciones anatómicas en el CCR:

Se considera que el intestino grueso tiene una localización intraperitoneal y extraperitoneal. La importancia anatómica del colon, radica en vista al tratamiento quirúrgico. El fracaso del tratamiento locorregional de los tumores intraperitoneales se manifiestan como una diseminación peritoneal, mientras que en los extraperitoneales se presentan como recurrencia local (11).

Las zonas extraperitoneales incluyen retroperitoneo abdominopélvico, en tanto que el ciego, colon transverso y sigma, son móviles y están situados libremente en cavidad peritoneal, y cubiertos completamente de serosa visceral.

Por otro lado, la cara posterior del colon ascendente y del colon descendente, carecen de serosa. La diseminación tumoral puede realizarse a los tejidos blandos retroperitoneales como riñones, uréteres, páncreas. El recto, en cambio, es extraperitoneal, excepto en su tercio superior y los patrones de recurrencia son diferentes, **por lo que amerita diferente tratamiento.**

5.3.1 Frecuencia y distribución anatómica del CCR:

➤ Ciego y colon ascendente	25%
➤ Colon transverso	15%
➤ Colon descendente	5%
➤ Colon Sigmoides	25%
➤ Rectosigmoide	10%
➤ Recto	20%

(Fuente: Bresalier, R. et al. 2008. Neoplasias malignas del Intestino Grueso).

5.3.2 Importancia de la vascularización y drenaje linfático en el CCR:

Como el tratamiento quirúrgico estándar del CCR incluye la resección del mesenterio que sustenta los ganglios potencialmente infiltrados por el tumor, la magnitud de la resección mesentérica frecuentemente depende del aporte arterial (3, 9).

El sistema venoso del colon y del recto superior drenan en la circulación portal, de ahí la incidencia de metástasis hepáticas frecuentes. La vena hemorroidal superior drena en la vena porta por medio de la vena mesentérica inferior, y las

venas hemorroidales inferior y media drenan en la vena cava inferior a través de las venas pélvicas. Es por esto, que los cánceres del tercio inferior del recto producirán metástasis pulmonares aisladas.

La resección de los ganglios linfáticos debe ser considerada como terapéutica además del procedimiento de estadificación. Los linfáticos intramurales del colon comienzan como un plexo debajo de la lámina propia, superficial a la muscular mucosae. Esta relación anatómica explica la ausencia de metástasis ganglionares en los carcinomas in situ.

La mayoría de linfáticos extramurales entran al mesenterio y convergen cerca de los troncos arteriales principales. Los grupos ganglionares parabólicos a lo largo de las arcadas vasculares marginales, son los más numerosos e importantes zonas de diseminación tumoral.

5.3.3 Diseminación del CCR:

El patólogo inglés del St. Mark's Hospital de Londres, Cuthbert Dukes, llevó a cabo grandes estudios sobre la invasión local del cáncer colorrectal y sobre la afectación linfática de esta enfermedad (11).

En 1930, junto con Gordon-Watson, se ampliaron los meticulosos estudios de la diseminación local y distal del cáncer colorrectal.

Los mecanismos generales de diseminación del CCR son;

- Invasión local
- Extensión e infiltración linfática
- Diseminación hematológica
- Implantación.

◆ Invasión local:

Luego del crecimiento tumoral inicial en la mucosa, la progresión es en varias direcciones, sobresaliendo primero en la luz.

Dukes demostró que posteriormente el tumor invade en dirección transversal, luego longitudinal, provocando un crecimiento circunferencial. La penetración mural puede producir lesión local, diseminación peritoneal o ambas. Por esto,

una forma de examinar las muestras histológicas consiste en evaluar la pared completa del intestino, lo que definiría la penetración del tumor en la pared.

Otra forma de diseminación local es la invasión perineural, o a lo largo de los espacios perineurales, alcanzando hasta los 10 centímetros a partir del tumor primario.

◆ **Invasión Linfática:**

En 1930, Dukes concluyó erróneamente que las metástasis ganglionares ocurrían solamente luego de la diseminación local del tumor en los tejidos perirrectales. Estudios más recientes han demostrado una incidencia del 10% al 20% de metástasis ganglionares en tumores rectales limitados a la pared intestinal.

Pero en 1935, Gabriel y cols, describieron ordenadamente y de manera predecible los sucesivos pasos en la diseminación linfática del cáncer colorrectal:

- * Metástasis a los ganglios perirrectales al nivel del tumor primario o adyacentes a él.
- * Afectación de la cadena ganglionar de los vasos hemorroidales superiores.
- * Bloqueo de los ganglios linfáticos hemorroidales, a lo largo del borde mesentérico de la pelvis.
- * Diseminación lateroinferior del tumor.

En el cáncer colorrectal, la diseminación ganglionar se realiza a través de los vasos linfáticos a lo largo de las arterias mayores, con tres escalones de ganglios linfáticos: Pericólicos/intermedios/principales.

Si los ganglios linfáticos centrales están bloqueados por el tumor, el flujo linfático se hace de manera retrógrada a lo largo de las arcadas marginales proximal y distalmente. El riesgo de metástasis ganglionares se incrementa con el grado tumoral.

◆ **Diseminación hematológica:**

La localización principal de metástasis hematológicas es el hígado, seguido por el pulmón. Esto se debe a que el drenaje de las venas hemorroidales superiores entra en el sistema porta hepático, mientras que el drenaje de las venas hemorroidales medias e inferiores alcanzan la vena cava para llegar a los pulmones.

Otro mecanismo de diseminación hematológica (según Batson/Vider y cols) son las metástasis óseas (vertebrales) que se producen a través del plexo venoso vertebral, e incluso metástasis al sistema nervioso central.

◆ **Implantación:**

La diseminación intraluminal del tumor ocurre por liberación de las células tumorales desde la mucosa y su anidación distalmente en el intestino, en fístulas, abscesos, hemorroides, e incluso por manipulación quirúrgica, originando implantes en las cicatrices. La diseminación peritoneal es el resultado de la penetración transmural y dispersión celular.

5.4 Anatomía patológica y Grados de diferenciación:

5.4.1. Características macroscópicas:

Los tumores del colon son exofíticos, ulcerativos, estenosantes y constrictivos. Los tumores del colon derecho son grandes, exofíticos, de crecimiento rápido y experimentan necrosis. Los del colon izquierdo y recto crecen más en la pared y circunferencialmente, produciendo constricción anular de aspecto “en servilletero” o en “corazón de manzana” como se observa en el enema opaco (8).

Este tipo de crecimiento circunferencial, afecta con mayor frecuencia a los ganglios linfáticos distales alrededor del tubo digestivo. Generalmente estos tumores tienden a ulcerarse. El estroma fibroso de los mismos, es el responsable de la constricción y de la estenosis de la luz intestinal, mientras que la disposición circular de los linfáticos del colon, es la responsable de su crecimiento anular.

5.4.2 Histología:

El tipo histológico más frecuente del cáncer colorrectal es el Adenocarcinoma, que constituye entre el 90% al 95% de todos los tumores del intestino grueso, el mismo que muestra glándulas moderadamente diferenciadas o bien diferenciadas, y secretan cantidades grandes de mucina o coloide extracelular. En cambio, los adenocarcinomas mal diferenciados producen menos cantidad de mucina. Los carcinomas coloides son más frecuentes en pacientes con CCNPH o con Colitis ulcerosa, y en pacientes con cáncer colorrectal en edad temprana (8)

El adenocarcinoma es el único tipo histológico que se clasifica por estadios. La OMS ha clasificado a los tumores malignos del intestino grueso en tumores epiteliales, tumores carcinoides, y no epiteliales. Estos tipos histológicos también son descritos por el Armed Forces Institute of Pathology Series.

♦ Tumores epiteliales
Adenocarcinoma
Adenocarcinoma mucinoso
Adenocarcinoma de células en anillo de sello
Carcinoma de células escamosas
Carcinoma adenoescamoso
Carcinoma indiferenciado
Carcinoma inclasificado
♦ Tumores Carcinoides
Argentafin
No argentafin
Compuesto
♦ Tumores No epiteliales
Leiomioma
Neoplasmas linfoides y hematopoyéticos
Inclasificado
Otros

Cuadro 5-1 Clasificación de la OMS para tumores malignos del Colon.

(Fuente: Cohen, A. et al. 2002. Cáncer de Colon).

El subtipo raro, es el carcinoma de células en anillo de sello, que representa el 2% al 4% de los carcinomas mucinosos o coloides, y contienen mucina intracelular, y parecen formar un tumor tipo linitis plástica por difusión intramural, sin afectar la mucosa. Otros tipos son el carcinoma de células escamosas, el carcinoma adenoescamoso o adenocantoma. Entre los carcinomas indiferenciados se encuentran el carcinoma simple, medular y travecular.

La ausencia significativa (más del 25%) del carcinoma mucinoso en la biopsia preoperatoria se correlaciona con un estadio avanzado del tumor y un peor pronóstico. El 4% al 17% de los tumores rectales son carcinoides.

Los tumores neuroendócrinos constituyen el 4% de los cánceres colorrectales. Los estudios de Saclarides y cols, demuestran que los tumores neuroendócrinos bien diferenciados presentaban una supervivencia media más favorable que los carcinomas pobremente diferenciados. No es el caso del tema, pero cabe recalcar que los tumores de la unión anorrectal son generalmente carcinomas epidermoides, cloacogénicos o de células transicionales, y los melanomas. Los linfomas primarios y tumores carcinoides constituyen menos del 0.1% de todos los cánceres colorrectales.

5.4.3. Grados de diferenciación del cáncer colorrectal:

Broders, fue el pionero en la clasificación del adenocarcinoma por el grado de diferenciación celular del tumor. Este incluyó a los carcinomas mucinosos, mientras que Dukes consideró a los carcinomas mucinosos por separado, y otros autores, agruparon a los carcinomas mucinosos con los mal diferenciados por el pobre pronóstico (9).

➤ Clasificación de Dukes:

Grado 1.- Son los tumores bien diferenciados, con túbulos bien formados, menor pleomorfismo y mitosis nuclear, con gran cantidad de mucina.

Grado 2.- Son los tumores moderadamente diferenciados, con cierta cantidad de mucina.

Grado 3.- Son los mal diferenciados o pobremente diferenciados, con escasas estructuras glandulares, células pleomórficas y una alta incidencia de mitosis, y poca cantidad de mucina.

Broders, añadió un **cuarto grado**, para los tumores indiferenciados o anaplásicos.

Los parámetros de Jass y cols, como criterios para establecer el grado de diferenciación son el tipo histológico, la diferenciación global, la polaridad nuclear, configuración tubular, el modelo de crecimiento, infiltración linfocítica, cantidad de fibrosis (13, 17).

5.5. Estadificación y factores pronósticos del CCR:

Cuthbert Dukes, propuso en 1929 una clasificación que desde entonces se ha modificado muchas veces en un intento de aumentar la utilidad pronóstica en el cáncer colorrectal. La modificación más empleada del sistema de Dukes es la de Astler y Coller.

La estadificación patológica es de máxima importancia. La Clasificación pronóstica de Dukes y el Sistema TNM, son los más recomendados, y continúan vigentes a pesar de sus limitaciones, como no tener en cuenta el número de ganglios linfáticos afectados, ni los factores clínicos. Pero sigue siendo el que mejor predice la supervivencia de los pacientes con CCR (28).

◆ **Clasificación de Dukes:**

A: Tumor limitado a la mucosa

B1: Tumor que se extiende hacia la muscular propia, pero sin atravesarla.

B2: Tumor que penetra la muscular propia, sin afectación de ganglios linfáticos regionales.

B3: Tumor que atraviesa el peritoneo visceral o se adhiere a estructuras u órganos adyacentes.

C: Tumor que afecta los ganglios linfáticos regionales.

C1: El tumor se extiende hacia dentro de la muscular, pero no la atraviesa, e invade los ganglios linfáticos.

C2: El tumor atraviesa la muscular e invade los ganglios linfáticos regionales.

D: Metástasis a distancia, órganos como hígado, pulmones o huesos.

(Modificado por Tumbull y cols.) (3).

El Sistema propuesto por el Gastrointestinal Tumor Study Group, las lesiones C1 son aquellas en las que el tumor invade de 1 a 4 ganglios linfáticos, y las lesiones C2, cuando invaden más de 4 ganglios linfáticos.

Con el fin de proporcionar una clasificación uniforme y ordenada de los CCR, el American Joint Committee on Cancer (AJCC) ha introducido la Clasificación Tumor – ganglio – metástasis, o Sistema TNM para el CCR (17).

El Sistema TNM se basa en la extensión anatómica del cáncer, y parece ser el más objetivo.

- T: extensión del tumor primario
- N: afectación de ganglios linfáticos regionales.
- M: Presencia o ausencia de metástasis a distancia.

Los estadios TNM son agrupados en número de 5 (0 – IV), así tenemos:

- Tis : Tumor in situ
- T1 : Tumor que invade la submucosa
- T2 : Tumor que invade la muscular propia
- T3 : Tumor que atraviesa la muscular propia.
- T4 : Tumor que invade la serosa, ganglios linfáticos y órganos adyacentes.
- N0: Ganglios negativos con la cirugía
- N1 : 1 – 3 ganglios positivos
- N2 : más de 3 ganglios positivos
- N3 : Ganglios positivos en troncos vasculares.
- M0 : No metástasis a distancia
- M1 : Metástasis a distancia.

(Clasificación adoptado de Flemming y cols) (16,17).

El riesgo de recurrencia se relaciona directamente con el estadio tumoral, determinado por el Sistema TNM. La supervivencia global (SG) a los 5 años es del 85% al 95% en los estadios iniciales (T1-T2 o A – B1 de Dukes). En el estadio II o B2 de Dukes, o al aparecer metástasis a ganglios linfáticos regionales (estadio III o C de Dukes), la supervivencia disminuye hasta menos del 30%, aún más si se combinan factores pronósticos desfavorables. En los casos de metástasis a distancia (estadio IV o D Dukes), la supervivencia es inferior al 5% (19).

- **Supervivencia global a los 5 años:**

Dukes A: 85 – 95%

Dukes B: 40 – 60 %

Dukes C: 20 – 30%

Dukes D: menos del 20%

(Fuente: Gómez, A. et al. 2008. Guía de actuación clínica en A.P).

5.5.1. Factores pronósticos del CCR:

Las variables clínicas, moleculares y anatomopatológicas, influyen en el pronóstico del paciente con cáncer colorrectal. Estas variables son importantes para predecir el resultado clínico, y diseñar estrategias óptimas para el tratamiento y seguimiento (8).

- Estadificación quirúrgico/patológico.

La profundidad de la penetración transmural del tumor y la extensión de la diseminación a los ganglios linfáticos regionales, son los determinantes más importantes del pronóstico de la enfermedad.

- Morfología e histología del tumor y alteraciones moleculares.

En cuanto al tamaño tumoral primario, no se correlaciona con el pronóstico. Los tumores ulcerados o infiltrantes tienen peor pronóstico. Los tumores mal diferenciados o indiferenciados, los carcinomas mucinosos y escirros son biológicamente más agresivos y con mal pronóstico. La mucina es la responsable de la progresión tumoral y de las metástasis. El carcinoma de células en anillo de sello, la infiltración linfovascular y perineural, son de mal pronóstico, y se relacionan con recidivas locales tras resección quirúrgica, metástasis viscerales y una baja supervivencia.

El contenido de DNA del tumor no diploide o aneuploides se relacionan con baja supervivencia, y la posibilidad de recurrencias local o a distancia. Delecciones cromosómicas como 18q – 17p (P53), son independientes del estadio tumoral, y son de mal pronóstico, además de las mutaciones del gen BAX. La inestabilidad de microsatélites, y el aumento de P21, se asocian a una mejor supervivencia y con un buen pronóstico (21).

Aproximadamente el 40% de los cánceres colorrectales se caracterizan por mutación en los codones 12 y 13 del exón 2 del gen KRAS. Por otro lado, el 5% al 8% de estos cánceres presentan mutaciones específicas en el gen BRAF (23).

- Características clínicas:

Edad.- Pobre pronóstico en los pacientes jóvenes menores de 40 años de edad, asociados a un alto índice de metástasis linfáticas, y generalmente los tumores son de alto grado de diferenciación y mucinosos, y llevan a una baja sobrevida.

Sexo.- Peor pronóstico en varones que en mujeres, aunque en la actualidad, afecta a ambos sexos por igual.

Manifestaciones clínicas.- Pacientes asintomáticos tienen mejor pronóstico, independientemente de la duración de los síntomas. La obstrucción intestinal y la perforación intestinal, son complicaciones y se asocian a peor pronóstico, y a una reducción en la tasa de supervivencia, con mayor tasa de morbilidad operatoria, y con incremento en la incidencia de recidiva.

Localización del tumor.- el cáncer de colon tiene mejor pronóstico que el cáncer de recto. La afectación al colon derecho se relaciona con peor pronóstico.

La supervivencia libre de enfermedad a los 3 años parece ser entre un 2% y 14% mayor luego de la cirugía para tumores del colon izquierdo que para los del derecho.

Niveles del CEA preoperatorio.- Están elevados en estadios B y C de Dukes, por lo que la recurrencia tumoral es mayor, y es de más utilidad pronóstica en cáncer colorrectal del ciego con 4 o más ganglios positivos. **La expresión de galactina 3** se correlaciona con pronóstico desfavorable. Así mismo, son de mal pronóstico los pacientes con **metástasis a distancia**, hepáticas, pulmonares u óseas, y constituye el factor determinante del tiempo de supervivencia.

5.6. Formas de Presentación Clínica del CCR:

La sintomatología del cáncer colorrectal depende de la localización.

Colon derecho.- Son características la anemia, las diarreas y el dolor abdominal, acompañados de pérdida de peso, astenia y anorexia.

Colon izquierdo.- Se presentan con cambios en el ritmo evacuatorio, dolor abdominal tipo cólico, rectorragia, o moco con las heces.

El cáncer colorrectal se puede presentar como masa en el hemiabdomen derecho, o con síntomas de fístula del aparato urinario (vejiga) en los del colon izquierdo.

Aproximadamente el 20% de los pacientes con enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico, son síndrome tóxico o con dolor continuo, deben pensarse en esta posibilidad. Las manifestaciones agudas de complicación que se presentan en 1 de cada 4 pacientes con CCR son la **obstrucción, perforación intestinal y la rectorragia.**

5.7. Evaluación diagnóstica del CCR:

* Métodos diagnósticos:

Luego de una clínica meticulosa, se debe realizar la Fibrocolonoscopia, ya que es una técnica endoscópica fundamental para detectar pólipos, tumores colónicos, y además lesiones sincrónicas (5%). Mediante esta técnica diagnóstica, se puede obtener muestra para biopsia, y la exéresis de la lesión, ya que posee una alta sensibilidad del 95%, con un riesgo de perforación colónica entre 0.1 y 0.2%. Cuando por cualquier razón no se permite la colonoscopia (disconfort del paciente, o imposibilidad de explorar el colon), se debe realizar el enema baritado con doble contraste.

* Evaluar la extensión de la enfermedad:

Para esto se recomienda radiografía de tórax, ecografía abdomino-pélvica y la tomografía de estadiaje (cerebro, cuello, tórax y abdomen – pelvis) para el descarte de metástasis a distancia, y en busca de un segundo primario o tumores sincrónicos.

La analítica sanguínea con biometría hemática completa, ionograma, pruebas de función hepática, función renal, y tiempos de coagulación, son de gran importancia en la estabilización clínica de estos pacientes previo inicio de tratamiento específico.

*** Marcadores tumorales:**

La determinación del CEA, aunque tenga escasa especificidad, es obligatorio, ya que este antígeno se correlaciona con el tamaño tumoral y con el grado de diferenciación neoplásica. Por esto, tiene más valor pronóstico y además es importante para el seguimiento tras resección quirúrgica (17, 21).

5.8. Tratamiento del Cáncer Colorrectal.

La cirugía es el arma terapéutica más importante en el tratamiento del cáncer colorrectal, y la calidad del tratamiento quirúrgico no puede ser sustituido por ninguno otro, incluida la quimioterapia. Aunque la mayoría de los pacientes son intervenidos quirúrgicamente, aproximadamente la mitad de los que son tratados con intención curativa, morirán por recaída tumoral (26).

En los estadios I, II y III, la resección quirúrgica es la elección. La cirugía sola es adecuada para tratar el CCR en estadio I según el Comité Conjunto Americano del Cáncer, y que la quimioterapia complementaria es necesaria para tratar la enfermedad en estadio II, ya que hay compromiso de ganglios linfáticos regionales. Pero para el cáncer colorrectal en estadio II, donde no hay compromiso ganglionar, los ensayos clínicos hasta la fecha no han brindado una directiva clara de tratamiento, por lo que es controvertida la aplicación de quimioterapia (20).

Todos los pacientes con metástasis a distancia o estadio IV, deberían ser evaluados para considerar la ablación curativa con quimio y radioterapia. Pero aquellos pacientes que no son candidatos a resección quirúrgica, la supervivencia sin quimioterapia es de 6 a 8 meses, y de hasta 2 años con quimioterapia, combinada o no con radioterapia.

5.8.1 Tratamiento adyuvante en el cáncer colorrectal:

Etimológicamente, el término “adyuvante” deriva del latín adiuvars, antis, que significa “ el que ayuda antes, o complementa”. El tratamiento adyuvante se administra de forma complementaria a la cirugía con la finalidad de erradicar las posibles micrometástasis y aumentar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la sobrevida global (SG).

Por otro lado, la terapia neoadyuvante se aplica de forma preoperatoria para transformar en resecable el tumor primario, y/o las metástasis, permitiendo así la cirugía radical.

La quimioterapia adyuvante aumenta la supervivencia en el estadio III del cáncer colorrectal, y en el estadio II con factores de alto riesgo. Actualmente el 5 fluorouracilo (5FU) y la Leucovorina (LV) se consideran el régimen más adecuado.

En las metástasis hepáticas irresecables de inicio, la quimioterapia neoadyuvante logra una reducción del tumor y permite su resección completa en los casos seleccionados. En cambio, en el cáncer de recto, el tratamiento es la radioterapia pélvica con quimioterapia para disminuir la recidiva local (19).

El riesgo de recurrencia se relaciona directamente con el estadio tumoral. La supervivencia global a los 5 años es del 85%-95% en estadios iniciales, pero conforme avanza el estadio tumoral, la supervivencia se reduce aún más.

Durante los últimos 40 años, múltiples ensayos de quimioterapia, inmunoterapia y radioterapia adyuvantes, han incluido a miles de pacientes para identificar tratamientos que produzcan un impacto beneficioso en la supervivencia (4,19).

5.8.2 Ensayos clínicos del tratamiento adyuvante del CCR:

Los primeros trabajos que demostraron la eficacia del tratamiento adyuvante en cáncer colorrectal fueron los iniciados por Laurin y Moertel. (23) que data de los años 50, en que sólo el Thiopeta y las fluoropirimidinas como el 5 fluorouracilo (5FU) y fluxoridine (FUDR) estaban disponibles, y se utilizaban a dosis subterapéuticas, como monoterapia, en grupos de pacientes heterogéneos con resecciones paliativas o radicales, y en cualquier estadio, demostrando un pequeño beneficio en la supervivencia global a los 5 años, en comparación con los grupos que no la recibieron (4,11).

En los años 70, se llevaron a cabo 7 ensayos clínicos aleatorizados de primera generación por Dixon y cols, usando la combinación de metil CCNU y 5 FU con vincristina (MOF), junto con inmunoterapia no específica BCG (Bacilo Calmette y Guerin) o Levamisol (LEV), creando el primer ensayo clínico prospectivo aleatorizado, el NSABP C01 (1973 a 1983) demostrando beneficio de la adyuvancia en la

supervivencia libre de enfermedad y global, pero posteriormente estos pacientes desarrollaron síndromes mielodisplásicos por lo que el ensayo clínico se discontinuó.

Verghaegen (1974) fue quien estudió el primer ensayo clínico con Levamisol, un fenilimidazole sintético con acción antihelmíntica, utilizado como monoterapia en 60 pacientes con cáncer colorrectal, tras resección quirúrgica, y en estadios A, B y C de Dukes, por lo que demostró que la supervivencia global a los 5 años fue del 69% frente al 37% del grupo sólo con cirugía (18, 21).

El North Central Cancer treatment Group (NCCTG) de la Clínica Mayo, publicaron los resultados de un estudio aleatorizado (1989 a 1996) con el uso de Levamisol + 5 FU tras cirugía, durante 12 meses en donde se demostró un aumento significativo en la supervivencia libre de enfermedad y global en estadio III, no así en el estadio II debido al buen pronóstico en este grupo de pacientes (7).

En los estudios del INTERGROUP 0085, IMPACT y NSABP C03, se demostraron que el 5 FU + Leucovorina y 5FU + Levamisol, aumentaban de manera significativa la supervivencia en el estadio III y en el estadio II con factores desfavorables, y concluyeron que la administración de 5FU + Leucovorina durante 6 meses era de igual de eficaz que 12 meses con 5FU + Levamisol (18,19).

El estudio IMPACT concluyó que ninguno de los estudios anteriores al año 2000 eran lo suficientemente maduros para la evaluación de la terapéutica adyuvante en estadio II. Según los regímenes de quimioterapia adyuvante publicados por el Instituto Nacional del Cáncer de los EEUU, indican que el régimen de la Clínica Mayo con Levamisol ofrece una supervivencia global a los 5 años de un 49%. Por otro lado, el régimen Roswell Park se convirtió en el preferido de los EEUU, siendo el grupo control en los ensayos clínicos aleatorizados posteriores (21, 32).

Según el Instituto Nacional del Cáncer de EEUU, el régimen terapéutico luego del año 2000, un estudio europeo multicéntrico fue con Capecitabina oral que lo comparó con el régimen de la Clínica Mayo (5FU + Leucovorina) en pacientes en estadio II de alto riesgo, y en pacientes en estadio III, demostrando que la supervivencia libre de enfermedad a los 3 años fue equitativa en ambos grupos (3,21).

En el estudio MOSAIC del año 2004, se compararon los efectos tóxicos y la eficacia del esquema FOLFOX 4 (5 FU + Leucovorina + Oxaliplatino) con el esquema 5FU + Leucovorina por 6 meses en 2246 pacientes en estadio II. Demostrando posteriormente, mejoría significativa en la supervivencia libre de enfermedad con el esquema FOLFOX 4, pero ninguna diferencia significativa en la supervivencia global. Desde entonces, FOLFOX se ha convertido en la referencia estándar para los ensayos clínicos posteriores con pacientes en estadio II de alto riesgo y en el estadio III (4,5).

5.9 Protocolos de quimioterapia adyuvante en CCR:

La Guía de Protocolos de Quimioterapia desarrollada por la Fundación GEDEFO, recoge protocolos quimioterápicos con un alto nivel de evidencia científica, incluidos en oncoguías internacionales como ASCO, ESMO, Cáncer Ontario y NCCN.

La ESMO (European Society of Medical Oncology) recomendó desde el año 2005, quimioterapia adyuvante con los regímenes con 5 FU en infusión con o sin Oxaliplatino, o Capecitabina, que es tan efectiva como 5FU en bolo + Leucovorina.

El Cancer Ontario, el National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y American Society of Clinical Oncology (ASCO) consideran adyuvancia para el estadio II como "no estándar" y limitada a casos seleccionados de pacientes de alto riesgo (1,20).

- **Esquema 5FU + LV de la Clínica Mayo.**

Indicado para CCR estadio B2 – B3 y C de Dukes.

MEDICAMENTO	DOSIS	DIAS	ADMINISTRACION
Leucovorín LV	20 mg/m ² /día	1 – 5	Bolus, antes del 5FU
5Fluorouracilo 5FU	425 mg / m ² /día	1 – 5	Bolus

Se repite cada 4 semanas los tres primeros ciclos., luego cada 5 semanas hasta completar 6 ciclos.

- **Esquema Roswell - Park:**

MEDICAMENTO	DOSIS	DIAS	ADMINISTRACION
Leucovorín LV	500 mg/m ² /día	Día 1	Infusión 2 horas
5Fluorouracilo 5FU	500 mg/m ² /día	Día 1	Bolus, 1 hora luego de LV

Se repite cada semana por 6 semanas mas 2 semanas de descanso para hacer un ciclo, hasta completar 4 ciclos.

- **Esquema De Gramont**

MEDICAMENTO	DOSIS	DIAS	ADMINISTRACIÓN
Leucovorín LV	200 mg/m ² /día	1+2	Infusión 2 horas
5Fluorouracilo 5FU	400 mg/m ² /día	1+2	Bolus, luego de LV
5Fluorouracilo 5FU	600 mg/m ² /día	1+2	Infusión de 22 horas

Se repite cada dos semanas, hasta completar un total de 12 ciclos.

- **Eficacia Clínica:**

No parece haber diferencias en eficacia entre los 3 regímenes, sólo en seguridad. Se están realizando en la actualidad ensayos de comparación entre el régimen Clínica Mayo vs De Gramont.

Supervivencia	Clínica Mayo	Roswell-Park	De Gramont
SLE 5	73%	65%	
SLE 3			73%
SG 5	74%	74%	
SG 3			86%

SLE 5: Supervivencia libre de enfermedad a 5 años. **SG5:** Supervivencia global a 5 años.

SLE 3: Supervivencia libre de enfermedad a 3 años. **SG3:** Supervivencia global a 3 años.

(Datos subrogados de eficacia validados por la FDA para valoración de la eficacia de tratamiento adyuvante del cáncer de colon del 2004).

- **Reacciones adversas:**

- Hematológicas.- neutropenia.
- Gastrointestinales.- diarreas, náuseas, vómitos, mucositis.
- Otras: síndrome mano-pie.

- **Esquema FOLXOX 4(Oxaliplatino, Acido Folínico (Leucovorina) y 5 Fluorouracilo).**

1º línea de tratamiento en cáncer colorrectal avanzado y en estadio II con factores de alto riesgo.

MEDICAMENTO	DOSIS	DIA	ADMINISTRACION
Oxaliplatino	85 mg/m ² /día	Día 1	Infusión con 250 cc Dw5% iv 2 horas, junto con acido polínico
Acido Folínico	200 mg/m ² /día	Día 1-2	Perfusión 2 horas con 250 ml Dw5%, el día 1 con oxaliplatino (en Y).

Fluorouracilo	400 mg/m²/día	Día 1 y 2	Iv en bolus, luego del ácido polínico
Fluorouracilo	600 mg/m²/día	Día 1 y 2	Perfusión iv 22 horas

Se repite cada 2 semanas, hasta completar 12 ciclos.

- Eficacia Clínica De Gramont A et al:

Tasa de respuesta (95% IC)	50%
Respuesta completa	1.4%
Respuesta parcial	48.6%
Mediana SLE	9 meses
Supervivencia a 1 año	69%

- Reacciones adversas:

- Neutropenia, plaquetopenia
- Náuseas, vómitos, diarreas, mucositis.
- Disestesia, parestesias (oxaliplatino)

Otros protocolos de quimioterapia que están indicados en CCR avanzado, y se los recomiendan para CCR estadio II de alto riesgo y estadio III :

- **Protocolo FOLFOX 6:**

Oxaliplatino 100 mg/m²/ iv 2 horas Día 1
Leucovorina 400 mg/m² iv 2 horas Día 1
5 FU 400 mg/m² iv Bolus, luego de la infusión de Oxaliplatino y Leucovorina
5 FU 2400 mg/m² iv infusión de 46 horas

Se repite cada 14 días (D1 y D15). Por 12 ciclos.

- **Protocolo XELOX (Capecitabina + Oxaliplatino):**

El XELOX es No inferior al FOLFOX como lo demuestra el Trial N016669

* Oxaliplatino en dosis de 130 mg/m²/ IV Día 1

* Capecitabina 1000 mg/m²/ Vía oral cada 12 hs por 14 días, El ciclo se repite cada 21 días, por 12 ciclos.

La toxicidad con XELOX se manifiestan con diarreas, síndrome mano-pie, gastritis, plaquetopenia, parestesias.

- **Protocolo Capecitabina:**

(Xeloda) tableta oral de 150 mg, indicado en CCR estadio III y metastático, pero se lo recomiendan en CCR estadio II de alto riesgo, sola o combinada con oxaliplatino.

Dosis: 1250 mg/m²/ 12 horas, por 14 días, cada 21 días. Por 12 ciclos.

Están en estudios los efectos de la Capecitabina oral en este estadio, en los ensayos clínicos.

5.9.1. Protocolo de tratamiento del CCR del Instituto Oncológico Nacional de la Sociedad de Lucha contra el Cáncer, “Dr. Juan Tanca Marengo”, 2004.

El uso de quimioterapia luego de la cirugía, definitivamente ha mejorado la sobrevida libre de recaída y la sobrevida global en los estadios B2 y C de Dukes (25).

El protocolo de quimioterapia adyuvante utilizado es el del 5FU + leucovorina, en dosis de 250 mg/m² semanal por 6 semanas por 24 semanas para 5FU y Leucovorina 20 mg/m²/semanal.

Los protocolos que han brindado buenos resultados son FOLFOX 4 y XELOX, pero no existen estadísticas que demuestren estos resultados.

5.10. Tratamiento adyuvante en el cáncer colorrectal estadio II.

En el cáncer colorrectal en estadio II o B de Dukes, el tumor ha invadido la pared del colon más allá de la muscular propia, pero sin compromiso de los ganglios linfáticos regionales, ni metástasis a distancia. Las actuales pautas estándar de tratamiento brindan a los médicos clínicos las opciones de quimioterapia adyuvante u observación tras la cirugía para esta categoría intermedia de la enfermedad (21).

Según el Dr. Scott Kopetz, profesor adjunto del Departamento de Oncología Médica Gastrointestinal, del MD Anderson Cancer Center de la Universidad de Texas, los pacientes con CCR estadio II tienen un buen pronóstico general, con un índice de supervivencia global a los 5 años de aproximadamente un 85%, y que la quimioterapia no está exenta de riesgo, ya que se requieren de 6 meses de tratamiento, por lo que es mejor evitar su administración a pacientes que realmente no obtendrán un beneficio significativo de ella (26).

Para el Dr. Michael Overman, del mismo departamento, los pacientes que posiblemente se puedan beneficiar de la adyuvancia, los regímenes disponibles incluyen al 5FU solo o combinado. Pero cuando el beneficio de la quimioterapia es incierta, decidir su

administración a un paciente con estadio II, implica un complejo análisis de la relación riesgo – beneficio, y la conversación profunda con el paciente sobre estas opciones.

Los estudios ingleses demostraron que el número de pacientes en estadio II, incluidos en estudios es relativamente pequeño, ya que según normas internacionales, se requieren de 4700 pacientes para detectar una reducción en el riesgo absoluto del 4% a los 5 años. En los estudios clínicos C01 – C02 – C03 y C04, que incluían un total de 1565 pacientes en estadio II, el NSABP observó un beneficio similar en la reducción de la recidiva y la mortalidad en estos pacientes (19).

El Netherlands Adjuvant Colon Cancer Project (NACCP) refirió una reducción del 19% en la mortalidad con 5FU + Levamisol, frente al grupo de observación sola. Por el contrario, el IMPACT-B2 basado en los datos de 1006 pacientes, no apoya el empleo de 5FU + Leucovorina como tratamiento estándar.

La mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados y metanálisis, no han logrado demostrar significativamente beneficios relacionados con la supervivencia en este estadio. Los ensayos de fase III comparaban la observación después de cirugía con el adyuvante duradero único, el 5 FU, hasta antes del año 2000, pero a partir del 2004, se aprobó la combinación con Oxaliplatino y leucovorina (FOLFOX) con excelentes resultados.

En el ensayo MOSAIC de la terapia adyuvante FOLFOX, utilizado en pacientes de alto riesgo, se detectó un riesgo de recurrencia menor de manera retrospectiva. Los paneles de expertos de la National Cooperative Cancer Network 2011 (Red Nacional Cooperativa de Cáncer) y la American Society of Clinical Oncology (Sociedad Americana de Oncología Clínica – ASCO) han recomendado que el tratamiento adyuvante para estadio II deberá considerarse y discutirse con el paciente, y que sea aplicable dentro de ensayos clínicos en la manera posible (2,4,21).

Actualmente, el Journal of Clinical Oncology indicó que el uso de quimioterapia adyuvante en estadio II es considerada sólo en pacientes con pronóstico malo. En España, durante los años 2007 – 2008 se han realizado varios estudios aleatorizados en este grupo de pacientes, y que han sido registrados por la ASCO desde 1996 al 2004,

concluyeron que el cociente de riesgo relativo agrupado para la supervivencia global fue de 0.96 con un intervalo de confianza del 95%, y con la supervivencia libre de enfermedad del 0.83 con un intervalo de confianza del 95% (18,22).

5.11. Cáncer de colon estadio II, nueva clasificación 2011.

Para el Nacional Comprehensive Cancer Network (NCCN) en las guías del Cáncer de Colon 2011, la Clasificación de Dukes, modificada por Astler y Coller (MAC), comprende (23,30).

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
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Any T	Any N	M1a	-	-
IVB	Any T	Any N	M1b	.	-

Cuadro 5-2. CLASIFICACIÓN NCCN GUIDLINES COLON CANCER 2011

(Fuente: NCCN Guidelines Version 2. 2011 Staging Colon Cancer).

La etapa II del cáncer de colon o B de Dukes, comprende los estadios patológicos:

IIA : tumor que atraviesa la muscular propia y el tejido adiposo pericólico.

IIB: Tumor que penetra la serosa visceral, sin afectar los ganglios linfáticos ni metástasis a distancia.

IIC: Tumor que invade la serosa directamente y se adhiere a otras estructuras adyacentes, sin afectar los ganglios linfáticos regionales.

El estadio B de Dukes de buen pronóstico aún es la etapa IIA (T3N0M0), pero el estadio IIB (T4 a N0M0) y el IIC (T4bN0M0) son de mal pronósticos.

5.11.1. Factores pronósticos y pacientes de alto riesgo en el CCR estadio II.

La indicación de quimioterapia adyuvante en estadio II es muy controvertida. Para aquellos pacientes con factores de alto riesgo como son la perforación u obstrucción intestinal, la infiltración linfovascular o perineural, la adherencia o infiltración a tejidos u órganos adyacentes, la enfermedad T4, y una pobre diferenciación tumoral, tienen peor supervivencia y por tanto, se aconseja el tratamiento adyuvante en este estadio de la enfermedad (19, 26).

La estadificación del tumor resecado es el factor pronóstico más importante para la evaluación, tras la resección quirúrgica, de el tiempo libre de enfermedad y la sobrevida global. Por esto, se utiliza la clasificación original de Dukes modificada por Astler y Coller, y se recomienda la Clasificación TNM definida por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y de la Unión Internacional Committee Le Cancer (UICC) (29).

La definición de los verdaderos factores de riesgo, es lo que justifica y decide la indicación de quimioterapia adyuvante, previo balance entre la toxicidad y la eficacia, además del consentimiento del paciente (33).

5.11.2. Factores de riesgo clínico/patológicos en el cáncer colorrectal estadio II.

Edad. A partir de los 50 años de edad, la incidencia de desarrollar cáncer colorrectal se incrementa, ya que tienden a desarrollar pólipos adenomatosos que en un período de 10 años, displasia y cáncer colorrectal. Como la incidencia del CCR es máxima en la sexta o séptima década de la vida, el tratamiento adyuvante evita las recidivas, y los pacientes responden de manera beneficiosa al igual que los jóvenes. Los ensayos clínicos en la población general de ancianos, no han demostrado la eficacia y tolerancia del tratamiento adyuvante (2,3)

MSI.- El marcador molecular para la Inestabilidad Microsatelital, su alteración produce la duplicación de las cadenas de nucleótidos repetitivas en el DNA de la célula tumoral, haciendo una reparación deficiente por incompatibilidad genética. Según el U.S. National Cancer Institute, existen 5 marcadores microsatelitales BAT-25, BAT -26, D2S123, D5S346 Y D17S250. De esta manera se clasifica el riesgo para cáncer colorrectal, de acuerdo a la inestabilidad microsatelital:

- MSI – H.- de alta frecuencia, con 2 o más marcadores inestables.
- MSI –L.- de baja frecuencia, con 1 marcador inestable.
- MSS.- marcador con estabilidad microsatelital, sin detección de inestabilidad en ninguno de los 5 marcadores.

La detección de MSI puede realizarse mediante inmunohistoquímica.

En casos en que los pacientes con MSI-H, y por tanto, con buen pronóstico, y presenten perforación u obstrucción intestinal, y un número bajo de ganglios linfáticos, la actitud terapéutica es sólo la observación. Otra opción sería FOLFOX como beneficio protector.

Los factores de riesgo como signos de mayor recurrencia son (23):

- **Categoría T:** Es un marcador pronóstico importante. Los cánceres de colon estadio II son T3 o T4, y los T4 se asocian con mayor recurrencia, debido a la extensión del tumor a estructuras adyacentes y por la perforación del peritoneo visceral (T4a y T4b).
- **Perforación intestinal.-** Es un serio problema, se asocia a morbimortalidad sustancial y un alto riesgo de recurrencia tumoral.
- **Obstrucción intestinal.-** Está relacionado con pobre pronóstico del paciente.
- **Análisis inadecuado de los ganglios linfáticos** durante la resección quirúrgica.- como marcador de riesgo de importancia. El número de ganglios evaluados tienen valor pronóstico vital. Las pautas actuales de la American Society of Clinical Oncology (ASCO), el American College of Surgeons y el National Quality Forum, recomiendan la evaluación de por lo menos 12 ganglios linfáticos para poder lograr una adecuada evaluación. Si se evalúan menos ganglios, constituye un factor de riesgo de recurrencia, aún si estos son negativos.

- **Invasión linfovascular** (vasos linfáticos y microvasculatura), además de la infiltración perineural, se asocian con baja supervivencia.
- **Grado de diferenciación tumoral.-** Los tumores pobremente diferenciados o indiferenciados, tienen peor pronóstico que los bien o moderadamente diferenciados (7,)

5.11.3. Relación del riesgo del paciente.

El paciente debe entender, luego de una conversación detallada con él, que no se ha demostrado definitivamente la eficacia del tratamiento adyuvante, y que el beneficio es probablemente pequeño, ya que la quimioterapia no está exenta de toxicidad (15,21).

5.11.4. Elecciones relativas de la quimioterapia adyuvante en estadio II.

Cuando se decide emplear quimioterapia adyuvante, deben tomarse en cuenta otras elecciones, tales como si será suficiente un solo agente o se necesita la combinación más potente, y por tanto más tóxica, además si se debe usar un agente oral o se requiere de infusión intravenosa (26).

El 5FU con el Levamisol, y luego con Leucovorina demostró ser el tratamiento estándar en cáncer colorrectal estadio III desde 1998. Pero el ensayo MOSAIC del 2004 agregó a la combinación de 5FU + Leucovorina, al Oxaliplatino, creándose el protocolo **FOLFOX**, y fue aceptado como esquema terapéutico estándar para el tratamiento del cáncer colorrectal estadio III, y se lo recomendó hasta la actualidad para el estadio II, al demostrarse una reducción drástica en el riesgo de recurrencia y una mejor tasa de supervivencia a los 6 años (2,7)

Por tanto, los regímenes de quimioterapia adyuvante estándar recomendados para el cáncer de colon estadio II son FOLFOX y el agente oral único Capecitabina (5FU) que es equivalente al bolo intravenoso del 5 FU (21,26). Los efectos secundarios se deben considerar para cada paciente. En general, la terapia con 5FU es bien tolerada, en cambio, el Oxaliplatino se asocia con mayor neurotoxicidad, por lo que queda contraindicado en pacientes con neuropatías antes del tratamiento (22).

Los efectos secundarios son más pronunciados a los pocos días después de la infusión con 5 FU. Con Capecitabina, los efectos adversos son menos potentes pero suelen ser más prolongados. En general, se toleran bien los efectos secundarios de la quimioterapia con FOLFOX o con Capecitabina oral (10).

5.12.. Eficacia de la quimioterapia adyuvante:

Todo tratamiento precaucional está basado sobre un criterio estadístico. Su eficacia se evaluará también con el mismo criterio ya que estará dada por un porcentaje menor de recaída de la enfermedad. El análisis de los resultados de 3 estudios internacionales (francés, italiano y canadiense), mostró que la asociación de 5FU + Levamisol a alta dosis durante 6 meses mejoraba la sobrevida en un 85% en pacientes con cáncer colorrectal estadio II de alto riesgo (14,16).

Los ensayos clínicos Varops que se desarrollan en Europa y EEUU, tratan de encontrar la mejor combinación en adyuvancia para los estadios B2 y C de Dukes. Además, se comparan en estos estudios, la asociación de 5FU + Levamisol vs. 5FU + Leucovorina + Levamisol, y el tiempo adecuado de la administración de 6 meses vs. 12 meses, concluyendo que el 5FU + Leucovorina durante 6 meses es igual de eficaz que 12 meses, y 5FU + Levamisol durante 6 meses es inferior a 12 meses (29,33)

El European Organization for research on Treatment of cancer (EORTC), está estudiando si la quimioterapia temprana locorregional (intraportal o intraperitoneal) mejora lo obtenido con quimioterapia sistémica, mientras que el estudio C05 del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) compara la asociación del 5FU + Leucovorina + Interferón vs. 5FU +Levamisol. Aún se esperan estos resultados, al igual que el estudio PETACC-2 (19,34).

Estos estudios hasta la fecha concluyen que la quimioterapia adyuvante son específicos y han demostrado repercusión en la sobrevida en los estadios B2 de Dukes, y que se han logrado mejores resultados con Leucovorina (LV) (14).

5.13.Perspectivas en el cáncer colorrectal estadio II:

La eficacia de nuevos citostáticos, como las fluoropirimidinas orales (UFT, Capecitabina), raltitrexed, irinotecán y oxaliplatino, se están estudiando en ensayos clínicos aleatorizados.

La identificación de nuevos factores pronósticos permitirán seleccionar a subgrupos de mayor riesgo que puedan necesitar terapias más agresivas.

En este estadio, está en marcha un estudio clínico aleatorizado que compara EDR o edrecolomab (Panorex) que es AcMo murino IgG2a, frente a observación tras cirugía.

En relación a la inmunoterapia, los cánceres de colorrectales son poco inmunogénicos y pueden evadir la destrucción inmunitaria por varios mecanismos (tolerancia humoral), por lo que se han diseñado varios ensayos para tratar de revertir esta situación, como la vacunación con células tumorales autólogas + BCG, y el empleo de anticuerpos monoclonales como el Panorex.

A pesar de los avances en el tratamiento del CCR, la supervivencia global a los 5 años no se ha alterado de manera significativa en la última década. Avances en los métodos diagnósticos, técnicas quirúrgicas, cuidados perioperatorios y tratamiento de radioterapia, junto con la administración de nuevos citostáticos, y la combinación de quimioterapia más eficaz, permitirán mejorar la supervivencia de estos pacientes (3,6,19,28).

6 MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Materiales:

6.1.1 Lugar de la investigación.

Servicio de Oncología Clínica. Instituto Oncológico Nacional SOLCA

“ Dr. Juan Tanca Marengo”. Guayaquil – Ecuador.

6.1.2 Período de la Investigación

1 de Enero 2006 al 31 Diciembre 2010.

6.1.3 Recursos utilizados.

Fuentes de financiamiento.

La investigación fué financiada en un 95% por el autor y el 5% por la institución hospitalaria.

6.1.4 Universo y Muestra.

- Población

Para el desarrollo de este estudio se seleccionaron los pacientes con cáncer colorrectal estadio II con factores de mal pronóstico, intervenidos quirúrgicamente y que han recibido quimioterapia adyuvante.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de Adenocarcinoma.
- Estadío II con factores clínicos y patológicos de alto riesgo y Estadío III sometidos a quimioterapia adyuvante.
- CEA preoperatorio, fechas de inicio y culminación de quimioterapia.
- Que hayan recibido 1 sólo esquema de quimioterapia de primera línea.
- Datos de recaída y estado actual del paciente.

Criterios de exclusión:

- Carcinoma anorrectal.
- Tumores colorrectales metastáticos y sincrónicos.

- Muestra:

En este estudio, el tamaño de la muestra fué igual al de la población, 101 pacientes.

- Instrumentos para la investigación.

- Historias clínicas
- Bases de datos

6.2 Métodos.-**6.2.1 Tipo de investigación**

Descriptivo

6.2.2 Diseño de investigación

No experimental, Longitudinal – retrospectivo.

6.2.3 Procedimientos para la recolección de datos.**Instrumentos y técnicas de recolección de datos.**

- Para el efecto el autor quien es un médico en formación de la especialidad de Medicina Interna, solicitó al Servicio de Estadísticas y Registro Nacional de Tumores del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo” las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal de los periodos 2006 al 2010.
- Posteriormente, se revisaron las historias clínicas y se seleccionaron aquellos pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal en estadio II y con factores de alto riesgo, intervenidos quirúrgicamente, y que hayan recibido tratamiento quimioterápico.
- Se utilizó un programa de recolección de datos, donde se organizó la información para poder ser analizada e interpretada con mayor facilidad.
- Posteriormente se realizó un plan para el análisis de los datos.
- Y al final, se interpretaron los resultados obtenidos.

7 PLAN PARA EL PROCESAMIENTO DE DATOS

7.1 Análisis y presentación de la información.

Las características de la población y los hallazgos del estudio se presentaron a través de estadígrafos, histogramas, porcentajes, considerando una dispersión de 0.05 DE. La base de datos se diseñó con el programa de Data Editor SPSS 13.0

7.2 Programas para el análisis de datos.

SPSS 13.0 Data editor, de Microsoft Silverlight.

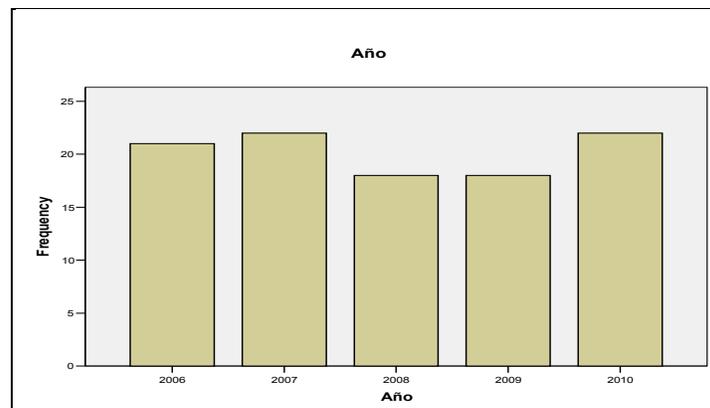
8. RESULTADOS

Cuadro 8-1: Distribución del total de casos de cáncer colorrectal en pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante, incorporados en el período de estudio.

Períodos.

Año	Frecuencia	%
2006	21	20,8
2007	22	21,8
2008	18	17,8
2009	18	17,8
2010	22	21,8
Total	101	100,0

Gráfico 8-1: Distribución del total de casos de cáncer colorrectal que recibieron quimioterapia adyuvante, incorporados en el período de estudio.



Análisis e Interpretación:

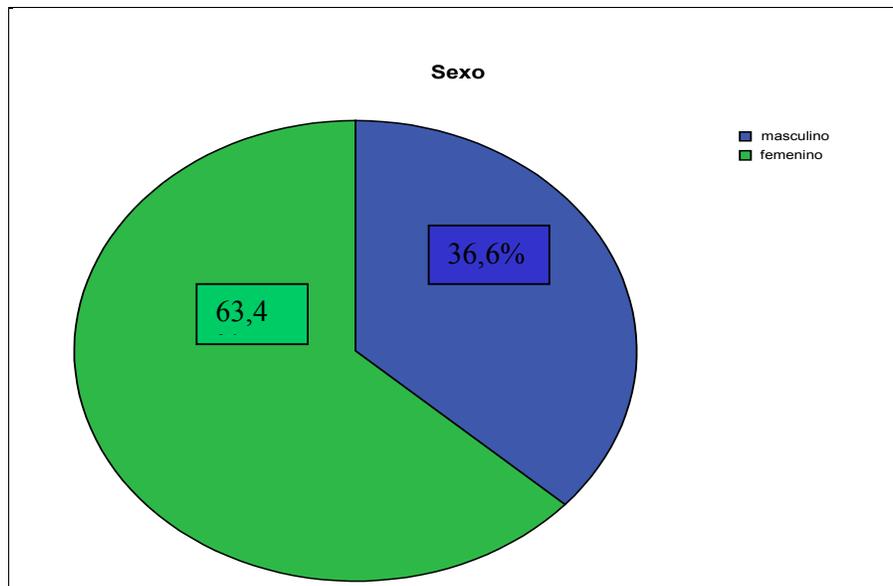
El total de casos de cáncer colorrectal en el período indicado fue de 341, pero sólo 101 pacientes fueron incorporados por presentar los criterios de selección. En el 2006 se reportaron 21 casos, en el 2007, 22 casos, en el 2008 y 2009 con 18 casos, y en el 2010 hubo un incremento relativo de 22 casos.

Cuadro 8-2: Distribución según el género de los pacientes con cáncer colorrectal incluidos en el estudio.

Género

Género	Frecuencia	%
Masculino	37	36,6
Femenino	64	63,4
Total	101	100,0

Gráfico 8-2: Distribución según el género de los pacientes con cáncer colorrectal incluidos en el estudio.



Análisis e Interpretación:

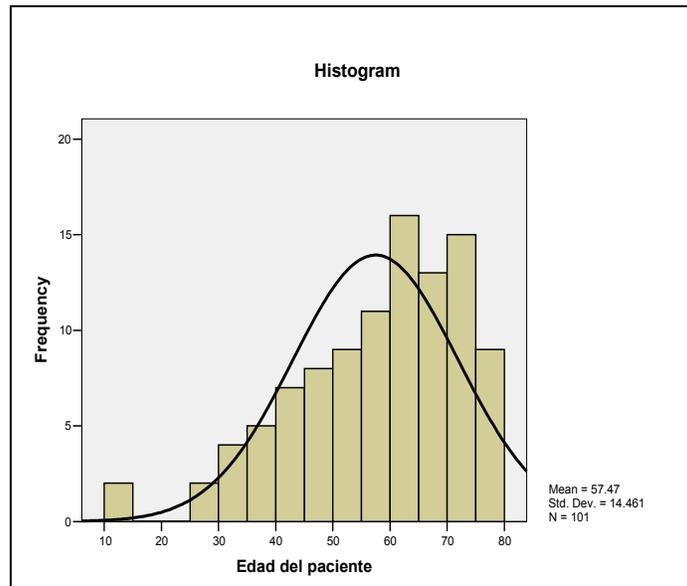
El género femenino predominó en un (63,4%) sobre el género masculino (36,6%) en la población de estudio.

Cuadro 8-3: Distribución por edad de pacientes con cáncer colorrectal incluidos en el estudio.

Edad del paciente

N° casos	101
	Edad
Promedio	57,47
Mediana	61,00
Moda	64
Minima	12
Maxima	77

Gráfico 8-3: Distribución por edad de pacientes con cáncer colorrectal incluidos en estudio.



Análisis e Interpretación:

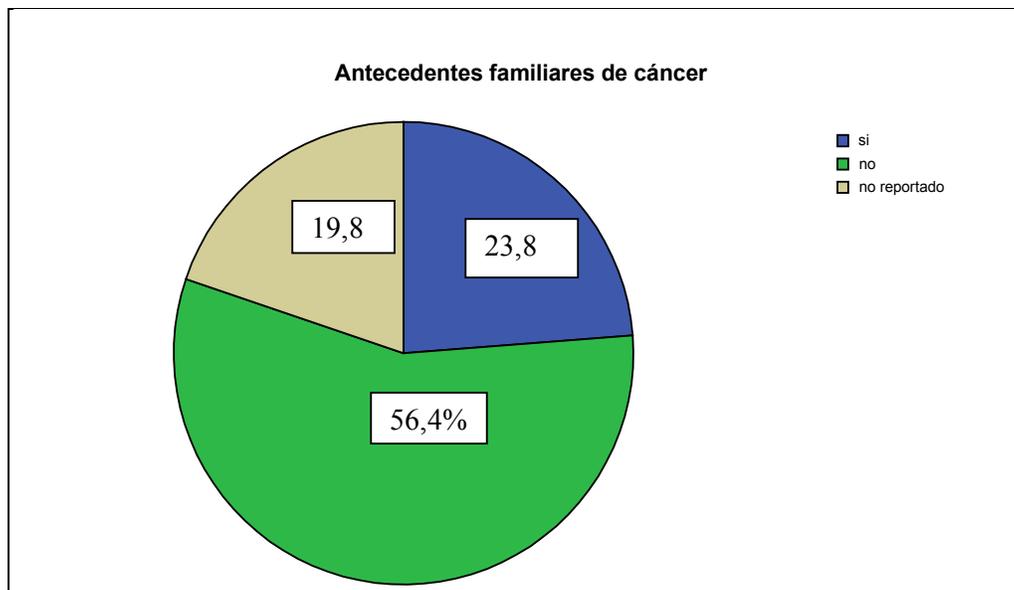
La distribución por edad de los pacientes seleccionados demostró que la mayoría estuvo entre 50 a 69 años, con un promedio de 57.4 años, y con una mediana de edad de 61 años. La edad mínima fue de 12 años, y la máxima de 77 años.

Cuadro 8-4: Distribución de los pacientes con cáncer colorrectal según antecedentes familiares neoplásicos, incorporados en el estudio.

Antecedentes familiares de cáncer

AFC	Frecuencia	%
Si	24	23,8
No	57	56,4
No reportado	20	19,8
Total	101	100,0

Gráfico 8-4: Distribución de los pacientes con cáncer colorrectal según antecedentes familiares neoplásicos, incorporados en el estudio.



Análisis e Interpretación:

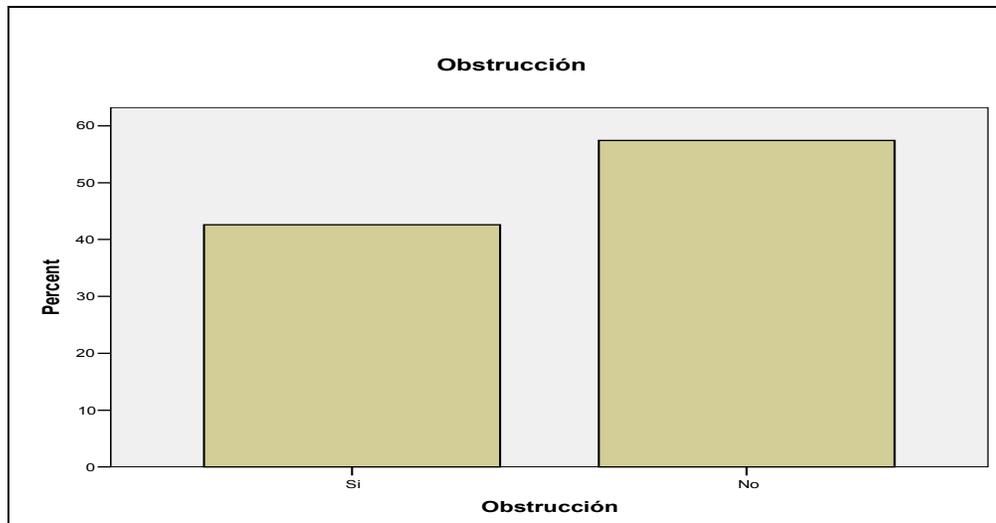
El 56,4% de los pacientes incorporados en el estudio, no presentaron antecedentes de cáncer, frente al 23,8% que sí presentaron antecedentes neoplásicos. El 19,8% de los pacientes restantes, no reportaron antecedente alguno.

Cuadro 8-5: Distribución por complicaciones obstructivas en los pacientes con cáncer colorrectal, incorporados en el estudio.

Obstrucción

Obstrucción	Frecuencia	%
Si	43	42,6
No	58	57,4
Total	101	100,0

Gráfico 8-5: Distribución por complicaciones obstructivas en los pacientes con cáncer colorrectal, incorporados en el estudio.



Análisis e Interpretación:

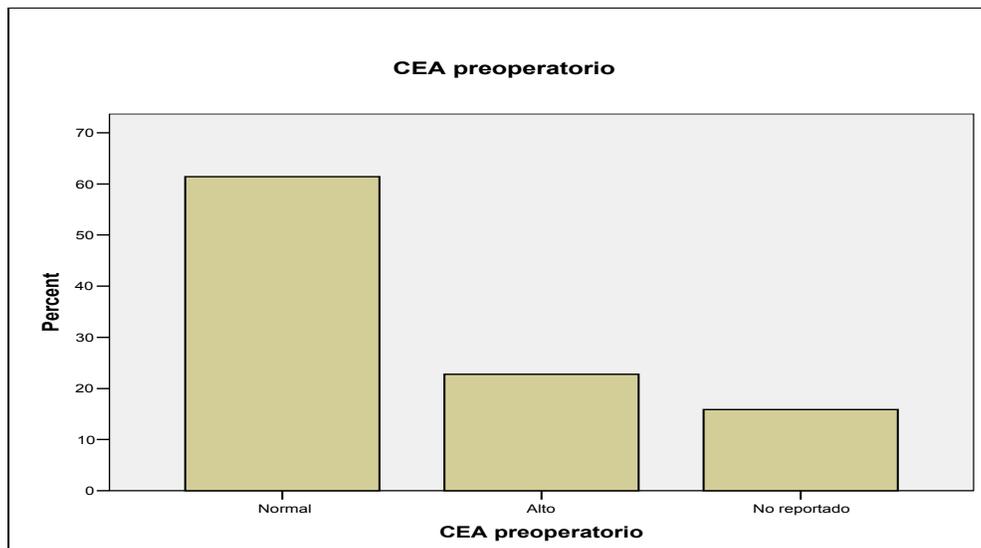
El 42,6% de los pacientes presentaron obstrucción intestinal como factor de riesgo importante. El 57,4% restante no presentaron complicaciones obstructivas .

Cuadro 8-6: Distribución en función al Antígeno Carcinoembrionario CEA preoperatorio en los pacientes con cáncer colorrectal que recibieron quimioterapia adyuvante, en el período de estudio.

CEA preoperatorio

CEA / 4,60 ng/ml	Frecuencia	%
Normal	62	61,4
Alto	23	22,8
No reportado	16	15,8
Total	101	100,0

Gráfico 8-6: Distribución de los niveles de CEA preoperatorio en los pacientes con cáncer colorrectal que recibieron quimioterapia adyuvante, en el período de estudio.



Análisis e Interpretación:

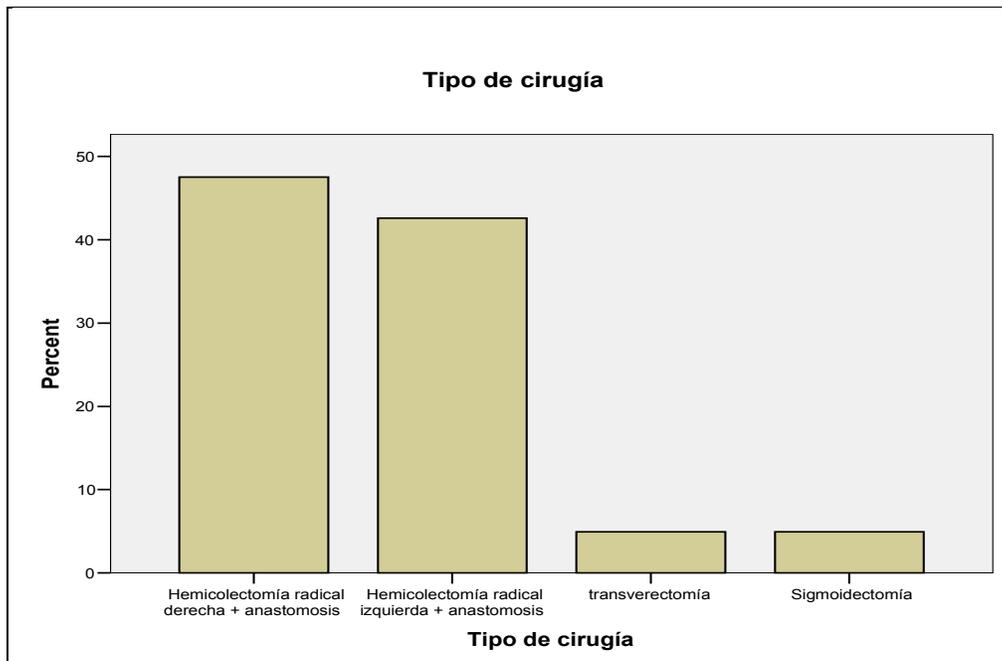
La mayor parte de los pacientes (61,4%) seleccionados presentaron niveles normales preoperatorios de CEA, el 22,8% reportaron CEA con niveles elevados , y un 15,8% no se conocieron los niveles de CEA preoperatorio.

Cuadro 8-7: Distribución por tipo de cirugía realizada en los pacientes con cáncer colorrectal, comprendidos en el estudio.

Tipo de cirugía

Tipo de Cirugía	Frecuencia	%
Hemicolectomía radical derecha + anastomosis	48	47,5
Hemicolectomía radical izquierda + anastomosis	43	42,5
Transverectomía	5	5
Sigmoidectomía	5	5
Total	101	100

Gráfico 8-7: Distribución por tipo de cirugía realizada en los pacientes con cáncer colorrectal, comprendidos en el estudio.



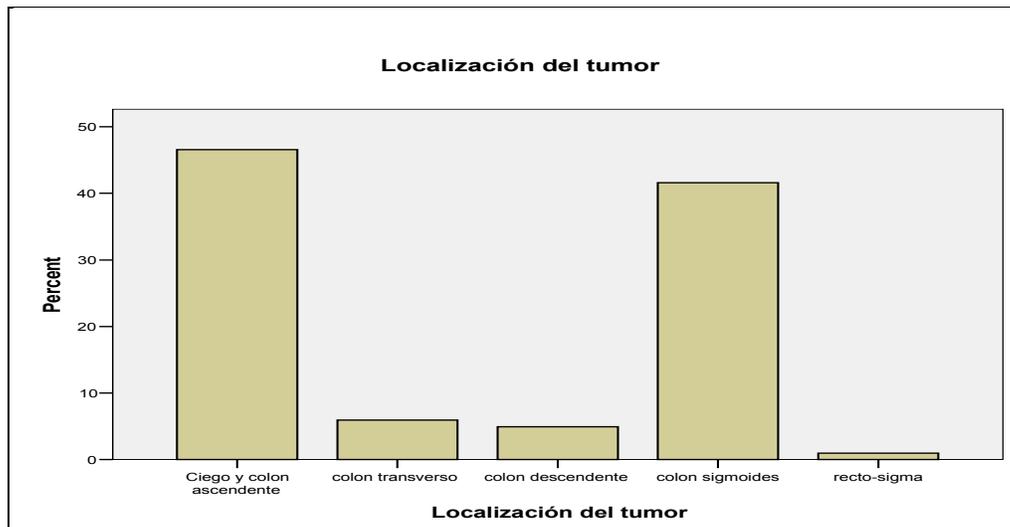
Análisis e Interpretación:

El tipo de cirugía realizada con frecuencia fue la Hemicolectomía Radical derecha, en un 47,5%, seguida de la Hemicolectmía Radical izquierda (42,5%), y la transversectomía junto con la sigmoidectomía en un 5% para ambas.

Cuadro 8-8: Distribución por localización tumoral del cáncer colorrectal en los pacientes incluidos en estudio.

Localización del tumor		
Localización Tumoral	Frecuencia	%
Ciego y colon ascendente	47	46,5
colon transverse	6	6
colon descendente	5	5
colon sigmoides	42	41,5
recto-sigma	1	1
Total	101	100

Gráfico 8-8: Distribución por localización tumoral del cáncer colorrectal en los pacientes incluidos en estudio



Análisis e Interpretación:

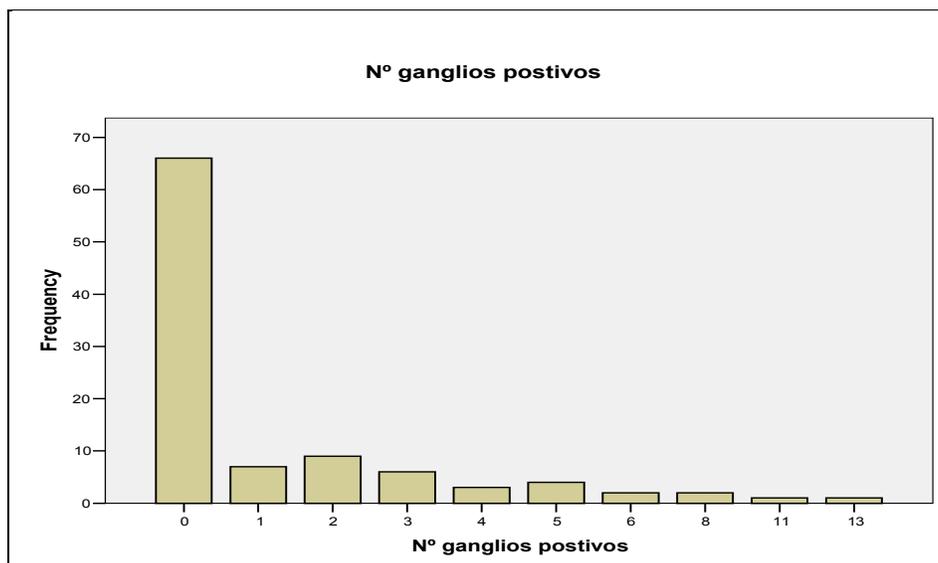
La localización tumoral más frecuente fue el Ciego y Colon ascendente en un 46,5%. La localización en Colon sigmoides representó el segundo sitio más frecuentemente afectado, en un 41,5% de los casos, 6% para colon transverso, y un 5% para colon descendente.

Cuadro 8-9: Distribución del número de ganglios positivos que han sido resecaados en pacientes con cáncer colorrectal incluidos en el estudio.

N° ganglios positivos

Ganglios positivos	Frecuencia	%
0	53	53
1	7	7
2	9	9
3	6	6
4	3	3
5	4	4
6	2	2
8	2	2
11	1	1
13	1	1
No resecan	12	12
Total	88	100

Gráfico 8-9: Distribución del número de ganglios positivos que han sido resecaados en pacientes con cáncer colorrectal.



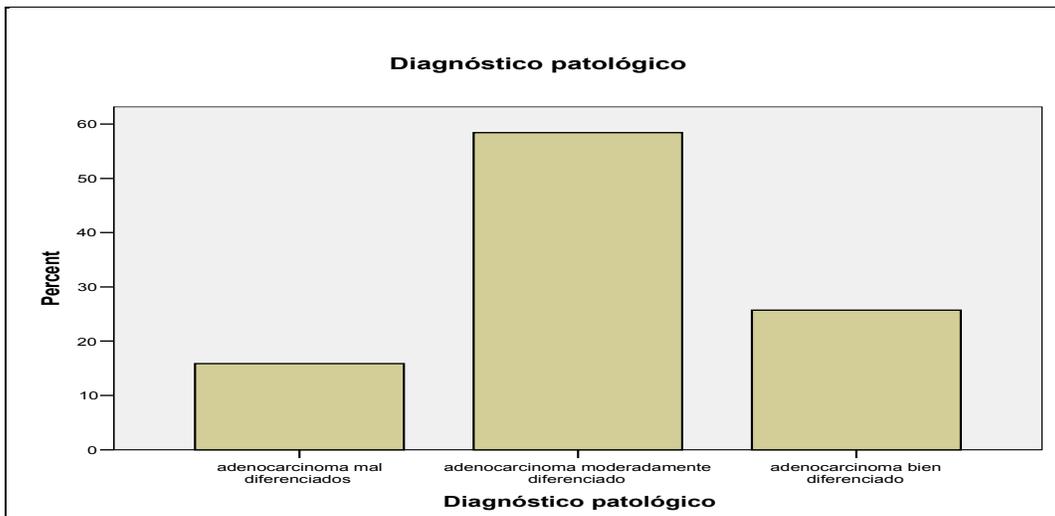
Análisis e Interpretación:

De los 101 pacientes incorporados en el estudio (100%), sólo en 88 pacientes se resecaaron ganglios (88%), de los cuales en 53 pacientes en que se resecaaron ganglios, todos fueron negativos (53%), y en sólo un paciente se presentaron 13 ganglios positivos. En el 12% de los pacientes que fueron intervenidos, no existieron reportes de resección ganglionar.

Cuadro 8-10: Diagnóstico patológico en los pacientes con cáncer colorrectal incluidos en estudio.

Diagnóstico patológico		
Adenocarcinoma	Frecuencia	%
Mal diferenciados	16	15,85
Moderadamente diferenciado	59	58,41
Bien diferenciado	26	25,74
Total	101	100

Gráfico 8-10: Diagnóstico patológico en los pacientes con cáncer colorrectal incluidos en estudio



Análisis e Interpretación:

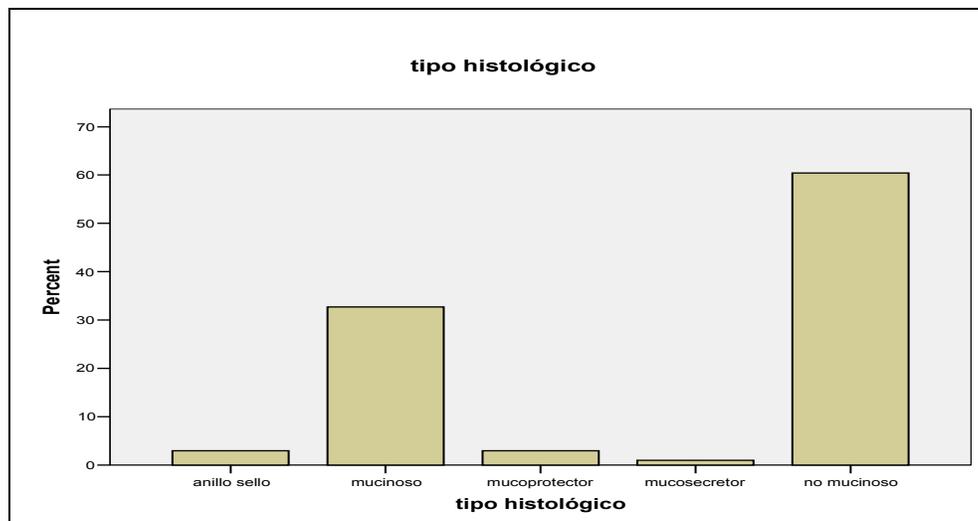
El Adenocarcinoma Moderadamente Diferenciado de colon fue el tipo histológico más incidente en este grupo de pacientes, con un 58,41% frente al 25,74% de los pacientes con Adenocarcinoma Bien Diferenciado. El 15,85% restante son Mal Diferenciados y de peor pronóstico.

Cuadro 8-11: Subtipos histológicos reportados en los pacientes con cáncer colorrectal, en el período de estudio.

Subtipo histológico

Subtipo Histológico	Frecuencia	%
Anillo sello	3	3
Mucinoso	33	32,61
Mucoprotector	3	3
Mucosecretor	1	1
No mucinoso	61	60,39
Total	101	100

Gráfico 8-11: Subtipos histológicos reportados en los pacientes con cáncer colorrectal, en el período de estudio



Análisis e Interpretación:

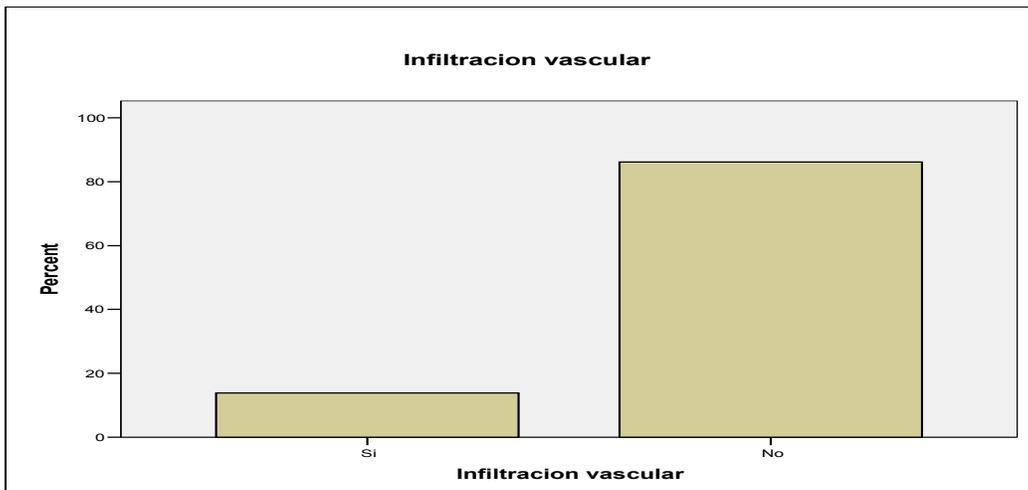
El Adenocarcinoma no mucinoso constituyó el subtipo histológico más frecuente (60,39%) en los pacientes incorporados en el estudio, seguido de los “mucinosos” (32,61%). Los subtipos poco frecuentes y agresivos de mal pronósticos son los de células en “anillo de sello” y mucoprotector (3% para ambos), y el 1% para la variedad mucosecretora.

Cuadro 8-12: Afectación vascular en los pacientes con cáncer colorrectal incorporados en el estudio.

Infiltración vascular

Infiltración vascular	Frecuencia	%
Si	14	13,9
No	87	86,1
Total	101	100,0

Gráfico 8-12: Afectación vascular en los pacientes con cáncer colorrectal incorporados en el estudio.



Análisis e Interpretación:

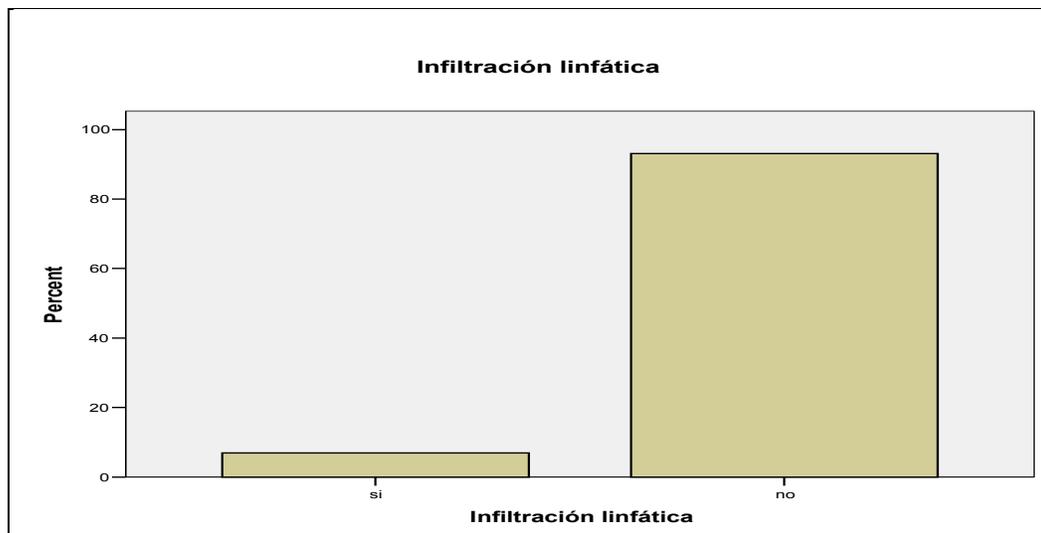
El grado de afectación vascular fué del 13,9%, y el 86,1% de los pacientes no presentaron infiltración vascular.

Cuadro 8-13: Afectación linfática en los pacientes con cáncer colorrectal incorporados en el estudio.

Infiltración linfática

Infiltración linfática	Frecuencia	%
Si	7	6,9
No	94	93,1
Total	101	100,0

Gráfico 8-13: Afectación linfática en los pacinetes con cáncer colorrectal incorporados en el estudio.



Análisis e Interpretación:

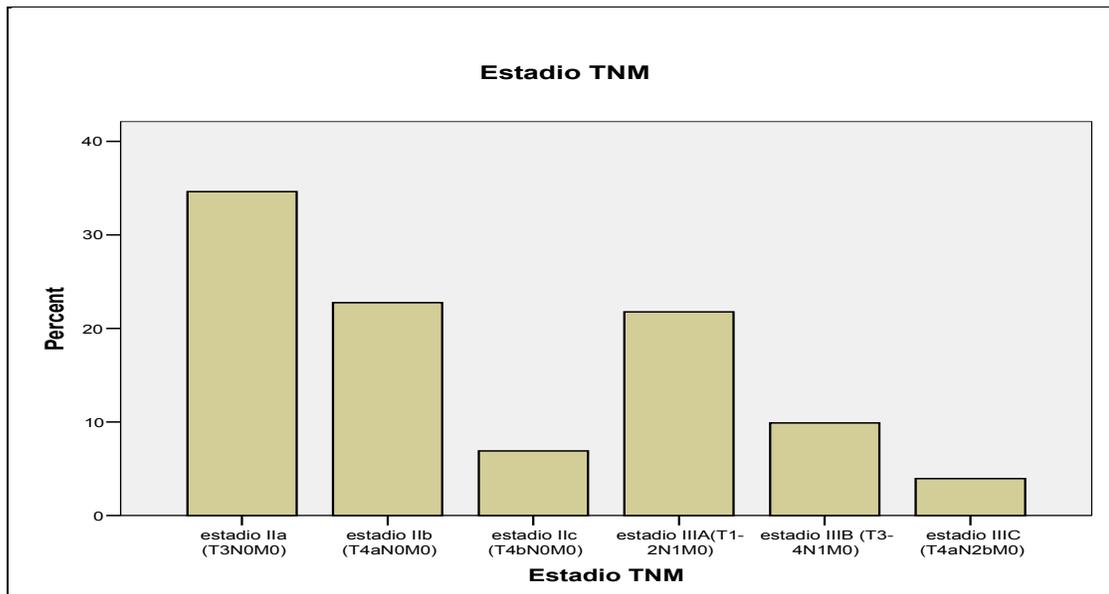
Del total de casos seleccionados, el 6,9% de los pacientes presentaron infiltración linfática como factor desfavorable de riesgo. El 93,1% no presentó infiltración linfática.

Cuadro 8-14: Distribución por estadio tumoral según la Clasificación AJCC 2011 siguiendo sistema TNM, en los pacientes con cáncer colorrectal incluidos en el estudio.

Estadio TNM

Estadio	Frecuencia	%
IIA (T3N0M0)	34	34
IIB (T4aN0M0)	23	23
IIC(T4bN0M0)	7	7
IIIA(T1-2N1M0)	22	22
IIIB (T3-4N1M0)	10	10
IIIC(T4aN2bM0)	4	4
Total	100	100

Gráfico 8-14: Distribución por estadio tumoral según la Clasificación AJCC 2011 siguiendo sistema TNM, en los pacientes con cáncer colorrectal incluidos en el estudio.



Análisis e Interpretación:

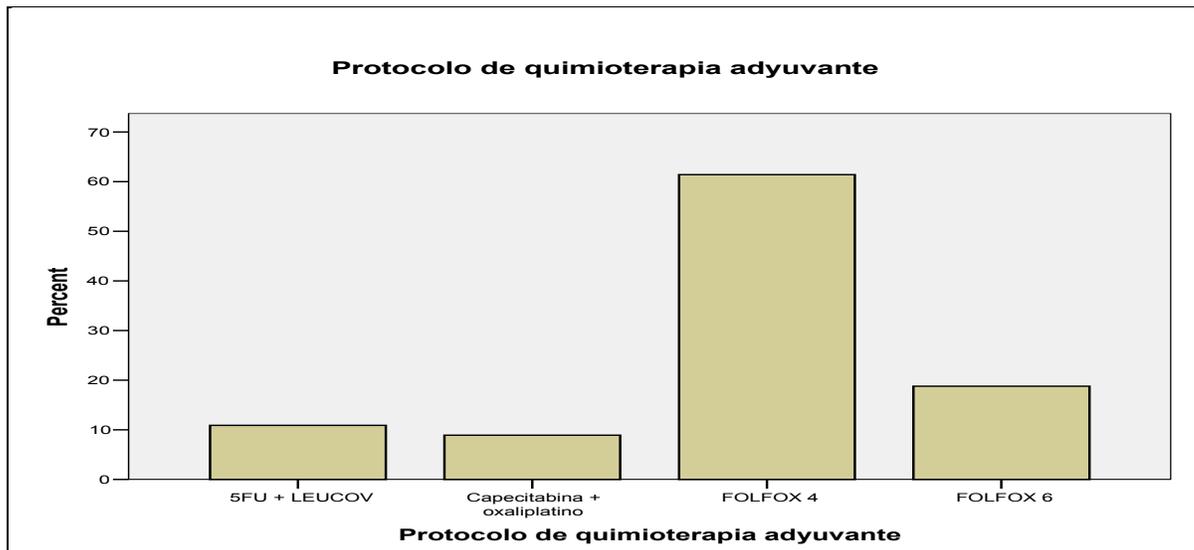
De los pacientes seleccionados, y en los que se conocía el estado actual, 64 fueron estadio II de alto riesgo y 36 pacientes fueron estadio III, los mismos que recibieron quimioterapia adyuvante posteriormente. Dentro de esta población, el estadio IIA fue el más frecuente. (34%).

Cuadro 8-15: Protocolos de quimioterapia adyuvante aplicados en los pacientes con cáncer colorrectal de alto riesgo, dentro del período de estudio.

Protocolo de quimioterapia adyuvante

Esquema QT	Frecuencia	%
5FU + LEUCOV	11	10,8
Capecitabina + oxaliplatino	9	9
FOLFOX 4	62	61,2
FOLFOX 6	19	19
Total	101	100

Gráfico 8-15: Protocolos de quimioterapia adyuvante aplicados en los pacientes con cáncer colorrectal de alto riesgo, dentro del período de estudio.



Análisis e Interpretación:

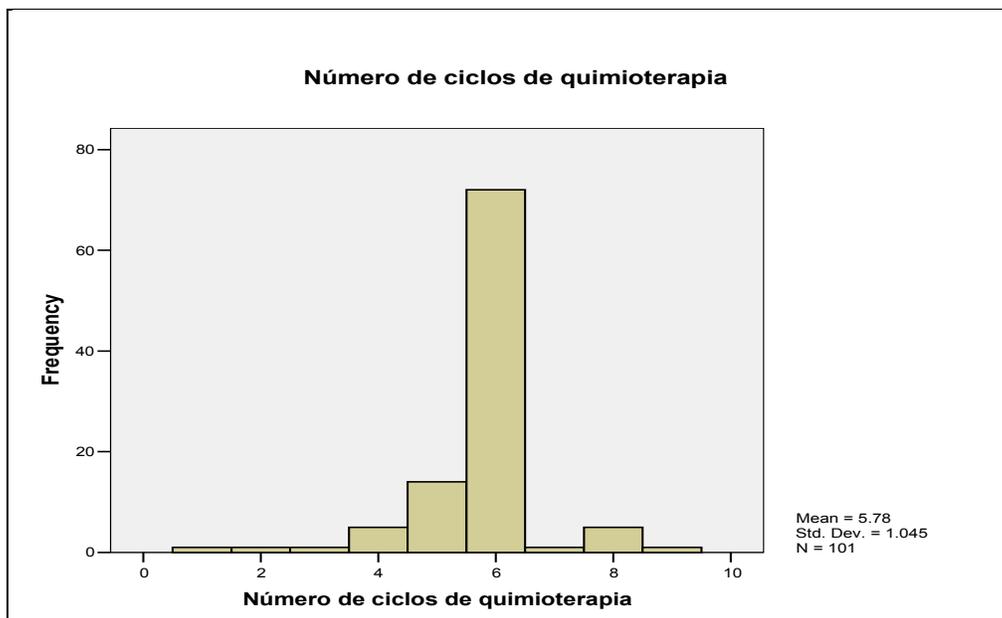
El protocolo FOLFOX 4 fué el esquema adyuvante más utilizado en un total de 62 pacientes, seguido de FOLFOX 6(19 pacientes) y posteriormente el protocolo 5FU + Leucovorina (11 pacientes), el protocolo CAPOX (Capecitabina + oxaliplatino) sólo se utilizó en 9 pacientes.

Cuadro 8-16: Número de ciclos de quimioterapia adyuvante que recibieron los pacientes con cáncer colorrectal dentro del período de estudio.

Número de ciclos de quimioterapia

N° ciclos	Frecuencia	%
1 – 5 ciclos	22	21,8
6 ciclos	72	71,2
7 – 9 ciclos	7	7
Total	101	100

Gráfico 8-16: Número de ciclos de quimioterapia adyuvante que recibieron los pacientes con cáncer colorrectal dentro del período de estudio.



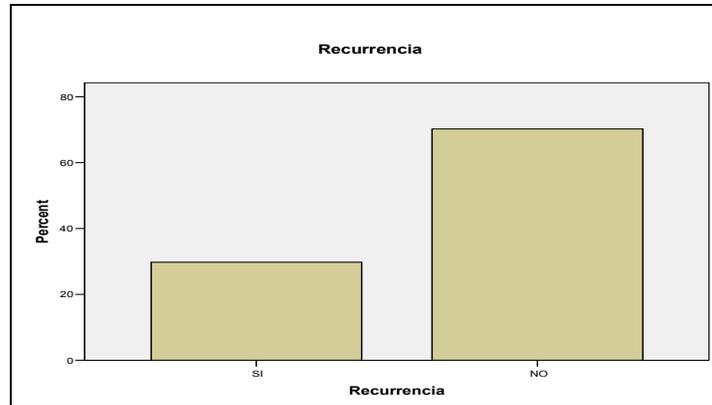
Análisis e Interpretación:

72 pacientes completaron 6 ciclos de quimioterapia, 22 pacientes recibieron menos de 6 y sólo 7 recibieron entre 7 y 9 ciclos.

Cuadro 8-17: Distribución por la recurrencia tumoral en los pacientes con cáncer colorrectal que recibieron quimioterapia adyuvante.

Recurrencia		
Recurrencia	Frecuencia	%
SI	30	29,7
NO	71	70,3
Total	101	100,0

Gráfico 8-17: Distribución por la recurrencia tumoral en los pacientes con cáncer colorrectal que recibieron quimioterapia adyuvante.



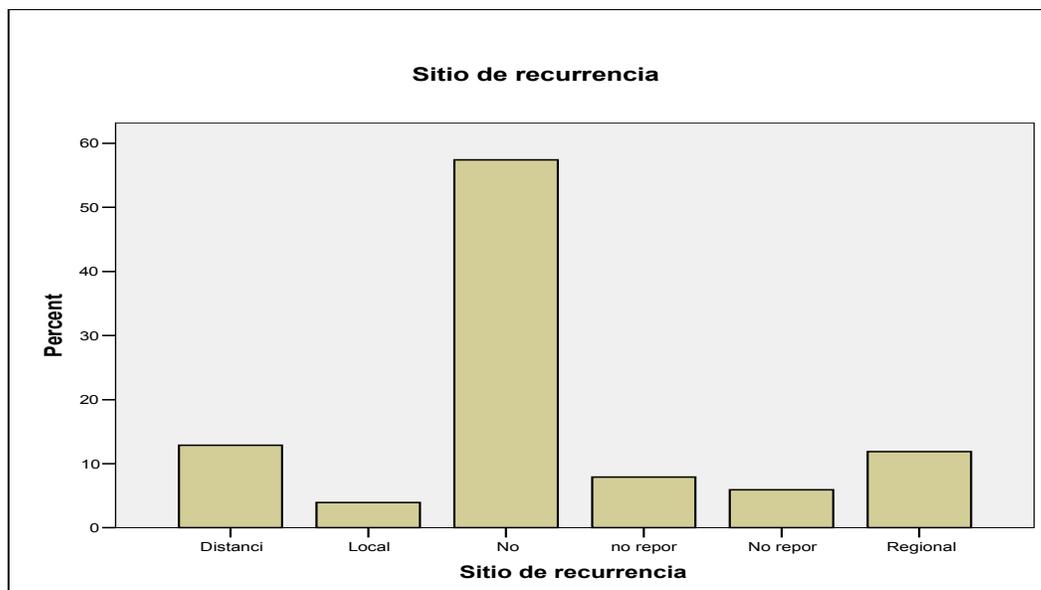
Análisis e Interpretación:

30 pacientes presentaron recurrencia tumoral, 58 sin recurrencia, y 13 sin reportes de recaída tumoral (71 pacientes).

Cuadro 8-18: Distribución por el sitio de recurrencia en los pacientes con cáncer colorrectal que recibieron quimioterapia adyuvante, incluidos en el estudio.

Sitio de recurrencia		
Sitio Recurrencia	Frecuencia	%
Distancia	13	12,8
Local	4	4
No	58	57,4
No reporte	14	13,8
Regional	12	12
Total	101	100

Gráfico 8-18: Distribución por el sitio de recurrencia en los pacientes con cáncer colorrectal que recibieron quimioterapia adyuvante, incluidos en el estudio.



Análisis e Interpretación:

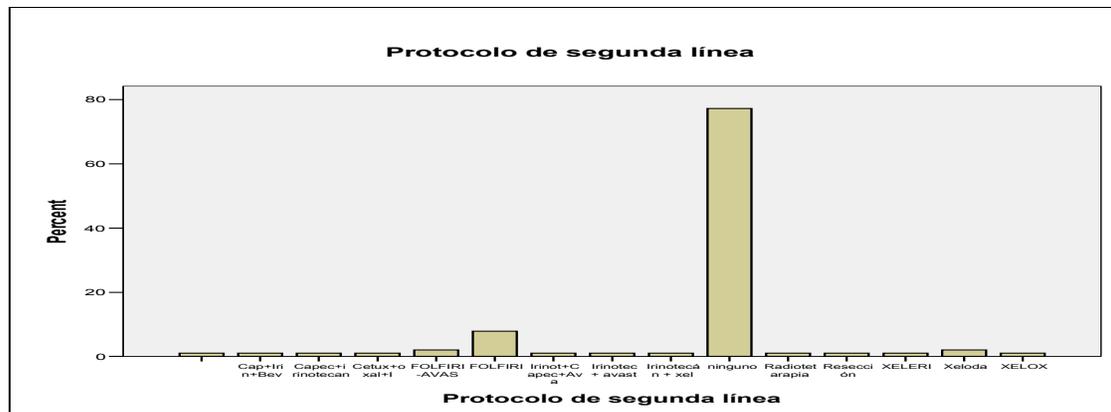
13 pacientes presentaron recurrencia a distancia, 12 pacientes tuvieron recaída regional, 4 presentaron recaída local, y 14 pacientes no reportaron recaída. Sin recaída fueron 58 pacientes.

Cuadro 8-19: Protocolos de quimioterapia de 2º línea en los pacientes con cáncer colorrectal por recaída tumoral.

Protocolo de segunda línea

2º Línea QT	Frecuencia	%
Cap+Irin+Bev	1	1
Capec+irinotecan	1	1
Cetux+oxal+I	1	1
FOLFIRI-AVAS	2	2
FOLFIRI	8	8
Irinot+Capec+Ava	1	1
Irinotec + avast	1	1
Irinotecán + xel	1	1
Ninguno	78	78
Radioterapia	1	1
Resección	1	1
XELERI	1	1
Xeloda	2	2
XELOX	1	1
Total	100	100

Gráfico 8-19: Protocolos de quimioterapia de 2º línea en los pacientes con cáncer colorrectal por recaída tumoral



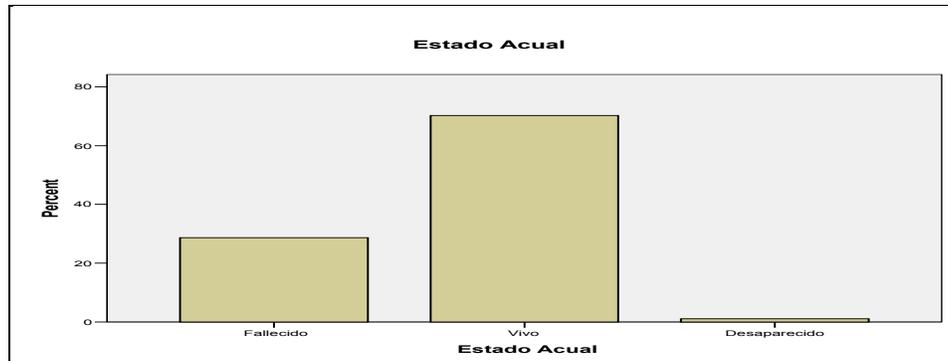
Análisis e Interpretación:

El protocolo de 2º línea más empleado en la recaída fué FOLFIRI. 78 pacientes no se sometieron a tratamiento de 2º línea.

Cuadro 8-20: Distribución por el estado actual en los pacientes con cáncer colorrectal que recibieron quimioterapia adyuvante, incluidos en el estudio.

Estado Actual		
Estatus	Frecuencia	%
Fallecido	29	28,7
Vivo	71	70,3
Desaparecido	1	1,0
Total	101	100,0

Gráfico 8-20: Distribución por el estado actual en los pacientes con cáncer colorrectal que recibieron quimioterapia adyuvante, incluidos en el estudio.



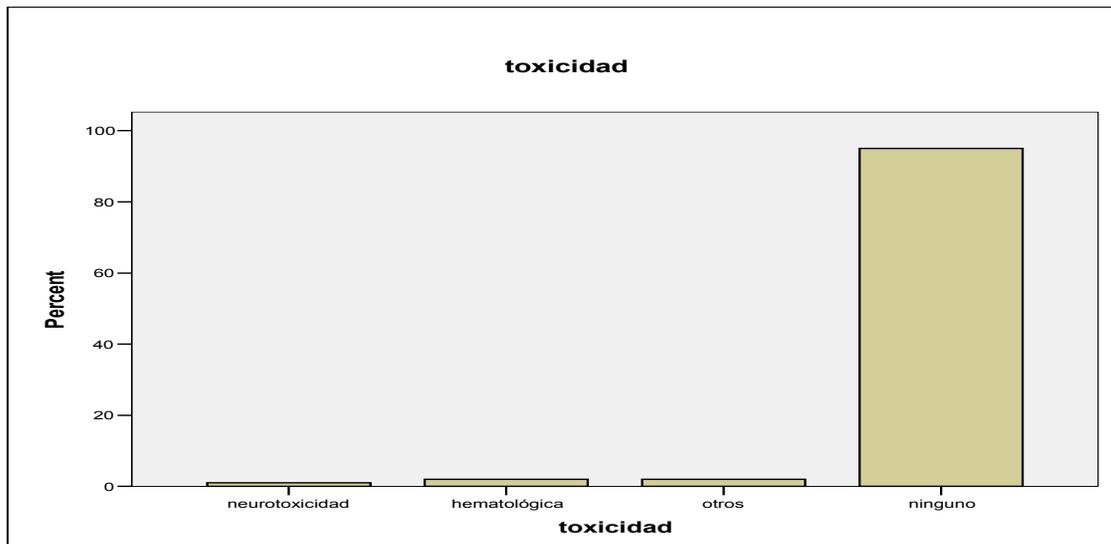
Análisis e Interpretación:

Del total de pacientes seleccionados en el estudio, 71 pacientes se encuentran vivos y 29 pacientes fallecidos, con 1 paciente desaparecido, lo que reflejaría mejor calidad de vida con la quimioterapia adyuvante.

Cuadro8-21: Efectos secundarios de la quimioterapia adyuvante en los pacientes incluidos en el estudio.

Toxicidad		
Toxicidad	Frecuencia	%
Neurotoxicidad	1	1,0
Hematológica	2	2,0
Otros	2	2,0
Ninguno	96	95,0
Total	101	100,0

Gráfico 8-21: Efectos secundarios de la quimioterapia adyuvante en los pacientes incluidos en el estudio.



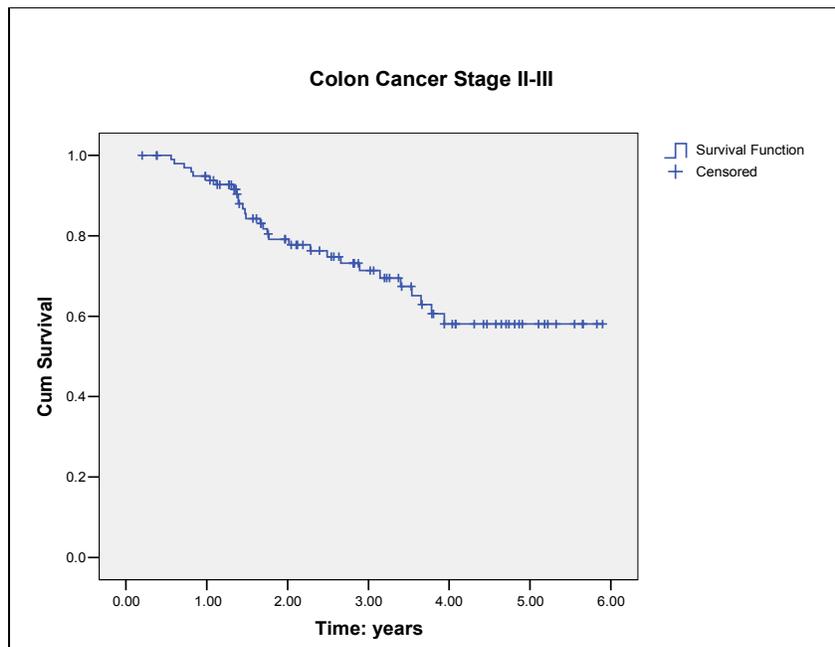
Análisis e Interpretación:

Pocos fueron los efectos adversos reportados a la quimioterapia adyuvante, entre ellos la neurotoxicidad por el Oxaliplatino en un paciente, y las hematológicas en dos de ellos.

Cuadro 8-22: Sobrevida Global en los pacientes que se conoce el estado actual (100 pacientes).

Total Pcte	Fallecidos	Supervivencia	
		Vivos	%
100	29	71	71,0%

Gráfico8-22: Sobrevida Global en los pacientes que se conoce el estado actual (100 pacientes) en estadio II y III.



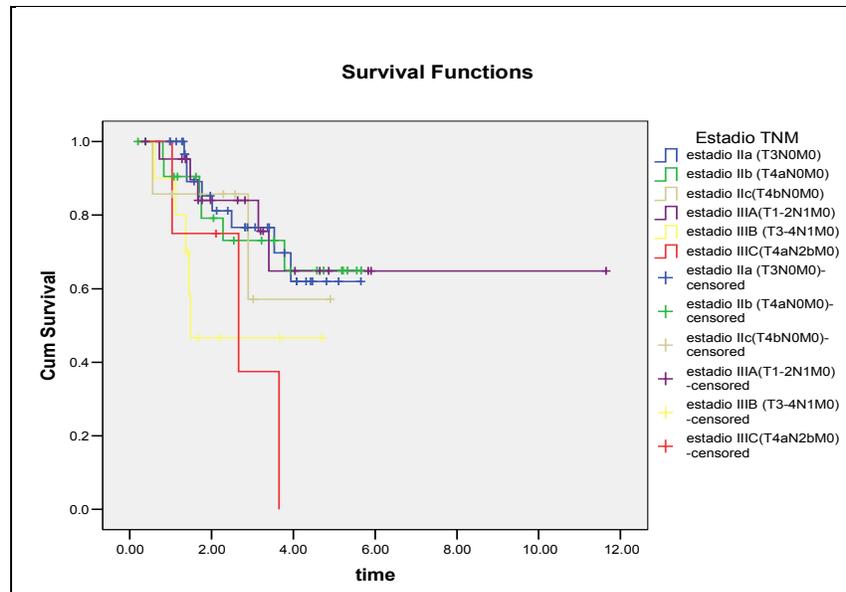
Análisis e Interpretación:

Con una mediana de tiempo de seguimiento de 2.4 años, la sobrevida global estimada a 3 años fue de 71%, y la sobrevida global estimada a 6 años fue de 58%, en ambos estadios.

Cuadro 8-23: Sobrevida Global en función del estadio tumoral.
Sobrevida por estadio

Dukes - TNM	Total	Fallecidos	Supervivencia individual	
			Vivos	%
estadio IIA (T3N0M0)	34	8	26	76,5
estadio IIB (T4aN0M0)	23	6	17	73,9
estadio IIC(T4bN0M0)	7	2	5	71,4
estadio IIIA(T1-2N1M0)	22	5	17	77,3
estadio IIIB (T3-4N1M0)	10	5	5	50,0
estadio IIIC(T4aN2bM0)	4	3	1	25,0
Sobrevida Global	100	29	71	71%

Gráfico 8-23: Sobrevida Global en función del estadio tumoral.



Análisis e Interpretación:

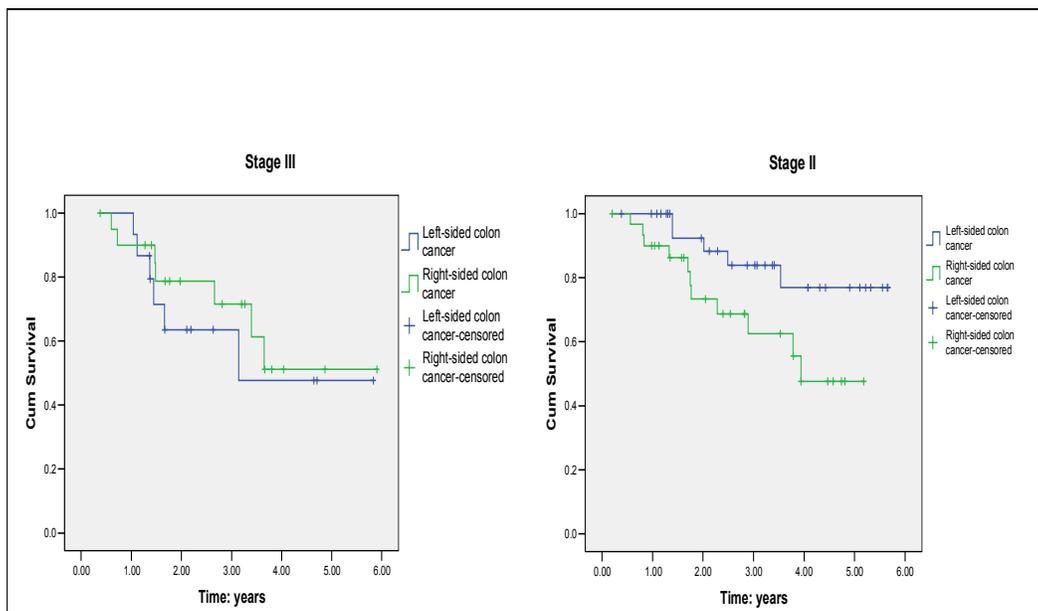
La sobrevida global estimada por etapa resultó del 76,5% en el estadio IIA, mientras se observó una mejor supervivencia global para el estadio IIIA del 77,3%, según la curva de Kaplan Meier resultante. La sobrevida Global media es del 71%.

Cuadro 8-24. Sobrevida Global en función al estadio tumoral y según la localización del cáncer colorrectal.

Sobrevida Global según estadio y localización tumoral.

		Total	Fallecidos	Supervivencia	
				Vivos	%
Estadio II	Cáncer colon derecho	31	11	20	64,5%
	Cáncer colon izquierdo	33	5	28	84,8%
	Sobrevida Global	64	16	48	75,0%
Estadio III	Cáncer colon derecho	21	7	14	66,7%
	Cáncer colon izquierdo	15	6	9	60,0%
	Sobrevida Global	36	13	23	63,9%
Sobrevida Global		100	29	71	71,0%

Gráfico 8-24. Sobrevida Global en función al estadio tumoral y según la localización del cáncer colorrectal.



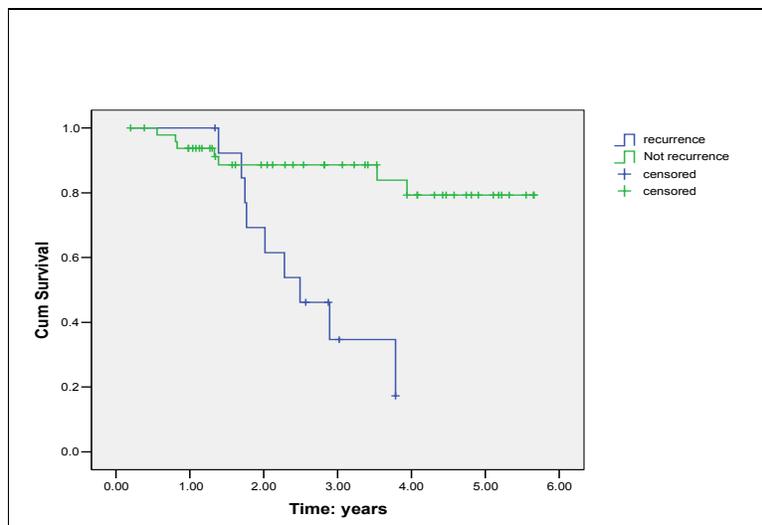
Análisis e Interpretación:

En el estadio II (64 pacientes) la localización tumoral más frecuente fue en el colon izquierdo (33 casos), con una mediana de sobrevida de 84,8%. En el estadio III (36 casos), el colon derecho fue el más afectado, con una sobrevida mediana del 66,7%. La estimación de la sobrevida global en el estadio II fue del 75%, y en estadio III del 63,9% tras quimioterapia adyuvante.

Cuadro 8-25: Sobrevida Libre de Enfermedad en los pacientes con estadio II según la recurrencia.

Recurrencia II	Total	Fallecidos	Supervivencia II	
			Vivos	%
Si	14	9	5	35,7%
No	50	7	43	86,0%
Sobrevida	64	16	48	75,0%

Gráfico 8-25: Supervivencia Libre de Enfermedad en estadio II según la recurrencia.

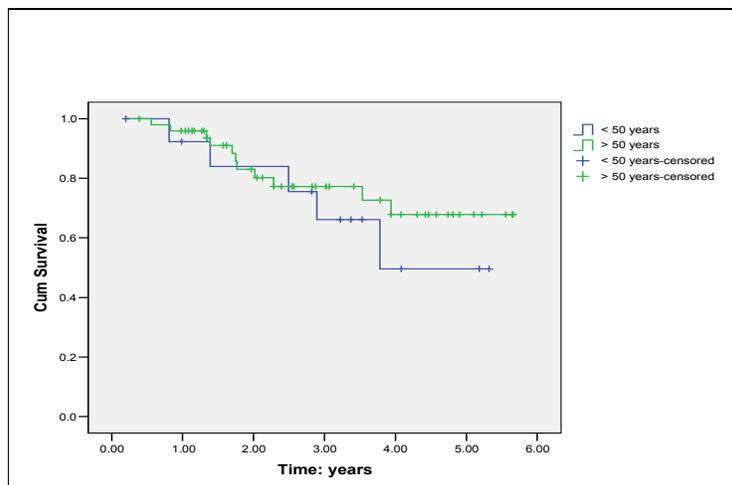


Análisis e Interpretación:

La sobrevida libre de enfermedad media, estimada en función a la recurrencia tumoral, fue del 35,7% en los pacientes que presentaron recurrencia (14 casos), y del 86% para los pacientes sin recurrencia (50 casos). La sobrevida libre estimada fue del 75% en el estadio II.

Cuadro 8-26: Sobrevida Global en estadio II, en función con la edad del paciente.

Edad paciente II				
Edad	Total	Fallecidos	Supervivencia	
			Vivos	%
< 50 years	14	5	9	64,3%
≥ 50 years	50	11	39	78,0%
Sobrevida	64	16	48	75,0%

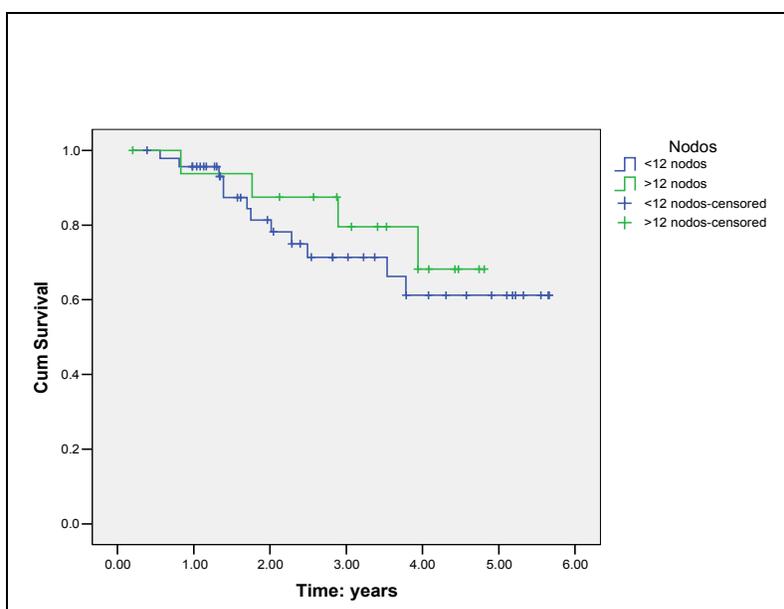
Gráfico 8-26: Sobrevida Global en estadio II, en función con la edad del paciente.**Análisis e Interpretación:**

La influencia de la edad con el pronóstico del paciente con estadio II de alto riesgo, demostró que los pacientes mayores de 50 años, la sobrevida global media con quimioterapia adyuvante mejora considerablemente en un 78%. Mientras que en los menores de 50 años, la tasa de sobrevida global media fue de sólo un 64,3%. No hay diferencia significativa en cuanto a la edad del paciente en estadio II.

Cuadro 8-27: Sobrevida Global media estimada en función de los ganglios linfáticos en el estadio II.

Ganglios	Total	Fallecidos	Supervivencia II	
			Vivos	%
<12 nodos	47	12	35	74,5%
>12 nodos	17	4	13	76,5%
Supervivencia	64	16	48	75,0%

Gráfico 8-27: Sobrevida Global media en función a los ganglios linfáticos en estadio II.



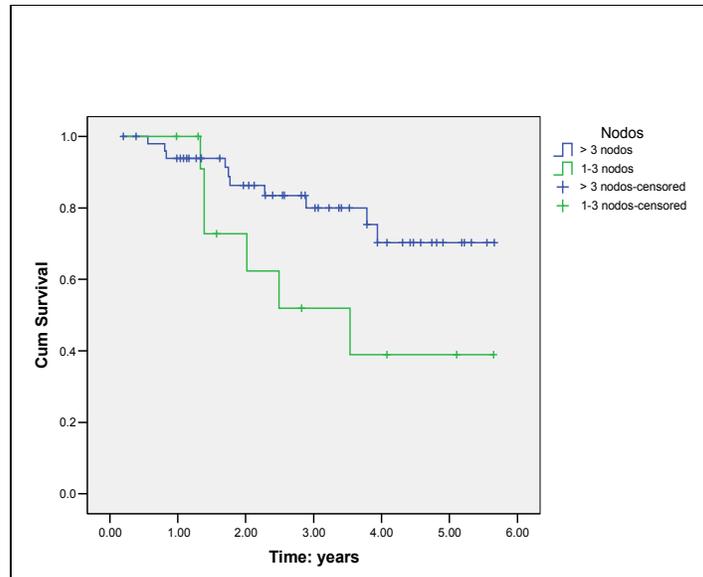
Análisis e Interpretación:

La sobrevida global media estimada en los pacientes con estadio II, en función a la resección ganglionar fue del 75%. En 47 pacientes se resecaron menos de 12 ganglios, la sobrevida global media fue del 74,5%, mientras que en los que se resecaron más de 12 ganglios (17 casos) fue del 76,5%. No hay una diferencia significativa con el número de ganglios resecados que influyan en el pronóstico en este estadio.

Cuadro 8-28: Sobrevida global media en función de los ganglios linfáticos resecaados en estadio II.

Ganglios	Total	Fallecidos	Supervivencia	
			Vivos	%
1-3 nodos	13	6	7	53,8%
> 3 nodos	51	10	41	80,4%
Supervivencia	64	16	48	75,0%

Gráfico 8-28: Sobrevida global media en función a los ganglios linfáticos resecaados en estadio II.



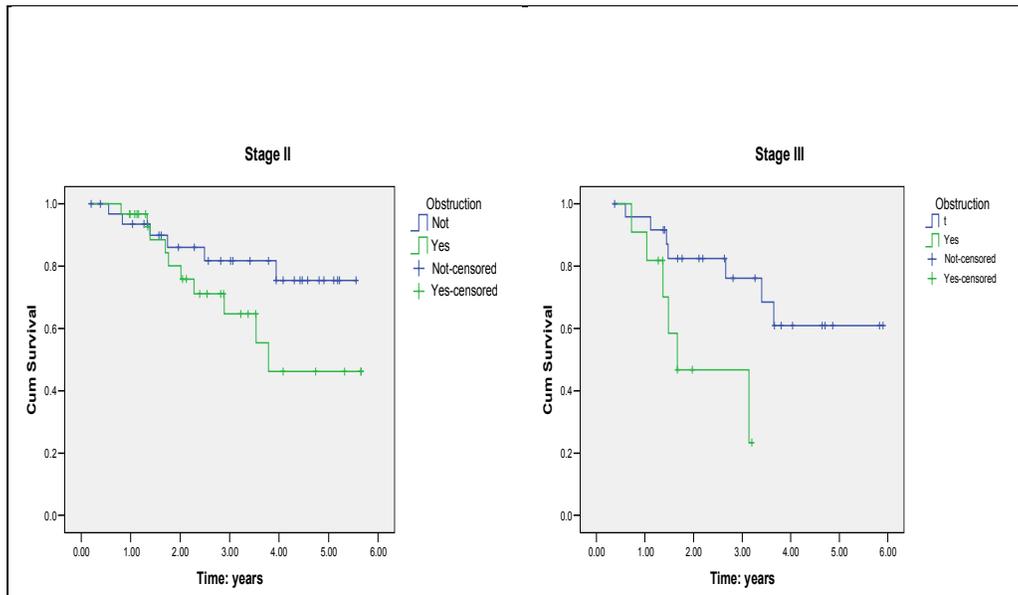
Análisis e Interpretación:

En los pacientes en que se resecaaron hasta 3 ganglios (13 casos), la sobrevida media estimada fué del 53,8%, mientras que en los que se resecaaron más de 3 ganglios (51 casos), la supervivencia fue del 80,4%.

Cuadro 8:29: Sobrevida global media en función al estadio tumoral y a la obstrucción intestinal.

Obstrucción por estadio					
Estadio	Obstrucción	Total	Fallecidos	Supervivencia	
				Vivos	Porcentaje
Estadio II	Si	31	10	21	67,7%
	No	33	6	27	81,8%
	Sobrevida	64	16	48	75,0%
Estadio III	Si	11	6	5	45,5%
	No	25	7	18	72,0%
	Sobrevida	36	13	23	63,9%
Sobrevida		100	29	71	71,0%

Gráfico 8-29: Sobrevida global media en función al estadio tumoral y a la obstrucción intestinal.



Análisis e Interpretación:

En el estadio II con obstrucción intestinal (31 casos), la tasa de sobrevida global media fue del 67,7%. En el estadio III, se reportaron 11 casos con obstrucción intestinal, con una tasa de sobrevida global media del 45,5%.

Cuadro 8-30: Sobrevida Global media según el protocolo de quimioterapia adyuvante en pacientes con estadio II de alto riesgo.

Sobrevida y protocolos

Protocolo	Total	Fallecidos	Supervivencia II	
			Vivos	%
5FU + LEUCOV	10	3	7	70,0%
Capecitabina + oxaliplatino	6	3	3	50,0%
FOLFOX 4	37	8	29	78,4%
FOLFOX 6	11	2	9	81,8%
Sobrevida	64	16	48	75,0%

Análisis e Interpretación:

El estudio en mención, identificó el protocolo de quimioterapia más utilizado (FOLFOX 4) en 37 pacientes, con una sobrevida global media estimada del 78,4%, mientras que el protocolo FOLFOX 6 demostró una mejoría en la sobrevida global media de un 81,8%. El protocolo 5 FU + Leucovorina demostró mejoría en un 70% en la sobrevida global en este grupo de pacientes.

9. DISCUSIÓN

Aunque la quimioterapia adyuvante en el estadio II del cáncer colorrectal es controvertida, está indicada en aquellos pacientes que presentan factores pronósticos desfavorables (Kopetz, S. et al. 2008. USA).

El principal objetivo de este estudio fué determinar el beneficio de la quimioterapia adyuvante en la supervivencia de este grupo de pacientes, además de identificar los principales factores de alto riesgo.

Según el estudio de Bosch, C. et al. 2004. Barcelona – España, en el que se valoraron 126 pacientes con adenocarcinoma de colon en estadio II y III tratados con quimioterapia adyuvante, la sobrevida global a los 5 años fué del 68,3% y la sobrevida libre de enfermedad del 54%, considerándose como factores pronósticos significativos el número de ganglios afectos, la infiltración linfovascular y perineural, y la obstrucción intestinal.

En este estudio se incluyeron a 100 pacientes, de los cuales, 64 pacientes fueron estadio II con factores de alto riesgo, y 36 pacientes con estadio III. La edad, el número de ganglios positivos, la infiltración vascular, la obstrucción intestinal fueron los factores desfavorables identificados que influyeron en la supervivencia de estos pacientes. La tasa de sobrevida global media estimada a 3 años fue del 75% para el estadio II y del 63,9% para el estadio III.

En el estadio II es más difícil demostrar un incremento en la tasa de supervivencia porque su pronóstico es mejor, y porque el número de pacientes incluidos en los grandes ensayos clínicos es relativamente pequeño, como lo demuestra este estudio. Se requiere según normas internacionales de la ASCO, de al menos 4700 pacientes para detectar una reducción en el riesgo absoluto del 4% a los 5 años. (Grávalos, C. et al. 2003. España).

En el ensayo clínico de Taal, B. et al. 2002. England, en donde se incorporaron 1029 pacientes tratados con quimioterapia adyuvante, se logró una sobrevida global a 5 años del 78,5% en el estadio II, y del 60% para el estadio III.

En un ensayo clínico publicado por el Journal of Clinical Oncology, en donde se incorporaron a 24847 pacientes, de los cuales, un 20% fueron estadio II con factores pronósticos desfavorables, mientras que un 57% fueron estadio III, ambos grupos recibieron quimioterapia adyuvante, concluyendo que ésta benefició la sobrevida global de los pacientes en estadio III, pero no hubo una mejoría significativa en estadio II, por lo que aún esta etapa del cáncer colorrectal es controvertida. (Erin, S et al. 2011. England).

Actualmente, el esquema adyuvante del Intergroup 0035 (5 FU + Levamisol) ha sido desplazado por otros tan eficaces, como el esquema de la Clínica Mayo (5FU + Leucovorina), pero hasta la fecha, grandes ensayos aleatorizados y meta-análisis no han logrado demostrar beneficios significativos relacionados con la supervivencia de la quimioterapia adyuvante en el estadio II de la enfermedad.

La aprobación del ensayo clínico MOSAIC con el protocolo FOLFOX 4 (2004), el riesgo de recurrencia demostrada de manera retrospectiva en los pacientes con cáncer colorrectal estadio II de alto riesgo, fue menor en relación con otros esquemas de quimioterapia. (Eng, C. et al 2008).

Esta referencia, se relaciona con el estudio realizado en el Instituto Oncológico Nacional SOLCA “Dr. Juan Tanca Marengo” Guayaquil – Ecuador, en el período mencionado, en donde se demostró que la quimioterapia adyuvante mejoró significativamente la tasa de sobrevida global en este grupo de pacientes, y que el protocolo adyuvante más utilizado fue FOLFOX 4, mientras que FOLFOX 6 demostró una mejoría significativa en la sobrevida global.

Si un paciente tiene probabilidades de beneficiarse o no con la quimioterapia adyuvante depende del riesgo de recurrencia de la enfermedad. En el estadio II, varios factores clínico y patológicos se asocian con un mayor riesgo de recurrencia y pobre pronóstico. El estado de los ganglios linfáticos es un marcador de riesgo

importante, pero el número de ganglios evaluados también tienen un gran valor pronóstico. La mayor supervivencia de estos pacientes se asocian con una mayor cantidad de ganglios evaluados. (Eng, Kopetz, et al 2008).

Las actuales pautas de la Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO), recomienda una evaluación de por lo menos 12 ganglios linfáticos para poder lograr una adecuada estadificación tumoral. La valoración de menos de 12 ganglios constituyen un gran factores de riesgo para la recurrencia, incluso si tienen un resultado negativo, más aún, si los ganglios son positivos, su pronóstico es desfavorable. La pobre diferenciación tumoral, y la infiltración linfovascular son de pobre pronóstico.

En esta investigación, en 47 casos se resecaron menos de 12 ganglios, en donde la sobrevida global media estimada fue del 74,5%, mientras que en los que se resecaron más de 12 ganglios (17 casos), la sobrevida fue del 76,5%. Por otro lado, cuando se resecaron menos de 3 ganglios (13 casos), la sobrevida global fué significativamente del 53,8% en comparación a los casos en los cuales se resecaron más de 3 ganglios (51 casos), con una sobrevida global de un 80,4%.

Los pacientes que presentaron infiltración vascular tuvieron una tasa de sobrevida global estimada del 64,3% , y los que no presentaron tal complicación, la tasa de sobrevida global fue del 72,1%.

La edad del paciente y el estado actual del mismo, también son factores de consideración en el pronóstico y la supervivencia. (Chabner, B. et al. 2008. USA). En este caso, los pacientes menores de 50 años de edad en estadio II (14 pacientes), tuvieron una tasa de sobrevida global media del 64,3% a los 3 años, mientras que los pacientes mayores de 50 años de edad (50 casos), presentaron una mejoría en la sobrevida global media del 78% a los 3 años.

Generalmente, la quimioterapia adyuvante disminuye la recurrencia en aproximadamente un 30% en cualquier estadio, pero esto varía según las condiciones clínico y patológicas del paciente (Overman, M. et al. 2008. USA).

La tasa de supervivencia libre de enfermedad, estimada a 3 años, tanto para el estadio II como para el estadio III fue del 70,7%, con un promedio de 2,3 años, y una mediana de 1,6 años.

Algunas respuestas sobre el tratamiento quimioterápico en los pacientes con estadio II de alto riesgo podrán ser contestadas gracias al ensayo clínico en curso, el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 5202), que es el primer ensayo que estratifica a los pacientes en este estadio en alto o bajo nivel de riesgo de recurrencia dependiendo de los análisis de los marcadores moleculares microsatelitales MSS o MSI-L (Wainstein, R. et al. 2004. Argentina). En esta Institución hospitalaria, no contamos con tal tecnología, pero se espera que en un futuro se pueda contar con ella.

Hasta que se dispongan de mayores datos, el cáncer colorrectal sigue siendo una enfermedad para lo cual los médicos clínicos y oncólogos deben evaluar un conjunto complejo de factores, y emplear el criterio clínico y patológico para la determinación del mejor tratamiento para cada paciente.

La controversia de la indicación de quimioterapia luego de la cirugía en el estadio II, continúa hasta hoy, la misma que se intentará contestar con el ensayo PETACC-4 actualmente pendiente de apertura.

10.CONCLUSIONES

Las conclusiones a las que llega el estudio son:

- Los pacientes con cáncer colorrectal estadio II tienen un buen pronóstico, tras la resección quirúrgica.
- Los factores de riesgo identificados fueron la infiltración vascular, la resección ganglionar inadecuada, la obstrucción intestinal, además de la edad del paciente, los mismos que influyeron en la supervivencia de los pacientes en estadio II.
- Los niveles de CEA preoperatorio no influyeron en el pronóstico de los pacientes.
- La recidiva tumoral afecta la supervivencia libre de enfermedad en este grupo de pacientes.
- La Supervivencia Global (SG) en los pacientes con estadio II de alto riesgo mejora con la quimioterapia adyuvante.
- El protocolo FOLFOX 4 sigue siendo esquema más utilizado en el tratamiento del cáncer colorrectal estadio II con factores desfavorables, así también como en el estadio III en los pacientes del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, Guayaquil – Ecuador.
- El protocolo FOLFOX 6 demostró una mejor tasa de sobrevida global y libre de enfermedad en este grupo de pacientes.

11.RECOMENDACIONES

Las recomendaciones del estudio son:

- Desarrollar protocolos de cribado en cáncer colorrectal en los pacientes que sean recomendables y prácticos para mejorar el proceso de detección de esta enfermedad.
- Desarrollar vías clínicas para mejorar el proceso de tratamiento adyuvante del carcinoma colorrectal en la institución hospitalaria.
- Incorporar los marcadores moleculares de inestabilidad microsatelital en la institución hospitalaria para detectar los factores de recurrencia de la enfermedad y decidir el tratamiento adyuvante en estadio II.
- Considerar el estudio realizado como referente de aporte a la base de datos del Registro Nacional de Tumores.
- Dar seguimiento a los pacientes que abandonan el tratamiento para así poder establecer una mejor información en las estadísticas a futuro.
- Socializar los resultados del presente estudio con el equipo de salud de la Institución hospitalaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams, A. 2010. Guide to Cancer therapeutic Regimens 2010. New York-USA. MSD Oncology: 36-45.
2. American Society of Clinical Oncology. 2004. Recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. Journal of Clinical Oncology 2004 Aug 15;3408. Disponible en : <http://www.jcojournal.org>. Consultado Dic. 10 2011.
3. American Society of Clinical Oncology. Cáncer colorrectal y factores de riesgos. Journal of Clinical Oncology 2010 Dic.20. Disponible en: <http://www.cancer.net/patient/>. Consultado Dic. 20 2011.
4. Aranda,E.2004. Tratamiento del cáncer de colon estadio II-III-IV. Madrid-España. Alpe Editores. P 1-8.
5. Bannura, G. 2008. Resultados de la quimioterapia adyuvante. Chil Cir. Vol 60 (5) junio 2008:405-409. Disponible en: <http://www.scielo.cl/> Consultado Dic 10 2011.
6. Bannura, G. et al. Estimación de la supervivencia en pacientes operados por cáncer de colon:Método de Kaplan Meier. Chil Cir.Vol 56(3), Junio 2004:263-268.
7. Bosch, C. et al. Adenocarcinoma colorrectal: Factores pronósticos de supervivencia en el tratamiento adyuvante con 5 Fluorouracilo y Levamisol. Oncología (Barc). Vol 27 (8), 2004:1-10. Disponible en <http://www.scielo.isciii.es/>. Consultado en Marzo 3 2012.
8. Bresalier,R. et al. 2008. Neoplasias malignas del Intestino Grueso. Madrid – España. Editorial Elsevier Saunders.P 2759-806.
9. Canosa, J. 2010. Cáncer de colon e incidencia. Buenos Aires-Argentina. GERNECE. P.1-2 Disponible en: <http://www.aaed.org.as>. Consultado Dic.20 2011.
10. Cassidy, J. et al. Randomized phase III study of Capecitabina plus Oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin in therapy of colorrectal carcinoma. J. Clin Oncol. Vol 26, 2008: 1-10 Disponible en: <http://www.MLM> QT protocols XELOX.mht. Consultado en Marzo 2 2012.

11. Cohen, A. et al. 2002. Cáncer de Colon: anatomía, histología, factores de riesgo. Madrid-España. Panamericana. P 1144 -55.
12. Corral, M. Impacto presupuestario de los nuevos fármacos para el tratamiento del cáncer colorrectal. Med Clin. 2007; Vol 129 (4):134-136. Disponible en: <http://www.medicineclinica.org>. Consultado Dic 13 2011.
13. Chabner, B.2009.Cáncer de Colon. México DF-México.McGrawHill.423-429.
14. De Gramont, A. Leucovorin and Fluorouracil with or without Oxaliplatin as first – line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol. 2004; Vol 18 (16): 2930-47.
15. Erin, S. et al. 2011. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features. Journal of Clinical Oncology. 2011 Sept 01;Vol29(25):P3381-3387. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/early/>. Consultado Nov 05 2011.
16. Figueredo, A. et al. Terapia adyuvante para la resección completa del cáncer colorrectal en estadio II. Biblioteca Cochrane Plus. 2008; vol 1(4):1-10. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
17. Gómez A, et al. 2008. Cáncer colorrectal. Guía de Actuación clínica en A.P. Disponible en: <http://www.san.gva.es>. Consultado Dic 28 2011.
18. González, M. et al. 2002. Quimioterapia adyuvante en cáncer colorrectal. Madrid _ España. Editorial Interamericana-McGraw Hill. P 297-298.
19. Grávalos, C. 2003. Tratamiento adyuvante y resultados. Madrid-España. Cir.Esp 2003;Vol73(1):38-45. Disponible en: http://www.elsevier.es/rev_cir-esp/tratamiento_adyuvante_y_resultados/. Consultado Dic13 2011.
20. Guías de protocolos de quimioterapia. 2005. Cáncer colorrectal. Madrid – España. GEDEFO. P 1-10.
21. Hosemann, S. 2010. Cáncer de colon en estadio II: ¿Terapia adyuvante?. Oncol 2010 oct 10;Vol 55(10):1-6. Disponible en: <http://www2.mdanderson.org>. Consultado Dic 20 2011.
22. Instituto Nacional del Cáncer. Cáncer de Colon y Tratamiento.2010. Dipsonible en: http://www.cancer.gov/español/pdq/tratamiento_cáncer_colon/. Consultado Nov 11 2011.
23. Instituto Nacional del Cáncer. Estadios Clínicos y patológicos del cáncer colorrectal. 2012. Disponible en: http://www.national_cancer_institute.mht/.

24. Instituto Nacional de Cancerología. 2010. Manual de Oncología. México DF-México. McGrawHill. P 398-410.
25. Instituto Oncológico Nacional. 2004. Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer colorrectal. Disponible en: <http://www.solca.med.ec>. Consultado Nov 22 2011.
26. Kopetz, S.2008. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. Oncol;Vol22(3):260-270. Disponible en: <http://www2.manderson.org/> . Consultado Dic 20 2011.
27. Lima, M. et al.2003.Cáncer de colon y recto. [Tesis doctoral]. La Habana-Cuba. Servicio de oncología del HHA. Disponible en: http://www.hospitalameijeinassld,cu/hha/cancer_colon_y_recto/rev_cubana/ Consultado Nov 20 2011.
28. Málaga, A. et al. Programa de Cribado de Cáncer Colorrectal de la Comunidad Valenciana. Rev. Esp Salud Pública. 2010;84(6):729-741. Disponible en: <http://www.msc.es/biblioPublic/>
29. Wainstain, R. et al. 2004. Cáncer colorrectal. Rev Medicina (Buenos Aires);Vol58(2):1-10. Disponible en: <http://www.medicinabuenosaires.com/> Consultado Febrero 2012.
30. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology 2010;Vol 3. Disponible en: <http://www.nccn.org/>. Consultado Dic 22 2011.
31. Péndola, L. 2002. Cáncer de colon. Guayaquil-Ecuador. SEC. Disponible en: <http://www.medicosecuador.com/> Consultado Enero 04 2011.
32. Programa de Prevención del cáncer colorrectal. 2010. Cribado del Cáncer colorrectal. Disponible en: http://www.ppcer_cribadocancercolorrectal.pdf. Consultado Nov 20 2011.
33. Salmon, S. 2003. Adjuvant Therapy of colorrectal carcinoma. Tucson-Arizona (EEUU). Editorial Lippincott Company. P 291-297.
34. Sociedad Americana de Cáncer.2005. Cáncer de Colon y Recto y Guías de Tratamiento. Disponible en: <http://www.ligacancer.org.pe/> Consultado Nov 22 2011.
35. Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador.2011. Cáncer en Guayaquil. Registro de tumores. Guayaquil-Ecuador. EDUQUIL.P440-443.

ANEXOS

Anexo 1: Hoja de recolección de datos.

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL – FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS.
ESCUELA DE GRADUADOS – POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE EN
CANCER COLORRECTAL ESTADIO II. INSTITUTO ONCOLOGICO NACIONAL
SOLCA “DR. JUAN TANCA MARENGO”. PERÍODO 2006 – 2010.

<u>HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.</u>				
A.				
1. Nombre paciente: _____				
2. Historia Clínica: _____				
2. Edad: ____ años				
4. Género: M___ F___				
B.				
5. Antecedentes cáncer	6. Fecha 1° consulta	7. CEA preoperatorio	8. Obstrucción/ Perforación	9. Fecha cirugía
Si No	d/m/a	Normal Alto	Si No	d/m/a
10 Tipo cirugía	11 Localización tumor	12 Ganglios resecados	13 Ganglios positivos	14 Fecha diagnóstico
-----	-----	N°	N°	d/m/a
15. Diagnóstico patológico	16 Tipo histológico	17 Pólipo asociado	18 Grado displasia	19 Infiltración tumoral
ADK Bien dif____ Moder dif____ Mal difere____ Indiferenc	Mucinoso__ No mucinoso_ Anillo sello__	Si NO	Alto Bajo	Lifático__ Vascular__ Perineural__
20 Estadio II	21 Fecha inicio Quimioterapia	22 Protocolo quimioterapia	23 N° ciclos	24 Fecha término Quimioterapia
T3N0M0__ T4aN0M0__ T4bN0M0__	d/m/a	FOLFOX__ 5FU + LV__ Capec+Oxalip_	_____	d/m/a
25 Fecha última consulta	26 Recurrencia	27 Fecha de recurrencia	28 Sitio recurrencia	29 Protocolo 2° línea
d/ m/a	Si NO	d/m/a	Localización	Esquema
30 Estado actual	31 Fecha defunción	32 Toxicidad reportada		
V__F__Desap	d/m/a	N__H__C__NF__		

Elaborado por JTM

Anexo 2: Bases de Datos

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CÁNCER COLORRECTAL ESTADIO II.
INSTITUTO ONCOLÓGICO NACIONAL SOLCA "DR. JUAN TANCA MARENGO". PERÍODO 2006 – 2010.

1	RR L	19800319
2	B C C	19844637
3	N J E	19863385
4	M S M	20001635
5	J T B	20054334
6	S Q G	20055820
7	V J J	20061625
8	E M M	20061952
9	A M P	20062694
10	M N B	20063100
11	M G M	20063165
12	C V R	20063886
13	D A G	20063935
14	G M S	20064118
15	T O Z	20064213
16	O V C	20064339
17	A C C	20064397
18	S R A	20064505
19	L M P	20064641
20	M C C	20064699
21	J S J	20064707
22	B R G	20064711
23	V A A	20065403
24	J M P	20070266
25	L C B	20070337
26	Y N O	20070431
27	A E D	20070439
28	A A Q	20070529
29	M G L	20070639
30	L L V	20070965
31	E F V	20071166
32	R Z L	20071169
33	M O O	20072236
34	G G M	20072369
35	V V V	20072509
36	M M M	20073751
37	M L M	20074134
38	L S P	20074835
39	F F G	20074956
40	J M V	20075008
41	M M O	20075289
42	V P S	20075321
43	J D A	20075630
44	J M R	20075913
45	V O P	20076847
46	T C B	20080298

BASES DATOS - CONTINUACIÓN

47	SPA	20080545
48	GMG	20081082
49	VGZ	20081235
50	CGR	20081598
51	NDC	20082128
52	ARC	20082659
53	JLD	20083301
54	TSS	20083603
55	PVF	20083712
56	LMR	20084580
57	ACL	20085343
58	VB T	20086428
59	APM	20086823
60	JYN	20086826
61	IRP	20087017
62	BLD	20090275
63	MAB	20090386
64	BSB	20091207
65	IQE	20092121
66	EZV	20092721
67	MMN	20092785
68	JR -	20093262
69	MGS	20093904
70	SZV	20093924
71	EMF	20094229
72	EVV	20094339
73	GRY	20094563
74	GPI	20095076
75	BPL	20095564
76	MSM	20096138
77	CME	20096207
78	JMA	20096224
79	RGV	20096450
80	BCA	20096767
81	JPV	20100308
82	MSC	20100322
83	JD -	20100512
84	FHT	20100552
85	BGB	20100805
86	DOS	20101280
87	NMO	20101288
88	ALB	20101516
89	RF G	20101885
90	ICG	20102328
91	IAG	20103050
92	EAB	20103377
93	CUR	20104490
94	ALB	20104790
95	AFM	20105395

BASES DATOS - CONTINUACIÓN

96	R B G	20105429
97	R H -	20105458
98	C T G	20105524
99	H C M	20105546
100	V C A	20110079
101	L M C	97036992

Anexo 3: Cribado del Cáncer Colorrectal.

No existe en la actualidad una posición consensuada sobre el cribado del CCR (cáncer colorrectal). No hay evidencia científica consistente para recomendar o rechazar el cribado mediante tacto rectal, sangre oculta en heces (SOH) o rectosigmoidoscopia flexible (RS) en la población asintomática sin factores de riesgos conocidos. A pesar de ello, grupos como la Canadian TalkForce y la US Preventive Services TalkForce recomiendan cribado en todas las personas mayores de 50 años de edad mediante SOH anual o RS, sin determinar cuál de los métodos es el preferible.

En los individuos con factores de riesgo reconocidos para CCR si que hay evidencia de reducción de mortalidad con el cribado. Los médicos de atención primaria deberán desempeñar un papel clave en la detección temprana de estos individuos de riesgo así como en su registro y seguimiento posterior. La historia clínica que incluya al menos dos generaciones, es fundamental, así como su papel en la promoción de estilos de vida saludables.

Se distinguen los siguientes grupos de riesgo para CCR:

a.- Riesgo muy elevado:

Pacientes con PAF (poliposis adenomatosa familiar), síndrome de Lynch, colitis ulcerosa con pancolitis y más de 10 años de evolución.

b.- Riesgo moderado:

Antecedentes personales de CCR o de pólipos adenomatosos, colitis ulcerosa que afecta al colon izquierdo de más de 15 años de evolución, historia previa de cáncer endometrial, mama, ovario o irradiación pélvica, y familiares de primer grado de pacientes con CCR.

Recomendaciones del cribado del CCR:

Existen discrepancias respecto a la periodicidad de las pruebas y estudios futuros pueden modificar estas recomendaciones . Los pacientes incluidos en el grupo de riesgo muy elevado de CCR sería apropiado derivarlos a la atención especializada para el diagnóstico y tratamiento correctos.

Es probable que en un futuro próximo las técnicas de biología molecular nos ayuden a la detección de la predisposición genética. Serán la base en el diseño de los futuros programas de cribado de CCR.

Recomendaciones de detección precoz del CCR, adaptado de la American Cancer Society y americanGastroenterologicalassociation.

<p>Pacientes que no tienen historia familiar de CCR.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de sangre oculta en heces (tres muestras de heces diferentes) anualmente y sigmoidoscopia flexible cada 5 años, comenzando a los 50 años. • Colonoscopia cada 10 años. • Enema baritado colon con doble contraste cada 5 – 10 años.
<p>Pacientes que tienen al menos un familiar de primer grado con cáncer colorrectal.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Igual que la anterior, salvo que debe iniciar a los 40 años.
<p>Pacientes con más de un pariente de primer grado afectado o un familiar de primer grado a quien se le diagnosticó cáncer colorrectal antes de los 50 años de edad.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remitir para colonoscopia cada 3 años, empezando a los 40 años.
<p>Pacientes que tienen una historia de cáncer colorrectal hereditario no polipoideo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Colonoscopia cada 1 a 3 años, comenzando a los 21 años. • Consejo genético. • Valorar la prueba genética.
<p>Pacientes que tienen una historia familiar de poliposis adenomatosa.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sigmoidoscopia flexible o colonoscopia cada 1 ó 2 años, empezando en la pubertad. • Consejo genético. • Considerar test genético.
<p>Pacientes que tienen colitis ulcerosa.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Colonoscopías con biopsias para detectar displasias cada 1 a 2 años, comenzando 7 u 8 años después del diagnóstico de pancolitis ó 12 a 15 años tras el diagnóstico de colitis del lado izquierdo.

Anexo 4: Desarrollo de una vía clínica para mejorar el proceso de tratamiento adyuvante del carcinoma colorrectal.

Las vías clínicas son planes asistenciales de atención que, aplicados a un grupo de pacientes con una patología común y un curso clínico predecible, facilitan la asistencia y disminuyen la variabilidad clínica no justificada, y que debería ser implantada en los Servicios de Oncología Clínica a nivel mundial.

La elaboración de la vía clínica para el “tratamiento adyuvante de cáncer de colon” se ha llevado a cabo básicamente a partir de la información extraída del análisis del proceso. Su finalidad es de servir como herramienta útil para lograr la mejora continua del proceso, disminuir la variabilidad clínica no justificada y facilitar su evaluación periódica.

Las vías clínicas nunca sustituyen el juicio del profesional médico, sino que lo complementan al facilitar una visión general del plan de cuidados previamente consensuado. Por lo tanto, posibilitan la optimización de recursos y mejoran la calidad de la asistencia, al mismo tiempo que facilitan la información al paciente y la evaluación periódica de los resultados clínicos.

Dedicar suficiente atención al aspecto humano puede ser determinante para el éxito o el fracaso de la vía clínica. A diferencia de los protocolos, las vías clínicas presentan una mejor definición del plan asistencial, incluyendo una secuencia detallada de actuaciones y verificación de las mismas, así mismo, incorporando una amplia información al paciente sobre el proceso y la valoración de la calidad percibida.