

Cáncer colorrectal

Autor Christian von Mühlenbrock^{1,2}, Zoltán Berger^{3,4}, Miguel Alejandro Villasmil^{3,5}

Afiliación 1. Internista, Residente Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile.
2. Profesor Asistente, Departamento Medicina Interna, Universidad de los Andes.
3. Internista, Gastroenterólogo - Endoscopia Terapéutica, Sección Gastroenterología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.
4. Profesor Titular, Departamento Medicina, Universidad de Chile.
5. Profesor Asistente, Departamento Medicina, Universidad de Chile. E-mail: miguelalejvillasmil@icloud.com

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2020; 73(4): 10-18.

© Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Caracas, Venezuela- ISSN 2477-975X.

Fecha de recepción: 26/09/2019

Fecha de revisión: 17/11/2019

Fecha de Aprobación: 13/12/2019

Resumen

De ser un cáncer descrito ocasionalmente, el cáncer colorrectal pasó a ser el segundo o tercer cáncer más incidente en países desarrollados y en aumento en países en vías de desarrollo. Factores de riesgo conocidos son la obesidad, sedentarismo y tabaquismo. Un diagnóstico precoz mediante técnicas de tamizaje según poblaciones de riesgo podría disminuir su incidencia, morbilidad y mortalidad. Esto cobra importancia dado que se trata de una enfermedad asintomática hasta etapas avanzadas. Al comprender mejor su patogenia y características moleculares se ha podido mejorar e individualizar el tratamiento. El tratamiento definitivo sigue siendo el quirúrgico pero cada vez más la resección endoscópica cobra valor en centros especializados. El advenimiento de nuevas terapias sistémicas como biológicos e inmunoterapia han permitido doblar la supervivencia en pacientes con etapas más avanzadas a 3 años.

Palabras clave: Cáncer colorrectal, patogenia, diagnóstico, tratamiento.

COLORECTAL CANCER

Summary

From an infrequently recognized disease, colorectal cancer became the third most common cancer diagnosed in developed countries and increasing in developing countries. The main risk factors are obesity, sedentarism and smoking. An early detection through screening programs may reduce morbidity and mortality, considering that it only becomes symptomatic in advanced stages. Pathophysiological understanding has increased the treatment options from the gold standard surgical excision to local endoscopic resection. New drugs including chemotherapy and immunotherapy have doubled overall survival even for advanced disease to 3 year.

Key words: Colorectal cancer, pathogenesis, diagnosis, treatment.

Epidemiología y factores de riesgo

El cáncer colorrectal corresponde a un 10% de los cánceres diagnosticados a nivel mundial cada año, siendo el segundo más frecuente en mujeres y el tercero en hombres. Las tasas de incidencia varían según la zona geográfica, teniendo los niveles más altos en países desarrollados y menores en nuestro medio, sin embargo, se estima que para el 2035, habrá 2,5 millones de nuevos casos diagnosticados¹. Algo que ha preocupado es el aumento de incidencia en pacientes menores de 50 años, especialmente de cáncer rectal y de colon izquierdo.

La incidencia en América Latina y el Caribe es menor que en Estados Unidos y Canadá, con la excepción Uruguay, Argentina, Barbados y Trinidad y cuyas tasas de incidencia son similares a norteamérica. Se estima que para el año 2030 la incidencia de Cáncer Colorrectal en América Latina aumente un 60% con un total de 396.000 nuevos casos al año. Lo que llama la atención es la diferencia en la relación de mortalidad/incidencia, mientras en Estados Unidos de cada 10 personas diagnosticadas fallecerán 3; en América Latina y el Caribe será el doble, es decir 6 de cada 10 diagnosticados. Esto se podría explicar en parte por nuestros distintos sistemas de salud y estrategias de tamizaje precoz. En Chile, en el período 2003-2007 se detectaron 1.626 casos nuevos al año, siendo en hombres una tasa de incidencia ajustada mayor (10,8 por 100.000 habitantes), respecto a las mujeres (9,6 por 100.000 habitantes)². La mortalidad durante el año 2016 en ambos sexos fue de 1.861 muertes por cáncer de colon y 501 decesos por cáncer de recto en todo país³. En Venezuela, el último reporte de la Organización Panamericana de la Salud señalaba que mueren al año 1.671 pacientes con una mortalidad de 6,1 por cada 100.000 habitantes⁴.

Se ha visto que los principales factores de riesgo son el sexo masculino y la edad, existiendo factores genéticos y ambientales que juegan un rol en el desarrollo de esta neoplasia. Existe historia familiar en un 10 a 20% de los pacientes, variando en el número, grado de cercanía de sus familiares afectados y edad del diagnóstico⁵. Estudios en

gemelos han estimado heredabilidad entre 12 y 35%⁶. Si bien se han identificado algunos polimorfismos, aún se desconocen los factores que causan la heredabilidad de esta enfermedad, existiendo un subgrupo de aproximadamente un 5% de los pacientes donde se logra evidenciar un síndrome de cáncer colorrectal hereditario⁷. Los síndromes de cáncer colorrectal pueden ser divididos en poliposis y no poliposis (como el síndrome de Lynch y cáncer colorrectal familiar). Las poliposis se sospechan en una colonoscopia con múltiples pólipos, con frecuencia más de 100 (a diferencia del síndrome de Lynch que posee escasos adenomas). En toda polipectomía de pacientes jóvenes debería incluirse estudio de genes involucrados en la reparación del ADN o también conocido como inestabilidad microsateles (genes MSH2, MSH6 y PMS2)⁸. En este síndrome habría una vía acelerada de adenoma a carcinoma por lo que tendría un tamizaje distinto a la población general (Tabla N°1). Además del cáncer de colon y recto, estos pacientes tienen mayor riesgo de cáncer de endometrio, de intestino delgado, estómago, ovarios, uréter y hepatobiliar.

Otro grupo de riesgo son aquellos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y quienes han tenido un cáncer colorrectal o adenomas previamente. De los factores de riesgo modificables se ha reconocido al tabaco⁹, consumo excesivo de alcohol¹⁰, aumento índice de masa corporal¹¹ y consumo de carnes rojas procesadas¹². Por el contrario, se ha reconocido como factores protectores la actividad física, el consumo de fibra, productos lácteos, pescado, nueces, vitamina D y suplementos de calcio¹³. Estudios de microbiota sugieren que algunas especies como *Fusobacterium nucleatum* y *Bacteroides fragilis* podrían aumentar también el riesgo¹⁴.

Patogenia

El origen de la mayoría de los cánceres comienza con una cripta aberrante que evoluciona hasta un precursor neoplásico o pólipo, progresando a displasia y posteriormente carcinoma en un período de hasta 15 años. Se cree que todo comenzaría con una célula madre símil producto de sucesivas alteraciones genéticas y epigenéticas que inactivan el proceso de reparación celular y supresor tumoral¹⁵. Se describen 3 vías de carcinogénesis: (1) la vía tradicional adenoma-carcinoma, presente en un 70-90% de los cánceres; (2) la vía serrada, presente en el 10 a 20% de los casos; y (3) la vía de novo en un 2 a 7% de los casos por defectos en la reparación del ADN (dMMR).

La vía adenoma-carcinoma se observa en casos esporádicos y de poliposis adenomatosa familiar se inicia por una alteración del gen APC ("*Adenomatous polyposis coli*"). La proteína APC tiene un rol como supresor de tumores en el colon humano, en su ausencia, por pérdida del alelo normal APC se activa la fosforilación y se desencadena una cascada que impide la degradación de β -catenina, la cual se acumula en el citoplasma y penetra en el núcleo, activando la transcripción de oncogenes diana como el c-MYC y la ciclina D1. El gen APC también puede

participar indirectamente en la apoptosis de las células del epitelio del colon¹⁶.

La vía serrada, por el contrario, se asocia a mutaciones de proteínas unidas a la membrana celular RAS y RAF (KRAS y BRAF respectivamente) que llevan a una inestabilidad microsateles. Se conocen 4 síndromes clínicos asociados a esta vía: (1) síndrome Peutz-Jeghers por mutaciones en el gen STK11/LKB1, descrita como una poliposis hamartomatosa que se localiza en intestino delgado, colon, estómago y mucocutáneas; (2) poliposis juvenil, por mutación en los genes SMAD4 o BMPR1A, con pólipos de tamaño entre 5-50 mm, esféricos y con pedículo estrecho; (3) síndrome de Cowden por alteración gen PTEN, con múltiples hamartomas cutáneos, de mama, tiroideos y gastrointestinales, pudiendo tener compromiso en el sistema nervioso central como macrocefalia; y (4) síndrome de Bannayan-Rubalcaba-Zonana también por alteración gen PTEN, pudiendo observarse macrocefalia y disfunción cognitivomota congénita, lipomas y hemangiomas cutáneos y viscerales¹⁷.

Con respecto a la lateralidad, aquellos tumores proximales o derechos, difieren de los distales o izquierdos en su embriología, anatomía y comportamiento biológico. Los cánceres proximales al ángulo esplénico son más frecuentes en mujeres, con más lesiones de tipo serradas y con mayor frecuencia de mutaciones tipo BRAF y KRAS. Estas tienden a tener peor pronóstico en etapas avanzadas por ser resistentes a quimioterapia, sin embargo, la inmunoterapia ha logrado cambiar su historia natural. Por el contrario, aquellos tumores ubicados distales al ángulo esplénico (colon descendente, sigmoideos y recto) son más frecuentes en hombres, provenientes de la vía de carcinogénesis adenoma-carcinoma predominando alteración del gen APC¹⁸.

Prevención primaria y secundaria

Desde un punto de vista de salud pública, debemos enfocarnos en prevenir actuando en los factores de riesgo conocidos como tabaquismo, dieta saludable alta en frutos secos, calcio y vitamina D, ejercicio aeróbico de forma regular y otras estrategias que disminuyan la obesidad¹⁹. El uso regular de aspirina o antiinflamatorios no esteroideos se ha asociado en algunos estudios a reducción del riesgo (Odds Ratio 0,62; 95% CI 0,58-0,67; $p < 0,0001$)²⁰ aunque no se recomienda como profilaxis primaria, salvo en aquellos pacientes con riesgo cardiovascular entre los 50 y 69 años. No está claro si su uso en síndromes genéticos con alto riesgo pudiese disminuir el riesgo²¹.

El mejor método para prevenir el cáncer colorrectal es la colonoscopia que, pese a ser un examen invasivo, posee una alta sensibilidad y especificidad para diagnosticar y remover lesiones precoces. Personas con elevado riesgo como aquellos con síndromes familiares, enfermedad inflamatoria intestinal de larga data o adenomas conocidos previos, se recomienda entrar a un programa de vigilancia específico (Ver tabla N°1), de otro

modo, todo paciente mayor de 50 años debería tener al menos una colonoscopia cada 10 años hasta los 75 años.

Tabla 1. Recomendación Tamizaje por grupos de riesgo.

Grupo de riesgo	Tamizaje
Pacientes con riesgo promedio	A partir de los 50 años cada 10 años (hasta los 75 años) y test de sangre oculta en deposiciones anual (inmunológico).
Poliposis familiar de colon (FAP, Síndrome de Turcot, Síndrome de Gardner)	Sigmoidoscopia anual desde los 10-12 años y colonoscopia anual desde los 18 años (hasta colectomía). Endoscopia digestiva alta desde los 25 años o una vez se encuentre pólipos en colonoscopia.
Síndrome de Lynch I y II	Colonoscopia completa cada 1-2 años desde los 20-25 años (ó 5 años previo a un caso diagnosticado en la familia). Endoscopia digestiva alta cada 3 ó 5 años.
Enfermedad Inflamatoria Intestinal	Colitis Ulcerosa: Colonoscopia completa a los 10-12 años de evolución, con biopsias escalonadas cada 10 centímetros, si negativa para displasia, repetirla cada 1-3 años. Enfermedad de Crohn: No habría mayor tasa. En pacientes de larga evolución (más de 10 años) realizar seguimiento cada 1 ó 3 años con colonoscopia completa.
Al menos 2 parientes de primer grado diagnosticados con cáncer colorrectal o adenoma avanzado o 1 familiar de primer grado de paciente con cáncer colorrectal o adenoma avanzado diagnosticado antes de los 60 años.	Colonoscopia cada 5 años (o según hallazgos histológicos). Partir 10 años antes del caso índice o desde los 40 años (lo que sea primero).
Familiar en primer grado de enfermo con Cáncer Colorrectal o adenoma avanzado diagnosticado después de los 60 años.	Desde los 40 años, cada 5 años o según hallazgos histológicos.

Fuente: Recomendaciones adaptadas de USPSTF 2016⁶⁰ y ASGE 2017⁶¹

Distintas sociedades recomiendan como tamizaje la sigmoidoscopia mostrando una reducción del riesgo de incidencia de cáncer colorrectal entre 18 y 26% así como reducción de mortalidad entre 22 y 31%²². Esta estrategia, asociado a la prueba de hemorragia oculta anual, se justifica en lugares donde no hay acceso a la colonoscopia completa debido a que el 45% de las lesiones se encuentran en el recto seguido por un 25% en el sigmoides. La colonografía por tomografía computarizada ("Colonoscopia virtual") es otra opción que se ha estudiado como estrategia de tamizaje en dos pasos (sumado a sangre oculta en deposiciones anual). Un estudio randomizado que comparaba colonografía por tomografía versus colonoscopia, mostró similar tasa de detección de cáncer pero menor tasa de detección de adenomas avanzados, en particular en pólipos menores a 10 mm. La sensibilidad y costos asociados en EEUU de cada estrategia se pueden observar en la Tabla N°2. Según la histología del pólipo resecado, el paciente ingresa a distintos

programas de tamizaje, tema que excede el límite de esta revisión.

Tabla 2. Métodos de *Screening* poblacional, sensibilidad, costos y frecuencia en mayores de 50 años con riesgo promedio (USPSTF 2016).

Método de tamizaje	Sensibilidad	Frecuencia	Costo aproximado *
Sangre oculta en heces (guayaco)	62-79%	Anual	6 USD
Sangre oculta en deposiciones (Inmunológico)	73-88%	Anual	20 USD
ADN en Deposiciones	92%	Cada 3 años	509 USD
Colonografía por Tomografía computarizada	67-94%	Cada 5 años	337 USD
Sigmoidoscopia flexible	58-84%	Cada 5 años	715 USD
Colonoscopia larga	89-98%	Cada 10 años	911 USD

Fuente: adaptada de la Guía clínica American College of Physicians (ACP) 2019: Screening for Colorectal Cancer in Asymptomatic Average-Risk Adults.⁶²

* Valores expresados en dólares según costo en Estados Unidos sin considerar previsión de salud.

Por otro lado, se han probados distintas pruebas en deposiciones para poder optimizar el tamizaje incluyendo sangre oculta y marcadores moleculares. Si alguno de éstas sale positivo, debiese realizarse una colonoscopia. Dentro de los estudios disponibles en nuestro medio está el test de guayaco que detecta el grupo hem de cualquier origen con un umbral de 300µg de hem por gramo de heces; y el test inmunológico fecal, que demuestra específicamente la presencia de hemoglobina humana y en menor concentración (40 a 300µg de Hb/g de heces). Estudios de cohorte han mostrado que el riesgo relativo para mortalidad por cáncer colorrectal se reduce en un 10 a 40% en los pacientes que se someten a estos estudios como tamizaje poblacional²³. Otras pruebas de tamizaje actualmente en estudio es la detección de ADN en deposiciones, que al compararse con pruebas inmunológicas, aumentarían la sensibilidad para cáncer colorrectal de 73,8% a 92,3% (p=0,002) y para pólipos con displasia de alto grado de 46,2% a 69,2% (p= 0,004)²⁴.

El precio, factibilidad y el rendimiento de diferentes programas de tamizaje es variable en diferentes estados. Se puede esperar los mejores resultados en diagnóstico precoz, reducción de mortalidad e incidencia de cáncer de los programas, que incluyen colonoscopia. Sin embargo, cualquier programa será superior comparando a la falta de tamizaje.

Diagnóstico

El cuadro clínico varía desde una gran mayoría asintomática hasta diversos signos y síntomas derivados de anemia, hemorragia digestiva baja, obstrucción intestinal o síntomas paraneoplásicos observado en etapas avanzadas. Se debe considerar como signos de alarma cualquier sangrado rectal en cualquier edad, pero, en particular en mayores de 45 años, cambio en el hábito intestinal, sangre mezclada con deposiciones o pérdida de peso inexplicada. Sin embargo, cabe destacar que la baja de peso es un síntoma de cáncer de colon avanzado, en gran parte con metástasis. El laboratorio también suele ser normal o inespecífico. Dentro de los hallazgos más frecuentes, pero tardíos, está la anemia en un inicio normocítica y luego microcítica por pérdidas digestivas crónicas. Se recomienda además medir niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA) al momento del diagnóstico. Si el nivel de CEA previamente elevado se normaliza después de la cirugía, sus controles seriados son de utilidad en el seguimiento de pacientes. Niveles basales elevados o niveles que no se normalicen posterior al tratamiento, se deben considerar de mal pronóstico y podrían indicar enfermedad residual²⁵.

Para la estadificación de la enfermedad, el método para estudio de imágenes de elección es la tomografía computarizada (TC) de abdomen y pelvis sumado a una TC de tórax que permite estudiar lesiones locales y metástasis a distancia (más frecuentes en hígado y pulmones). La colonografía computarizada es un método de imagen que puede ser alternativa de la endoscopia digestiva baja que permite diagnosticar pólipos y cáncer colorrectal, aunque con la desventaja de no poder tomar muestras histológicas. Por el contrario, su ventaja es la evaluación simultánea de extensión y metástasis. Para cáncer de recto, la resonancia magnética (RM) de piso pélvico permite realizar mejor estadificación guiando de mejor forma el tratamiento. La tomografía con emisor de positrones (PET-CT) ha aumentado su indicación últimamente como método de estadificación, aunque su costo y menor disponibilidad limitan su uso.

La endoscopia digestiva baja con toma de biopsias es el estándar de oro como método de diagnóstico. Para asegurar un adecuado examen, se debe realizar una buena inspección de la mucosa con una preparación óptima. Sin embargo, algunas lesiones planas pueden pasar desapercibidas. Distintos indicadores de calidad como tiempo de retirada mayor a 8-10 minutos, y visualización del orificio apendicular intentar disminuir los falsos negativos²⁶. Existen intentos permanentes para mejorar la visibilidad, con innovación en la tecnología, como “tercer ojo”, visualización en 360° y también con métodos más simples, como irrigación y uso de endocuff. La anatomía patológica dará el diagnóstico definitivo de las lesiones que se resequen, clasificándolos en subtipos histológicos así como presencia de invasión venosa, perineural o linfática. Además, se pueden buscar múltiples marcadores tumorales o alteraciones genéticas (como en el síndrome de Lynch) que permitirán guiar un eventual tratamiento con quimioterapia, inmunoterapia y consejería genética cuando corresponda.

Tratamiento

Endoscópico:

Además de tener un rol preponderante en el diagnóstico de lesiones precoces, la polipectomía es tratamiento definitivo en gran parte de los casos. Cuando se hacen resecciones en bloque, tiene un rol curativo permitiendo evaluar profundidad de la lesión, presencia de invasión submucosa, grado de diferenciación, márgenes y presencia de invasión linfática²⁷. Dependiendo del tamaño de la lesión, se podría realizar una resección mucosa en bloque o una disección submucosa endoscópica siendo la última reservada cuando hay una alta sospecha de invasión submucosa según el análisis del patrón mucoso a la microscopía electrónica, morfología del pólipo y otros aspectos endoscópicos macroscópicos²⁸. Estas técnicas requieren de mayor experiencia del operador y deberían ser derivadas a centros especializados²⁹. Esta técnica es segura y costo efectiva al ser comparada con la resección laparoscópica y debiese ser ofrecida como alternativa en consenso con el paciente³⁰ (Figura N°1). El estudio histopatológico de los bordes de resección es de crucial importancia: bordes libres permiten considerar la resección curativa, mientras bordes comprometidos requieren control precoz con colonoscopia (importancia del tatuaje endoscópico para marcar ubicación), extender la resección o correctamente cambiar conducta y elegir resolución quirúrgica.



Figura 1. (a) Lesión de crecimiento lateral en ciego, (b) levantada después de inyección con azul de metileno; (c) resecada mediante técnica de resección mucosal endoscópica con asa caliente; (d,e,f) se observa lecho con bordes limpios macroscópicamente. A la anatomía patológica se evidenció displasia de alto grado con borde quirúrgico libre de lesión. Imágenes Dr. Miguel Villasmil.

Quirúrgico:

La cirugía por años ha sido el principal tratamiento con intención curativa, debiendo ser realizada en centros especializados, cumpliendo el principio de escisión completa del mesocolon. Esta técnica se basa en la resección de las fascias visceral y parietal dado la capacidad de las fibras de colágeno de limitar la progresión de células tumorales. El objetivo es mantener intactas las estructuras linfovasculares del segmento resecado, logrando así obtener el mayor número de ganglios, menor tasa de recidiva locoregional, menor morbi-mortalidad y aumento de supervivencia global³¹. Lo que ha sido controversial entre cirujanos es la extensión de la linfadenectomía, dado que no existiría mayor evidencia que respalde una linfadenectomía extensa (D3) versus una limitada (D2), a expensas de aumentar su morbilidad³². La laparoscopia se ha convertido en la técnica estandarizada en la mayoría de los centros, con beneficios probados a corto plazo.

Capítulo aparte corresponde a la cirugía del cáncer de recto, siendo esta técnica más compleja por la anatomía del piso pélvico. La escisión mesorrectal total es considerada la técnica oncológica estándar, debiendo modificarse según el compromiso del esfínter y de otras estructuras adyacentes³³. Se han planteado aproximaciones laparoscópicas, abiertas y transanales mínimamente invasivas asistidas por robótica, mejorando en algunos casos la tasa de complicaciones³⁴. Sin embargo, estas técnicas requieren gran habilidad y no se realizan en todos los centros.

El tratamiento quirúrgico también está indicado en caso de emergencias asociadas al cáncer colorrectal como perforación u obstrucción intestinal (Figura N°2). La obstrucción habitualmente se maneja con una colostomía descompresiva o mediante instalación de prótesis endoscópicas, permitiendo una operación electiva después de limpieza adecuada de colon y resolver la patología con resección y anastomosis primaria, en una sola etapa. Esta decisión debe tomarse en equipo, porque el uso de prótesis puede limitar posteriormente el uso de anti-factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) dado el riesgo de perforación.

Radioterapia:

A diferencia de otros cánceres, la radioterapia preoperatoria, dependiendo de la etapa, ha mostrado beneficios en reducir la recurrencia local del cáncer de recto³⁵. La quimioradioterapia es la alternativa más usada actualmente, con dosis de 45-50 gray, usando fluoroprimidina como sensibilizador de radiación. La mayoría de los pacientes logra una disminución del estadio (retroceso tumoral o down-staging) y hasta un 20% logra una respuesta completa³⁶. Es controversial el tiempo entre este tratamiento y la cirugía, siendo aceptado por lo general entre 8 y 10 semanas³⁷. En los casos que se logra remisión completa, se podría omitir la cirugía radical rectal optando por una estrategia de vigilancia (watch and wait), validada en grupos selectos de pacientes³⁸. En este grupo, el seguimiento se debe

hacer mediante examen físico, endoscopia y resonancia magnética.

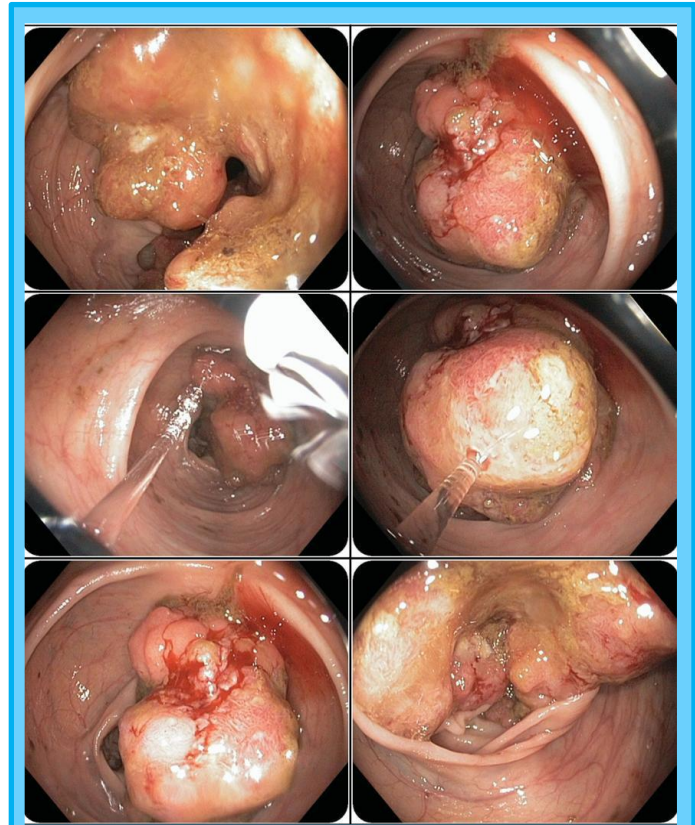


Figura 2. (a,b,c,d,e,f) Se observa tumor estenosante de colon transverso. A la anatomía patológica de la pieza quirúrgica se reportó un adenocarcinoma. Imágenes Dr. Miguel Villasmil.

Terapia local para enfermedad metastásica:

En los últimos años, han aparecido varias opciones terapéuticas locales para pacientes con cáncer colorrectal en etapa IV, mejorando la sobrevida. Una de las técnicas practicadas es la metastasectomía hepática, asociada habitualmente a terapia sistémica. Se puede realizar también mediante ablación por radiofrecuencia, ablación por microondas o radioterapia estereotáctica con buenos resultados³⁹. El tratamiento local de metástasis pulmonares es más controversial, pudiendo realizarse mediante videolaparoscopia, radioterapia estereotáctica o ablación por radiofrecuencia. Las metástasis peritoneales se siguen considerando como una condición fuera de alcance terapéutico. La cirugía citorrreductora con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica ha mostrado algún aumento de sobrevida en cierto grupo de pacientes con enfermedad limitada, aunque su real beneficio aún no se ha demostrado claramente⁴⁰.

Terapia sistémica:

La quimioterapia convencional basada en fluoropirimidina (5-FU) ha mostrado mejoría de la sobrevida en pacientes con cáncer colorrectal reseccionado en etapa III y en algunos pacientes seleccionados en etapa II con tumores pobremente diferenciados. Estudios agregaron posteriormente oxaliplatino a las fluoropirimidinas como capecitabina o fluorouracilo (FOLFOX) disminuyendo la mortalidad a 5 años (Hazard Ratio = 0,80; 95% CI, 0,68 - 0,93; P = 0,003) en pacientes en etapa II y III⁴¹. El principal problema descrito de las terapias con oxaliplatino fue el aumento de neuropatía sensitiva. El tratamiento habitual es 6 meses de quimioterapia adyuvante, aunque algunos estudios han mostrado que 3 meses podrían ser igual de efectivos con reducción de los efectos adversos en pacientes en etapa III de bajo riesgo (es decir sin T4 ni N2)⁴². Los cánceres de recto son tratados de forma similar, aunque se desconoce el real efecto de la adición de quimioterapia si recibieron quimiorradioterapia preoperatoria⁴³.

En pacientes con enfermedad metastásica, se tiene que evaluar caso por caso la efectividad de la terapia sistémica, sumado a lo que se puede ofrecer quirúrgicamente, que ha mostrado mejorar sobrevida y calidad de vida en algunos pacientes. Un equipo multidisciplinario debe decidir si la terapia será curativa o paliativa. El uso de terapia sistémica (fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan) para realizar un down-staging y posterior resección quirúrgica de metástasis también es un esquema descrito y viable en algunos pacientes⁴⁴.

En los últimos años, la inmunoterapia y terapia biológica han cambiado el curso y pronóstico de distintas neoplasias incluida la de colon y recto. El bevacizumab, un anticuerpo monoclonal anti el factor angiogénico VEGF, fue el primero en ser aprobado en pacientes con enfermedad metastásica dado los beneficios mostrados con *hazard ratio* (HR) para progresión de la enfermedad de 0,54 (P<0.001) y tasa de respuesta de 44,8% versus 34,8% de terapia sistémica habitual más placebo (P=0,004)⁴⁵. Otros anti VEGF aprobados para enfermedad metastásica son el Afibercept⁴⁶ y Ramucirumab⁴⁷.

Se ha visto que los cánceres de colon derecho, probablemente por su diferente origen embriológico, no se benefician de los anti Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) como primera línea. Un estudio mostró que cáncer de colon derecho metastásico tratado con Cetuximab (anti EGFR) tenían una sobrevida promedio de 16,4 meses versus 37,5 meses de los tratados de colon izquierdo⁴⁸. Independiente de su ubicación, los tumores deberían ser testeados para mutaciones de RAS y RAF (sobretudo KRAS, NRAS y BRAF) antes de considerar un tratamiento con anti EGFR. En la actualidad, se considera terapia de primera línea con anti EGFR (Cetuximab o Panitumumab) o anti VEGF (Bevacizumab) aquellos tumores metastásicos de lado izquierdo con alteración RAS y RAF⁴⁹. La identificación de una mutación BRAF-V600E ha cobrado importancia dado que el pronóstico es hasta 3 veces peor, siendo agresivos y no respondiendo a la terapia sistémica⁵⁰.

Los inhibidores de tirosina-quinasa como regorafenib, son drogas nuevas aprobadas para pacientes con cáncer colorrectal metastásico refractario a otras terapias⁵¹. En el caso que se encuentre una inestabilidad microsatélite (MSI) o deficiencia de reparación de ADN (dMMR), el bloqueo de la proteína PD-1 (Programmed Cell Death 1) mediante un anticuerpo monoclonal como Novolumab o Pembrolizumab sería efectivo⁵². Se han publicado experiencias con esta inmunoterapia con mejoría de la sobrevida y en algunos casos con posibilidad curativa. Lamentablemente no funciona para la mayoría de los cánceres colorrectales que no tienen dMMR⁵³, en comparación con el regorafenib⁵⁴. En aquellos con dMMR, la inmunoterapia está siendo probada como primera línea en pacientes con tumores no metastásicos tanto como terapia adyuvante y neoadyuvante⁵⁵.

Seguimiento y prevención terciaria:

El cáncer de colon y recto no sólo afecta sobrevida, sino también la calidad de vida, ya sea por la enfermedad *per sé* o el tratamiento ofrecido. Consecuencias directas del cáncer como baja de peso, dolor abdominal, fatiga y anemia se suman a los efectos adversos de la cirugía como incontinencia fecal o efectos secundarios de radioterapia y quimioterapia. Actualmente, un gran número de pacientes sometidos a estos

tratamientos poseen más de 70 años y de ahí lo fundamental del manejo multidisciplinario con su internista o geriatra tratante. Si bien el avance en cuanto a resultados oncológicos ha mejorado con resección total del mesorrecto, entre un 30 y 90% de los pacientes queda con alguna secuela⁵⁶. El síndrome de resección anterior baja, posterior a una cirugía de cáncer de recto, agrupa al amplio espectro de complicaciones post quirúrgicas como la incontinencia fecal y dificultad defecatoria entre otras⁵⁷. Otra inquietud de los pacientes son las ostomías que alteran significativamente la calidad de vida. Este grupo de complicaciones pueden ser manejadas con cambios en la dieta, medicamentos como loperamida, irrigación anal, kinesioterapia de piso pélvico y manejo psicológico entre otros. El tratamiento del cáncer de recto, sobre todo debido a la radioterapia y cirugía, puede afectar a la vejiga y función sexual⁵⁸. La quimioterapia tiene como principales efectos adversos la neuropatía (Ej oxilipatino) y hepatotoxicidad que se debe monitorizar.

Después del tratamiento, cobra relevancia lo señalado en prevención primaria para mejorar sobrevida y disminuir riesgo de recurrencia. En un estudio con pacientes tratados por cáncer colorrectal etapa III, aquellos que seguían un buen estilo de vida (dieta saludable, actividad física y cese tabaquismo) tenían un 42% menor mortalidad a 6 meses⁵⁹ y reportaban una mejor calidad de vida.

Conclusiones

El cáncer colorrectal constituye el tercer tumor maligno más frecuente en la población mundial y con incidencia en aumento en países de América Latina y el Caribe. El principal esfuerzo debe estar puesto en el tamizaje, según grupos de riesgo, cuyo objetivo es reducir la mortalidad y morbilidad. La mayoría de los cánceres tienen como origen un adenoma aunque se conocen síndromes genéticos y vías alternativas que dificultan su seguimiento. En los últimos años han aparecido distintas técnicas diagnósticas y terapéuticas que permiten realizar un tratamiento más focalizado a la medida de cada paciente. Si bien el tratamiento sigue siendo quirúrgico, nuevas técnicas endoscópicas han permitido reducir morbilidad. Pacientes en etapa III y IV, antes considerados fuera de alcance terapéutico, han encontrado nuevas esperanzas en la radioquimioterapia y últimamente en terapia sistémica biológica e inmunoterapia. Después del tratamiento, una dieta saludable, ejercicio físico y cese del tabaquismo han demostrado disminuir mortalidad y mejorar calidad de vida.

Referencias

- 1 Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 2017; 66: 683–91.
- 2 Ministerio de Salud de Chile. Primer Informe de Registro Poblacionales de Cáncer de Chile del quinquenio 2007-2003.
- 3 Ministerio de Salud de Chile. Serie de defunciones, mortalidad cruda, mortalidad ajustada por tumores malignos seleccionados según sexo y región [Internet]. Santiago; 2016. Available from: <http://www.deis.cl/series-y-graficos-de-mortalidad/>
- 4 Organización Panamericana de la Salud. Tamizaje de Cáncer Colorrectal en América Latina y el Caribe. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/Colorrectal-Cancer--Screening-Landscape--Spanish.pdf>
- 5 Henrikson NB, Webber EM, Goddard KA, et al. Family history and the natural history of colorectal cancer: systematic review. *Genet Med* 2015; 17: 702–12.
- 6 Czene K, Lichtenstein P, Hemminki K. Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database. *Int J Cancer* 2002; 99: 260–66.
- 7 Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 223–62.
- 8 Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013; 62: 812–23.
- 9 Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2765–78.
- 10 Cai S, Li Y, Ding Y, Chen K, Jin M. Alcohol drinking and the risk of colorectal cancer death: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*; 23: 532–39.
- 11 Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ* 2017; 356: j477.
- 12 Chan DS, Lau R, Aune D, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2011; 6: e20456.
- 13 Dekker E, Tanis P, Vleugels J, et al. Colorectal cancer. *Lancet* 2019; 394: 1467-80.
- 14 Kwong TNY, Wang X, Nakatsu G, et al. Association between bacteremia from specific microbes and subsequent diagnosis of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2018; 155: 383–90.e8.
- 15 Nassar D, Blanpain C. Cancer stem cells: basic concepts and therapeutic implications. *Ann Rev Pathol* 2016; 11: 47–76.
- 16 Heppner Goss K, Trzepacz C, Tuohy TM, Groden J. Attenuated APC alleles produce functional protein from internal translation initiation. *Proc Nat Acad Sci*. 2002;99(12):8161-6.
- 17 Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2011;42(1):1-10. DOI: 10.1016/j.humpath.2010.06.002
- 18 Kahi CJ, Li X, Eckert GJ, et al. High colonoscopic prevalence of proximal colon serrated polyps in average-risk men and women. *Gastrointest Endosc* 2012;75(3):515-20.
- 19 Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology* 2015; 148: 1244–60.e16.
- 20 Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncol* 2012; 13: 518–27.
- 21 Ricciardiello L, Ahnen DJ, Lynch PM. Chemoprevention of hereditary colon cancers: time for new strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 352–61.
- 22 Holme O, Loberg M, Kalager M, et al. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 606–15.
- 23 Chiu HM, Chen SL, Yen AM, et al. Effectiveness of fecal immunochemical testing in reducing colorectal cancer mortality from the One Million Taiwanese Screening Program. *Cancer* 2015; 121: 3221–29.
- 24 Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2014;370: 1287–97.
- 25 Wiland HOt, Shadrach B, Allende D, et al. Morphologic and molecular characterization of traditional serrated adenomas

- of the distal colon and rectum. *Am J Surg Pathol* 2014;38(9):1290-7.
- 26 De Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, et al. Differences in proximal serrated polyp detection among endoscopists are associated with variability in withdrawal time. *Gastrointest Endosc* 2013;77(4):617-23.
 - 27 Bhurwal A, Bartel MJ, Heckman MG, et al. Endoscopic mucosal resection: learning curve for large nonpolypoid colorectal neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 959–68.
 - 28 Hayashi N, Tanaka S, Hewett DG, et al. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 625–32.
 - 29 Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy* 2017; 49: 270–97.
 - 30 Law R, Das A, Gregory D, et al. Endoscopic resection is cost-effective compared with laparoscopic resection in the management of complex colon polyps: an economic analysis. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 1248–57.
 - 31 Kontovounisios C, Kinross J, Tan E, et al. Complete mesocolic excision in colorectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2015 Jan;17(1):7-16.
 - 32 Emmanuel A, Haji A. Complete mesocolic excision and extended (D3) lymphadenectomy for colonic cancer: is it worth that extra effort? A review of the literature. *Int J Colorectal Dis* 2016; 31: 797–804.
 - 33 Cleary RK, Morris AM, Chang GJ, Halverson AL. Controversies in surgical oncology: does the minimally invasive approach for rectal cancer provide equivalent oncologic outcomes compared with the open approach? *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 3587–95.
 - 34 Jayne D, Pigazzi A, Marshall H, et al. Effect of robotic-assisted vs conventional laparoscopic surgery on risk of conversion to open laparotomy among patients undergoing resection for rectal cancer: the ROLARR randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318: 1569–80.
 - 35 Ma B, Gao P, Wang H, et al. What has preoperative radio(chemo) therapy brought to localized rectal cancer patients in terms of perioperative and long-term outcomes over the past decades? A systematic review and meta-analysis based on 41,121 patients. *Int J Cancer* 2017; 141: 1052–65.
 - 36 Glynn-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29 (suppl 4): 22–40.
 - 37 Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol* 2016; 34: 3773–80.
 - 38 van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *Lancet* 2018; 391: 2537–45.
 - 39 Abdel-Rahman O, Cheung WY. Integrating systemic therapies into the multimodality treatment of resectable colorectal liver metastases. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 4326082.
 - 40 Baratti D, Kusamura S, Pietrantonio F, et al. Progress in treatments for colorectal cancer peritoneal metastases during the years 2010–2015. A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 100: 209–22.
 - 41 Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3109–16.
 - 42 Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 1177–88.
 - 43 Breugom AJ, Swets M, Bosset J-F, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015; 16: 200–17.
 - 44 Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1670–16.
 - 45 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–42.
 - 46 Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3499–506.
 - 47 Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucicromab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after firstline therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 499–508.
 - 48 Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol* 2017; 28: 1713–29.
 - 49 Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or

- metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 317: 2392–401.
- 50 Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60–00 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 466–74.
- 51 Adenis A, de la Fouchardiere C, Paule B, et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer* 2016; 16: 412.
- 52 Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509–20.
- 53 Bendell JC, Bang Y-J, Chee CE, et al. A phase Ib study of safety and clinical activity of atezolizumab (A) and cobimetinib (C) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2018; 36 (suppl 4): 560 (abstr).
- 54 Eng C, Kim TW, Bendell J, et al. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 849–61.
- 55 Ganesh K, Stadler ZK, Cercek A, et al. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 361–75.
- 56 Ridolfi T, Berger N, Ludwig K. Low Anterior Resection Syndrome: Current Management and Future Directions. *Clin Colon Rectal Surg* 2016; 29:239- 45.
- 57 Imigo F, Larach J. Síndrome de la resección anterior baja: un alto precio del tratamiento del cáncer de recto. *Rev. Cirugía*. 2019;71(2).
- 58 Lange MM, van de Velde CJ. Urinary and sexual dysfunction after rectal cancer treatment. *Nat Rev Urol* 2011; 8: 51–57.
- 59 Van Blarigan EL, Fuchs CS, Niedzwiecki D, et al. Association of survival with adherence to the American Cancer Society nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors after colon cancer diagnosis: the CALGB 89803/alliance trial. *JAMA Oncol* 2018; 4: 783–90.
- 60 Bibbins-Domingo, DC Grossman, SJ Curry, et al. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2016;315 (23): 2564 – 2575.
- 61 Rex D, Boland CR, Dominitz JA, et al. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol*. 2017 Jul;112(7):1016-1030.
- 62 Qaseem A, Crandall C, Mustafa R, et al. Screening for Colorectal Cancer in Asymptomatic Average-Risk Adults: A Guidance Statement From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2019; 171: 643-54.