

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

**CIRUGÍA CITORREDUCTORA Y QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL
HIPERTÉRMICA PARA MANEJO DE CARCINOMATOSIS PERITONEAL EN PACIENTE
CON CÁNCER COLORRECTAL**

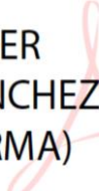
Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la Especialidad en
Cirugía General para optar por el grado y título de Especialista en Cirugía General

Dra. Stephanie Obando Murillo

2020

Dedico esta tesis primeramente a Dios, porque sin Él, nada de esto sería posible. Seguidamente, a Rosibel y Rigoberto, mis padres, así como también a Damaris, quienes a lo largo de los años me han impulsado a siempre luchar y a seguir mis sueños. A mis abuelos, por sus palabras de apoyo. A mi familia, que siempre creyó en mí.

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Cirugía General del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito para optar al grado y título de Especialista en Cirugía General.

**ALEXANDER
LEON SANCHEZ
CABO (FIRMA)**  Firmado digitalmente
por ALEXANDER LEON
SANCHEZ CABO (FIRMA)
Fecha: 2021.07.27
12:36:53 -06'00'

Dr. Alexander Sánchez Cabo
Especialista en Cirugía General
Coordinador del Posgrado de Cirugía General

**WILLIAM
VARGAS
ALPIZAR (FIRMA)**  Firmado digitalmente por
WILLIAM VARGAS ALPIZAR
(FIRMA)
Fecha: 2021.03.08 09:59:36
-06'00'

Dr. William Vargas Alpízar
Especialista en Cirugía General y Coloproctología
Tutor del Trabajo Final de Graduación

**JOSE MIGUEL
RAMIREZ
VALVERDE (FIRMA)**  Firmado digitalmente por
JOSE MIGUEL RAMIREZ
VALVERDE (FIRMA)
Fecha: 2021.02.11 15:22:37
-06'00'

Dr. José Miguel Ramírez Valverde
Especialista en Cirugía General
Lector del Trabajo Final de Graduación

**STEPHANIE
OBANDO
MURILLO
(FIRMA)**  Digitally signed by
STEPHANIE OBANDO
MURILLO (FIRMA)
Date: 2021.03.08
20:00:44 -06'00'

Dra. Stephanie Obando Murillo
Médico Residente de Posgrado de Cirugía General

San José, 25 de enero de 2021

A quien concierna

La estudiante, Dra. Stephanie Obando Murillo, me ha presentado para revisión de estilo el trabajo titulado Cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica para manejo de carcinomatosis peritoneal en paciente con cáncer colorrectal.

He revisado y corregido los aspectos referentes a la estructura gramatical, acentuación, ortografía, puntuación y vicios del lenguaje, que se trasladan al escrito, y he comprobado que se han incorporado las correcciones al presente documento.

Por tanto, hago constar que, desde el punto de vista filológico, se encuentra listo para ser presentado ante la universidad como proyecto de graduación para optar por el grado académico de Especialista en Cirugía General.

Atentamente,


M.L. Gladys Raquel Arosemena Bissot
Filóloga, Universidad de Costa Rica
Teléfono 8998-5690

ÍNDICE

DEDICATORIA	II
HOJA DE APROBACIÓN	III
REVISIÓN FILOLÓGICA	IV
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	VII
ÍNDICE DE FIGURAS	VII
ÍNDICE DE TABLAS	VII
ABREVIATURAS	VIII
RESUMEN	1
AUTORIZACIÓN PARA DIGITALIZACIÓN Y COMUNICACIÓN PÚBLICA.....	2
INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVOS.....	4
OBJETIVOS GENERALES.....	4
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	4
METODOLOGÍA.....	5
CÁNCER COLORRECTAL.....	6
I. GENÉTICA MOLECULAR.....	6
II. FACTORES DE RIESGO.....	11
III. FACTORES PROTECTORES.....	16
IV. TAMIZAJE DE CÁNCER COLORRECTAL.....	18
V. PATOLOGÍA.....	22
VI. PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	25
VII. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	26
VIII. ESTADIAJE DEL PACIENTE CON CCR.....	26
IX. DETERMINANTES PRONÓSTICOS.....	28
X. MANEJO	34
<i>Manejo quirúrgico</i>	<i>34</i>
<i>Manejo médico</i>	<i>40</i>
XI. SEGUIMIENTO	43
SÍNDROME DE LYNCH.....	46
GENÉTICA	46
CLÍNICA	47
PATOLOGÍA	48
IDENTIFICACIÓN DE INDIVIDUOS CON RIESGO DE SÍNDROME DE LYNCH	48
DIAGNÓSTICO.....	48
TAMIZAJE.....	49
MANEJO.....	50
ESTADIO IV DE CÁNCER COLORRECTAL.....	51
ENFERMEDAD METASTÁTICA AISLADA.....	52
MANEJO MÉDICO-QUIRÚRGICO.....	53
<i>Tratamiento del cáncer primario.....</i>	<i>53</i>
<i>Manejo de las metástasis hepáticas.....</i>	<i>54</i>

MANEJO PALIATIVO	55
CARCINOMATOSIS PERITONEAL.....	56
CÁNCER COLORRECTAL EN COSTA RICA Y EL MUNDO	59
CIRUGÍA CITOREDUCTORA.....	62
SELECCIÓN DE PACIENTES	62
HERRAMIENTAS DE PRONÓSTICO E INDICACIÓN QUIRÚRGICA.....	62
A. <i>Índice de carcinomatosis peritoneal(PCI)</i>	62
B. <i>Puntuación de gravedad de la enfermedad de la superficie peritoneal (PSDSS):</i>	63
C. <i>Integridad de la puntuación de citorreducción</i>	64
LAPAROSCOPIA DIAGNÓSTICA.....	64
TÉCNICA QUIRÚRGICA.....	65
QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL.....	69
HIPEC	69
EPIC.....	72
SPIC.....	73
CIRUGÍA CITOREDUCTORA Y QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA PARA CARCINOMATOSIS INTRAPERITONEAL EN PACIENTE CON CÁNCER COLORRECTAL	73
¿POR QUÉ ELEGIR CRS-HIPEC?	74
MORBILIDAD Y MORTALIDAD	75
MANEJO PERIOPERATORIO	75
INDICACIONES DE CRS + HIPEC.....	77
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN ABSOLUTA PARA CRS MÁS HIPEC.....	77
CONSIDERACIÓN DE LOS TUMORES SINCRÓNICOS/METACRÓNICOS	77
RECIDIVA POSTERIOR A CRS + HIPEC	78
ESTUDIOS A FAVOR DE LA TERAPIA CRS+HIPEC.....	78
CONTROVERSIAS.....	80
CONCLUSIONES.....	82
ANEXO.....	83
BIBLIOGRAFÍA.....	90

Índice de tablas y figuras

Índice de Figuras

Figura 1 Fisiopatología de la metástasis peritoneal en el cáncer colorrectal (Baaten y otros, 2019).....	83
Figura 2 Algoritmo de tratamiento del paciente con cáncer colorrectal con metástasis peritoneal (Sánchez-Hidalgo y otros, 2019)	84
Figura 3 Incidencia y mortalidad mundial de cánceres en 2018 para ambos sexos entre los 0-85 años (Organización Mundial de la Salud, 2018).....	84
Figura 4 Casos estimados de incidencia de cáncer de colon en Costa Rica entre 2018 y 2040 para ambos sexos y entre los 0-85 años. (Organización Mundial de la Salud, 2018).....	85
Figura 5 Casos estimados de mortalidad de cáncer de colon en Costa Rica entre 2018 y 2040 para ambos sexos y entre los 0-85 años. (Organización Mundial de la Salud, 2018).....	85
Figura 6 Casos estimados de incidencia de cáncer de recto en Costa Rica entre 2018 y 2040 para ambos sexos y entre los 0-85 años. (Organización Mundial de la Salud, 2018).....	87
Figura 7 Casos estimados de mortalidad de cáncer de recto en Costa Rica entre 2018 y 2040 para ambos sexos y entre los 0-85 años. (Organización Mundial de la Salud, 2018).....	86
Figura 8 Índice de carcinomatosis peritoneal (PCI) descrito por Sugarbaker P. (Pletcher et al., 2020)	87
Figura 9 Estructuras anatómicas localizadas en cada región del PCI (Berri y Ford, 2019).....	87
Figura 10 Demostración de la técnica abierta de HIPEC.	88
Figura 11 Demostración del expansor de cavidad para la técnica de HIPEC. (Koti et al., 2020).....	88
Figura 12 Técnica cerrada de HIPEC (Koti et al., 2020)	88

Índice de Tablas

Tabla 1 Prevalencia, mortalidad y edad promedio de pacientes con diagnóstico relacionado a CCR en el HSJD para el periodo 2015-2019	61
Tabla 2 Estadaje TNM para cáncer colorrectal (AJCC, 8 ^{va} . edición)	82
Tabla 3 Puntaje modificado de regresión tumoral de Ryan para el cáncer rectal tratado preoperatoriamente	84
Tabla 4 Guía de Bethesda revisado para CCR con MSI	83
Tabla 5 Escala de funcionalidad del Grupo de Cooperación Oncológica del Este (ECOG)	86

Abreviaturas

AAFP*	Academia Americana de Médicos de Familia
ACE	Antígeno carcinoembrionario
ACG*	Colegio Americano de Gastroenterología
ACP*	Colegio Americano de Médicos
ACP*	Poliposis coli adenomatosa
ACS*	Sociedad Americana de Cáncer
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
AJCC*	Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer
AMP*	Asociación de Patología Molecular
ASCO*	Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica
ASCP*	Sociedad Americana de Patología Clínica
BRCA*	Gen del cáncer de mama (<i>Breast Cancer</i>)
CAP	Colegio Americano de Patólogos
CCHNP	Cáncer colorrectal hereditario no polipósico
CCR	Cáncer colorrectal
CCRm	Cáncer colorrectal metastásico
CCRmp	Cáncer colorrectal metastásico peritoneal
CRS*	Cirugía citorreductora
CTC	Colonografía por tomografía computarizada
CTFPHC*	Grupo de Trabajo Canadiense sobre la Atención Médica Preventiva
DM	Diabetes mellitus
EGFR*	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
EPIC*	Quimioterapia intraperitoneal postquirúrgica temprana
ERAS*	Protocolo de recuperación potenciada después de la cirugía
ESMO*	Sociedad Europea de Oncología Médica
ESPEN*	Sociedad Europea de Nutrición Enteral y Parenteral
FIT*	Examen de inmunohistoquímica fecal
FPG	Familiar de primer grado
FU	Fluoruracilo
HIPEC	Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica
IDEA*	Colaboración para la Evaluación Internacional de la Duración de la Quimioterapia Adyuvante
IHC	Inmunohistoquímica
InC	Inestabilidad cromosómica
LDE	Laparoscopia diagnóstica de estadiaje
Lv	Leucovorina
MISCAN*	Análisis de tamizaje de microsimulación
MMR*	Gen reparador de errores de emparejamiento
MRC	Margen de resección circunferencial
MSI -H*	Inestabilidad microsatelital alta
MSI -L*	Inestabilidad microsatelital baja
MSI*	Inestabilidad microsatelital
MSS	Microsatélite estable
NCCN*	Red Nacional Integral de Cáncer
NCI	Instituto Nacional de Cáncer

NIPEC*	Quimioterapia intraperitoneal normotérmica de largo plazo
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAF	Poliposis adenomatosa familiar
PAFA	Poliposis adenomatosa familiar atenuada
PAM	Poliposis asociada a MUTYH
PCI	Índice de cáncer peritoneal
PET*	Tomografía por emisión de positrones
QTIP	Quimioterapia intraperitoneal
QTRT	Quimioradioterapia
RAB	Resección anterior baja
RAP	Resección abdominoperineal
RM	Resonancia magnética
RT	Radioterapia
SEER*	Vigilancia, epidemiología y resultados finales de los Estados Unidos
SPIC*	Quimioterapia normotérmica intraperitoneal postoperatoria secuencial
TAC	Tomografía axial computarizada
TME*	Escisión mesorrectal total
UEGF*	Federación Europea Unida de Gastroenterología
URS	Unión rectosigmoidea
USMSTF*	Grupo de Trabajo Multisociedad de los Estados Unidos
USPSTF*	Grupo de Trabajo de Servicio Preventivo de los Estados Unidos
VPH	Virus del papiloma humano
WHI*	Iniciativa por la Salud de la Mujer

*Por sus siglas en inglés

Resumen

Costa Rica es un país dinámico, a la vanguardia de los avances en el tratamiento del cáncer colorrectal. En este trabajo, se propone que, si se realiza una revisión bibliográfica acerca de la cirugía citorreductora con quimioterapia hipertérmica intraperitoneal para el paciente con carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer colorrectal, se podrán establecer los beneficios de un protocolo de manejo perioperatorio que se podría implementar en los centros de salud del sistema social costarricense.

El peritoneo es el tercer sitio más frecuente de metástasis en cáncer de colon y el cuarto en el cáncer rectal. Se suele asociar a una menor sobrevida comparado con otros sitios de metástasis. Una oportunidad para extender la supervivencia en CCRmp comienza controlando la carga de enfermedad peritoneal y reduciendo o retrasando sus complicaciones. Dentro de las modalidades terapéuticas existe la propuesta de realizar cirugía citorreductora en combinación con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, siempre y cuando se reúnan las condiciones adecuadas y, de esta manera, favorecer no solo la sobrevida, sino también la calidad de vida del paciente oncológico con cáncer colorrectal.

Aunque se puede lograr una supervivencia a largo plazo en un pequeño número de pacientes mediante la citorreducción quirúrgica agresiva seguida de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, siguen existiendo pruebas insuficientes.

Abstract

Costa Rica is a dynamic country, at the forefront of treatment in colorectal cancer. It is proposed that, if an extensive literature review is carried out on cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for the patient with peritoneal carcinomatosis secondary to colorectal cancer, the benefits of a perioperative management protocol that could be implemented in health centers can be established for the Costa Rican social health care system.

The peritoneum is the third most frequent site of metastasis in colon cancer, and the fourth in rectal cancer. It is usually associated with a lower survival compared to other sites of metastasis. An opportunity to extend survival in mpCCR begins by controlling the burden of peritoneal disease and reducing or delaying its complications. The optimal management of patients with peritoneal carcinomatosis without distant disease after rigorous diagnostic evaluation is controversial. Although long-term survival can be achieved in a small number of patients by aggressive surgical debulking followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, insufficient evidence remains.



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, _____, con cédula de identidad _____, en mi condición de autor del TFG titulado _____

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. **SI** **NO** *

***En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).**

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Introducción

El inicio de la medicina actual tiene su raíz en la Grecia antigua, con la figura histórica excepcional del galeno Hipócrates, quien crea un método de aprendizaje de medicina consistente en la transmisión de los conocimientos y experiencias, el cual caracterizaba de manera integral al paciente y, así mismo, hacía énfasis en la exploración física detallada. En su aspiración de concretar el buen ejercicio de la profesión, nace el juramento hipocrático, donde se establece: "Velar ante todo por la salud y bienestar de mis pacientes" (Declaración de Ginebra, 2017). Este concepto es adoptado por la comunidad médica mundial, y se inicia una competencia contra el tiempo y la desesperanza con el propósito de reformar la atención médica a través del estudio de casos, la evidencia molecular y bioquímica del comportamiento de distintas patologías y alcanzar nuevas terapias para combatirlas.

Costa Rica es un país dinámico, con una medicina adaptativa, médicos sobresalientes y un sistema de seguridad social que le brinda a sus asegurados las más nuevas tecnologías y servicios con la finalidad de satisfacer las necesidades del costarricense. Por lo anterior, debe estar a la vanguardia de los avances en el tratamiento de una patología tan mórbida y mortal como lo es el cáncer colorrectal, cuya incidencia en Costa Rica lo ubica como décimo cuarta causa de muerte básica y la tercera de muerte por patología neoplásica en la población general que acude a un centro de salud. Ante esto, se observa una necesidad de tratamiento que disminuya la mortalidad y, de igual manera, mejore la calidad de vida.

En este trabajo se propone que, si se realiza una investigación de las características, técnica e impacto en sobrevida y calidad de vida que genera la cirugía citorreductora con quimioterapia hipertérmica intraperitoneal para el paciente con carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer colorrectal, se podrá establecer los beneficios de un protocolo de manejo perioperatorio que se podría implementar en los centros de salud del sistema social costarricense.

Esta revisión se realiza con la finalidad de expandir los horizontes de la medicina aplicada en Costa Rica, lo que favorece el desarrollo del cirujano costarricense, genera un impacto en el uso de los recursos sociales, económicos y culturales, pero, principalmente, hace valer el principio fundamental del juramento hipocrático.

Objetivos

Objetivos Generales

Realizar una revisión bibliográfica del cáncer colorrectal estadio IV y la cirugía citorreductora con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica como opción terapéutica para mejorar la calidad y aumentar la sobrevida del paciente oncológico y, de esta manera, valorar la implementación en un futuro de un protocolo quirúrgico que se adapte a las características de la población costarricense, así como las necesidades y condiciones de la Caja Costarricense de Seguro Social.

Objetivos Específicos

- Investigar el cáncer colorrectal como una patología frecuente.
- Caracterizar el estadio avanzado del cáncer colorrectal.
- Analizar la mortalidad del cáncer colorrectal en Costa Rica y el mundo.
- Explicar la importancia que tiene la cirugía citorreductora junto con la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica como opción terapéutica tanto en sobrevida como en calidad de vida.
- Establecer los criterios para selección de pacientes, equipo multidisciplinario, requerimientos institucionales, pasos del procedimiento y recuperación.

Metodología

Para este trabajo de investigación, se realizó una búsqueda de artículos publicados en los últimos cinco años en diferentes bases de datos. Se utilizaron criterios de búsqueda para "cáncer colorrectal", "estadio IV de cáncer colorrectal", "carcinomatosis peritoneal", "quimioterapia intraperitoneal", "cirugía citorreductora", "quimioterapia intraperitoneal hipertérmica", "HIPEC", "cirugía citorreductora con quimioterapia hipertérmica intraperitoneal" y "síndrome de Lynch".

Fueron empleadas las bases de datos de Up to Date, Clinical Key, Medscape y Pubmed y se seleccionaron los primeros cien artículos para cada criterio. Se obtuvieron veinte artículos relacionados a cáncer colorrectal, dos artículos concernientes a síndrome de Lynch, nueve artículos relacionados con cáncer colorrectal estadio IV, dos artículos de carcinomatosis peritoneal, diez artículos de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica e HIPEC, tres artículos de cirugía citorreductora y treinta y tres artículos de cirugía citorreductora con quimioterapia hipertérmica para el cáncer colorrectal. En total, se revisaron setenta y nueve artículos.

Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad común y letal. Este se encuentra influenciado por factores ambientales y genéticos. La incidencia de por vida de CCR en pacientes con riesgo promedio es de aproximadamente el 4%.

Los pacientes diagnosticados en una etapa temprana tienen una tasa de supervivencia mucho más alta en comparación con aquellos que tienen diseminación metastásica en el momento del diagnóstico.

Las tasas de mortalidad por CCR han disminuido progresivamente desde mediados de la década de 1980. Esta mejora en el resultado puede atribuirse a la detección y extirpación de pólipos colónicos, la detección de CCR en una etapa más temprana y tratamientos primarios y adyuvantes más efectivos.

I. Genética molecular

El modo de presentación del CCR sigue uno de tres patrones: esporádico, hereditario y familiar.

- **Enfermedad esporádica**: Es aquella en la que no hay historia familiar. Representa aproximadamente el 70% de todos los CCR. Es más común después de los 50 años y se ha relacionado etiológicamente con factores dietéticos y ambientales. Se asocia a la acumulación de mutaciones somáticas.
- **Hereditario**: Menos del 10% de los pacientes tienen una predisposición heredada verdadera al CCR, y estos casos se subdividen según si los pólipos colónicos son una manifestación importante de la enfermedad o no. Suelen asociarse a mutaciones específicas en líneas germinales.
- **Familiar**: Representa hasta el 25% de los casos. Los pacientes afectados tienen antecedentes familiares de CCR, pero el patrón no es compatible con uno de los síndromes hereditarios. Los individuos de estas familias tienen un mayor riesgo de desarrollar CCR, aunque no es tan alto como con los síndromes hereditarios. Es probable que estos pacientes tengan una mutación genética hereditaria no identificada actualmente.
 - Algunos pacientes pueden tener CCR tipo X familiar, en el que se cumplen los criterios clínicos para el síndrome de Lynch, pero en ausencia de una mutación de la línea germinal en uno de los genes de reparación de errores de emparejamiento. Sin embargo, los estudios sugieren que las personas con CCR que surgen en el contexto de CCR familiar tipo X no

tienen resultados tan favorables como los observados en personas con CCR en el contexto del síndrome de Lynch.

Patogénesis

Las mutaciones genéticas pueden heredarse o adquirirse. Cualquier mutación genética que ocurra en o antes de la fertilización del óvulo se denomina mutación de la línea germinal y puede transmitirse de padres a hijos como un defecto hereditario. Si la mutación ocurre espontáneamente en el espermatozoide, el óvulo o el cigoto, los padres de la persona afectada no manifiestan el fenotipo canceroso, pero los descendientes pueden heredar la mutación de novo.

Más comúnmente, aparece una mutación espontánea en una célula durante el crecimiento y / o desarrollo de un tejido u órgano particular; esto se llama mutación somática. Debido a que estas mutaciones a menudo confieren una ventaja de crecimiento selectivo, dan como resultado una proliferación preferencial de la célula que contiene el material genético mutado.

La naturaleza clonal de los tumores es una característica fundamental de la teoría de la mutación somática/evolución clonal de la carcinogénesis humana. Según este modelo, la ventaja de crecimiento adquirida por una sola célula mutada permite que su progenie supere en número a las de las células vecinas. Desde dentro de esta población, una sola célula adquiere una segunda mutación, lo cual proporciona una ventaja de crecimiento adicional que permite una mayor expansión clonal. Las ondas posteriores de expansión clonal son impulsadas por la adquisición secuencial de más mutaciones, una mayor desorganización celular y, finalmente, la capacidad de invadir y formar metástasis.

Secuencia adenoma-carcinoma:

Se cree que la mayoría de los CCR humanos surgen de adenomas (pólipos adenomatosos) que se vuelven displásicos. Los pólipos adenomatosos se forman en el colon cuando se interrumpen los mecanismos normales que regulan la renovación epitelial. Las células de la superficie que recubren el intestino se pierden continuamente en la luz intestinal debido a la apoptosis y la exfoliación, y deben reemplazarse continuamente. Normalmente, la proliferación se produce exclusivamente en la base de la cripta. A medida que las células se mueven hacia la superficie luminal, dejan de proliferar y se diferencian terminalmente. Este proceso ordenado se interrumpe cada vez más a medida que los adenomas aumentan de tamaño, se vuelven displásicos y, finalmente, alcanzan un potencial invasivo.

La hipótesis de que los CCR invasores se desarrollan a partir de precursores precancerosos intermedios está respaldada porque los carcinomas tempranos se observan con frecuencia en pólipos

grandes y adenomatosos y, a menudo, se pueden encontrar áreas de cambio adenomatoso alrededor de los CCR. Así mismo, los adenomas y carcinomas se encuentran en distribución similar en todo el colon y los adenomas se observan típicamente diez a quince años antes de la aparición del cáncer, tanto en casos esporádicos como familiares.

En 1990, Fearon y Vogelstein describieron la base molecular del CCR como un proceso de varios pasos en el que cada evento genético acumulado confería una ventaja de crecimiento selectivo a la célula epitelial del colon. Según el modelo de Vogelstein, se requieren mutaciones de línea germinal o somáticas para la transformación maligna, y la acumulación de múltiples mutaciones genéticas en lugar de su secuencia determina el comportamiento biológico del tumor.

Ruta molecular para la tumorigénesis del CCR: Se documentan al menos 3 vías para la tumorigénesis.

- Inestabilidad cromosómica (InC): resulta de mutaciones de ganancia de función. Estas pueden dar como resultado la activación de vías promotoras del crecimiento que incluyen oncogenes o una actividad disminuida de genes supresores de tumores o vías apoptóticas. Esta vía suele presentarse de manera esporádica o heredada en el caso del PAF.
- Vía de reparación de mutaciones fenotipo / desajustes de ADN (inestabilidad microsatelital): Suele desarrollarse desde un pólipo adenomatoso o serrado hasta cáncer invasor. Se suele asociar al síndrome de Lynch y en un 15% a los CCR esporádicos. El elemento clave de esta vía es la disfunción de las enzimas de reparación de errores de emparejamiento del ADN (MMR), como resultado de mutaciones de la línea germinal, más comúnmente MLH1 o MSH2. Las células con capacidad de reparación de ADN deficiente acumulan errores de ADN en todo el genoma. La huella biológica es la acumulación de anomalías en secuencias cortas de bases de nucleótidos que se repiten decenas a cientos de veces dentro del genoma; estos se denominan microsatélites.

En la mayoría de estos casos, la deficiencia en reparación génica no se debe a una mutación específica de MMR, sino a la hipermetilación del gen promotor de la enzima MMR (normalmente MLH1), que conduce a la falla en la reparación transcripcional de la expresión génica.

- Fenotipo de hipermetilación vía pólipo hiperplásico / serrado: La hipermetilación puede silenciar la expresión de ciertos genes, incluidas las enzimas MMR. Las mutaciones de BRAF son particularmente frecuentes en fumadores con CCR esporádicos. La presencia de una mutación BRAF parece anular el pronóstico favorable que se asocia típicamente con los tumores MSI-H.

Anormalidades moleculares

Oncogenes

Los oncogenes son los equivalentes de genes celulares normales que participan en las vías de crecimiento celular y la regulación del ciclo celular. La activación del oncogén da como resultado una proliferación celular descontrolada. Debido a que la función normal del gen está activada, se les denomina mutaciones de ganancia de función.

Entre los oncogenes implicados en el CCR esporádico se encuentran RAS, SRC, MYC y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano HER2.

RAS- El oncogén RAS existe en tres variantes celulares: HRAS, KRAS y NRAS. Aunque los tres oncogenes tienen la capacidad de transformar células normales, el KRAS es el que muta con más frecuencia en el CCR. Las mutaciones de RAS se encuentran en hasta el 50% de los CCR esporádicos y el 50% de los adenomas colónicos mayores de 1 cm. Al menos dos estudios sugieren que son más frecuentes en los cánceres de colon proximales que en los primarios colorrectales más distales. El KRAS también se ha implicado en el proceso de invasión tumoral y metástasis. La falta de mutaciones en adenomas más pequeños sugiere que las mutaciones RAS se adquieren durante la progresión posterior del adenoma.

Gen supresor tumoral

Un gen supresor tumoral tiene una influencia inhibitoria sobre el ciclo celular. Una vez que estos genes se eliminan o su función se reduce, los mecanismos de control normales ya no son operativos y el crecimiento continúa sin control.

APC- El gen APC es probablemente el más crítico en el desarrollo temprano del CCR. Dicho gen suele estar presente en el 80% de los CCR esporádicos y una sola mutación de la línea germinal en este gen es responsable de la poliposis adenomatosa familiar (FAP).

La proteína APC normal parece prevenir la acumulación de beta-catenina. La mayoría de las mutaciones en el gen APC conducen a una cesación prematura de la función de la proteína APC. La pérdida de APC funcional resulta en la acumulación nuclear de beta-catenina, que une y activa el factor de transcripción Tcf-4. Se propone que la beta-catenina / Tcf-4 actúa como un interruptor que controla la

proliferación frente a la diferenciación en las células epiteliales de la cripta intestinal. El resultado final es la proliferación celular.

GEN TP53- El gen supresor TP53 en el cromosoma 17p es el más comúnmente mutado en el cáncer. Se ha relacionado su presentación con un evento tardío en la tumorigénesis. Normalmente, las células detienen su crecimiento en respuesta a agentes que dañan el ADN y otros factores de estrés mediante la inducción / activación de p53. Una vez activado, p53 induce una variedad de respuestas que limitan el crecimiento, incluida la detención del ciclo celular, apoptosis, envejecimiento y diferenciación, razón por la cual se le denomina el genoma guardián.

La identificación de mutaciones de TP53 en un CCR individual tiene una importancia clínica, tanto pronóstica como terapéutica. En muchos estudios, los pacientes cuyos tumores albergan mutaciones TP53 tienen peores resultados y una supervivencia más corta.

CROMOSOMA 18Q: GENES SMAD4 Y SMAD2- El gen SMAD4 codifica una proteína que ayuda en la vía de señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta). Un mecanismo por el cual las células del CCR escapan a la influencia inhibitoria normal del TGF-beta es a través de mutaciones en SMAD4, que interfieren con la producción de una proteína necesaria para la señalización de TGF-beta.

GENES BRCA1 Y BRCA2- El BRCA1 opera tanto en la reparación del ADN como en la activación del punto de control, y tiene un papel en la activación del BRCA2, que funciona en el mecanismo primario de recombinación.

Genes de reparación de errores de emparejamiento (MMR)

Los genes MMR son responsables de corregir los emparejamientos de bases de nucleótidos y las pequeñas inserciones o deleciones que se producen durante la replicación del ADN. Existen varios de estos genes, incluidos hMSH2 (homólogo 2 de mutS humano), hMLH1 (homólogo 1 de mutS humano), hPMS1 y hPMS2 (segregación postmeiótica humana 1 y 2), hMSH6 (homólogo 6 de mutS humano) y hMLH3, un gen de MMR que interactúa con MLH1. La huella biológica de los tumores que tienen una MMR deficiente es un alto nivel de inestabilidad de microsatélites.

Un tumor tiene inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) cuando al menos dos microsatélites o el 40% de su genoma se ven afectados por inestabilidad. Si bien la mayoría de los tumores muestran un alto grado

de inestabilidad o ningún marcador inestable, una minoría muestra inestabilidad en < 40 por ciento de los marcadores estudiados. Estos tumores se conocen como MSI-bajos (MSI-L).

Los CCR que presentan MSI-H suelen presentarse en el colon proximal, tener un mayor componente mucinoso, infiltración linfocítica y suelen ser pobremente diferenciados. Los tumores MSI-H suelen asociarse con mayor sobrevida por razones desconocidas.

II. Factores de riesgo

Los factores de riesgo se pueden clasificar en aquellos que son modificables o no modificables.

Factores modificables: Se propone que los comportamientos potencialmente modificables, como la inactividad física, la dieta poco saludable, el tabaquismo y la obesidad, se relacionan fuertemente con el desarrollo del CCR.

La literatura sugiere que las proporciones de CCR de inicio temprano y tardío en varios países de bajos recursos son sorprendentemente más altas que el promedio internacional en general y en occidente en particular.

Por su parte, la obesidad también ha sido objeto de estudio. Una revisión sistemática y un metaanálisis de trece estudios reportó una asociación entre el aumento de peso en la etapa de adulto temprano y un aumento pequeño, pero significativo en el riesgo de CCR. El riesgo era mayor en aquellos con más peso. Así mismo, la obesidad aumenta el riesgo de mortalidad por CCR. El riesgo de CCR disminuye después de la cirugía bariátrica, con al menos un reporte que sugiere que la tasa de CRC se aproxima a la de la población general a los seis años de la cirugía.

El consumo a largo plazo de carnes rojas o procesadas parece estar asociado con un mayor riesgo de CCR, particularmente para las neoplasias izquierdas. El cocinar a alta temperatura ha sido implicada como una contribución al riesgo, tal vez por la producción de hidrocarburos poliaromáticos y otros carcinógenos producidos a partir de proteínas en el proceso de carbonización. La carne roja magra puede estar asociada a un menor riesgo. En 2015, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud revisó la evidencia que vincula la ingesta de carne roja y procesada con el CRC; clasificó el consumo de carne procesada como carcinógeno para los seres humanos y el consumo de carne roja como probablemente carcinógeno. Esta posición se reiteró en su informe de 2020. En 2018, el Fondo Mundial de Investigación del Cáncer / Instituto Americano de Investigación del Cáncer (WCRF / AICR) concluyó de manera similar que la evidencia era convincente de que el consumo de carne procesada aumenta el riesgo de CCR, mientras que en el caso del consumo de carne roja sin procesar se

clasificó como probable. Se estimó que, por cada 50 gramos de carne procesada consumidos al día, el riesgo de CCR aumenta en un 16% y por cada 100 gramos de carne roja consumidos por día aumenta en un 12%. Sin embargo, la Iniciativa por la Salud de la Mujer (WHI), que incluye aproximadamente 50 000 mujeres, no pudo demostrar que la reducción en la grasa de la dieta redujera el riesgo de CRC después de un seguimiento de 8 años. Si bien podría existir un riesgo aumentado de CRC asociado al consumo de carnes procesadas, el riesgo absoluto es bajo y solo ocurre con el consumo diario.

El consumo de tabaco tiene riesgo aumentado en incidencia y mortalidad en el CCR, pero principalmente en el cáncer de recto. Además, el fumado aumenta el riesgo de CRC en pacientes con CCHNP. Así mismo, el fumado es factor de riesgo para todos los tipos de pólipos colónicos. En los pólipos adenomatosos, el riesgo es particularmente mayor para adenomas más avanzados, pólipos serrados o hiperplásicos o que contengan displasia.

El consumo de alcohol se ha asociado a un riesgo aumentado de CCR, el cual puede estar relacionado a la interferencia de la absorción del folato por el alcohol y la disminución de la ingesta de folato. El consumo excesivo de alcohol es un factor que complica el tratamiento y sus resultados al contribuir a hospitalizaciones más prolongadas, recuperación lenta, mayores costos de atención médica y una mayor mortalidad.

Una revisión de 107 859 hombres mayores de 67 años, con cáncer de próstata, sugiere que el uso prolongado de terapia de privación androgénica aumenta el riesgo de CCR. El mecanismo no está claro aún, pero la resistencia a la insulina posterior al tratamiento se propone como posible causa.

El *Streptococcus bovis*, *Helicobacter pylori*, virus JC, virus del papiloma humano (VPH), *Fusobacterium sp.* y la colonización del intestino por cepas patógenas de *E. coli*, así como la disminución del microbioma bacteriano intestinal se han propuesto como factores de riesgo de CCR. Algunos datos sugieren un papel potencial de la microbiota intestinal en la asociación entre la dieta y el CCR.

Factores no modificables:

La edad es un factor de riesgo importante para el CCR esporádico. El cáncer de colon es poco común antes de los 40 años; la incidencia comienza a aumentar significativamente entre las edades de 40 y 50, y las tasas de incidencia específicas por edad aumentan en cada década siguiente. Datos más recientes de la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales de los Estados Unidos (SEER) y otros registros de cáncer occidentales sugieren que la incidencia de CCR está aumentando en el grupo de menores de 50 años, mientras que está disminuyendo en los grupos de mayor edad. Estos aumentos se deben principalmente a los cánceres del lado izquierdo en general y al cáncer de recto en particular. Más del 86% de los diagnosticados con CCR menores de 50 años son sintomáticos y la enfermedad se diagnostica en etapas avanzadas, lo cual sugiere que el aumento de la incidencia es real y no representativo de un cambio de edad en el momento del diagnóstico atribuible a una detección más temprana.

La mortalidad por CCR es aproximadamente 20% mayor en el paciente afroamericano que en los caucásicos. Así mismo, la población afrodescendiente suele presentar una incidencia mayor de neoplasias y adenomas en el colon derecho. Por otro lado, la incidencia y mortalidad del CCR es aproximadamente un 25% más alta en hombres que en mujeres. Por su parte, las mujeres suelen presentar una distribución más proximal, particularmente después de la menopausia.

Si bien la susceptibilidad hereditaria da como resultado los mayores aumentos del riesgo, la mayoría de los CCR son esporádicos más que familiares. En su mayoría, estos se transmiten de manera autosómica dominante. Hasta un 5% de los cánceres hereditarios se deben principalmente a poliposis adenomatosa familiar y síndrome de Lynch, siendo este último la mayoría de los casos.

- *Síndromes poliposos adenomatosos*
 - *Poliposis adenomatosa familiar (PAF):* La PAF y sus variantes (síndrome de Gardner, síndrome de Turcot y poliposis adenomatosa familiar atenuada (PAFA)) representan < 1% de los CCR. En la PAF tradicional, aparecen numerosos adenomas en el colon durante la infancia. Los síntomas aparecen a una edad promedio de 16 años y el cáncer de colon ocurre en el 90% de las personas no tratadas a los 45 años. Por su parte, la PAFA conlleva un alto riesgo de cáncer de colon, aunque su magnitud no está tan bien definida, pero se caracteriza por menos adenomas y una edad promedio de diagnóstico de cáncer de 54 años. La PAF es causada por mutaciones en el gen de la poliposis coli adenomatosa (ACP)

que se encuentra en el cromosoma 5. El mismo gen está involucrado en la forma atenuada de PAF.

- *Poliposis asociada a MUTYH (PAM)*: PAM es un síndrome autosómico recesivo debido a mutaciones en el gen de reparación de escisión de bases (MUTYH). El fenotipo de PAM es variable, pero puede presentarse con poliposis de menos de 500 adenomas.
- *Síndrome de Lynch*: El síndrome de Lynch o cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP) es un síndrome autosómico dominante que es más común que la PAF y representa aproximadamente el 3% de todos los adenocarcinomas de colon. El síndrome de Lynch se puede sospechar sobre la base de un fuerte historial familiar de CCR, cáncer de endometrio y otros cánceres. El CCHNP ahora se reserva comúnmente para familias en las cuales se ha determinado genéticamente que tienen un defecto causante de la enfermedad en uno de los genes de reparación de errores de emparejamiento del ADN (MMR), más comúnmente hMLH1, hMSH2, hMSH6 o hPMS2. Los CCR del síndrome de Lynch tienen un MMR hipermutable y son inestables microsatelitalmente.

Los tumores colorrectales que se desarrollan en pacientes con síndrome de Lynch se caracterizan por una edad de inicio temprana y un predominio de lesiones en el colon derecho. La edad media en el momento del diagnóstico inicial es de aproximadamente 48 años y en algunos pacientes se presentan en la tercera década de su vida. Casi el 70% de las primeras lesiones surgen proximales al ángulo esplénico y aproximadamente el 10% tendrá cánceres metacrónicos.

Los cánceres extracolónicos son muy comunes en el síndrome de Lynch, particularmente el cáncer de endometrio, ovario, estómago, intestino delgado, el sistema hepatobiliar, cerebro y pelvis renal o el uréter, y posiblemente la mama y la próstata.

- *Síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario*: La relación biológica entre las mutaciones hereditarias del gen BRCA y el CCR no está clara. Sin embargo, algunos estudios de riesgo de cáncer y del Breast Cancer Linkage Consortium han informado de un aumento de aproximadamente el doble del riesgo de cáncer de colon entre los portadores de la mutación BRCA1.

En los pacientes que se someten a la resección de un solo CCR, se desarrollan cánceres metacrónicos en el 1,5 a 3% de los pacientes en los primeros cinco años del postoperatorio. Una historia personal de pólipos adenomatosos grandes (> 1 cm) y pólipos con histología vellosa, tubulovellosa o con displasia de alto grado también aumenta el riesgo de CCR, sobre todo si es múltiple, con un riesgo de 3,5 a 6,5% aproximadamente.

Los antecedentes familiares también son un factor de riesgo importante. Tener un solo familiar de primer grado afectado (padre, hermano o hijo) con CCR aumenta el riesgo aproximadamente el doble que en el caso de la población general. El riesgo aumenta todavía más si dos o más parientes de primer grado o un pariente de primer grado y uno o más parientes de segundo grado de cualquier lado de la familia tienen cáncer de colon, o si un pariente de primer grado es diagnosticado antes de los 50 años de edad. Se cree que los pacientes que tienen un miembro de la familia con un pólipo colónico adenomatoso también pueden tener un mayor riesgo de desarrollar adenomas o cáncer.

Por su parte, la colitis ulcerativa ha sido asociada con el CCR, siendo la extensión, duración y actividad de la enfermedad los principales determinantes. La pancolitis confiere un aumento del riesgo de 5 a 15 veces en comparación con la incidencia esperada en la población general, mientras que la enfermedad que se limita al lado izquierdo del colon se asocia con un riesgo de aproximadamente tres veces más; en comparación, el riesgo no parece aumentar significativamente con proctitis o proctosigmoiditis solas.

Una estimación razonable de la incidencia de cáncer de colon es de aproximadamente 0,5% por año para sujetos con una duración de la enfermedad entre 10 a 20 años, y luego 1% por año a partir de entonces. En la cuarta década de la enfermedad alcanza hasta el 30% en pacientes con pancolitis. La mayoría de los informes sugieren que la coexistencia de colitis ulcerosa y colangitis esclerosante primaria identifica un subconjunto de pacientes con un riesgo aún mayor. Otros han identificado la presencia de pseudopólipos como un factor de riesgo independiente, particularmente si es grande y complejo. Las estenosis siempre deben suscitar sospechas de malignidad. El aumento del riesgo de cáncer de colon comienza aproximadamente de 8 a 10 años después del diagnóstico inicial de pancolitis, y de 15 a 20 años para colitis limitada al colon izquierdo.

La pancolitis debida a la enfermedad de Crohn se asocia con un riesgo relativo similar de malignidad del colon que la colitis ulcerosa extensa. Las recomendaciones varían, pero la mayoría de las guías recomiendan la vigilancia cuando se afecta un tercio o más de la mucosa del colon.

Los pacientes que recibieron radioterapia abdominopélvica en la infancia o en la edad adulta tienen un riesgo significativamente mayor de sufrir neoplasias gastrointestinales posteriores, la mayoría de las cuales son CCR. Un historial de radioterapia para el cáncer de próstata se ha asociado con un mayor riesgo

de cáncer de recto en dos grandes estudios. La magnitud del riesgo es similar a la observada en pacientes con antecedentes familiares de adenomas de colon.

Tanto los adenomas colónicos como el CCR suelen tener una mayor incidencia en pacientes con acromegalia, principalmente si no está controlada. Por otra parte, el trasplante renal se suele asociar a un uso prolongado de inmunosupresores, lo cual se relaciona a un mayor riesgo de CRC. En general, la tasa de cáncer en pacientes con trasplante renal es similar a la de individuos sin trasplante renal 20 a 30 años mayores.

La diabetes mellitus (DM) se asocia a un riesgo elevado de CCR. Una posible explicación que vincula la DM con el CCR es la hiperinsulinemia, porque la insulina es un factor de crecimiento importante para las células de la mucosa del colon y estimula sus células tumorales. En un estudio de cohorte donde se realiza un seguimiento prospectivo de 14 916 hombres, se documenta que las concentraciones plasmáticas del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y de la proteína de unión a IGF-3 (IGFBP-3) influyen en el riesgo de CCR.

En algunos estudios se ha descrito una relación entre la colecistectomía y el cáncer de colon derecho. En un estudio de 278 460 pacientes seguidos durante 33 años después de la cirugía, los que se habían sometido al procedimiento tenían un riesgo ligeramente mayor de cáncer de colon derecho. Varios metaanálisis han confirmado esta asociación con los cánceres de colon proximales, aunque también se han reportado datos discordantes.

Un estudio de cohorte del registro de cáncer de Manitoba sugiere que las mujeres jóvenes menores de 50 años presentan 4 a 5 veces mayor riesgo de desarrollar CCR, principalmente derecho, que la población particular.

III. Factores protectores

Dentro de los factores protectores para CCR se encuentra la actividad física. Múltiples revisiones sistémicas, así como datos observacionales han concluido que la actividad física regular, ya sea ocupacional o recreativa se asocia a protección contra el CCR. Por otro lado, una dieta rica en frutas y verduras genera efecto protector también. Incluso algunos estudios han comparado a los no vegetarianos con pacientes vegetarianos, donde se ha visto disminución de CCR en este último, siendo mayor en los pacientes vegetarianos que consumen pescado.

Numerosos estudios epidemiológicos y nutricionales han identificado un rol importante del consumo de fibra en la patogénesis del CCR. Un estudio sugiere una interacción entre la microbiota intestinal (en particular *Fusobacterium nucleatum*) y la ingesta dietética de fibra para mediar el riesgo de neoplasia

colorrectal. Las bacterias como *F. nucleatum* parecen desempeñar un papel en la estimulación de la carcinogénesis colorrectal, posiblemente a través de la supresión de la respuesta inmune del huésped al tumor.

Con respecto al consumo de macronutrientes, el almidón resistente se refiere a aquellas formas de almidón que escapan a la digestión en el intestino delgado y pasan al colon, donde se fermentan con la producción de ácidos grasos de cadena corta. El butirato, uno de estos ácidos grasos, tiene propiedades antineoplásicas en el colon.

Entre los micronutrientes asociados a disminución de riesgo de CCR se encuentran la vitamina B6 y el magnesio. A su vez, el calcio y la vitamina D juegan un rol en la protección contra el CCR. El efecto protector del calcio en adenomas convencionales depende del genotipo del receptor de vitamina D y la presencia de niveles normales de esta. Es por lo anterior que el Colegio Americano de Gastroenterología recomienda la suplementación de calcio como prevención primaria y secundaria de adenomas colónicos.

Un análisis de la OMS identifica al CCR como el tipo de cáncer con el mayor riesgo asociado a niveles bajos de vitamina D. La evidencia más convincente de una asociación entre niveles bajos de vitamina D y riesgo de CCR proviene de un análisis de datos de 17 cohortes que comprenden 5 706 casos de CCR, donde un nivel de 25 (OH) D de <12 ng / mL (30 nmol / L) se asoció con un mayor riesgo de CCR, mientras que los niveles de 25 (OH) D ≥ 30 ng / ml (75 nmol / L) se asociaron con un riesgo menor.

Dentro de los medicamentos utilizados en la salud, se han documentado algunos fármacos que podrían contribuir con la prevención del CCR. La aspirina y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) podrían tener un efecto protector contra el desarrollo de adenomas de colon y cáncer. El uso regular de aspirina y otros AINE se han asociado con una reducción del 20 al 40 % en el riesgo de adenomas colónicos y CCR en personas con riesgo promedio. En estudios aleatorios británicos de aspirina, las dosis bajas y altas de aspirina fueron protectoras, y el efecto fue más marcado para los adenocarcinomas en el colon proximal y con una duración más prolongada de la terapia con este fármaco. Las pautas nacionales australianas han recomendado que se debe considerar activamente la ingesta de 100 mg de aspirina con recubrimiento entérico para todas las personas entre 50 y 70 años de edad, siempre que no haya contraindicaciones para su uso.

La terapia hormonal posmenopáusica (tanto estrógeno combinado más progestina como estrógeno únicamente) se ha relacionado con un riesgo reducido de CCR, aunque los datos son más consistentes para el uso de terapia combinada que para el estrógeno. El seguimiento a más largo plazo de la WHI confirmó que los CCR diagnosticados en mujeres que recibieron terapia hormonal combinada estaban más avanzados en el momento del diagnóstico (metástasis regionales o distantes en el 69% versus 51%) y se

asociaron con una tasa de mortalidad más alta no estadísticamente significativa (37 versus 27 muertes). Estos datos sugieren la posibilidad de que la terapia hormonal postmenopáusica pueda reducir la incidencia de CCR, pero no la mortalidad.

IV. Tamizaje de cáncer colorrectal

Las pruebas de detección o tamizaje del CCR pueden mejorar el pronóstico de la enfermedad al identificar el CCR en estadio temprano, lo que implica un mejor tratamiento y una tasa de mortalidad más baja. Además, el tamizaje puede prevenir el CCR al detectar y extirpar pólipos premalignos antes de que progresen a CCR.

El primer paso en la detección es identificar el nivel de riesgo del paciente. Para este propósito, generalmente se determina que los pacientes tienen un riesgo promedio o un riesgo mayor. Para una pequeña proporción de personas, la predisposición genética es el factor de riesgo dominante. Para la mayoría de las personas, los factores de estilo de vida (por ejemplo dieta, ejercicio, tabaquismo y obesidad) son factores de riesgo más importantes.

Se debe investigar por:

- A. La historia personal de cáncer o de pólipos adenomatosos.
- B. La historia familiar de CCR o pólipos colónicos, donde se considera un pólipo avanzado como un adenoma avanzado (adenoma ≥ 1 cm, con displasia de alto grado, o con elementos vellosos) o lesión serrada avanzada (pólipo serrado sésil ≥ 1 cm, o adenoma serrado tradicional ≥ 1 cm o con displasia citológica).
- C. En dado caso de tener familiares con algún antecedente positivo, determinar si estos familiares eran de primer grado y a qué edad se les diagnosticó el CCR o el pólipo por primera vez.
- D. Si presenta familiares con algún síndrome que genere CCR.
- E. Si presenta EII.
- F. Si recibió radiación durante la niñez.

Se recomienda iniciar las pruebas de detección a los 50 años en casi todos los adultos con riesgo promedio. Lo anterior es recomendado por la mayoría de las guías de sociedades profesionales y grupos de expertos, incluyendo la US Preventive Services Task Force (USPSTF), la Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTFPHC), el Consejo Europeo, la Academia Americana de Médicos de Familia

(AAFP) y el Colegio Americano de Médicos (ACP). Iniciar las pruebas de detección antes, a los 45 años, es una recomendación calificada de la Sociedad Estadounidense del Cáncer (ACS).

Se continua el tamizaje por CRC hasta la edad de 75 años para el paciente con riesgo promedio, siempre y cuando su expectativa de vida sea igual o mayor a los 10 años. Para los pacientes entre los 76 y los 85 años que han sido estudiados previamente, se debe individualizar la decisión de si continuar o no el tamizaje.

La mejor prueba de detección es aquella que el paciente está dispuesto a completar de acuerdo con las instrucciones del estudio. Al incluir más pruebas en sus nuevas recomendaciones, la USPSTF y la ACS señalan que es preferible someterse a una prueba de detección aceptable para el paciente a que este rechace la detección. Dentro de los estudios de tamizaje se encuentran:

- BASADO EN HECES
 - Examen de inmunquímica fecal (FIT): Se aconseja un tamizaje por FIT para sangre oculta y una sola muestra anual para pacientes que no pueden o no quieren someterse a una colonoscopia, o cuando el acceso a la colonoscopia es limitado, con el entendimiento de que, si el resultado de FIT es positivo, la colonoscopia debe realizarse. El FIT tiene tasas de detección similares a la colonoscopia para el CCR, pero tasas de detección más bajas para los adenomas avanzados. Sin embargo, en comparación con el guayaco, el FIT tiene una mayor sensibilidad sin pérdida de especificidad, así como una mejor detección de adenomas avanzados. El ACP, la ACS, la AAFP y la ASCO incluyen el FIT dentro de sus opciones de tamizaje y la NCCN lo sugiere como un examen alternativo.
 - Guayaco: Las pruebas de guayaco en heces tienen una sensibilidad baja para los pólipos y una especificidad relativamente baja para una enfermedad clínicamente importante. El guayaco debe repetirse anualmente si es negativo.
 - FIT con ADN: Combina el ADN fecal, el FIT y metilación del ADN. Este examen se realiza cada 3 meses en una muestra de heces. El FIT-ADN se incluye en la segunda línea de opción por la MSTF y es recomendada por la ACS y la USPSTF.

- ESTUDIOS ENDOSCÓPICOS
 - Colonoscopia: Se recomienda la colonoscopia cada 10 años para la mayoría de los pacientes. El tamizaje por colonoscopia se asocia con una menor incidencia y mortalidad por CCR. Entre las pruebas de detección, la colonoscopia tiene la mayor sensibilidad para el CCR y los pólipos adenomatosos, con el potencial de detectar y prevenir el cáncer mediante la extirpación de pólipos adenomatosos antes de la transformación maligna.
 - Sigmoidoscopia: Se recomienda que la sigmoidoscopia se realice cada 5 a 10 años. Esta se puede realizar con una preparación mínima del paciente y no requiere sedación. Sin embargo, una sigmoidoscopia solo puede identificar lesiones hasta los 60 cm distales del intestino.
 - Sigmoidoscopia combinada con FIT/ guayaco: La combinación de sigmoidoscopia con FIT o guayaco mejora la detección de lesiones al ofrecer visualización directa de hasta 60 cm, así como al detectar lesiones de colon más allá del alcance de un sigmoidoscopio mediante pruebas de sangre oculta. Cabe destacar que se prefiere FIT sobre el guayaco. Las frecuencias recomendadas de cada prueba varían. La USPSTF recomienda la sigmoidoscopia cada 10 años con FIT anual, que también es una opción en las guías de la ASCO. La NCCN incluye una opción para la sigmoidoscopia cada cinco años con FOBT anual. El ACP incluye sigmoidoscopia cada cinco años más FOBT o FIT combinados cada tres años.
 - Cápsula endoscópica: La cápsula endoscópica se debe realizar cada 5 años. Está catalogada como una opción de tercera línea por las guías de la MSTF.
- ESTUDIO DE IMAGEN
 - Colonografía por tomografía computarizada (CTC): La CTC se realiza cada 5 años. Esta suele ser más sensible que los demás exámenes, excepto la colonoscopia, para detectar los pólipos adenomatosos. Sin embargo, si la CTC demuestra pólipos o CCR, se debe realizar la colonoscopia. La CTC es recomendada como de segunda opción en el tamizaje por la MSTF, sugerida como alternativa por la ASCO y recomendada por la ACS.

Detección de cáncer colorrectal en pacientes con antecedentes familiares de cáncer colorrectal o pólipo avanzado

Historia familiar

La historia familiar debe incluir el número de familiares de primer grado (FPG) con CCR y edad del diagnóstico. Si un miembro de la familia tiene CCR, se trataba de un CCR "familiar no sindrómico", también llamado "familiar". El riesgo de CCR familiar es mayor si hay múltiples FPG con CCR o un FPG que desarrolló CCR a la edad <50 años. El aumento del riesgo de por vida con el CCR familiar varía de aproximadamente 2 a 6 veces. Entre los pacientes que tienen CCR, el 25% tiene antecedentes familiares que los pone en mayor riesgo.

Un estudio de colonoscopia de detección en personas de 45 a 75 años encontró que el 11% de las personas con un FPG con CCR tenían neoplasia avanzada, en comparación con el 6% de aquellos sin un FPG con CCR. Otros estudios han encontrado resultados similares y también han determinado que el riesgo es algo mayor si el caso índice era una mujer o tenía CCR distal. En otro estudio, el riesgo de CCR es mayor para los familiares de pacientes con cáncer de colon, en lugar de rectal.

Aunque el CCR que ocurre solo en parientes lejanos se ha asociado con un mayor riesgo de CCR en miembros de la familia, la magnitud del aumento del riesgo no es lo suficientemente elevada para generar más tamizaje que lo recomendado para la población general.

Antecedente de pólipos en la familia

La MSTF no recomienda que a los pacientes se les realice un tamizaje intensivo sin clara documentación de que el FPG presentó un pólipo avanzado. Por el contrario, recomienda que si un FPG tenía una lesión serrada avanzada documentada (SSP ≥ 10 mm, SSP con displasia citológica o adenoma serrado tradicional ≥ 10 mm), el tamizaje debería ser similar al de un paciente cuyo FPG tenía adenoma avanzado documentado, aunque no hay evidencia clara de cómo proceder a menos de que el FPG cumpla con los criterios de poliposis serrada.

Según las guías de recomendación de la NCCN de 2019:

Si se detecta un FPG a cualquier edad con antecedente de CCR o pólipo adenomatoso, se debe iniciar el tamizaje a los 40 años o 10 años antes del diagnóstico del FPG. Se sugiere una colonoscopia cada cinco años. Si el paciente rechaza la colonoscopia, se debe ofrecer un FIT anual. En el caso de pólipos avanzados, las pautas de la NCCN de 2019 recomiendan repetir la detección cada cinco a diez años.

Si el único historial familiar es un FPG con un pólipo no claramente documentado como un adenoma avanzado o una lesión serrada, se sugiere que el paciente sea evaluado como un paciente de riesgo promedio, debido a la posible inexactitud de los antecedentes familiares.

La colonoscopia es la prueba de elección para los pacientes con mayor riesgo de CCR debido a que tienen un FPG con CCR a cualquier edad, un FPG con adenoma avanzado documentado o una lesión serrada a la edad <60 años, o dos o más FPG con adenoma avanzado o lesión serrada a cualquier edad. Si el paciente rechaza la colonoscopia, la prueba FIT es la alternativa sugerida y se realiza anualmente. Se debe alentar a los pacientes que se niegan a someterse a una colonoscopia a que se sometan a una prueba de detección de CCR con otra prueba de detección. Un FIT positivo requiere un seguimiento con colonoscopia.

No hay evidencia directa para orientar cuándo finalizar el tamizaje de CCR en personas con antecedentes familiares. El modelo de análisis de detección de microsimulación (MISCAN) de CCR sugirió que el tamizaje de CCR debería finalizar a los 79 años entre las personas con un FPG diagnosticado después de los 50 años y terminar a los 85 años para las personas con dos o más FPG diagnosticados antes de los 40, a menos que el paciente tenga una esperanza de vida menor de 10 años.

V. Patología

La mayoría de los cánceres colorrectales (CCR) surgen de pólipos de colon adenomatosos que progresan de pólipos pequeños (<8 mm) a grandes (≥ 8 mm), luego a displasia y carcinoma. Los pólipos adenomatosos ocurren en aproximadamente el 30% de los hombres y hasta el 20% de las mujeres. Se debe realizar una biopsia de un pólipo de colon para determinar su patología, porque la apariencia macroscópica no distingue de manera confiable los pólipos adenomatosos de los pólipos hiperplásicos, que por lo general no son precancerosos. Se cree que la progresión de adenoma a carcinoma toma un promedio de al menos 10 años.

Se ha observado un cambio gradual hacia los cánceres de colon derecho o proximal, con el mayor aumento relativo en la incidencia en los tumores primarios de ciego. Este cambio en la distribución anatómica de los CCR puede estar relacionado a las mejoras en el diagnóstico y el tratamiento y un mayor tamizaje asociado a la eliminación de pólipos adenomatosos. La colonoscopia es más eficaz para prevenir los CCR izquierdos que del lado derecho, lo que también podría contribuir a un cambio en la distribución de los cánceres en el colon.

Los tumores en el colon proximal o derecho suelen aparecer macroscópicamente como masas exofíticas polipoides o fungosas. El sangrado oculto puede resultar en la presentación clínica de una anemia por deficiencia de hierro inexplicable. Por el contrario, los tumores que afectan al colon distal o izquierdo son más comúnmente lesiones anulares o circundantes que producen una apariencia de "núcleo de manzana" o anillo de servilleta. Sin embargo, en el contexto de enfermedad metastásica, algunos autores proponen que el CCR de colon proximal presenta un peor pronóstico.

Un cáncer sincrónico se define como dos o más primarios distintos separados por tejido intestinal normal, y no por extensión directa o metástasis. Suele ocurrir en el 3-5% de los pacientes. El CCR sincrónico presenta la misma prognosis que el cáncer solitario en su estadio más avanzado de presentación.

La gran mayoría de tumores de colon y recto son carcinomas. De estos, el 90% representa adenocarcinomas. El carcinoma en anillo de sello es una forma agresiva del adenocarcinoma, con un peor pronóstico, mientras que el adenocarcinoma medular presenta un pronóstico más favorable. Otros tipos histológicos pueden ser: neoplasias neuroendocrinas, hamartomas, tumores mesenquimales y linfomas.

El Colegio Americano de Patólogos (CAP) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC) / Unión for International Cancer Control (UICC) especifican el uso de un sistema de clasificación de cuatro niveles para el CCR dependiendo de su formación glandular:

- Grado 1: bien diferenciado (>95% de formación de glándulas).
- Grado 2: moderadamente diferenciado (50 - 95% de formación de glándulas).
- Grado 3: mal diferenciado (<50% de formación de glándulas).
- Grado 4: indiferenciado (sin formación de glándulas hormonales; no escamoso ni diferenciación neuroendocrina).

Por el contrario, en la quinta edición de la clasificación de tumores del sistema digestivo de la OMS, esta recomienda el uso de un sistema de dos niveles, uniendo los grados de bien y moderadamente diferenciado en grado bajo y pobremente diferenciado en grado alto. Esto simplifica la calificación, pero conserva su poder pronóstico.

Los tumores que producen grandes cantidades de mucina extracelular, lo que implica mucina que comprende $\geq 50\%$ de la masa tumoral, se clasifican como carcinomas mucinosos. Este tipo histológico representa aproximadamente del 11 al 17% de todos los CCR. Los carcinomas mucinosos tienen predilección por el lado derecho del colon y pueden tener una mala respuesta a la quimiorradioterapia neoadyuvante y adyuvante.

En algunos carcinomas que no forman glándulas, la mucina intracelular puede ser una característica dominante que desplaza los núcleos de las células tumorales hacia un lado. Cuando $\geq 50\%$ del tumor está formado por células de este tipo, se clasifica como carcinoma de células en anillo de sello. Representa sólo del 1 al 2% de todos los CCR, pero el carcinoma de células en anillo de sello es una variante agresiva propensa a la diseminación intramural extensa y la carcinomatosis peritoneal. El carcinoma de células en anillo de sello tiene una alta incidencia de inestabilidad de microsatélites y una fuerte asociación con el síndrome de Lynch.

Algunos cánceres, en particular los que surgen en el colon distal, contienen áreas de diferenciación escamosa y se denominan carcinomas adenoescamosos. Estos tumores raros representan entre el 0,05 y el 0,2% de todas las neoplasias malignas colorrectales y se asocian con una mayor mortalidad general y específica colorrectal en comparación con el adenocarcinoma.

Aproximadamente el 10% de los CCR, en particular los tumores poco diferenciados, contienen focos de diferenciación neuroendocrina. Los tumores no formadores de glándulas con predominio de diferenciación neuroendocrina se clasifican como tumores neuroendocrinos (carcinoides) bien diferenciados, que tienen un pronóstico más favorable que los adenocarcinomas, y carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados.

El subtipo de carcinoma medular es un tipo distintivo de cáncer no formador de glándulas. La importancia de reconocer este tipo de tumor es su asociación con tumores que son deficientes en una o más proteínas MMR, incluidos los que surgen en el contexto del síndrome de Lynch. Estos tumores tienen característicamente un alto grado de inestabilidad de microsatélites, frecuentemente en combinación con una mutación BRAF, y se asocian con un buen pronóstico. Los tumores del colon con inestabilidad de microsatélites son más frecuentes en el colon derecho; son más a menudo de tipo histológico mucinoso, en anillo de sello o medular.

PATRONES DE DISEMINACIÓN

Los CCR pueden diseminarse por vía linfática y hematológica, así como por diseminación contigua y transperitoneal. Los sitios metastásicos más comunes son los ganglios linfáticos regionales, el hígado y los pulmones. Dado que el drenaje venoso del tracto intestinal se realiza a través del sistema portal, el primer sitio de diseminación hematológica suele ser el hígado, seguido de los pulmones, los huesos y el cerebro. Sin embargo, los tumores que surgen en la parte distal del recto pueden hacer metástasis inicialmente en los pulmones, porque la vena rectal inferior drena hacia la vena cava inferior en lugar de hacia el sistema venoso portal.

SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN

El sistema de estadificación de tumores, ganglios y metástasis (TNM) del American Joint Committee on Cancer (AJCC) / Union for International Cancer Control (UICC) es el sistema de estadificación preferido para el CCR. La designación pM0 no existe, porque denotaría la confirmación patológica de la ausencia de metástasis distantes en cualquier parte del cuerpo (una determinación posible solo en la autopsia). La octava edición de la clasificación de estadios TNM se describe en la tabla 2.

VI. Presentación clínica

Los pacientes con CCR pueden presentar síntomas sospechosos, asintomáticos o abdomen agudo. Entre un 70 y un 90% de los CCR son detectados posterior al inicio de síntomas, lo que usualmente refleja un estadio más avanzado.

Los síntomas y signos típicos asociados con el CCR incluyen hematoquecia o melena, dolor abdominal, anemia por deficiencia de hierro inexplicable y / o un cambio en los hábitos intestinales. Los síntomas de presentación menos comunes incluyen distensión abdominal y / o náuseas y vómitos, que pueden ser indicadores de obstrucción.

Dentro de los pacientes que presentan síntomas, las manifestaciones clínicas varían dependiendo de la localización del tumor. Un cambio en el patrón defecatorio se suele asociar principalmente a lesiones izquierdas. La hematoquecia, así como la anemia ferropénica, son más comunes en neoplasias proximales, con una pérdida aproximada de lesiones en ciego y colon ascendente de hasta 9 ml/día de sangre. El cáncer rectal, por su lado, genera tenesmo, proctalgia y disminución del calibre de las heces.

El CCR puede diseminarse por vía linfática y hematogena, así como por rutas contiguas y transperitoneales. Los sitios metastásicos más comunes son los ganglios linfáticos regionales, el hígado, los pulmones y el peritoneo. Los pacientes pueden presentar signos o síntomas atribuibles a cualquiera de estas áreas. La presencia de dolor en el cuadrante superior derecho, distensión abdominal, saciedad precoz, adenopatía supraclavicular o nódulos periumbilicales suelen ser señales de enfermedad avanzada, a menudo metastásica.

Debido a que el drenaje venoso del tracto intestinal se realiza a través del sistema portal, el primer sitio de diseminación hematogena suele ser el hígado, seguido de los pulmones, los huesos y muchos otros sitios, incluido el cerebro. Sin embargo, los tumores que surgen en el recto distal pueden metastatizar inicialmente a los pulmones, porque la vena rectal inferior drena hacia la vena cava inferior en lugar de hacia el sistema venoso portal.

Existe una variedad de presentaciones atípicas de CRC, como por ejemplo la formación de fístula maligna en los órganos adyacentes, caso de la vejiga o del intestino delgado. Esto es más común en los carcinomas cecales o sigmoides. La bacteriemia por *Streptococcus bovis* y la sepsis por *Clostridium septicum* se asocian con neoplasias malignas de colon subyacentes en un aproximado de 10 a un 25% de los pacientes.

El CCR finalmente demuestra el lugar de origen de aproximadamente el 6% de los adenocarcinomas de sitios primarios desconocidos.

VII. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de una masa colónica incluye el sarcoma de Kaposi, linfomas, tumores carcinoides y metástasis de otros primarios. El sarcoma de Kaposi puede involucrar el colon, principalmente en pacientes con VIH, y se manifiesta como lesiones maculares o nodulares violáceas.

Por otro lado, el linfoma primario no Hodgkin del colon es más común en el ciego, colon derecho o recto y generalmente se presenta en una etapa avanzada en el adulto. Este suele aparecer como una gran masa solitaria, aunque pueden producirse múltiples lesiones polipoides o afectación difusa.

Por su parte, los tumores carcinoides de colon se encuentran con mayor frecuencia en el apéndice, el recto y el ciego, y tienden a desarrollarse a una edad más temprana que los adenocarcinomas de colon. Los carcinoides apendiculares y rectales, la mayoría de los cuales miden menos de 2 cm, aparecen como nódulos submucosos y tienden a ser indolentes. Por el contrario, los tumores carcinoides de colon primarios pueden presentarse como grandes lesiones, que pueden ser clínicamente agresivas y hacer metástasis.

Las metástasis de otros cánceres primarios, cuando se presentan en el colon, suelen ser en su mayoría de origen ovárico.

VIII. Estadía del paciente con CCR

El sistema de estadificación de tumores, ganglios y metástasis (TNM) del American Joint Committee on Cancer (AJCC) / Union for International Cancer Control (UICC) es el sistema de estadificación preferido para el CCR, siendo el más reciente la edición 8^{va} de 2017 (Tabla 2) El estadio M1c se ha introducido para reflejar la carcinomatosis peritoneal como un factor de pronóstico precario, y las micrometástasis ganglionares (grupos de tumores > 0,2 mm de diámetro) ahora se califican como positivas, dados los resultados de un metaanálisis que demuestra un pronóstico frágil en estos pacientes.

Esta versión también reconoce los siguientes factores, que son importantes a tener en cuenta al tomar decisiones sobre el tratamiento, pero que aún no se han incorporado a los criterios formales de estadificación como lo son los niveles de ACE para el seguimiento del paciente, puntuación de regresión tumoral, que refleja la respuesta patológica a la radioterapia, quimiorradioterapia o quimioterapias preoperatorias y el estado del margen de resección circunferencial, invasión linfovascular y perineural, MSI y las mutaciones del KRAS, NRAS y BRAAF.

La estadificación clínica preoperatoria se logra mejor mediante un examen físico, TAC de abdomen, pelvis y tórax. En pacientes con CCR recién diagnosticado, la TAC preoperatoria puede demostrar la extensión regional del tumor, metástasis linfáticas regionales y distantes y complicaciones relacionadas con el tumor. La sensibilidad de la TAC para detectar metástasis a distancia es mayor al 75 - 87% que para detectar afectación ganglionar, que es de un 45 a 73%, o la profundidad de la invasión transmural en un 50%. La sensibilidad de la TAC para la detección de ganglios linfáticos malignos es mayor para los cánceres rectales que para los cánceres de colon. Se presume que la adenopatía perirrectal es maligna, ya que la adenopatía benigna no se observa típicamente en esta área en ausencia de un proceso inflamatorio demostrable. La sensibilidad de la TAC para detectar implantes peritoneales depende de la ubicación y el tamaño de los implantes.

La resonancia magnética (RM) del hígado con contraste puede identificar más lesiones hepáticas que las visualizadas por TAC, y es particularmente valiosa en pacientes con cambios de fondo del hígado graso. Un metaanálisis concluyó que la RM es el estudio de imagen de primera línea preferido para evaluar las metástasis hepáticas del CCR en pacientes que no se han sometido previamente a tratamiento. En la práctica actual, la resonancia magnética hepática generalmente se reserva para pacientes que tienen hallazgos sospechosos, pero no definitivos en la TAC.

Las exploraciones por tomografía por emisión de positrones (PET) con o sin TAC integrada (PET / CT) no parecen agregar información significativa a las TAC para la estadificación preoperatoria de rutina del CCR.

Se debate si todos los cánceres rectales invasivos requieren estadificación local. Algunos adenomas con cáncer invasivo temprano tienen un riesgo bajo (<2 por ciento) de metástasis linfática, y las recomendaciones basadas en el NCCN sugieren observación sola para una sola muestra, pólipos pediculados completamente resecados con cáncer invasivo, que tienen características histológicas favorables y márgenes claros (pT1). Sin embargo, algunos factores, como la edad temprana, aumentan el riesgo de positividad de los ganglios linfáticos en el cáncer de recto en estadio temprano. Las pautas basadas en consenso de otros grupos de expertos, incluido el ACG y la ESMO, recomiendan realizar una

ecografía transrectal o una resonancia magnética de alta resolución para determinar el estadio del tumor local y evaluar la positividad de los ganglios linfáticos para todos los pacientes con cáncer rectal invasivo, incluidos aquellos con pólipos malignos pT1 con factores de pronóstico favorables.

IX. Determinantes pronósticos

El indicador más importante del resultado de la resección del CCR es el estadio patológico en el momento de la cirugía. Dentro de los pacientes que reciben neoadyuvancia para el cáncer rectal, el estadio post tratamiento es un predictor más preciso del resultado que en la etapa pre neoadyuvancia.

Más allá del estadio patológico en el momento de la presentación, los determinantes pronósticos más importantes para el CCR son la presencia de depósitos tumorales extramurales, invasión linfovascular y perineural, grado histológico de diferenciación, nivel preoperatorio de antígeno carcinoembrionario (CEA) sérico, inestabilidad de microsatélites (MSI), así como mutaciones RAS y BRAF.

Determinantes patológicos

EXTENSIÓN TUMORAL

La profundidad de penetración tumoral influye independientemente la sobrevida. Sin embargo, cuando hay incertidumbre de cuánto se encuentra involucrado, se debe calcular el menor valor de acuerdo con las guías de la AJCC. La afectación peritoneal puede reflejarse en cualquiera de los siguientes:

Reacción mesotelial inflamatoria y / o hiperplásica con el tumor cerca de la superficie serosa.

El tumor presenta, en la superficie serosa, una reacción inflamatoria, hiperplasia mesotelial y / o erosión o ulceración. Hay células tumorales libres en la superficie serosa dentro del peritoneo con ulceración subyacente del peritoneo visceral.

Los tres tipos de afectación peritoneal local se pueden utilizar para definir la afectación serosa. Para las porciones del colon y recto que no están peritonealizadas, la categoría T4a no es aplicable.

Entre los factores que se han estudiado y se ha determinado que no ejercen un impacto significativo en el pronóstico se encuentran el tamaño del tumor y la configuración macroscópica del tumor. Sin embargo, los datos más recientes sugieren que el tamaño del tumor puede ser un factor pronóstico adverso para el cáncer de colon, pero no para el de recto.

TUMOR RESIDUAL

Un tumor residual después de la terapia definitiva constituye un factor pronóstico adverso. La designación R indica enfermedad residual local después de que se completa la terapia y es apropiada solo en el contexto de la enfermedad M0.

R0: indica que la resección completa del tumor con todos los márgenes, tanto macroscópicamente como histológicamente, no están involucrados.

R1: resección incompleta del tumor con afectación del margen de resección quirúrgica microscópica.

R2: resección incompleta del tumor con tumor macroscópico residual (tumor primario, ganglios regionales o compromiso macroscópico de los márgenes).

MARGEN CIRCUNFERENCIAL

El margen de resección circunferencial (MRC) corresponde a la superficie no peritonealizada disecada quirúrgicamente. Este término se aplica a cualquier aspecto del colon y recto que no esté cubierto por una capa serosa y que deba disecarse del retroperitoneo. Para los cánceres de recto medio y distal que tienen una ubicación completamente extraperitoneal, toda la superficie externa de la muestra se considera un CRM.

Por el contrario, para los segmentos colónicos que están completamente recubiertos por una superficie serosa, el único margen quirúrgico que se disecciona quirúrgicamente es el margen mesentérico, a menos que el cáncer se adhiera o invada un órgano o estructura adyacente. En tales casos, el CRM es un margen radial relevante solo cuando el punto de penetración más profunda del tumor está en la cara mesentérica del intestino y se extiende a la superficie de este margen con o sin penetración serosa.

En el caso del cáncer de recto, la calidad de la técnica quirúrgica y el estado del CRM es uno de los factores predictivos más importantes para la recidiva local y a distancia, así como la supervivencia. La escisión mesorrectal total (TME) con una disección quirúrgica adecuada alrededor del borde penetrante del tumor disminuye la tasa de recaída local.

En el análisis de la pieza quirúrgica, se debe medir y registrar la distancia entre el borde anterior más cercano del tumor y el CRM, en milímetros. Ya sea que el CRM se designe como "positivo" o no, existe evidencia de nivel 1 de que el riesgo de recurrencia local y muerte aumenta si la distancia entre el punto más profundo de penetración del tumor y el CRM es ≤ 1 mm. Por lo tanto, el Colegio Americano de Patólogos (CAP) recomienda registrar un CRM como positivo si se identifica un tumor a 1 mm o menos de la superficie

no peritonealizada de una muestra de resección. La positividad de CRM representa una indicación de radioterapia posoperatoria, independientemente de la extensión del tumor local, en particular para los cánceres de recto.

GANGLIOS REGIONALES

La afectación de los ganglios linfáticos regionales es uno de los predictores más importantes del resultado después de la resección quirúrgica del CCR, solo superado por la presencia de metástasis a distancia. La diseminación nodal es una indicación para la terapia adyuvante tanto para el cáncer de colon como para el cáncer de recto con el fin de reducir el riesgo de metástasis. Para los cánceres de colon y recto, la incidencia de afectación de los ganglios regionales está relacionada tanto con la profundidad de la invasión transmural del tumor primario como con el grado histológico.

La cantidad de ganglios linfáticos afectados es un fuerte predictor del resultado. Una revisión sistemática de 16 estudios que incluyeron 33 984 pacientes con cáncer de recto o colon en estadio III concluyó que la cantidad de ganglios extirpados era un predictor independiente de la supervivencia general, libre de enfermedad y específica del cáncer. La eliminación de más ganglios mejora la precisión de la estadificación. Las guías recomiendan que se examinen histológicamente al menos 12 ganglios para determinar con precisión el estado ganglionar; sin embargo, este número se derivó empíricamente sobre la base de datos de observación más antiguos que no se ajustaron para variables como el estadio T y el grado del tumor y el uso de quimiorradioterapia preoperatoria para el cáncer de recto.

MICROMETÁSTASIS GANGLIONARES

Las micrometástasis, por otro lado, se definen como grupos de células tumorales que miden $\geq 0,2$ mm en su mayor dimensión. Un metaanálisis demostró un mal pronóstico para los pacientes con grupos tumorales de $\geq 0,2$ mm de diámetro.

DEPÓSITOS EXTRAMURALES NO GANGLIONARES

En la octava edición del Manual de Estadaje de la AJCC, los depósitos tumorales se definen como nódulos tumorales discretos dentro del área de drenaje linfático del carcinoma primario sin tejido de ganglio linfático identificable, o estructura vascular o neural identificable. Se consideran equivalentes a las metástasis ganglionares, incluso si carecen de arquitectura ganglionar residual, y se clasifican como enfermedad N1c en ausencia de metástasis en cualquiera de los ganglios linfáticos regionales identificados. Cada uno debe contarse por separado y el número debe registrarse en el informe de patología. Sin embargo,

la cantidad de depósitos tumorales no se suma a la cantidad de ganglios positivos en la categoría N si uno o más de los ganglios regionales identificados contienen tumor metastásico. La presencia de estos depósitos tumorales es una característica de pronóstico adverso importante.

REGRESIÓN TUMORAL DESPUÉS DE LA NEOADYUVANCIA

Para los pacientes con CCR, el pronóstico se determina mejor por la etapa patológica posterior al tratamiento.

Entre los pacientes que reciben quimiorradioterapia inicial para el cáncer de recto, la erradicación del tumor, detectada mediante el examen patológico de la muestra reseca, se asocia con un pronóstico significativamente mejor. De forma similar, la enfermedad residual mínima se asocia con un mejor pronóstico que la enfermedad residual macroscópica. (Tabla 3)

INVASIÓN LINFOVASCULAR Y PERINEURAL

La invasión del tumor a las venas o vasos pequeños no musculados que pueden representar linfáticos poscapilares o vénulas es un pronóstico determinante.

TIPO HISTOLÓGICO, GRADO DE DIFERENCIACIÓN Y PRESENCIA DE MUCINA

Como regla general, el tipo histológico no ha demostrado ser un factor pronóstico independiente para los adenocarcinomas colorrectales, con la excepción de algunos subtipos de alto grado. El grado histológico refleja el grado de diferenciación tumoral y es una característica que ha demostrado ser, sistemáticamente, un factor pronóstico independiente del estadio. Sin embargo, la clasificación histológica es subjetiva, con una variabilidad significativa entre observadores, pues ningún sistema es único ni ampliamente aceptado y utilizado de manera uniforme.

BORDE TUMORAL

El borde tumoral tiene un significado pronóstico que es independiente del estadio. Las siguientes características son indicativas de un borde infiltrante:

- Incapacidad para definir los límites de la invasión tumoral y / o distinguir el tejido huésped del tejido maligno a nivel macroscópico.
- Examen microscópico del borde del tumor, disección del tumor a través del grosor completo de la muscularis propia sin respuesta estromal y / o disección del tejido adiposo mesentérico

por glándulas pequeñas o cúmulos irregulares o cordones de células y / o invasión perineural.

LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

En varios estudios, la localización del tumor primario es un factor pronóstico en el CCR. En un metaanálisis de 66 estudios que incluyeron 1 427 846 pacientes con todas las etapas de la enfermedad, la ubicación del tumor primario en el lado izquierdo se asoció con un riesgo de muerte significativamente menor y esto fue independiente del estadio, la raza, el uso de quimioterapia adyuvante, el año de estudio y la calidad de los estudios incluidos.

Determinantes clínicos

ACE PREQUIRÚRGICO

En la mayoría de los estudios, los niveles altos de ACE preoperatorio son de importancia pronóstica, aunque se debate el valor de corte óptimo.

En varios estudios, los niveles de ACE $\geq 5,0$ ng / ml tienen un impacto adverso sobre la supervivencia, que es independiente del estadio del tumor. En una serie de 17 910 pacientes diagnosticados con cáncer de colon en cualquier estadio y ubicados en la base de datos SEER en 2004, un nivel de ACE preoperatorio elevado se asoció con un riesgo significativamente mayor de la mortalidad global. El ACE elevado fue un factor pronóstico independiente en todos los estadios y, dentro de cada grupo de estadios, el pronóstico del subconjunto de pacientes con ACE elevado fue similar o peor que un subconjunto de pacientes identificados con un nivel de ACE preoperatorio normal y que pertenecían a una agrupación de estadios AJCC superiores. Un hallazgo intrigante fue que los pacientes que tenían enfermedad con ganglios negativos y un nivel de ACE preoperatorio elevado tenían un peor pronóstico que aquellos con enfermedad con ganglios positivos y un nivel de ACE preoperatorio normal.

Las guías actuales de la AJCC de 2017 no incluyen el ACE sérico en la asignación de estadios, pero recomiendan que la información se recopile por su valor pronóstico y para el seguimiento postoperatorio de la recurrencia. Los niveles preoperatorios de ACE no se consideran uno de los factores clínico-patológicos que definen el cáncer de colon en estadio II según la ASCO, la NCCN o la ESMO.

PERFORACIÓN U OBSTRUCCIÓN INTESTINAL

Muchas series de casos informan de un impacto pronóstico adverso de la obstrucción y perforación macroscópica en el momento del diagnóstico de los cánceres de colon y recto. Aunque muchos de estos informes indican que la obstrucción y / o perforación implicó de forma independiente una peor supervivencia en el análisis multivariado, algunos han concluido que los CCR que necesitan cirugía de emergencia debido a problemas como obstrucción o perforación generalmente muestran un perfil histopatológico más agresivo que los casos electivos.

Se considera que tanto la obstrucción como la perforación representan factores clínico-patológicos que definen el cáncer de colon en estadio II según la NCCN y la ESMO, pero la ASCO solo considera que la perforación representa un factor de alto riesgo.

Determinantes moleculares

Hasta la fecha, el único factor que se utiliza habitualmente para la toma de decisiones en la atención clínica es la deficiencia de MMR. Una guía actualizada sobre biomarcadores moleculares para la evaluación del CCR de la Sociedad Estadounidense de Patología Clínica (ASCP) / CAP / Asociación de Patología Molecular (AMP) / ASCO combinadas recomienda:

- Los médicos deben solicitar pruebas de estado de MMR en pacientes con CRC para la estratificación del pronóstico y / o para la identificación de pacientes con alto riesgo de síndrome de Lynch.
- Los pacientes con carcinoma colorrectal que se están considerando para una terapia anti-EGFR deben recibir pruebas mutacionales de RAS.
- Se debe realizar un análisis de mutación de BRAF en tumores MMR con pérdida de MLH1 para evaluar el riesgo de síndrome de Lynch. La presencia de una mutación BRAF favorece fuertemente un tumor esporádico, pero la ausencia de una mutación BRAF no excluye el riesgo de síndrome de Lynch.

DEFECTOS EN MMR

La firma genética característica de los tumores MMR es un elevado número de errores de replicación del ADN y MSI-H.

Entre los pacientes con CCR localizado, los tumores que son MMR (MSI-H) se asocian con una supervivencia más prolongada que los tumores MMR competentes (MSI-L) o son microsatélites estables (MSS), tanto en casos relacionados con Lynch como esporádicos, a pesar de que a menudo están poco diferenciados. La MSI es uno de los factores de pronóstico clínicamente significativos que se recomienda recopilar en los criterios de estadificación TNM de la AJCC actuales de 2010 y 2017 para el CCR.

RAS Y BRAF

Las mutaciones RAS y BRAF tienen valor pronóstico y predictivo en el CCR metastásico. Las mutaciones de KRAS que involucran a cualquiera de los codones 12 o 13 pueden identificarse en un 12 a 75 % de tumores que se han asociado de forma independiente con un peor pronóstico.

En vista de estos datos, la clasificación de estadificación TNM más reciente considera que las mutaciones RAS y BRAF tienen significación tanto pronóstica como predictiva, ambas con un nivel de evidencia 1. Por lo tanto, las pruebas para el estado mutacional de RAS y BRAF se han convertido en parte de la evaluación patológica de rutina para el CCR superior al estadio I.

X. Manejo

Manejo quirúrgico

La resección quirúrgica es la única modalidad de tratamiento curativo para el cáncer de colon localizado. El objetivo de la resección quirúrgica del CCR primario es la extirpación completa del tumor, los principales pedículos vasculares y el drenaje linfático del segmento colónico afectado. En el caso de la neoplasia de recto, el principal componente para una resección curativa incluye realizar una resección amplia con una escisión total de mesorrecto (TME), que incluye la resección local de nódulos linfáticos. La resección en bloque de estructuras contiguas está indicada si hay adherencia o infiltración del tumor en un órgano o estructura potencialmente resecable. Los pacientes con enfermedad metastásica irresecable generalmente no son candidatos para la resección del tumor en ausencia de síntomas o complicaciones.

Se ha debatido si en el contexto oncológico se debería realizar colectomía abierta o laparoscópica. Los metaanálisis de estudios aleatorizados demuestran una recuperación más rápida sin un impacto perjudicial sobre la recurrencia o la supervivencia para la colectomía laparoscópica en comparación con la colectomía abierta para el tratamiento del cáncer de colon.

La decisión sobre qué procedimiento realizar dependerá de varios factores, incluida la obtención de imágenes preoperatorias, la adecuación del suministro de sangre con atención a las calcificaciones en el origen de los vasos sanguíneos, si el tumor está obstruyendo o no, la posibilidad de un síndrome hereditario, la preferencia del cirujano y el estado funcional del paciente. En última instancia, la decisión sobre qué procedimiento realizar dependerá de la capacidad de realizar una linfadenectomía adecuada y una anastomosis libre de tensión bien vascularizada. No hay una diferencia significativa en los resultados oncológicos.

Por otro lado, un aspecto técnico fundamental en el momento en que se realiza la cirugía es el margen quirúrgico. Los márgenes de resección proximal y distal deben estar al menos a 5 a 7 cm del tumor. Estos márgenes deben permitir una resección adecuada del segmento apropiado del intestino con su irrigación vascular y linfáticos asociados. Para los pacientes sometidos a hemicolectomía derecha, la longitud del íleon resecado no influye en las tasas de recurrencia local. Por lo tanto, los pacientes en los que se sospecha que tienen un margen radial positivo antes o durante la operación deben someterse a una cirugía prolongada, incluida la resección en bloque de los órganos adyacentes para lograr un margen negativo.

En el caso particular del recto, con la finalidad de preservar el esfínter y mantener un adecuado margen e irrigación, se pueden realizar diversos procedimientos. En el caso del recto superior y medio, se puede realizar una resección anterior baja. Por otro lado, en el caso de las lesiones en recto inferior a menos de 5 cm del margen anal, se requerirá una resección abdomino perineal. Además, ciertos pacientes seleccionados con un tumor N0, que son más profundos que un T1, pueden ser tratados con escisión local si se usa en conjunto con QTRT administrada preoperatoriamente y postoperatoriamente.

Para la enfermedad pT1 con factores de pronóstico reservados o la enfermedad \geq pT2, en general, completar una cirugía abdominal es el enfoque estándar. Si el paciente es un mal candidato quirúrgico o rechaza la cirugía transabdominal, la RT postoperatoria o la quimiorradioterapia seguida de una estrecha vigilancia posterior al tratamiento es una opción. Para un paciente T2N0, se recomienda realizar resección anterior baja RAB o resección abdominoperineal RAP y usualmente no requiere neoadyuvancia. En el caso de los pacientes T3-4, N0-2 o T2, N1-2, el proceso de toma de decisiones para el tratamiento se basa en si la evaluación de estadificación previa al tratamiento demuestra enfermedad metastásica o no y, si es así, si la enfermedad metastásica es potencialmente resecable o categóricamente irresecable.

Los cánceres de colon sincrónicos se pueden tratar con dos resecciones separadas o una resección extendida; se puede realizar una colectomía abdominal subtotal o total si hay neoplasias sincrónicas en los lados derecho e izquierdo del colon. Para los pacientes que tienen una enfermedad metastásica sincrónica,

la quimioterapia sistémica o la resección de las lesiones metastásicas pueden ser opciones. El objetivo del tratamiento es controlar las complicaciones inmediatas, que pueden implicar la resección del tumor, pero pueden incluir opciones no quirúrgicas. En el caso de los pacientes con metástasis irresecables, se tratan para paliar sus síntomas.

La metástasis a los ganglios linfáticos centrales se produce en el 1 al 8% de los pacientes con cáncer de colon y se observa con mayor frecuencia en los tumores T3 o T4. La metástasis a los ganglios linfáticos centrales, pero no a los ganglios periféricos ocurre en menos del 2% de los casos. La linfadenectomía regional proporciona información de pronóstico y guía el manejo postoperatorio, así como la administración de quimioterapia. Dicha resección incluirá los ganglios linfáticos mesentéricos regionales a lo largo del curso de los principales vasos mesentéricos y a lo largo de las arcadas vasculares, así como los adyacentes al colon a lo largo de su borde mesocólico. La extensión de dicha linfadenectomía regional a veces se denomina escisión D2, particularmente en la literatura japonesa. Algunos cirujanos realizan una linfadenectomía extendida más allá del vaso de alimentación primario y la zona del ganglio linfático central asociado; dicha práctica se denomina de forma variable en la bibliografía como "ligadura alta", "ligadura vascular central", "escisión mesocólica completa" o "escisión D3". Sin embargo, la realización de rutina de linfadenectomía extendida o D3 sin ninguna justificación clínica no es el estándar de atención.

Un análisis preliminar de un ensayo en curso (COLD) que comparó la linfadenectomía D2 con la D3 encontró tasas de morbilidad y rendimiento similares. Las escisiones mesocólicas completas de buena calidad se observaron con mayor frecuencia con la disección D3. Hasta el momento, el ensayo sólo ha inscrito a 100 pacientes y los resultados oncológicos no se han publicado.

Existe una correlación directa entre el número de ganglios linfáticos evaluados por paciente después de la resección quirúrgica y la supervivencia. El examen de menos de doce ganglios linfáticos es una característica de alto riesgo del cáncer de colon en estadio II, que aumenta el riesgo de recurrencia de la enfermedad en estadio IIIA. Como tal, las guías de consenso recomiendan que al menos doce ganglios linfáticos sean evaluados para una estadificación adecuada. Se puede ofrecer quimioterapia adyuvante a quienes tienen menos de doce ganglios linfáticos examinados, incluso si no tienen enfermedad metastásica demostrable en dichos ganglios.

El mapeo del ganglio centinela (GS) no se considera un enfoque estándar para la estadificación ganglionar en el cáncer de colon y no reemplaza la linfadenectomía estándar.

MANEJO DE LESIONES POLIPOIDES

Se estima que el 5% de los adenomas colorrectales resecados endoscópicamente y el 20% de los adenomas colorrectales no resecables endoscópicamente contienen cáncer invasivo. El tratamiento de un pólipo maligno que contiene carcinoma invasivo debe individualizarse. El tratamiento endoscópico es suficiente para los pólipos malignos pediculados o sésiles que se pueden extirpar en una sola pieza y no tienen ninguna de las características de alto riesgo:

- Histología pobremente diferenciada.
- Invasión linfovascular.
- > 3 cm de diámetro.
- Que involucre > 30% del lumen intestinal.
- Cáncer o displasia en la resección o en el margen del pedúnculo (margen positivo).
- Lesión en T1 con invasión en el tercio inferior de la submucosa.
- Invasión a través de la musculatura propia.

Los pólipos con una o más de estas características de alto riesgo se asocian con una mayor incidencia de cáncer residual y / o metástasis en los ganglios linfáticos. Como tal, su presencia indica la necesidad de una resección radical. Si se sospecha un cáncer invasivo en el momento de la polipectomía, el endoscopista suele tatuar el área inyectando un marcador permanente en el sitio de la polipectomía. De esta manera, el sitio se puede localizar durante la exploración quirúrgica.

De acuerdo con las directrices de la ESMO, revisadas para el tratamiento del cáncer de recto, los cánceres de recto cT1 se subclasifican en tres categorías, sm1, sm2 y sm3, según la profundidad de la invasión submucosa. Los datos, principalmente de Japón, mostraron que cuando la profundidad de la invasión submucosa era <1000 micrómetros, la ESMO recomienda que se realice resección endoscópica en las lesiones sm1, pero que en las lesiones sm3 se realice proctectomía.

CÁNCER LOCALMENTE AVANZADO

El cáncer localmente avanzado se estima presente en el 10% de los pacientes con cáncer de colon. La resección en bloque de estructuras contiguas está indicada si hay adherencia o infiltración del tumor en cualquier órgano o estructura. El plano de adherencia entre el tumor colónico y los órganos adyacentes no debe alterarse, porque del 34 al 84% de estas adherencias son malignas y la sección transversal del tumor podría deteriorar aún más el pronóstico.

Las directrices del NCCN, del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) y de la Sociedad Estadounidense de Cirujanos de Colon y Recto, así como los indicadores de desempeño de calidad para la cirugía de cáncer colorrectal desarrollados por un grupo independiente, enfatizan que la cirugía apropiada debe incluir la resección multivisceral con un margen negativo de la estructura adyacente (resección R0). La resección multivisceral se asocia con un mejor control local y supervivencia general.

CÁNCER COMPLICADO

En algunos casos, el CCR se presenta al servicio de emergencia con alguna complicación. Aunque el cáncer de colon se asocia comúnmente con la pérdida crónica de sangre, el sangrado colónico masivo agudo es una complicación rara, pero potencialmente letal. Los pacientes que presentan hemorragia digestiva baja masiva deben ser reanimados y la fuente de la hemorragia debe localizarse. El intento inicial de detener la hemorragia debe realizarse con métodos no quirúrgicos como la colonoscopia o la angioembolización. Se requiere intervención quirúrgica si los métodos no quirúrgicos no logran localizar o controlar la hemorragia, en cuyo caso se debe realizar una resección oncológica.

Los pacientes que poseen un cáncer de colon perforado tienen una sobrevida peor en comparación con un cáncer de colon que no está perforado. Las opciones de tratamiento dependen del estado general del paciente y de si la peritonitis es localizada o generalizada. Si el paciente está estable y la peritonitis no está generalizada, se puede realizar la resección del tumor con una anastomosis primaria en los candidatos quirúrgicos adecuados. La anastomosis primaria no se realiza en el contexto clínico de peritonitis difusa o perforación libre y / o si el paciente es médicamente inestable. Para los pacientes con una acumulación de líquido localizada o un absceso, se puede realizar un drenaje percutáneo. Sin embargo, si se realiza un drenaje transabdominal, existe la posibilidad de siembra del tracto de drenaje y, por lo tanto, en el momento de la resección definitiva, será necesario resecar el tracto de drenaje y el borde de la pared abdominal.

Por otra parte, pueden presentar clínica secundaria a obstrucción intestinal. En este caso, las opciones incluyen cirugía inmediata versus descompresión endoscópica con stent seguida de cirugía de intervalo. Para los candidatos quirúrgicos, las opciones incluyen además la resección del tumor con una anastomosis primaria con o sin una derivación proximal temporal, resección sin anastomosis y con colostomía terminal, y derivación proximal con fístula mucosa o colostomía en asa, seguida de resección definitiva electiva en una segunda operación. En general, el tratamiento quirúrgico preferido es la resección de la lesión obstructiva y la anastomosis primaria con o sin derivación proximal. Si se realizó una ostomía cuando se hizo la cirugía primaria de colon, el momento del cierre del estoma depende de varios factores. Más importante aún, debe haber tenido lugar la resolución y recuperación de los eventos que llevaron a

crear el estoma. Si se administra quimioterapia adyuvante, se debe retrasar el cierre para evitar retrasos innecesarios en el tratamiento. Si se realizó una anastomosis primaria, debe estudiarse su integridad y permeabilidad antes del cierre del estoma.

En síntesis, las recomendaciones globales de los expertos incluyen las siguientes: realizar la acción quirúrgica mínima necesaria para resolver la situación de emergencia; la resección primaria solo debe realizarse en tumores perforados; los pacientes obstruidos deben tratarse creando estomas derivados y los tumores no obstruidos no deben resecarse, sino tratarse con estomas o stents.

ENFERMEDAD METASTÁSICA

Para pacientes con metástasis potencialmente resecables en el hígado o pulmón, se justifica un abordaje quirúrgico agresivo tanto para el sitio primario como para el metastásico.

Las metástasis ováricas aisladas ocurren en aproximadamente del 3 al 8% de las mujeres con cáncer de colon, tanto en el momento del diagnóstico del cáncer colorrectal como en el lugar de diseminación de la enfermedad metacrónica. Aunque en general se reconoce que las metástasis ováricas representan un factor de pronóstico malo, la resección completa de las metástasis ováricas aisladas puede mejorar la supervivencia. Si un ovario está afectado por la enfermedad, debe realizarse una ooforectomía bilateral debido al beneficio de supervivencia. No se recomienda la ooforectomía profiláctica para los ovarios de apariencia normal durante una resección de cáncer de colon primario, ya que no hay datos que respalden una ventaja de supervivencia para el procedimiento.

Con cáncer de colon primario asintomático, la resección del tumor primario es controvertida. Dado el riesgo relativamente bajo de complicación y las tasas relativamente altas de morbilidad perioperatoria, los pacientes asintomáticos con enfermedad en estadio IV pueden tratarse inicialmente de forma conservadora.

Para los pacientes sintomáticos con enfermedad metastásica irresecable avanzada, la cirugía limitada para tratar las complicaciones es una opción en los candidatos quirúrgicos de buen riesgo. Si el paciente no es un candidato quirúrgico debido a comorbilidades, alto riesgo quirúrgico, disminución de la esperanza de vida o rechazo de la cirugía, se prefieren las opciones no quirúrgicas.

ENFERMEDAD PALIATIVA

Los métodos de paliación quirúrgica para pacientes con cáncer de colon o recto sintomático con enfermedad metastásica incurable incluyen resección del cáncer y anastomosis primaria, derivación o anastomosis entero colónica derivativa con cecostomía.

No hay datos de ensayos aleatorios o estudios prospectivos con respecto al abordaje óptimo (abierto versus laparoscópico) para la paliación quirúrgica.

RECURRENCIA LOCORREGIONAL

Las recidivas locales y regionales aisladas ocurren en aproximadamente del 3 al 12% de los pacientes que se han sometido a una resección primaria de cáncer de colon con intención curativa. Las recidivas locorregionales se clasifican en cuatro categorías: anastomóticas, mesentéricas / nodales, retroperitoneales y peritoneales.

Los factores asociados con la recurrencia incluyen perforación intestinal, fistulización, lesiones de tamaño T3 y T4, cirugía de emergencia, tumores poco diferenciados y cánceres localizados en el ángulo hepático o en el colon sigmoide. Los pacientes sospechosos de tener una recurrencia locorregional deben someterse a una nueva estadificación completa.

En el caso de la cirugía de recto, las contraindicaciones para la cirugía radical incluyen:

- Si involucra los nervios por encima del nivel de S1-2.
- Invasión sacra proximal (S1,2) que se extiende hasta el promontorio sacro (contraindicación relativa).
- Afectación de los ganglios linfáticos paraaórticos.
- Tumor que envuelve los vasos ilíacos externos.
- Extensión de la parte superior a través del orificio ciático mayor.
- Obstrucción uretral bilateral (contraindicación relativa).
- Enfermedad extrapélvica irresecable.
- Implicación circunferencial de la pared pélvica.

Manejo médico

NEOADYUVANCIA

De acuerdo con lo establecido por la NCCN, los pacientes que son apropiados para la quimioterapia inicial incluyen aquellos con cáncer de colon localmente irresecable, aquellos cuyos márgenes de resección se consideran potencialmente comprometidos o aquellos que son médicamente inoperables. Para la terapia neoadyuvante se utiliza FOLFOX (oxaliplatino más fluorouracilo [FU] y leucovorina [LV] en infusión a corto plazo), y CAPOX (capecitabina más oxaliplatino, también llamado XELOX).

Aunque la resección quirúrgica es la piedra angular de la terapia curativa para los pacientes con cáncer de recto potencialmente resecable, la radioterapia con quimioterapia que tiene fluoropirimidina concurrente ha surgido como un componente importante de la terapia curativa para los cánceres de recto transmurales o con ganglios positivos. Actualmente, la QT-RT se administra de preferencia en forma neoadyuvante en pacientes con T3 o T4 de estadio clínico o tumores con ganglios positivos, tumores distales para los que la regresión tumoral puede permitir la conversión exitosa a un procedimiento quirúrgico que preserve el esfínter y si la evaluación de la etapa preoperatoria sugiere una invasión de la fascia mesorrectal o un margen de resección circunferencial comprometido. La terapia neoadyuvante total incluye la terapia de inducción intensificada con quimioterapia con FOLFOX seguida de quimiorradioterapia de larga duración y luego cirugía. Se puede considerar la terapia neoadyuvante total para pacientes con tumores primarios localmente avanzados o voluminosos, o en el contexto de enfermedad ganglionar extensa.

Para los pacientes que presentan adenocarcinomas rectales localmente avanzados, se prefiere la QT-RT de fraccionamiento convencional preoperatoria durante 5,5 a 6 semanas con quimioterapia concomitante basada en fluoropirimidinas a la cirugía inicial. Otra opción para los pacientes con adenocarcinoma de recto localmente avanzado, pero potencialmente resecable, es la RT preoperatoria de ciclo corto (cinco días) de alta tasa de dosis. La mayoría de los pacientes que son seleccionados para quimiorradioterapia neoadyuvante o RT también reciben al menos cuatro meses de quimioterapia adyuvante postoperatoria.

Es poco probable que la RT de corta duración y alta tasa de dosis resulte en una reducción del estadio suficiente para permitir que un paciente con un cáncer de recto localmente avanzado e inicialmente irresecable se someta a una resección exitosa. Así, la QT-RT convencional basada en fluoropirimidinas de largo ciclo es el enfoque preferido. La quimioterapia de inducción con FOLFOX seguida de quimiorradioterapia concomitante basada en fluoropirimidinas, denominada terapia neoadyuvante total, es una alternativa adecuada a la QT-RT inicial para pacientes con tumores grandes, voluminosos, localmente irresecables y aquellos que son N2 clínicamente. Para los pacientes que reciben cuatro meses de quimioterapia preoperatoria, se omite la quimioterapia adyuvante posoperatoria.

El tratamiento de los pacientes que presentan enfermedad metastásica sincrónica debe individualizarse. Los dos factores más importantes son si las metástasis son potencialmente resecables y si el tumor primario es sintomático o no. Es importante que se evalúe la permeabilidad de la luz rectal en los pacientes antes de iniciar el tratamiento de quimioterapia sistémica.

Si tanto el tumor primario como las metástasis son resecables, un enfoque es comenzar con RT de corta duración en los ganglios primarios y afectados, seguida de resección sincrónica de la enfermedad

primaria y metastásica. Otros enfoques aceptables incluyen QT inicial seguida de RT y cirugía de ciclo corto, RT de ciclo corto seguida de QT y de cirugía, o QT-RT de ciclo largo seguida de cirugía. Para la mayoría de los pacientes, se prefiere la QT inicial para permitir que se revele la historia natural de la enfermedad metastásica. Además, si ha habido una reducción significativa del tamaño del tumor con la quimioterapia de inducción, la quimiorradiación puede no ser necesaria y puede omitirse de forma selectiva.

Como se demostró en el Estudio Alemán de Cáncer Rectal, los beneficios de la QT-RT neoadyuvante, en comparación con la adyuvante, incluyen una tasa superior de conservación del esfínter, una tasa más baja de estenosis anastomótica como complicación a largo plazo de la RT pélvica, y un mejor control local mientras proporcionan una supervivencia similar a largo plazo.

ADYUVANCIA

Según lo planteado en la Evaluación Internacional de Duración de la Quimioterapia Adyuvante (IDEA), la terapia adyuvante puede limitarse a tres meses de terapia con capecitabina más oxaliplatino en pacientes con enfermedad de bajo riesgo (T1-3N1), que representa aproximadamente el 60% de todos los cánceres de colon en estadio III. Por otro lado, para aquellos con cánceres de mayor riesgo (T4 o N2), se pueden preferir seis meses de terapia.

Entre los pacientes que tienen enfermedad con ganglios negativos resecaados (estadio II), los beneficios de la quimioterapia son controvertidos, al igual que el beneficio relativo de un régimen basado en oxaliplatino en comparación con un régimen no basado en oxaliplatino. Las decisiones de tratamiento deben individualizarse. Las pautas de expertos sugieren que los riesgos y los beneficios estimados de la quimioterapia adyuvante se analicen con los pacientes que han resecaado cáncer de colon con ganglios negativos.

Entre los aspectos que deben tenerse en cuenta al evaluar el riesgo de recurrencia y el beneficio estimado de regímenes de quimioterapia específicos se encuentran la presencia de características clínico-patológicas de alto riesgo (menos de 12 ganglios en la muestra quirúrgica, estadio T4, perforado / tumor obstruido, histología pobremente diferenciada, invasión linfovascular o perineural), estado de la enzima reparadora de desajustes, evaluación de comorbilidades y expectativa de vida anticipada y, dado el pronóstico relativamente bueno de la enfermedad en estadio II, los riesgos potenciales asociados con el tratamiento. Si se elige la quimioterapia adyuvante, la mayoría de los pacientes reciben una fluoropirimidina sola, a menos que tengan un tumor con un estado con MMR, en cuyo caso las fluoropirimidinas adyuvantes solas son ineficaces. Para los pacientes que reciben un régimen de terapia adyuvante basado en FU, 6 meses de terapia adyuvante sigue siendo el enfoque estándar.

En el caso de la neoplasia de recto, para los pacientes que se someten a cirugía inicial, la terapia adyuvante, generalmente una combinación de quimiorradioterapia y quimioterapia sola se inicia aproximadamente cuatro a seis semanas después de la operación para aquellos con tumores transmurales o con ganglios positivos. Después de la resección de pacientes con adenocarcinoma rectal que han recibido quimiorradioterapia preoperatoria, la mayoría de los oncólogos recomiendan la administración de cuatro a seis meses de quimioterapia adicional, a menudo con un régimen basado en oxaliplatino, como FOLFOX.

Para la mayoría de los pacientes que se someten a una cirugía transabdominal inicial con márgenes negativos, se recomienda la terapia adyuvante postoperatoria si el estadio patológico final es pT3 o pN +. Sin embargo, las directrices actualizadas para el tratamiento del cáncer de recto de la ESMO recomiendan un enfoque selectivo, que aboga por la QT-RT adyuvante después de la cirugía primaria para los pacientes que tienen características histopatológicas adversas inesperadas.

Las toxicidades importantes de los agentes quimioterapéuticos incluyen mucositis, emesis, diarrea, neutropenia febril, fatiga, caída del cabello, síndrome mano-pie y cardiotoxicidad. La frecuencia y gravedad de estos efectos secundarios varían según los medicamentos específicos que se utilicen y la forma en que se administren. Afortunadamente, la mayoría de estos síntomas son reversibles con el cese de la quimioterapia, y los efectos tardíos y a largo plazo son relativamente poco frecuentes, con la excepción de la neuropatía periférica relacionada con oxaliplatino, que puede persistir.

Por su parte la radioterapia (RT) postoperatoria generalmente no se considera un componente de rutina de la atención para el cáncer de colon completamente resecado. Esto contrasta con los pacientes con cáncer de recto, en los que la terapia adyuvante eficaz para la enfermedad tanto transmural como con ganglios positivos incluye RT. La recidiva local es más frecuente en el cáncer de recto debido a la anatomía local y la dificultad para obtener márgenes de resección adecuados.

Los pacientes con cáncer de colon que tienen un alto riesgo de recurrencia local podrían beneficiarse potencialmente de la RT adyuvante. Según lo establecido por la NCCN, se sugiere que se considere la RT adyuvante para pacientes que tienen enfermedad T4 con penetración a una estructura fija. Otros sugieren que la RT se considere caso por caso para los márgenes de resección positivos y la enfermedad complicada por perforación o formación de abscesos.

XI. Seguimiento

El propósito de la vigilancia postoperatoria después del tratamiento quirúrgico del CCR es la identificación temprana de aquellos pacientes que pueden ser curados con más intervenciones quirúrgicas,

así como tamizar por otros cánceres y pólipos, dado que la mayoría de los tumores recurre en los primeros cinco años, pero principalmente en los primeros dos a tres años después de la cirugía.

Después del tratamiento de un cáncer de colon en estadio II o III, la vigilancia posterior suele consistir en una historia clínica y un examen físico cada tres a seis meses por los primeros tres años, luego cada seis meses hasta los cinco años, con análisis seriados del ACE por al menos los tres primeros años, TAC de vigilancia anual por al menos tres años y colonoscopia para detectar primarias metacrónicas en el primer año postoperado y luego cada tres a cinco años, dependiendo de la colonoscopia previa. Es controvertido si es necesaria o no vigilancia postratamiento después de la resección de un cáncer de colon en estadio I y las recomendaciones difieren en este punto. Sin embargo, la mayoría recomienda solo la historia clínica, el examen físico y la colonoscopia.

En el caso de los pacientes con estadio I de recto, se debe realizar examen físico, incluido un tacto rectal y suero ACE cada tres meses o dos años, luego cada seis meses hasta los años tres a cinco. La sigmoidoscopia flexible se debe realizar cada seis a doce meses por cinco años si solo se realizó una escisión local. En el caso de la colonoscopia, se debe hacer al primer año postoperatorio, luego al año cuatro después de la resección, así como TAC anuales.

La NCCN recomienda realizar pruebas de proctoscopia y una ecografía ultrasónica o una resonancia magnética (IRM) realizada con contraste cada tres a seis meses durante los dos primeros años, luego cada seis meses durante un total de cinco años para los pacientes que se han sometido únicamente a una escisión transanal.

La USMSTF y la NCCN recomiendan sigmoidoscopia flexible cada tres a seis meses durante los primeros dos a tres años después de la cirugía para los grupos que tienen un mayor riesgo de recurrencia local:

- Pacientes con cáncer de recto localizado que se hayan sometido a cirugía sin TME.
- Pacientes que se han sometido a escisión local transanal o disección submucosa endoscópica sola.
- Pacientes con cáncer de recto localmente avanzado que no recibieron QT-RT neoadyuvante y luego una TME.

Las directrices para el seguimiento de la ASCO no cubren los tumores en estadio I. Además, las directrices de la ESMO no abordan la función de la proctosigmoidoscopia postratamiento después del tratamiento del cáncer de recto, y solo establecen que la colonoscopia completa debe realizarse dentro del

primer año si no se realiza en el momento del diagnóstico, además de que la colonoscopia con resección de pólipos colónicos se realice cada cinco años hasta los 75 años. Los exámenes clínicos, de laboratorio y radiológicos adicionales deben limitarse a los pacientes con síntomas sospechosos.

Para la enfermedad en estadio II y III del cáncer de recto, se recomienda la vigilancia postoperatoria intensiva en pacientes que se considerarían candidatos para un tratamiento agresivo, incluida la cirugía con intención curativa. De acuerdo con las recomendaciones de la ASCO, los componentes de la vigilancia incluyen los siguientes: revisión médica cada cuatro meses durante los primeros tres años y entre seis meses durante los años cuatro y cinco. El ACE debe obtenerse en la fecha de cada visita de seguimiento al menos durante los primeros tres años después de la resección primaria, incluso si los niveles de ACE preoperatorios eran normales. Todos los pacientes deben someterse a una colonoscopia completa ya sea antes de la resección quirúrgica o dentro de pocos meses después de la resección para excluir pólipos sincrónicos y cáncer, y repetir la colonoscopia un año después de la resección primaria para excluir nuevas lesiones. En caso de que sea normal, se recomiendan intervalos de seguimiento posteriores de cinco años, según los resultados de la colonoscopia anterior.

Aunque algunos no están de acuerdo, la guía de la ASCO sugiere que los pacientes sometidos a RAB para cáncer rectal y que no han recibido RT se someten a una proctosigmoidoscopia flexible cada seis meses durante dos a cinco años. Sin embargo, esta recomendación es controvertida y las recomendaciones de la NCCN ya no apoyan la proctosigmoidoscopia de vigilancia en esta población, exceptuando a los pacientes tratados solo con escisión transanal.

La TAC de vigilancia anual del tórax, el abdomen y la pelvis deben realizarse durante al menos tres años si el paciente reúne los requisitos para una terapia intensiva, incluida la cirugía con intención curativa.

En el caso de la enfermedad en estadio IV de recto resecada no hay datos que orienten las recomendaciones para la vigilancia y la mayoría de los grupos de expertos, incluida la ASCO, no disponen de guías. Sin embargo, las directrices de la NCCN sugieren seguir la misma estrategia de vigilancia que para la enfermedad en estadio II o III resecada, pero con TAC más frecuentes.

Estas recomendaciones de vigilancia intensa son consistentes con las guías de la ASCO, ESMO y NCCN.

Síndrome de Lynch

El síndrome de Lynch es la causa más común de CCR hereditario. Se caracteriza por un riesgo significativamente mayor de CCR y cáncer de endometrio, así como un riesgo de varias otras neoplasias malignas. Representa aproximadamente el 3% de los casos de CCR recién diagnosticados y el 3% del cáncer de endometrio.

El síndrome de Lynch se refiere a individuos y familias con una mutación de la línea germinal en uno de los genes de reparación de errores de emparejamiento del ADN (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) o el gen EPCAM.

Genética

Trastorno autosómico dominante causado por una mutación de la línea germinal en uno de varios genes de reparación de errores de emparejamiento del ADN o pérdida de expresión de MSH2 debido a la delección en el gen EPCAM. Los MMR que están asociados con el síndrome de Lynch incluyen:

- MLH1 (MutLhomolog1), que se encuentra en el cromosoma 3p22.2.
- MSH2 (MutShomolog2), que está ubicado en el cromosoma 2p21-16.
- MSH6 (MutShomolog6), que se encuentra en el cromosoma 2p16.3.
- PMS2 (segregación posmeiótica2), que se encuentra en el cromosoma 7p22.1.

Entre los individuos con mutaciones de línea germinal identificables en los genes MMR basadas en el fenotipado tumoral, las mutaciones en MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 se encuentran en aproximadamente el 37%, 41%, 13% y 9%, respectivamente.

Los pacientes con síndrome de Lynch tienen una mutación de la línea germinal en un alelo de un gen MMR y el segundo alelo se inactiva somáticamente por mutación, pérdida de heterocigosidad o silenciamiento epigenético por hipermetilación del promotor. La inactivación bialélica de los genes MMR en una célula provoca un aumento de la tasa de mutación (inestabilidad genómica) debido a que no se reparan los desajustes de ADN que ocurren durante la síntesis normal de ADN. Los desajustes de ADN ocurren comúnmente en regiones de secuencias de nucleótidos repetitivas llamadas microsatélites. Por tanto, un rasgo característico de los MMR en los tumores es la expansión o contracción de estas regiones de microsatélites en el tumor en comparación con el tejido normal. Esta alteración genética se denomina inestabilidad de microsatélites (MSI) y es característica de los cánceres asociados a Lynch. La inestabilidad de los microsatélites puede afectar a los genes que controlan el crecimiento celular, a los que regulan la muerte celular apoptótica y algunos de los genes de ADN MMR (hMSH3, hMSH6).

Clínica

La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos hasta que presentan síntomas de cáncer colorrectal, como hemorragia gastrointestinal, dolor abdominal o un cambio en los hábitos intestinales. El riesgo de por vida de CCR hasta los 70 años en el síndrome de Lynch varía del 10 al 47%, según el sexo y el MMR mutado. Aunque la edad de aparición varía según el genotipo, el CCR en el síndrome de Lynch ocurre a una edad más temprana en comparación con el CCR esporádico.

Las personas con síndrome de Lynch tienen un mayor riesgo de sufrir CCR sincrónicos y metacrónicos. Aproximadamente el 7% de las personas con síndrome de Lynch tienen más de un cáncer en el momento del diagnóstico.

Los CCR en el síndrome de Lynch se diferencian de los CCR esporádicos en que se encuentran predominantemente en el lado derecho. Aunque los CCR asociados a Lynch evolucionan a partir de adenomas, estos tienden a ser más grandes, más planos, más a menudo proximales y es más probable que tengan displasia de alto grado y / o histología vellosa en comparación con los adenomas esporádicos. La secuencia adenoma-carcinoma también progresa mucho más rápidamente en el síndrome de Lynch en comparación con el CCR esporádico.

El tumor extracolónico más común en el síndrome de Lynch es el cáncer de endometrio. El riesgo de cáncer de endometrio varía según la mutación del gen MMR. Las personas con síndrome de Lynch también tienen un mayor riesgo de cáncer de ovario, estómago, intestino delgado, sistema hepatobiliar, pelvis renal y uréter, cerebro (glioma) y neoplasias sebáceas. Los riesgos de cáncer de endometrio y CCR son similares en personas con mutaciones MLH1 y MSH2, pero se ha informado que los riesgos generales de cáncer son mayores en personas con mutaciones MSH2, especialmente para cánceres uroteliales y tumores sebáceos. Los individuos con una mutación EPCAM parecen tener un riesgo comparable de CCR como portadores de la mutación MSH2, pero el riesgo de cáncer de endometrio es menor a menos que la delección se extienda cerca del promotor de MSH2. Las familias con mutaciones de MSH6 y posiblemente PMS2 parecen tener un fenotipo de cáncer atenuado con una edad más tardía de diagnóstico de cáncer y una menor penetración en comparación con las familias MLH1 y MSH2, excepto por el cáncer de endometrio en portadoras de MSH6.

El síndrome de Muir-Torre, una variante del síndrome de Lynch, se caracteriza por tumores sebáceos y queratoacantomas cutáneos, además de cánceres asociados con el síndrome de Lynch.

El síndrome de Turcot es un término histórico que describió originalmente la asociación de CCR familiar con tumores cerebrales, principalmente meduloblastomas y gliomas. A medida que se definió la

genética de los CCR familiares, quedó claro que los tumores cerebrales estaban asociados tanto con la PAF como con el síndrome de Lynch. La mayoría de los tumores cerebrales asociados a FAP son meduloblastomas, mientras que en el síndrome de Lynch los gliomas son más comunes.

Patología

Son más a menudo mucinosos, de células en anillo de sello o de tipo histológico medular, poco diferenciados y tienen un infiltrado linfocítico enérgico o están rodeados por una reacción linfoide de tipo Crohn que produce un centro germinal.

Identificación de individuos con riesgo de síndrome de Lynch

Se propusieron los criterios de Ámsterdam I para identificar a los individuos que probablemente fueran portadores de mutaciones del síndrome de Lynch. Estos criterios requieren la presencia de CCR de inicio en paciente joven, además de antecedentes familiares de tres CCR que involucran a dos generaciones sucesivas. Los criterios de Ámsterdam I se modificaron posteriormente para incluir otras neoplasias malignas asociadas al síndrome de Lynch. De acuerdo con los criterios de Ámsterdam II, se debe sospechar el síndrome de Lynch en familias que cumplan con todos los criterios siguientes:

- Tres o más familiares con cánceres asociados con el síndrome de Lynch comprobados, uno de los cuales es un pariente de primer grado de los otros dos y en quienes se ha excluido PAF.
- Cánceres asociados al síndrome de Lynch que involucran al menos dos generaciones.
- Uno o más cánceres fueron diagnosticados antes de los 50 años.

La sensibilidad y especificidad de los criterios de Ámsterdam II para un diagnóstico de síndrome de Lynch son 22% y 98%, respectivamente.

Los criterios de Bethesda se establecen para identificar a las personas con CCR que deben someterse a pruebas tumorales para detectar inestabilidad de microsatélites (MSI). Su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de síndrome de Lynch son 82% y 77%, respectivamente. (Tabla 4)

Diagnóstico

Debe sospecharse síndrome de Lynch en pacientes con CCR sincrónico o metacrónico, CCR antes de los 50 años de edad, cánceres múltiples asociados al síndrome de Lynch y en casos de agrupamiento familiar de cánceres asociados al síndrome de Lynch. Se requiere una mutación del MMR o en el gen

EPCAM para un diagnóstico definitivo del síndrome de Lynch. Son candidatos para la evaluación genética del síndrome de Lynch quienes poseen las siguientes características:

- Cáncer de endometrio antes de los 60 años.
- Primer grado relativo a aquellos con una mutación conocida del gen MMR / EPCAM.
- Individuos con CRC con > 5% de probabilidad de una mutación por predicción de la generación MMR.

Se inicia la evaluación genética para el síndrome de Lynch realizando pruebas de MSI y / o inmunohistoquímica (IHC). La ausencia de MSI y la expresión intacta de las cuatro proteínas MMR en IHC descarta la mayoría de los casos de síndrome de Lynch. Posteriormente, se realiza la prueba de la línea germinal para detectar una mutación deletérea en el gen MMR (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) o EPCAM, necesaria para establecer el diagnóstico del síndrome. Las pruebas de la línea germinal deben ofrecerse a las siguientes personas:

- Pacientes con tumores inestables a microsatélites mediante pruebas de MSI / IHC.
- Si no es posible realizar una prueba de detección y si la sospecha clínica del síndrome de Lynch es fuerte.
- Si el paciente cumple los criterios de Ámsterdam, algunos expertos recomiendan realizar pruebas de línea de germen sin pruebas tumorales previas.

Una mutación deletérea (patógena) MMR / EPCAM conocida en un individuo afectado establece el diagnóstico de síndrome de Lynch. En tales casos, los familiares en riesgo deben ser derivados para recibir asesoramiento genético y pruebas específicas del sitio para detectar la mutación que causa el síndrome de Lynch. Las pruebas en niños deben ofrecerse 10 años antes de la edad más temprana de aparición del cáncer en la familia o entre los 20 y los 25 años, cuando se recomienda la detección del CCR para las personas con síndrome de Lynch.

Las mutaciones BRAF se encuentran en el 40 a 87% de los CCR esporádicos por MSI-H, pero son raras en los cánceres de Lynch. La identificación de una mutación BRAF en un CCR MSI-H básicamente descarta el síndrome de Lynch.

Tamizaje

La detección de cánceres relacionados con el síndrome de Lynch debe ofrecerse a las personas con riesgo de síndrome de Lynch que no se han sometido a una evaluación genética o tienen resultados de pruebas genéticas indeterminados. Las personas en riesgo de padecer síndrome de Lynch incluyen:

- Individuos en familias que se reúnan con los criterios de Ámsterdam II y los individuos que se reúnan en las directrices revisadas de Bethesda.
- Individuos diagnosticados con CCR que muestran un alto nivel de inestabilidad de microsatélites y / o pérdida de expresión de una de las proteínas MMR.
- Personas diagnosticadas con cáncer de endometrio antes de los 60 años.
- FPG con una mutación conocida del gen MMR o el gen EPCAM.
- Personas con > 5% de posibilidad de una mutación de la generación MMR por modelos de predicción.

Se propone que las personas con síndrome de Lynch se sometan a pruebas de detección de CCR con colonoscopia anual a partir de los 20 a 25 años, o de dos a cinco años antes de la edad más temprana del diagnóstico de CCR en la familia.

Sin embargo, algunas pautas del NCCN y del ACG sugieren que, en familias con una mutación de MSH6, la detección del CCR puede iniciarse a la edad de 25 a 30 años debido al menor riesgo de CCR a una edad posterior al diagnóstico de CCR. Cabe destacar que el riesgo de CCR en los hombres con la mutación de MSH6 no es tan bajo como en las mujeres y si existe un CCR de inicio temprano en la familia, la detección del CCR debe comenzar entre los 20 y los 25 años.

Se ha demostrado que la detección del CCR reduce la mortalidad en personas con síndrome de Lynch.

Manejo

El síndrome de Lynch tiene implicaciones importantes para el tratamiento de las lesiones neoplásicas colorrectales debido al mayor riesgo de CCR metacrónico. A las mujeres sometidas a colectomía se les debe ofrecer histerectomía profiláctica simultánea y salpingooforectomía bilateral para prevenir el cáncer de endometrio y ovario.

En individuos con síndrome de Lynch, cáncer de colon y adenoma endoscópicamente irresecable, la colectomía abdominal total con anastomosis ileorrectal es el procedimiento de elección con vigilancia endoscópica anual continua del recto conservado. Se reserva la colectomía segmentaria con vigilancia colonoscópica posoperatoria anual para las personas que no son candidatas a una colectomía total. Las personas con síndrome de Lynch que se someten a colectomía segmentaria para el primer diagnóstico de

cáncer de colon tienen un mayor riesgo de adenoma o CCR posterior en comparación con las personas que se someten a colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal.

Por su parte, en personas con síndrome de Lynch con cáncer de recto, la proctocolectomía total con bolsa ileal es el procedimiento de elección dado el alto riesgo de cáncer de colon metacrónico en aquellos con remanente rectal. Sin embargo, la decisión sobre extender la cirugía para el cáncer de recto en personas con síndrome de Lynch se rige por la edad en el momento del diagnóstico, los factores que pueden aumentar la probabilidad de un resultado funcional deficiente y las preferencias del paciente. Si se realiza una proctectomía por cáncer de recto, es importante garantizar la vigilancia colonoscópica anual del colon remanente. Las personas con síndrome de Lynch que se someten a una proctectomía por el primer cáncer de recto tienen un mayor riesgo de cáncer de colon metacrónico en comparación con las que se someten a una proctocolectomía total con una ileostomía o bolsa ileal.

La presencia de MSI-H, una característica de los CCR asociados con el síndrome de Lynch, tiene implicaciones para la quimioterapia adyuvante. Los estudios sugieren que la quimioterapia adyuvante, de agente único y basada en fluoropirimidina es menos beneficiosa, o incluso potencialmente dañina, para los pacientes con tumores MSI-H. Por el contrario, la inmunoterapia con un inhibidor del punto de control inmunitario puede ser beneficiosa para el CCR metastásico avanzado.

La histerectomía para reducir el riesgo y la salpingooforectomía bilateral son eficaces para prevenir los cánceres de endometrio y ovario en mujeres con síndrome de Lynch y se recomiendan cuando la maternidad está completa. Por el contrario, la colectomía profiláctica para los portadores de mutaciones que tienen un colon endoscópicamente normal no se recomienda de forma rutinaria. La colectomía profiláctica se reserva para pacientes que no pueden o no quieren someterse a la vigilancia rutinaria del CCR.

Estadio IV de cáncer colorrectal

Los principales avances en la quimioterapia sistémica han ampliado las opciones terapéuticas para los pacientes con CCR estadio IV y han mejorado la supervivencia de menos de un año a 30 meses o más, y hasta el 20% de los tratados con quimioterapia sola siguen vivos a los cinco años.

La mayoría de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) no se pueden curar, aunque un subconjunto de pacientes con enfermedad metastásica aislada en hígado o pulmón, recidiva local o enfermedad intraabdominal limitada es potencialmente curable con cirugía. Para otros pacientes con

CCRM, el tratamiento es paliativo y generalmente consiste en quimioterapia sistémica. El objetivo del tratamiento es prolongar la supervivencia y mantener la calidad de vida lo más posible.

Enfermedad metastásica aislada

En el caso de las metástasis suprarrenales, estas son poco frecuentes, 14% en una serie de autopsias, y las metástasis suprarrenales aisladas son aún más raras. La resección quirúrgica agresiva de las metástasis suprarrenales aisladas se describe sólo en unos pocos informes de casos o en series pequeñas. A diferencia de lo que ocurre con las metástasis suprarrenales aisladas, el desarrollo de metástasis suprarrenales después de la resección hepática por metástasis hepáticas por CCR se asocia con un pronóstico peor y probablemente no se justifique la adrenalectomía.

La incidencia de metástasis ováricas (sincrónicas o metacrónicas) en pacientes con CCR es del uno al 14%. Son más frecuentes en las mujeres premenopáusicas que en las postmenopáusicas, y en las primarias colónicas que en las rectales. Cabe destacar que se reconoce, en general, que las metástasis ováricas representan un factor de pronóstico malo. Las metástasis ováricas voluminosas a menudo son sintomáticas y responden menos a la quimioterapia sistémica que otros sitios de enfermedad. La resección se asocia con una morbilidad bastante baja y, en algunos casos, puede mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia, incluso en el contexto de una enfermedad metastásica extraovárica generalizada.

Por su parte, se produce una recurrencia ganglionar retroperitoneal aislada en menos del 2% de los pacientes después de una resección de cáncer de colon con intención curativa. La resección es una opción razonable para pacientes con metástasis ganglionares retroperitoneales aisladas que no han progresado después de la QT sistémica y que no tienen enfermedad metastásica extraretroperitoneal, aquellos cuyas metástasis ganglionares retroperitoneales están localizadas debajo de la vena renal izquierda y aquellos con enfermedad metacrónica y enfermedad muy prolongada. Como es el caso de los pacientes con CCR resecado con metástasis hepática o pulmonar, no está claro si la adición de quimioterapia mejora las estadísticas de supervivencia observadas. No hay datos que aborden el beneficio de la quimioterapia después de la resección de una enfermedad ganglionar retroperitoneal aislada. Las directrices basadas en consenso para el tratamiento de metástasis metacrónicas resecables de la NCCN no distinguen entre diferentes sitios de enfermedad metastásica y recomiendan terapia adyuvante si no hubo quimioterapia previa y una variedad de opciones para aquellos que han recibido quimioterapia, incluida la resección inicial o la quimioterapia neoadyuvante.

Manejo médico-quirúrgico

El objetivo de la quimioterapia en el CCRm difiere de acuerdo al escenario clínico. Para la mayoría de los pacientes, el tratamiento es paliativo, no curativo. Por otro lado, la cirugía proporciona una opción potencialmente curativa para pacientes seleccionados con enfermedad metastásica limitada, especialmente si se encuentra en un órgano sólido, una recurrencia local aislada o una enfermedad intraabdominal limitada. Con un manejo agresivo que integre la quimioterapia y la cirugía, se puede lograr una supervivencia a largo plazo hasta en el 50% de los casos.

La cirugía otorga beneficios para los pacientes con metástasis, aunque siguen siendo controvertidos. La supervivencia a largo plazo se puede lograr con la metastasectomía en hasta el 50% de los casos, y se justifica un abordaje quirúrgico agresivo tanto en el sitio primario como en el metastásico junto con la quimioterapia sistémica.

Cada vez más, la expresión de biomarcadores impulsa la toma de decisiones terapéuticas. El beneficio de los anticuerpos monoclonales que se dirigen al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) está restringido a pacientes cuyos tumores no contienen genes RAS mutados. Además, la respuesta a los agentes dirigidos a EGFR es poco probable en pacientes cuyos tumores albergan una mutación BRAF. Los pacientes con MMR o MSI-H son especialmente susceptibles a la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunológico.

Se han aprobado múltiples agentes quimioterapéuticos (fluorouracilo [FU], irinotecán, oxaliplatino y trifluridina-tipiracilo) múltiples agentes dirigidos molecularmente (bevacizumab, aflibercept, ramucirumab, cetuximab y panitumumab) y el inhibidor multiquinasa oral regorafenib para uso en cáncer colorrectal avanzado. Más recientemente, dos inhibidores de puntos de control inmunitarios que se dirigen al receptor de muerte programada 1 (PD-1), pembrolizumab y nivolumab, han sido aprobados para el tratamiento de los MSI-H o MMR en el CCRm. EL FOLFOX y FOLFIRI están dentro de los regímenes más efectivos para el CCRm.

Tratamiento del cáncer primario

El manejo inicial del sitio primario en pacientes que presentan enfermedad en estadio IV es controvertido y no hay datos de estudios prospectivos aleatorizados para guiar el tratamiento. En general, la elección y secuencia del tratamiento del tumor primario se rigen por la presencia o ausencia de síntomas del tumor primario y si las metástasis son potencialmente resecables o no:

- Para pacientes que presentan una enfermedad metastásica sincrónica y un tumor primario sintomático (obstrucción, hemorragia, perforación), se justifica la resección del tumor primario.
- Para pacientes que no son candidatos a la resección quirúrgica, se podría ofrecer una resolución paliativa, ya sea con derivación o stent.
- Para los pacientes que son asintomáticos y que tienen una enfermedad metastásica potencialmente resecable, la resección del primario también está indicada como parte de una estrategia de manejo agresiva dirigida a la curación.
- Para los pacientes con tumores primarios sintomáticos y enfermedad metastásica irresecable, la NCCN recomienda no reseca el sitio primario.

Manejo de las metástasis hepáticas

A pesar de los avances en la quimioterapia para el cáncer colorrectal metastásico, la resección ofrece la única posibilidad de supervivencia a largo plazo para los pacientes con enfermedad metastásica hepática. La probabilidad de curación es mayor en pacientes con CCRm aislado en hígado. La QT preoperatoria puede facilitar la disminución de las metástasis hepáticas y pasar de una enfermedad irresecable a resecable. Si hay cinco o más metástasis hepáticas simultáneas, potencialmente resecables, a menos que todas estén localizadas en un lóbulo, compromiso bilobar, o si la enfermedad es resecable en el límite debido a la ubicación, la quimioterapia inicial seguida de reevaluación y resección diferida es probablemente una mejor estrategia que la cirugía inicial.

Existen diferencias considerables en el enfoque de la enfermedad metastásica sincrónica potencialmente resecable. Algunos informes indican un pronóstico precario en estos pacientes. En teoría, retrasar la cirugía hepática de tres a seis meses permitiría que el comportamiento biológico de la enfermedad metastásica se hiciera evidente, mejorando así la selección de pacientes para quienes la metastasectomía hepática podría ser curativa.

La resección tardía no parece aumentar el riesgo de que los pacientes se vuelvan irresecables debido al crecimiento de las metástasis iniciales, aunque si los pacientes no se tratan durante este intervalo, puede aumentar el volumen del hígado resecado, un predictor significativo de complicaciones posoperatorias.

Un enfoque más común es administrar quimioterapia durante este período, lo que también podría permitir que algunos pacientes con metástasis hepáticas resecables inicialmente limítrofes se sometieran a una resección hepática posterior exitosa. Si hay una progresión generalizada de la enfermedad durante la

quimioterapia, es probable que la resección no proporcione ningún beneficio específico. Si, por otro lado, la enfermedad ha respondido o es estable, se podría intentar la resección tanto del tumor primario como de la enfermedad metastásica en una sola operación o en operaciones separadas. Las tasas de supervivencia después de la resección de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal son mejores en pacientes que experimentan una respuesta objetiva a la quimioterapia.

Otro punto de debate es si la cirugía debe realizarse simultáneamente o si la resección colorrectal primero y luego la hepatectomía, o la hepatectomía primero y luego la resección del tumor primario. Los factores que influyen en la decisión de una operación única frente a un abordaje por etapas incluyen la complejidad anticipada de la colectomía, el tamaño del futuro remanente de hígado, la probabilidad de pérdida de sangre importante o tiempos de isquemia hepática prolongados y las comorbilidades del paciente.

Durante la quimioterapia, la respuesta generalmente se evalúa mediante una de ACE, si inicialmente los números están elevados. La respuesta radiográfica del tumor se suele cuantificar mediante los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST).

Manejo paliativo

El abordaje quirúrgico paliativo para pacientes con CCR sintomático metastásico irresecable incluye: resección del cáncer con anastomosis, colostomía derivativa con fístula mucosa o un bypass de intestino delgado a colon distal.

Por su parte, se le puede brindar también al paciente sintomático con metástasis irresecable una opción no quirúrgica. Dentro de las opciones propuestas se encuentra un stent intraluminal colocado de manera endoscópica. Las ventajas incluyen una recuperación más rápida y un menor periodo de hospitalización. Sus principales complicaciones involucran la perforación o la migración del stent. El crecimiento tumoral dentro del stent se ha reportado ocasionalmente y, cuando ocurre, se puede tratar mediante ablación con laser y colocación de un nuevo stent sobre el previo. Algunos estudios sugieren un riesgo aumentado de perforación cuando se está recibiendo QT con bevacizumab, por lo que en un paciente que lo este recibiendo no se recomienda colocar stent.

Otra opción es que el tumor genere una obstrucción parcial; en estos casos se puede realizar una ablación con láser de argón plasma o electrofulguración. La ablación con láser es efectiva en un 88 al 97% de los pacientes con síntomas obstructivos; sin embargo, la mayoría requieren más de una sesión y existe un riesgo significativo de perforación. También se puede implementar esta técnica en los pacientes con sangrado rectal o aplicar RT para el control del sangrado.

No existen pautas establecidas para el tratamiento del recto primario en pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas resecables y, en particular, el papel de la RT pélvica. No obstante, los datos disponibles apoyan la opinión de que, en estos pacientes, el patrón predominante de recurrencia de la enfermedad es distante, no local, y que la adición de RT pélvica no reduce significativamente las tasas de recurrencia local ni mejora la supervivencia específica de la enfermedad.

Carcinomatosis peritoneal

La carcinomatosis peritoneal, la cual se refiere a la diseminación metastásica del cáncer al revestimiento peritoneal del abdomen, fue descrita por primera vez en 1908 por Miller y Wynn en un hombre de 32 años con mesotelioma peritoneal, quien tenía endotelioma con depósitos difusos y ascitis mucinosa que no se resecó. Los tumores primarios pueden originarse tanto en el interior como fuera del abdomen y diseminarse a la superficie peritoneal por vía linfática, sangre, cavidad peritoneal o invasión directa.

El peritoneo es el tercer sitio más frecuente de metástasis en cáncer de colon y el cuarto en el cáncer rectal. Se suele asociar con una menor supervivencia, comparado con otros sitios de metástasis. Las metástasis peritoneales se diagnostican en un 8 a 10% de todos los CCR, están presentes en alrededor del 30% de todos los pacientes con cáncer de colon metastásico y en el 5% de todos los pacientes con cáncer de recto metastásico.

Hay dos tipos de cáncer peritoneal: los tumores que se han diseminado desde otros órganos y tumores que se originan en el revestimiento peritoneal. Cualquier cáncer puede extenderse al peritoneo en la etapa avanzada; sin embargo, los cánceres más comunes que se diseminan al peritoneo se originan en órganos que residen en el peritoneo. Estos incluyen, pero no se limitan, a cáncer de estómago, colorrectal, apendicular y de ovario. Algunos tumores que se originan en el revestimiento peritoneal incluyen mesotelioma peritoneal, carcinoma peritoneal primario y tumores desmoplásicos de células redondas pequeñas.

El diagnóstico se realiza durante el seguimiento de los pacientes tras la resección quirúrgica del tumor primario o en el momento de la primera intervención del CCR. El peritoneo es el único sitio de metástasis a distancia en el 2 al 5% de los pacientes con CCRm.

El riesgo de carcinomatosis peritoneal depende de varios factores clínicos y patológicos. Un gran estudio poblacional de pacientes del registro del Consejo del condado de Estocolmo demostró que de los 11 124 pacientes con cáncer colorrectal entre 1995 y 2007, el 4,3% desarrolló carcinomatosis peritoneal sincrónica y el 4,2% desarrolló carcinomatosis peritoneal metacrónica. Factores de riesgo independientes de carcinomatosis peritoneal metacrónica incluyeron: cáncer de colon del lado derecho, estadio T3 o T4,

N0 con <12 ganglios linfáticos extirpados, N1 con más de 12 ganglios linfáticos extirpados, N1 con <12 ganglios extraídos, N2 con > 12 ganglios linfáticos extraídos, estado ganglionar N2 con <12 ganglios linfáticos extraídos, resección R1, y resección R2, invasión perineural y vascular, así como las neoplasias mucinosas o en anillo de sello. Curiosamente, los pacientes mayores tenían un menor riesgo de carcinomatosis peritoneal metacrónica.

Por lo anterior, en los pacientes que se someten a una resección curativa del CCR primario, los factores asociados con un mayor riesgo de desarrollar metástasis peritoneales incluyen:

- Edad temprana.
- El tumor primario localmente avanzado / compromiso de los ganglios linfáticos, particularmente si hay diseminación metastásica sincrónica al peritoneo, hígado u ovario.
- Localización de la neoplasia de manera intraperitoneal.
- Neoplasia de colon derecho.
- Margen de resección positivo afectado.
- Si la resección primaria se realizó como un procedimiento de urgencia.
- Las características histológicas de alto riesgo como histología mucinosa, patrón de crecimiento infiltrante, invasión perineural o invasión venosa.

Se cree que la siembra peritoneal como vía de diseminación de un cáncer invasivo es el resultado final de la expresión específica de oncogenes y proteínas de unión que permiten que el desprendimiento de células tumorales prolifere en el entorno peritoneal. Lemoine describe una evolución escalonada para el desarrollo de carcinomatosis peritoneal. En primer lugar, las células cancerosas se desprenden del tumor colorrectal primario por desprendimiento espontáneo a través de la pared intestinal, aumento de la presión del líquido intestinal o propagación inadvertida como resultado de la cirugía. Las células cancerosas desprendidas son luego transportadas por el líquido peritoneal, que rota en el sentido de las agujas del reloj desde la pelvis hasta el canal paracólico, el espacio subdiafragmático y de regreso a la pelvis. Se cree que la dirección del líquido peritoneal y el lugar del tumor primario determinan en gran medida el sitio de las metástasis peritoneales. Luego, las células cancerosas se adhieren a las células mesoteliales o submesoteliales linfáticas del peritoneo por una cascada de interacciones moleculares. La unión a los linfáticos submesoteliales puede facilitar la diseminación translinfática. A continuación, las células cancerosas invaden el espacio subperitoneal y, finalmente, la angiogénesis tumoral proporciona a las células cancerosas nutrición y oxígeno para un mayor crecimiento y metástasis. (Figura 1)

Las metástasis peritoneales pueden ser asintomáticas, pero los síntomas más comúnmente incluyen distensión abdominal (con o sin ascitis), malestar o dolor, anorexia, aumento de peso si tienen ascitis, pérdida de peso, disnea y fatiga. La complicación crítica más común de CCRmp es la obstrucción intestinal.

La TAC es el modo habitual de diagnóstico, pero carece de sensibilidad para detectar metástasis pequeñas y de precisión para determinar el tamaño de las metástasis peritoneales individuales. Como resultado, estudios retrospectivos han encontrado que la TAC subestima en el PCI en el 33% de los casos, y un tercio de estos casos en realidad tienen una PCI superior a 20. Pero cuando la TAC se combina con la RM, la sensibilidad aumenta a un 80%.

La laparoscopia es invasiva, pero permite la visualización directa de la carga tumoral peritoneal y el diagnóstico histológico.

La vía de tratamiento del CCRmp generalmente incluirá quimioterapia sistémica para mejorar las posibilidades de control de la enfermedad a largo plazo. Para los pacientes que tienen una enfermedad que se considera demasiado extensa para una intervención quirúrgica, la quimioterapia sistémica será fundamental para su tratamiento, si se considera apropiado. (Figura 2)

El tratamiento farmacológico sistémico de primera línea para el CCRm suele consistir en un FOLFOX o FOLFIRI o CAPOX (capecitabina / oxaliplatino), o un régimen triple FOLFOXIRI (fluorouracilo / oxaliplatino / irinotecán); en combinación con agentes citotóxicos, un anticuerpo monoclonal terapéutico dirigido al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (bevacizumab o aflibercept), inhibidor de múltiples quinasas (regorafenib) o receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (panitumumab o cetuximab). La mayoría de los pacientes reciben dos o más "líneas" de terapia con estos agentes en secuencia, intercaladas con pausas de tratamiento planificadas o períodos de terapia de mantenimiento de menor intensidad.

El pronóstico para los pacientes con CCRmp, con o sin sitios metastásicos adicionales no peritoneales, es generalmente peor que para los pacientes con CCRm no peritoneal. Un estudio reciente de cohorte demuestra que la combinación de CCRmp con CCRm en dos sitios diferentes presenta una mejor supervivencia comparado al CCRmp exclusivo. Los estudios de pacientes con CCRmp han documentado una supervivencia promedio de 12 a 18,8 meses con tratamiento farmacológico sistémico y 6 meses sin tratamiento quimioterapéutico.

Cáncer colorrectal en Costa Rica y el mundo

A nivel mundial, el CCR es el cuarto cáncer más comúnmente diagnosticado y el tercero más mortal para ambos sexos con 1,8 millones de nuevos casos y casi 880 000 defunciones en 2018 según la base de datos GLOBOCAN de la Organización Mundial de la Salud. Para los hombres, es el tercer cáncer más común y segundo en mortalidad (9,2%), únicamente precedido por cáncer de pulmón y de próstata. Por su parte, es el segundo más frecuente y segundo en mortalidad en mujeres únicamente superado por cáncer de mama. (Figura 3).

Las tasas de casos nuevos son más altas en hombres que en las mujeres y principalmente en Asia con un 51%, seguido por Europa con un 27%. Las tasas más bajas, por su parte, se encuentran en África y Oceanía. Estas diferencias geográficas parecen ser atribuibles a las diferencias en las exposiciones alimentarias y ambientales que se imponen sobre un fondo de susceptibilidad determinada genéticamente. Así mismo, el bajo nivel socioeconómico se asocia con un mayor riesgo de desarrollar CCR.

Las tasas de mortalidad por CCR más altas en el año 2018 las presenta Asia con un 52% de los casos, seguida por Europa con 27%; Norteamérica, América Latina y el Caribe con 7,3% respectivamente y África con un 4,5% de la mortalidad. La mayor mortalidad en hombres la presenta Mongolia y en mujeres Zimbawe. Por otro lado, la menor mortalidad tanto en hombres como en mujeres la presenta Arabia Saudita.

Para el año 2018, se registró en la OMS que Costa Rica presentó una incidencia total de 12 957 casos nuevos de cáncer, de los cuales 6 479 pertenecen a pacientes masculinos y 6 478 a mujeres. Para dicho año, en Costa Rica fallecieron 5 709 personas por CCR, de las cuales 3 101 eran hombres y 2 608 eran mujeres. Por otro lado, de acuerdo al Instituto Nacional de Estadística y Censos de Costa Rica (INEC), en el año 2019 se reportó una mortalidad total por cáncer de 24 237 personas, de las cuales un 1,2% era secundario a neoplasia de colon (0,1% colon derecho, 0,05% colon transversal, 0,05% colon descendente), 0,5% por neoplasia de recto, 0,2% por cáncer en sigmoides y, finalmente, 0,01% localizado en unión rectosigmoidea.

Según GLOBOCAN, se cree que para el año 2040 la incidencia mundial de cáncer de colon aumente a casi los 2 millones y la de recto sobrepase el millón de personas. La mortalidad mundial aumentará a más de 500 000 personas para el cáncer de recto y a más de 1 000 000 para el cáncer de colon. En Costa Rica, se prevee que la incidencia de cáncer de recto aumentará a más de 700 casos con una mortalidad de más de 300 pacientes. Por otro lado, tanto la incidencia como la mortalidad por cáncer de colon aumentará a >1,000,000. (Figuras 4,5,6 y 7)

Con base en los datos del Departamento de Estadística del Hospital San Juan de Dios (HSJD), se logra recopilar la prevalencia, la mortalidad y edad promedio de los pacientes con diagnósticos relacionados

a CCR entre los años 2015 y 2019. Estos datos están sujetos a los diagnósticos y condiciones establecidos por el médico que egresa en el sistema de datos del HSJD. Al no contar con acceso a los expedientes personales de cada paciente de esta estadística, se desconoce si la causa directa de muerte fue el cáncer colorectal, secundario a complicación postoperatoria u otra causa (Tabla 1) .

Para el año 2015, se ingresaron al HSJD 136 personas con un rango de edad de entre los 27 a los 94 años de edad. De estos pacientes, 28 se declaran como fallecidos durante su internamiento, de los cuales 12 fueron mujeres y 16 fueron hombres.

El año 2016 presentó 124 hospitalizaciones entre los 18 y 91 años por patología relacionada a CCR y 18 lamentables fallecimientos, de los cuales 12 fueron mujeres y 6 eran hombres.

Durante el año 2017 se internaron 152 pacientes con un rango de edad entre los 21 y 96 años por enfermedad neoplásica maligna de colon y recto. De estos 152 pacientes, fallecieron 22, de los cuales se registraron 9 mujeres y 13 hombres.

En el año 2018 ingresaron al hospital 144 personas debido a CCR en un rango de edad entre los 24 y los 91 años, de las cuales 22 fallecieron, con una distribución de 10 mujeres y 12 hombres.

Para el año 2019 se registraron 160 ingresos por neoplasia colorectal en un rango de edad de entre los 27 a los 89; se dieron 29 fallecimientos, de los cuales 12 correspondían a mujeres y 17 al grupo masculino.

La edad por diagnóstico se establece en 60 años para la neoplasia de URS, 59,8 años para las lesiones en sigmoides, 59,3 años cuando se localiza en colon descendente, 59,6 años cuando la lesión se ubica en transversa y 63,1 años en neoplasias de colon ascendente.

Entre el periodo 2015-2019 se registró el ingreso al HSJD por patología de CCR de un total de 716 pacientes; de ellos, 384 fueron mujeres y 332 hombres, con una edad promedio de 60,2 años. Se registraron 117 fallecimientos, lo que representa un 16%. De estos fallecimientos, la mayor mortalidad se registra en 2015 y la menor mortalidad en 2016. Se evidencia una edad mayor en lesiones de colon ascendente y una edad menor en pacientes con neoplasia sigmoidea. Por el contrario, la mayor mortalidad se asocia a las lesiones sigmoideas, mientras que la menor mortalidad se asocia con lesiones a nivel de colon transversa y descendente.

Tabla 1 Prevalencia, mortalidad y edad promedio de pacientes con diagnóstico relacionado a CCR en el HSJD para el periodo 2015-2019.

Diagnóstico	Paciente				Edad promedio en años	Año
	Femenino	Masculino	Total	Fallecidos		
Tumor maligno de la URS	5	6	11	2	68	2015
	6	6	12	0	59	2016
	7	9	16	2	58,2	2017
	1	6	7	0	59,1	2018
	6	7	13	2	59,5	2019
Tumor maligno de colon sigmoides	16	16	32	3	58	2015
	16	11	27	2	61	2016
	28	17	45	6	58,8	2017
	27	22	49	5	61,9	2018
	34	21	55	4	59,4	2019
Tumor maligno de colon descendente	2	2	4	0	50	2015
	2	0	2	1	58,5	2016
	4	3	7	0	59,7	2017
	2	7	9	1	63,7	2018
	5	3	8	0	64,6	2019
Tumor maligno de colon transverso	1	4	5	0	56,8	2015
	7	2	9	0	63	2016
	4	4	8	0	56,4	2017
	4	3	7	1	61,8	2018
	2	6	8	1	60,43	2019
Tumor maligno de colon ascendente	1	3	4	0	62,5	2015
	6	3	9	1	53	2016
	3	8	11	3	67,5	2017
	15	5	20	0	61,9	2018
	10	11	21	4	70,6	2019
Tumor maligno del colon, parte no especificada	43	37	80	23	59,5	2015
	40	25	65	13	58	2016
	33	32	65	11	58	2017
	23	29	52	14	61,3	2018
	31	24	55	18	60,6	2019

Cirugía citoreductora

La cirugía citoreductora (CRS) fue descrita por primera vez por John Spratt en 1980 para el pseudomixoma peritoneal y más tarde por Paul Sugarbaker en 1995 para las metástasis peritoneales. La CRS denota un procedimiento quirúrgico para eliminar metástasis peritoneales macroscópicamente visibles a través de una combinación de peritonectomía y resecciones de órganos.

Se han propuesto varios sistemas de puntuación diferentes para evaluar la idoneidad de los pacientes para la CRS, de los cuales las guías de la ESMO recomiendan el sistema de clasificación del Índice de Cáncer Peritoneal (PCI).

Selección de pacientes

Todo paciente al que se le desee realizar CRS debe contar con una adecuada historia clínica y examen físico, investigando comorbilidades y estado funcional, el cual se establece con la escala de ECOG (Tabla 5). Una edad mayor de 60 y en estado de desnutrición (albumina < 3mg/dl) son factores de riesgo independientes asociados a mayor morbilidad. Cualquier síntoma consistente con historia de obstrucción parcial o completa podría traducir irresecabilidad.

Los pacientes que están siendo evaluados por carcinomatosis peritoneal secundaria a adenocarcinoma colorrectal o apendicular sincrónica o metasincrónica deben someterse a una colonoscopia inicial o repetida para evaluar el tumor primario o la recurrencia en la anastomosis. También se debe evaluar el estado de KRAS para la patología anterior o nueva para determinar si el paciente es candidato para cetuximab. Se deben enviar análisis de sangre que incluyan hemograma completo con diferencial, panel de función hepática y ACE.

Es necesaria una TAC de tórax, abdomen y pelvis, si aún no se ha obtenido, para evaluar la presencia de metástasis extraabdominal. La PCI mayor de 20 se prueba típicamente con quimioterapia sistémica antes de intentar CRS + HIPEC.

Herramientas de pronóstico e indicación quirúrgica

A. Índice de carcinomatosis peritoneal(PCI)

La PCI es la puntuación más aceptada tanto para evaluar la carga tumoral como para estimar el pronóstico del paciente, lo que sugiere que esta puntuación también es una herramienta útil para la indicación quirúrgica. Faron et al. mostraron una relación significativa entre dos factores: la supervivencia a 5 años fue notablemente mayor (53%) para PCI <10, hasta un 23% para PCI entre 10-20 y solo 12% para

PCI > 20. Actualmente, la mayoría de las guías aceptan una PCI > 20 como contraindicación para CRS más HIPEC.

La PCI se basa en el diámetro máximo de las metástasis peritoneales en cada una de las 13 zonas anatómicas. Dentro de cada zona, la ausencia de metástasis se puntúa como 0 y se da una puntuación de 1, 2 o 3 si la metástasis más grande es <0,5 cm, 0,5-5,0 cm o > 5,0 cm, respectivamente. El PCI se calcula sumando las puntuaciones de las 13 regiones con una puntuación máxima de 39. Se recomienda la CRS para pacientes con una puntuación de PCI <15 siempre que no esté afectada la zona ileal inferior (área 12). Una puntuación de PCI de 15 a 20, o PCI <15, pero con afectación del área 12 es una contraindicación relativa para la CRS. (Figura 8 y 9)

La evaluación de una PCI preoperatoria con imágenes permitiría una evaluación preliminar de la resecabilidad completa del tumor que puede ser útil para evitar cirugías innecesarias. Sin embargo, se ha observado una discrepancia importante entre la PCI radiológica y la PCI quirúrgica, principalmente debido a la subestimación de la carga tumoral y la dependencia del operador.

B. Puntuación de gravedad de la enfermedad de la superficie peritoneal (PSDSS):

La puntuación de gravedad de la enfermedad de la superficie peritoneal (PSDSS) es otra herramienta útil que incorpora síntomas clínicos, extensión de la carcinomatosis, PCI radiográfica e histopatología tumoral. Los síntomas leves se definen como una pérdida de peso <10% del peso corporal, dolor abdominal leve y ascitis asintomática. Los síntomas graves se definen como pérdida de peso > 10% del peso corporal, dolor refractario, obstrucción intestinal o ascitis sintomática.

Se calcula una puntuación total y se correlaciona con una etapa. Una puntuación de 2 a 3 puntos se correlaciona con la enfermedad en estadio I; 4 a 7 puntos se correlacionan con la enfermedad en estadio II; 8 a 10 puntos se correlacionan con la enfermedad en estadio IV; y más de 10 puntos se correlacionan con la enfermedad en estadio IV. Los pacientes que están en estadio I y II pueden beneficiarse de la citorreducción y la HIPEC, mientras que los estadios III y IV rara vez se benefician de la cirugía.

Algunos expertos consideran que un PSDSS > IV (10 puntos) es una contraindicación para el CRS debido a sus malos resultados. No se ha demostrado ningún beneficio adicional para PSDSS sobre PCI.

C. Integridad de la puntuación de citorreducción

La integridad de la puntuación de citorreducción es otra herramienta útil ampliamente utilizada para evaluar el pronóstico.

- CC 0, sin tumor residual.
- CC 1, tumor residual <0,25 cm.
- CC2, tumor residual de 0,25-2,5 cm.
- CC 3, tumor residual > 2,5 cm.

Una resección completa de los tumores macroscópicos es un requisito necesario para el beneficio a largo plazo de la CRS; por tanto, las resecciones incompletas o la citorreducción han mostrado una mejora en la supervivencia. En otras palabras, la CRS no debe realizarse si no se puede asegurar una citorreducción menor de CC1.

Laparoscopia diagnóstica

Tradicionalmente, se desaconsejaba la estadificación laparoscópica debido a la dificultad en la colocación del trócar en presencia de masas en la pared abdominal o múltiples cirugías previas, contaminación neoplásica de los sitios de los puertos y escepticismo sobre la confiabilidad del procedimiento. Sin embargo, esto está siendo cuestionado y más instituciones realizan laparoscopia diagnóstica (LD) con regularidad. Para ello, se utiliza una técnica de Hasson abierta. El paciente debe rotarse en al menos cuatro posiciones diferentes para inspeccionar completamente el abdomen: inclinación pronunciada hacia la izquierda de Trendelenburg inversa, inclinación hacia la derecha de Trendelenburg hacia atrás pronunciada, inclinación hacia la derecha de Trendelenburg hacia atrás e inclinación hacia la izquierda de Trendelenburg pronunciada. La LD permite al cirujano calcular la extensión de la enfermedad y evaluar la carga tumoral, y determinar la PCI y la extensión de la resección necesaria para lograr CCR o 0/1 con menos tiempo operatorio, menos morbilidad y mortalidad en comparación con una laparotomía.

La LD ha demostrado múltiples fortalezas: evaluación del mesenterio del intestino delgado, mediante la evaluación de todas las regiones de las regiones de puntuación de PCI; evaluación de la bolsa omental, la cavidad pélvica, el diafragma y la pared abdominal; y permitir lavados peritoneales y biopsias si es necesario para determinar el curso del tratamiento. Sus áreas de debilidad inherente pertenecen a la evaluación del grosor de las lesiones diafragmáticas y la evaluación de la afectación del páncreas o del saco menor; sin embargo, con el uso de ecografía laparoscópica intraoperatoria, estos desafíos podrían superarse.

Las indicaciones para la LD incluyen la estadificación de carcinomatosis peritoneal ya diagnosticado mediante imágenes, la estadificación de carcinomatosis peritoneal de origen desconocido, la reestadificación después de la terapia neoadyuvante, la reestadificación durante el seguimiento con imágenes inciertas y la reestadificación después de la terapia adyuvante.

En la actualidad, hasta el 40% de los pacientes con CCRmp todavía se enfrentan a una laparotomía no terapéutica durante la CRS. En el estudio observacional de Hentzen, que consistió en 172 pacientes con CCRmp, se demostró que las laparotomías no terapéuticas durante la CRS ocurrieron con menos frecuencia después de la introducción de la laparoscopia diagnóstica de estadiaje (LDE) como parte del estudio preoperatorio para la CRS. En este estudio, se mostró que la tasa de laparotomías no terapéuticas se redujo significativamente del 35,4 al 21,0%.

Técnica quirúrgica

El paciente se coloca en decúbito supino en la mesa de la sala de operaciones.

Para proceder con la laparotomía por CRS, se extiende una incisión en la línea media por encima del xifoides y por debajo elípticamente alrededor del ombligo hasta el pubis. Al entrar en el abdomen, se debe realizar una inspección manual completa. Si hay una PCI aceptable (<20) en pacientes con enfermedad invasiva, entonces se debe proceder con cirugía citorreductora (CRS) con intención curativa; esto, por supuesto, depende de la histología primaria.

Se debe utilizar un retractor autorretenedor de gran calibre que exponga todo el abdomen. A su vez, se debe implementar el uso de electrocauterización. La lisis de todas las adherencias debe preceder a todas las peritonectomías o resecciones viscerales. Se teoriza que las células malignas quedan atrapadas dentro de las adherencias, que no son penetradas por el HIPEC. La "hipótesis de atrapamiento de células tumorales" es un mecanismo por el cual las células malignas se fijan en sitios de disección quirúrgica previa. Por lo tanto, es de vital importancia eliminar todas las adherencias y preservar la integridad intestinal tanto como sea técnicamente posible.

Los procedimientos de peritonectomía incluyen: parietal anterior, cuadrante superior izquierdo, cuadrante superior derecho, bursectomía pélvica y omental. Tanto el peritoneo parietal como el visceral pueden necesitar resección; sin embargo, cuando el peritoneo visceral está afectado, el órgano subyacente (estómago, intestino delgado) requiere una resección concomitante. El peritoneo visceral se afecta con mayor frecuencia en tres localizaciones: el colon rectosigmoide, la válvula ileocecal y el antro del estómago. Estas tres ubicaciones son lugares donde el intestino y el retroperitoneo tienen una unión particularmente fuerte con menos peristaltismo del peritoneo visceral, lo que permite más tiempo para la deposición del

tumor. Con mayor frecuencia, se requiere una peritonectomía pélvica completa: extracción de todas las paredes laterales, peritoneo que recubre la vejiga, fondo de saco y resección del colon rectosigmoide. A menudo se requiere la resección de la válvula ileocecal junto con el íleon terminal más distal. El píloro del estómago se fija al retroperitoneo y el tumor puede acumularse en el espacio subpilórico a través del agujero de Winslow.

Alternativamente, después de la disección a través de la pared abdominal, antes de la entrada en el abdomen, el cirujano debe disecar el peritoneo parietal de la vaina del recto. Esto deja intacto el peritoneo anterior y se puede crear una pequeña ventana peritoneal en la cara superior de la incisión. Esto permitirá al cirujano inspeccionar y palpar el peritoneo parietal anterior y evaluar si es necesaria una peritonectomía parietal anterior total o parcial. La disección debe continuar por encima de la superficie inferior del hemidiafragma hacia las correderas paracólicas. La sección del peritoneo parietal en la unión más cercana con el tejido subyacente es a lo largo del músculo transverso. Si se palpan nódulos cancerosos, se requiere una peritonectomía anterior completa; si no se palpan nódulos, el peritoneo anterior puede mantenerse con resecciones regionales únicamente.

Se inicia una peritonectomía subfrénica izquierda mediante la disección de la almohadilla de grasa epigástrica y el peritoneo del recto posterior vaina. La disección continúa con electrocauterio para separar el peritoneo del diafragma, la glándula suprarrenal izquierda y la porción superior del tejido perirrenal. El ángulo esplénico del colon debe movilizarse medialmente mediante la sección transversal del peritoneo a lo largo de las líneas de Toldt. El estómago (después de la ligadura y sección de todas las arterias gástricas cortas) puede reflejarse medialmente para permitir la visualización de la glándula suprarrenal izquierda, el páncreas, la superficie anterior del mesocolon transverso y los tejidos perinéricos.

Se debe movilizar el hígado lateral izquierdo, con cuidado de no lesionar la vena frénica inferior, que puede ligarse y dividirse si es necesario para realizar una peritonectomía inclusiva. En este punto, también se hace una incisión en la pars flaccida para permitir el acceso al epiplón menor y al hígado caudado, que deben ser explorados a fondo. Los vasos sanguíneos que se encuentran durante la disección del diafragma deben controlarse bien antes de la división, ya que estos vasos tienden a retraerse hacia el músculo del diafragma, lo que puede ser una fuente de hemorragia continua.

Para asegurar una peritonectomía completa, la movilización del hígado debe ser extensa y se debe utilizar una suave retracción hacia abajo para no dañar el hígado o sus inserciones vasculares. Se continúa la peritonectomía derecha hasta que se alcanza el área desnuda del hígado. El peritoneo debe seguirse hasta la superficie del hígado como la cápsula de Glisson. Se debe extirpar toda la cápsula y el tumor asociado. Es posible extirpar una capa gruesa de tumor con poca pérdida de sangre utilizando un

electrocauterio debajo de la cápsula de Glisson. Resulta necesaria la extirpación completa del ligamento falciforme, lo más importante en esta área de inserción hepática. No sólo se encuentra el depósito tumoral a lo largo del ligamento falciforme, sino que en su entrada en el parénquima hepático está cubierto de peritoneo, lo cual crea un túnel con posible depósito tumoral.

También debe completarse la disección lateral sobre los tejidos perinéfricos y la glándula suprarrenal derecha. Si el tumor está densamente adherido a la porción tendinosa del diafragma o la invade, esa sección debe researse mediante una escisión elíptica y repararse rápidamente con una sutura 0 no absorbible. Se prefiere rodear la porta hepatis y luego diseccionar todas las estructuras a medida que disecciona el tumor. El epiplón menor se reseca con conservación de la arteria gástrica derecha. Se debe inspeccionar la presencia de una arteria hepática izquierda reemplazada o accesoria proveniente de la arteria gástrica izquierda. Debe conservarse a menos que esté incrustado en el tumor y su conservación evitaría una citoreducción completa. El ligamento gastrohepático se separa de sus inserciones hepáticas en los segmentos 2 y 3, con una disección cuidadosa alrededor del lóbulo caudado para no romper sus delicados vasos sanguíneos, cuyo origen se encuentra a lo largo de la superficie anterior de esos segmentos. El peritoneo y el epiplón menor se dividen a lo largo de la curvatura menor del estómago. Se separa de las arcadas vascular y vagal hacia la arteria gástrica izquierda y posteriormente se libera.

La retracción del hígado izquierdo puede permitir al cirujano visualizar la cara posterior del ligamento hepatoduodenal y la bolsa omental. Se divide el peritoneo que cubre el hígado izquierdo y se extiende hasta la vena cava subhepática. A continuación, se puede utilizar una disección roma para arrancar el peritoneo del receso superior de la bolsa omental, el pilar del diafragma derecho y debajo de la vena porta.

Una peritonectomía pélvica completa incluye la resección del útero, los ovarios, el colon rectosigmoide y el peritoneo. La peritonectomía pélvica comienza con la resección del peritoneo de la cara inferior de la incisión abdominal. La disección continúa hasta los bordes derecho e izquierdo de la vejiga. El peritoneo que recubre la superficie de la vejiga se quita hasta el nivel del cuello uterino o de las vesículas seminales mientras se coloca una contracción sobre el uraco. El plano adecuado para la disección es entre la musculatura de la vejiga y el tejido adiposo suprayacente. Ambas arterias uterinas se ligan cerca de la base de la vejiga, justo por encima de los uréteres. Lateralmente, el peritoneo es continuo con el peritoneo de la derecha y la izquierda. Se debe tener cuidado de no dañar los uréteres. En las mujeres, el ligamento redondo se identifica y se liga cuando entra en el anillo inguinal interno. Ambas venas ováricas se ligan al nivel del polo inferior del riñón.

Si la carga tumoral está presente más allá de la resección local, el colon rectosigmoide se reseca formalmente justo distal al tumor pélvico. El electrocauterio se utiliza para extirpar el mesorrecto de forma

circunferencial. Seguidamente, se consigue la exposición del tabique rectovaginal disecando la vejiga del cuello uterino, donde se secciona el manguito vaginal anterior y posterior. El tejido adiposo perirrectal se divide debajo del reflejo peritoneal para asegurar la extirpación de todo el tumor dentro del fondo de saco.

La afectación del intestino delgado puede ser extensa o focal. Hay cinco tipos de afectación del intestino delgado según el tamaño y la invasividad. Los nódulos de tipo 1 son de tamaño pequeño, no invaden más allá del peritoneo y tienen una histología menos agresiva. El pequeño tamaño de estos nódulos es susceptible de resección con tijeras y no requiere resección de la pared del intestino delgado. Las lesiones de tipo 2 requieren una resección de espesor parcial de la pared intestinal debido a la invasión de la capa muscular. La mucosa y la submucosa se dejan intactas y la capa seromuscular se repara principalmente. Estos nódulos se eliminan preferentemente mediante disección en tijera. Los nódulos de tipo 3 son lo suficientemente grandes como para requerir una resección de espesor completo de la pared intestinal antimesentérica. El defecto es reparado en dos capas. Los nódulos de tipo 4 pueden someterse a resección localizada o resección segmentaria del intestino delgado en función del tamaño (del nódulo) y la irrigación vascular reparada en dos capas. Los nódulos de tipo 4 pueden someterse a resección localizada o resección segmentaria del intestino delgado dependiendo del tamaño. Una reparación en dos capas sigue a la resección localizada, y se realizan anastomosis del intestino delgado cosidas a mano de un extremo a otro o con grapas de lado a lado para la resección segmentaria. Los nódulos de tipo 5 requieren una resección formal del intestino delgado con mesenterio asociado. La sección de intestino delgado y mesenterio que se reseca se divide con una grapadora lineal.

Actualmente, no hay consenso sobre si las anastomosis deben ocurrir antes o después de la HIPEC. Un estudio observacional durante un período de 10 años no demostró diferencias en el desarrollo de fístulas digestivas en pacientes a los que se les realizó anastomosis antes (26%) o después (74%) de la HIPEC.

El CRS-HIPEC también se puede realizar abierta o por vía laparoscópica. Estudios recientes han evaluado la viabilidad y seguridad del CRS-HIPEC laparoscópico. Un estudio encontró un tiempo operatorio similar y complicaciones postoperatorias para los pacientes sometidos a CRS-HIPEC laparoscópico en comparación con CRS-HIPEC abierto. Un estudio multiinstitucional reciente realizado por la Sociedad Estadounidense de Malignidades de la Superficie Peritoneal demostró que el CRS-HIPEC laparoscópico es factible y seguro para tumores seleccionados con una carga tumoral limitada. Las posibles limitaciones del CRS-HIPEC laparoscópico incluyen incapacidad de realizar inspección o de realizar el procedimiento en pacientes con sobrepeso o que hayan sido sometidos a cirugía abdominal extensa previa, tiempo operatorio más lento y riesgo de diseminación intraabdominal. Los beneficios de la cirugía laparoscópica son que el abordaje facilita la disección peritoneal, permite una mejor penetración de la quimioterapia debido al

aumento de la presión intraabdominal y el dióxido de carbono puede tener un efecto citotóxico sobre las células tumorales.

Una consideración que debe destacarse es que la experiencia y la curva de aprendizaje juegan un papel importante en los resultados de morbilidad y mortalidad, por lo que se recomienda encarecidamente que los pacientes sean tratados en centros con experiencia, asesorados por instituciones especializadas en enfermedades peritoneales.

Quimioterapia intraperitoneal

Se han estudiado tres tipos diferentes de tratamiento de quimioterapia intraperitoneal, cuya dosis suele basarse en área de superficie corporal: la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), quimioterapia intraperitoneal posoperatoria temprana (EPIC) y quimioterapia intraperitoneal postoperatoria secuencial (SPIC).

HIPEC

El uso del calor para combatir el cáncer es tan antiguo como la medicina griega. Hipócrates dijo: “Aquellas enfermedades que las medicinas no curan, el cuchillo las cura; aquellos que el cuchillo no puede curar, el fuego cura; y aquellos que el fuego no puede curar, deben considerarse totalmente incurables”.

El uso de calor intraperitoneal para ayudar a controlar el cáncer no se describió hasta 1995. Shiu y Fortner, en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center, idearon un aparato que se parece a una moderna máquina de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC). Los japoneses se dieron cuenta rápidamente de la posible aplicación de la quimioterapia intraperitoneal calentada para tratar o prevenir las metástasis peritoneales del cáncer gástrico. En 1984, Koga et al. en Yonago, Japón, llevaron el concepto al laboratorio animal. Trataron ratas mediante perfusión peritoneal hipertérmica continua, introduciendo un nuevo fármaco japonés, mitomicina C. Además, Koga y su equipo informaron en 1988 de un estudio para prevenir metástasis peritoneales en pacientes serosos positivos con cáncer gástrico tratados con mitomicina C.

La hipertermia se define como el uso de calor y sus efectos secundarios producidos al elevar la temperatura de todo el cuerpo y / o tejido tumoral local para tratar tumores malignos. En la práctica clínica, se puede utilizar solo o en combinación con otros métodos como radioterapia (RT), quimioterapia e inmunoterapia.

La hipertermia se divide principalmente en tres categorías según la forma de administración: hipertermia local, regional y de cuerpo entero. La hipertermia local se define como el aumento de la temperatura de los tumores locales y, a menudo, se utiliza para los tumores cutáneos o de la superficie corporal natural, como las metástasis en los ganglios linfáticos cervicales y los tumores cutáneos. La hipertermia regional se logra aumentando la perfusión de órganos o extremidades con líquido calentado, como la hipertermia intraperitoneal, que a menudo se combina con quimioterapia, y radiofrecuencia en tumores profundos. La hipertermia de cuerpo entero se aplica principalmente para el tratamiento de tumores metastásicos.

Según los diferentes medios de calentamiento, se puede dividir en terapia de calentamiento por microondas, terapia de calentamiento por infrarrojos, terapia de calentamiento magnético y terapia fototérmica, entre otros.

Los vasos tumorales forman una red caótica de capilares, la mayoría de los cuales carecen de la capa de músculo liso y la inervación. Esta anomalía vascular conduce a un ambiente hipóxico dentro del tumor, y una temperatura leve (37- 42 ° C) puede conducir a la dilatación vascular local y el aumento de la perfusión vascular para mejorar la oxigenación de los tumores, lo cual mitiga la inflamación y la hiperemia del tejido profundo, además de reducir la excitabilidad de los nervios sensibles al dolor para aliviar el dolor.

A temperaturas superiores a 42 ° C, la vasculatura del tumor se daña directamente por el aumento de la permeabilidad, que da como resultado la acumulación de líquidos y proteínas en el microambiente y contribuye a una presión elevada del líquido intersticial, lo que a su vez conduce a la compresión de los vasos y una mayor reducción de la perfusión vascular. Además, se activa el mecanismo responsable de la lesión vascular y se inhibe el crecimiento y la proliferación tumoral durante el proceso de calentamiento.

Además, cuando la temperatura supera los 37 ° C aumenta la fluidez de la membrana, afectando su permeabilidad. Los cambios en el citoesqueleto y la estructura de la membrana pueden destruir el movimiento de las células tumorales, la transducción de señales intracelulares e inhibir aún más el crecimiento y la metástasis del tumor.

Un aumento artificial de la temperatura del tejido puede conducir a una mayor fluidez de la bicapa de fosfolípidos en las células tumorales, lo que a su vez facilita su permeabilidad al fármaco quimioterapéutico. Además, la estructura de la membrana celular cambia, la viscosidad de la membrana disminuye y la captación celular de medicamentos aumenta en el tejido canceroso.

Dedrick et al., del American National Cancer Institute, justificaron la administración intraperitoneal directa. Ellos describen que la velocidad a la que los medicamentos contra el cáncer abandonan el espacio peritoneal es considerablemente más lenta que la velocidad a la que el cuerpo metaboliza o excreta la droga.

Esto da como resultado un marcado aumento de la concentración de quimioterapia contra el cáncer en la superficie peritoneal y también en la superficie de un nódulo de cáncer peritoneal en comparación con la concentración en el torrente sanguíneo y la médula ósea. Los datos de Dedrick y colaboradores mostraron que la instilación intraperitoneal produciría una mayor eficacia local pero menos toxicidad sistémica.

HIPEC se desarrolló inicialmente utilizando mitomicina C y, posteriormente, con oxaliplatino, cisplatino, irinotecán y 5-fluorouracilo (FU) como agentes únicos o en combinaciones. Un estudio reciente mostró tasas similares de complicaciones postoperatorias y resultados de eficacia a medio plazo después de HIPEC con una exposición de 90 min a mitomicina C o una exposición de 30 min a oxaliplatino.

Tradicionalmente, se han descrito tres métodos de administración de HIPEC: técnica de abierta, expansor de cavidad peritoneal (PCE) y técnica cerrada. El método abierto, a menudo denominado técnica del coliseo, fue descrito originalmente por Sugarbaker al finalizar la CRS, en el cual cuatro drenajes de succión de flujo de salida cerrados herméticos se anclan a través de la pared abdominal. Estos drenajes permanecen colocados en el postoperatorio. Se coloca una línea de entrada sobre el abdomen abierto hacia la cavidad peritoneal junto con las sondas de temperatura que lo acompañan. Los bordes de la piel de la incisión abdominal se suspenden para crear una columna de autorretención con el retractor quirúrgico. Se coloca una lámina de plástico sobre la abertura abdominal que contiene una pequeña incisión para permitir a los cirujanos remover manualmente la cavidad. (Figura 10)

El expansor de la cavidad peritoneal es una variación de la técnica del coliseo abierto que se utilizó en Japón sin mucha popularidad en otros lugares. Este método utiliza un cilindro acrílico con líneas de entrada y salida que se aseguran sobre la incisión abdominal. Cuando el expansor está lleno de perfundido, permite que el intestino delgado flote, lo que favorece su manipulación. (Figura 11)

La técnica cerrada es el método más practicado y descrito en las guías de consenso de la ASPSM. Una vez que se ha logrado la citorreducción, el abdomen se irriga completamente para eliminar cualquier residuo celular. Los catéteres de entrada y salida se colocan debajo del diafragma y dentro de la pelvis. Luego se cierra la incisión de laparotomía, herméticamente, alrededor de las cánulas, creando un circuito cerrado. El abdomen se somete a una suave agitación externa para promover la circulación de líquidos y una distribución uniforme del agente quimioterapéutico. La técnica cerrada requiere un mayor volumen de QT y una mayor presión abdominal. Esto puede mejorar la penetración del fármaco en las células malignas. Al final de la HIPEC, se drena la cavidad y se vuelve a abrir la incisión de laparotomía. (Figura 12)

Inmediatamente después del procedimiento de CRS, se coloca una cánula en forma de Y para el lado de infusión colocando las extremidades de la "Y" en cada corredera paracólica. Esto se asegura en la cara superior de la incisión. Se instala una cánula sobre el hígado para el drenaje de salida y esta se fija en

la cara inferior de la incisión. Estos catéteres se aseguran con una sutura de nylon de 3 a . Los catéteres están conectados a una tubería, la cual drena a un reservorio. Una fuente de calor y un intercambiador de calor forman parte de la bomba con un sistema succionador para la circulación de la quimioterapia. Las sondas de temperatura están conectadas a los tubos de entrada y salida. Primero se infunde el peritoneo con 3 L de líquido de diálisis isotónico hasta que alcanza la temperatura de salida objetivo de 42 grados Celsius. En este punto, el agente quimioterapéutico se instila en la bomba a una dosis de carga y luego cada 30 minutos. Se bombea quimioterapia caliente en el peritoneo y se recircula, manteniendo una temperatura intraperitoneal constante alrededor de 41 a 43 ° C durante 30 a 90 min, luego se drena antes del cierre del abdomen. Se debe realizar movimientos ocasionales a la cavidad abdominal para sacar las burbujas de aire fuera del sistema.

La mitomicina C (MMC) es el fármaco más utilizado durante la HIPEC. Puede administrarse de dos formas. La primera es una dosis estándar de 30 mg durante los primeros 60 minutos con una dosis adicional de 10 mg durante los siguientes 30 a 60 minutos. El segundo se basa en el área de superficie corporal y normalmente se dosifica a 15 mg / m². Recientemente, el oxaliplatino se ha vuelto más prominente como monoterapia. Por lo general, se dosifica alrededor de 460 mg / m².

EPIC

La EPIC implica dejar uno o más catéteres peritoneales transcutáneos colocados después de la CRS. Al día siguiente, la quimioterapia disuelta en líquido de diálisis peritoneal se infunde a temperatura normotérmica, se retiene en el abdomen hasta por 24 h y luego se drena. Este procedimiento se repite hasta seis días después de la cirugía. Después del último drenaje, se retiran los catéteres.

Sugarbaker y col. publicaron recientemente su larga experiencia, comparando tres regímenes de quimioterapia diferentes (HIPEC frente a HIPEC + EPIC frente a HIPEC + EPIC + quimioterapia intraperitoneal normotérmica a largo plazo (NIPEC)). No se observó un beneficio de supervivencia significativo al agregar EPIC sobre HIPEC, pero, curiosamente, una administración a largo plazo de paclitaxel (NIPEC) aumentó significativamente la SG a 5 años de 44 a 75%.

Los datos disponibles actualmente sobre la eficacia de EPIC cuando se combina con HIPEC para el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal de origen apendicular y colorrectal son contradictorios y difíciles de interpretar debido a la naturaleza retrospectiva de todos los estudios y la posibilidad de sesgo.

SPIC

Los datos de SPIC en pacientes con CCR pm son limitados. Un informe retrospectivo de 151 pacientes con CCRpm comparó la cirugía de apertura y cierre, CRS combinado con HIPEC y CRS combinado con SPIC. Nuevamente, el SPIC se administró mediante un Portacath, pero la aplicación fue diaria durante 6 días, repetido cada 4 a 6 semanas hasta los 6 meses postoperatorios. En este estudio, no aleatorizado, los pacientes con CRS + SPIC tuvieron una mediana de supervivencia promedio de 25 meses con una supervivencia a 5 años del 18%, mientras que el grupo CRS + HIPEC tuvo una mediana de supervivencia de 34 meses.

Cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica para carcinomatosis intraperitoneal en paciente con cáncer colorrectal

Históricamente, como la carcinomatosis peritoneal se consideraba una etapa terminal de la enfermedad, los pacientes solían recibir solo tratamiento de apoyo o quimioterapia paliativa. En general, la supervivencia no alcanzaba los seis meses y los pacientes estaban extremadamente sintomáticos debido a la distensión abdominal, obstrucción intestinal y caquexia tumoral por síndrome constitucional. La cirugía paliativa no fue una mejor opción, ya que alcanzó una alta mortalidad y morbilidad perioperatoria.

Hasta hace poco tiempo, la mayoría de los oncólogos veían la carcinomatosis peritoneal como una condición terminal, que solo se podía paliar con quimioterapia sistémica. Actualmente, la supervivencia con solo la quimioterapia sistémica y cuidados paliativos para la CCRmp es de 15,2 a 23,4 meses. Estos malos resultados motivaron la necesidad de encontrar un enfoque más eficaz para esta etapa de la enfermedad.

El estudio EVOCAPE-1 exploró e informó los resultados de sujetos con enfermedad peritoneal por tumores primarios gastrointestinales. En sujetos con CRS que no recibieron tratamiento, la mediana y la supervivencia media fue inferior a seis meses. La causa de muerte en estos sujetos se debió a obstrucción intestinal, fístula o desnutrición; consecuencias indirectas de la carcinomatosis peritoneal y no directamente debido a la abrumadora carga de cáncer. Por lo tanto, una oportunidad para extender la supervivencia en CCRmp comienza controlando la carga de enfermedad peritoneal y reduciendo o retrasando estos eventos.

Hasta la fecha se han realizado cuatro ensayos aleatorizados controlados de citorreducción quirúrgica con o sin HIPEC para pacientes con diseminación peritoneal del CCR, ninguno de los cuales proporciona resultados definitivos. Solo dos utilizaron quimioterapia combinada moderna como grupo de control de comparación:

- En el primer ensayo, 105 pacientes con carcinomatosis peritoneal establecida de origen colorrectal fueron asignados al azar a CRS e HIPEC con mitomicina C, seguida de quimioterapia sistémica (fluorouracilo [FU] y leucovorina), o FU sistémica y leucovorina sola con cirugía paliativa según sea necesario. A pesar de la alta tasa de mortalidad postoperatoria (8%), la media de supervivencia de la enfermedad en el grupo de tratamiento intraperitoneal fue significativamente más prolongada (22 versus 13 meses). Con una media de seguimiento de ocho años, el 45% de los pacientes del grupo de quimioterapia intraperitoneal que se sometió a citorreducción completa (sin nódulos tumorales residuales) seguía vivo.

El uso de un régimen sistémico moderno que contiene oxaliplatino o irinotecán en el brazo de control podría haber reducido e incluso eliminado la diferencia de supervivencia entre los grupos, ya que la duración media de supervivencia en los informes contemporáneos se aproxima a los 20 meses.

- El segundo ensayo, que también asignó aleatoriamente a pacientes después de una citorreducción quirúrgica agresiva a terapia sistémica (basada en FU) con o sin HIPEC, solo acumuló 35 de la cohorte planificada de 90 pacientes (30 CCR, 5 cánceres apendiculares). Aunque la tasa de supervivencia a dos años de los pacientes sometidos a quimioterapia intraperitoneal fue del 60%, mucho más alta de lo que se esperaría entre los pacientes tratados con quimioterapia sistémica con FU / leucovorina, la diferencia en la supervivencia entre los grupos experimental y de control no fue estadísticamente significativa.

¿Por qué elegir CRS-HIPEC?

El tratamiento de la malignidad de la superficie peritoneal con CRS solo o HIPEC solo no se ha asociado con una mejor supervivencia. Se observa una supervivencia mejorada con combinaciones de CRS e HIPEC. El objetivo final es la resección macroscópica del tumor con CRS y la eliminación microscópica del tumor con HIPEC. Es casi imposible eliminar todos los depósitos tumorales en las neoplasias malignas de la superficie peritoneal sin alguna contaminación de las áreas disecadas. Por lo tanto, HIPEC puede permitir la eliminación de esta contaminación antes de la formación de tejido cicatricial. A su vez, puede penetrar a una profundidad de tejido de 2 a 5 mm.

La administración de quimioterapia locoregionalmente permite aumentar la concentración local y reducir la toxicidad sistémica. Los agentes quimioterapéuticos HIPEC son fármacos hidrófilos de alto peso molecular que no pueden atravesar la barrera peritoneal-plasmática, lo que da como resultado una exposición intraabdominal máxima. La hipotermia provoca directamente un efecto antitumoral, permite una

penetración más profunda en los tejidos de la quimioterapia y tiene un efecto sinérgico con la quimioterapia, lo cual aumenta el efecto citotóxico del medicamento.

Morbilidad y mortalidad

Se ha informado morbilidad y mortalidad postoperatorias después de CRS-HIPEC con rangos de 12% a 52% y de 0,9% a 5,8%, respectivamente. Las complicaciones son más probables con una puntuación de PCI más alta, carga tumoral difusa, pérdida de sangre intraoperatoria y anastomosis múltiples. También deben tenerse en cuenta los efectos secundarios específicos de la HIPEC, como nefrotoxicidad, neurotoxicidad y mielosupresión para los agentes de platino, miocardiopatía, enfermedad pulmonar y mielosupresión con MMC, y mielosupresión y miocardiopatía con doxorubicina. Las complicaciones más frecuentes del CRS incluyen fuga anastomótica, absceso intraabdominal, hemorragia intraabdominal y fuga pancreática / ureteral.

Manejo perioperatorio

La desnutrición es la causa más común de inmunodeficiencia en la población de cirugía general y se asocia con una disminución de la supervivencia general, complicaciones infecciosas y una mayor duración de la estadía en pacientes sometidos a CRS + HIPEC. Debido a esto, la evaluación preoperatoria y postoperatoria para la desnutrición es necesaria, y la suplementación preoperatoria de carbohidratos y proteínas se ha incorporado a los programas de recuperación mejorada después de la cirugía (ERAS) de HIPEC.

La estabilidad hemodinámica se basa en una adecuada reanimación con líquidos. El tiempo operatorio requerido para la citorreducción y la energía térmica secundaria a la HIPEC aumentan la permeabilidad capilar del peritoneo y están asociados con grandes cambios de líquido. Los pacientes pueden perder 12 mL / kg por hora intraoperatoriamente y un estimado de 4 L por día después del procedimiento. Durante la HIPEC, se induce un estado vasodilatador hiperdinámico. Los cambios máximos se observan de 70 a 80 minutos (de la quimioterapia intraperitoneal de 90 minutos). Los cambios hemodinámicos son inducidos por estrés térmico; esto se traduce en aumento del gasto cardíaco, disminución de la resistencia vascular sistémica, aumento de la frecuencia cardíaca y aumento del dióxido de carbono al final de la espiración.

Además, los pacientes con HIPEC tienen un mayor riesgo de infección de la vía central cuando se les compara con la población general, por lo que se debe mantener una estricta adherencia a la técnica

estéril y al paquete de cuidado del catéter venoso central designado por el hospital en pacientes que requieren la colocación de una vía central.

El aumento de la presión intraabdominal, que es comparable al neumoperitoneo en laparoscopia, también da como resultado la elevación del diafragma, lo que reduce la capacidad residual funcional y aumenta la presión de las vías respiratorias. Este cambio en la fisiología pulmonar, al combinarse con la extracción diafragmática y la reanimación, aumenta los efectos adversos pulmonares que incluyen derrames pleurales, dificultad respiratoria y neumonía. Se estima que el 33% de los pacientes requerirán más de 48 horas de ventilación mecánica siguiendo HIPEC y CRS.

Después del procedimiento, casi un tercio de los pacientes experimentarán íleo postquirúrgico secundario a anastomosis recién creadas, cambios de líquido asociados con la reanimación y la propia HIPEC. Como resultado, algunas instituciones han recomendado el inicio inmediato de la nutrición parenteral total en el postoperatorio 0, mientras que las directrices de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) y la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral recomiendan la alimentación enteral tan pronto como el paciente pueda tolerarla. La descompresión nasogástrica es otro aspecto del protocolo ERAS, que ha recibido atención reciente para el manejo de vía rápida, pero no existe un consenso relacionado con el momento de la extracción hasta la fecha.

La coagulopatía es común después de HIPEC y CRS y afecta del 40% al 55% de todos los pacientes. La relación internacional normalizada (INR) alcanza su punto máximo durante las primeras 24 horas y vuelve a la normalidad después de 72 horas. El recuento de plaquetas también desciende durante estos primeros 3 días, alcanzando su punto más bajo a las 72 horas. Una combinación de los efectos de dilución de la reanimación con líquido y hemoderivados, además de los efectos supresores de la quimioterapia y la cirugía, podrían producir estos cambios.

Por el contrario, los eventos tromboembólicos postoperatorios ocurren con mayor frecuencia después del alta hospitalaria y oscilan entre el 5,6-13,5%. La aparición de la anticoagulación postoperatoria ha reducido significativamente estas tasas, lo que ha llevado a algunas instituciones a incorporar esta práctica en su estándar de atención.

Se estima que las complicaciones infecciosas ocurren entre el 47 al 49% de los pacientes, siendo la infección del sitio quirúrgico la más común. La infección en varios sitios puede tener lugar de forma sincrónica, y se debe realizar una investigación exhaustiva para excluir otros sitios además de la herida y otras fuentes potenciales visibles. Se presentan infecciones del tracto urinario (17%), infección de la vía central (17%), neumonía (6%) e infecciones intraabdominales, incluidas fugas anastomóticas (8,7%), fístula intestinal (9%) y abscesos, que pueden conducir a sepsis intraabdominal (4%).

Indicaciones de CRS + HIPEC

Según lo descrito por la Sociedad Americana de Malignidades de la Superficie Peritoneal, las indicaciones para CRS + HIPEC podrían corresponder a un gran volumen de carcinomatosis peritoneal no invasiva o sarcomatosis, mesotelioma peritoneal, siembra peritoneal de bajo volumen de cáncer invasivo, perforación gastrointestinal cancerosa, cáncer adherido a órganos o estructuras adyacentes, cáncer gastrointestinal con citología peritoneal positiva, neoplasia gastrointestinal con afectación ovárica, derrame tumoral intraoperatorio o después de quimioterapia sistémica por cáncer de ovario recurrente después de un intervalo prolongado sin enfermedad y para paliación de pacientes con ascitis maligna.

Criterios de exclusión absoluta para CRS más HIPEC

Dentro de los criterios que contraindican la CRS + HIPEC se encuentran:

- Metástasis peritoneal voluminosa y / o difusa.
- Metástasis extraabdominales irresecables.
- Compromiso de la serosa del intestino delgado o del mesenterio.
- Obstrucción intestinal maligna multisegmentaria o longitud no afectada del intestino delgado <150 cm.
- Afectación masiva del hilio hepático.
- La presencia de metástasis hepáticas irresecables o la necesidad de una hepatectomía mayor, lo que podría conducir a una insuficiencia hepática.
- Invasión del pedículo mesentérico.

Consideración de los tumores sincrónicos/metacrónicos

La infiltración de los ganglios linfáticos está ampliamente reconocida como un factor de mal pronóstico para la recidiva en el contexto del tumor primario. Las publicaciones sobre este tema también señalan que las metástasis en los ganglios linfáticos presentan una biología tumoral más agresiva en el momento de CRS + HIPEC y tienen un efecto pésimo en la supervivencia.

En la última década, varias publicaciones han sugerido la viabilidad y han demostrado la mejora de la supervivencia de la resección de metástasis hepáticas sin añadir morbilidad al realizarlas con CRS+ HIPEC. No existe consenso sobre el número de metástasis hepáticas que limite la indicación de CRS + HIPEC siempre que se pueda realizar una resección completa.

Recidiva posterior a CRS + HIPEC

Aproximadamente del 70 al 80% de los pacientes que se someten a CRS + HIPEC desarrollarán enfermedad de recurrencia, a pesar de la intención curativa de este abordaje. En la mitad de estos casos, las recurrencias se limitarán a la cavidad peritoneal. Esta realidad ha llevado al estudio de la viabilidad y seguridad de los procedimientos, a repetición de CRS e incluso HIPEC en años recientes. La morbilidad y mortalidad de estas cirugías son similares a las del primer procedimiento.

La enfermedad abdominal recurrente ha mostrado una media de supervivencia de 39- 42,9 meses, claramente mejor a largo plazo en comparación con la obtenida con el tratamiento sistémico solo. La recurrencia de la enfermedad para el cáncer colorrectal con MP tratada con CRS-HIPEC es común, y la enfermedad intraabdominal o extraabdominal recurrente ocurre en hasta un 80% de los pacientes.

La enfermedad recurrente que conduce a obstrucción intestinal generalmente se trata quirúrgicamente, aunque la radioterapia es una opción si la cirugía no puede permitir márgenes claros de enfermedad. La quimioterapia sistémica se usa para tratar múltiples recurrencias intraabdominales o metástasis extraabdominales.

Un estudio que evaluó la supervivencia después de la enfermedad recurrente con las diversas modalidades de tratamiento encontró que la supervivencia media fue de aproximadamente 2 meses sin ningún tratamiento adicional, 10 meses con cirugía, 8,5 meses con quimioterapia sistémica y 11 meses con radioterapia. Otro estudio separado que analizó el tratamiento de las recurrencias hepáticas o peritoneales aisladas después de la terapia inicial con CRS-HIPEC encontró que el tratamiento quirúrgico de la enfermedad recurrente condujo a una supervivencia general de 25 meses, en comparación con una supervivencia de 10 meses con quimioterapia de enlace sola.

Estudios a favor de la terapia CRS+HIPEC

Tradicionalmente, la resección del colon primario con enfermedad metastásica limitada se ha intentado con intención curativa y es el estándar de atención. Esta práctica se ha aplicado a la diseminación metastásica locorregional del adenocarcinoma apendicular y colorrectal asociado con la carcinomatosis peritoneal, aunque existe evidencia mixta con respecto a los beneficios de la CRS y la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC). Resultados del primer ensayo aleatorio controlado publicados en el 2003 compararon CRS+HIPEC con la QT sistémica sola con 5-FU, y demostraron que en pacientes con una resección R0/R1 se lograba una supervivencia del 95% en los casos con CRS+HIPEC. En 2008, los

investigadores publicaron datos de seguimiento de 6 años del estudio original para informar los resultados a largo plazo de CRS + HIPEC. La ventaja de sobrevida inicial se mantuvo con una mediana de 12,6 meses en el grupo de solo QT sistémica y 22,2 meses en el grupo HIPEC, idéntico a los resultados anteriores. Además, la supervivencia a 5 años fue del 45% para una resección R0 / R1, lo que demuestra que los beneficios de supervivencia a largo plazo de CRS + HIPEC son similares a los resultados informados en la resección hepática por metástasis hepática por CCR.

En 2004, Glehen et al. recopilaron datos de 28 instituciones sobre 506 pacientes con cáncer de colon o recto tratados con cirugía citorrreductora y quimioterapia intraperitoneal perioperatoria. Se excluyeron los pacientes con neoplasia apendicular. Se confirmó el requisito absoluto de una citorreducción completa. La supervivencia a 5 años para los pacientes que tenían una citorreducción completa fue del 31%.

Un estudio de casos y controles retrospectivo de 2009 se centró en 48 pacientes con CRS + HIPEC con CCRmp tratados con regímenes de quimioterapia contemporáneos. Aunque no hubo diferencias significativas en los regímenes de quimioterapia recibidos, el grupo CRS + HIPEC con QT sistémica tuvo una supervivencia significativamente más larga de 62,7 meses versus 23,9 meses en los sujetos que recibieron QT sola. Las tasas de supervivencia a cinco años fueron significativamente más altas en el grupo CRS + HIPEC con QT sistémica (51%) en comparación con el grupo de control (13%)

El uso de CRS / HIPEC en pacientes con CCRmp se ha documentado en más de 17 grandes series retrospectivas (> 100 pacientes). Estos estudios no aleatorizados, aunque no proporcionaron información interpretable sobre la eficacia en comparación con CRS solo, mostraron que la morbilidad de CRS / HIPEC está en el rango 22 a 53% y la mortalidad relacionada con el tratamiento 0,7%. Las complicaciones graves incluyen infecciones abdominales, fugas anastomóticas, fístula y neutropenia. Las tasas más altas de complicaciones se asocian con un estado funcional deficiente, una puntuación de PCI más alta, una cirugía más prolongada, el número de anastomosis, el grado de citorreducción y la dosis de quimioterapia.

Dos estudios retrospectivos de casos y controles de Elias et al. y Franko et al. indicaron que la media de sobrevida fue significativamente mayor con CRS combinado con HIPEC, en comparación con QT sistémica moderna sola (Elias et al., 62,7 vs 23,9 meses; Franko et al., 34,7 vs 16,8 meses).

Una revisión sistemática en 2013 demostró que la sobrevida de los sujetos tratados con resección simultánea para metástasis hepática y carcinomatosis peritoneal fue más corta que la de los sujetos sometidos a cirugía por metástasis hepática aislada. Sin embargo, la sobrevida fue superior a los sujetos que solo recibieron QT sistémica, lo que demuestra que la resección simultánea de LM y PM puede ser beneficiosa para un grupo muy seleccionado.

Controversias

El primer ensayo de control aleatorio que investigó CRS-HIPEC incluyó a 105 pacientes con CCR o carcinomatosis apendicular aleatorizados a quimioterapia sistémica con 5-fluoruracilo-leucovorina con o sin cirugía paliativa o CRS-HIPEC con mitomicina C, seguida de la misma quimioterapia sistémica. Aunque la media de supervivencia general mejoró significativamente con CRS-HIPEC (22,3 meses) en comparación con la terapia estándar (12,6 meses), la inclusión de cánceres apendiculares y la falta de quimioterapia sistémica más contemporánea aumentan la probabilidad de un sesgo hacia un observado efecto de HIPEC.

El ensayo francés de fase III PRODIGE-7 / ACCORD-15 parece haber mostrado una ausencia de beneficio para CRS-HIPEC. En PRODIGE-7, 265 pacientes con carcinomatosis peritoneal aislada de origen CCR con una puntuación del índice de carcinomatosis peritoneal (PCI) de hasta 25 fueron aleatorizados después de la citoreducción completa a 1 mm de enfermedad residual, con HIPEC con oxaliplatino o sin HIPEC. En ambos casos, los pacientes recibieron quimioterapia sistémica preoperatoria y / o postoperatoria durante 6 meses. Se demostró una media de supervivencia equivalente de 41,7 meses en el grupo de CRS-HIPEC y de 41,2 meses en el grupo de CRS solo. La supervivencia libre de recaídas tampoco fue significativamente diferente (13,1 meses versus 11,1 meses).

COLOPEC es un ensayo aleatorizado que se llevó a cabo en 9 centros HIPEC holandeses para investigar la eficacia de la HIPEC adyuvante en la prevención del desarrollo de carcinomatosis peritoneal en pacientes que se sometieron a resección curativa para T4 o cánceres de colon perforados intraabdominalmente. Los sujetos fueron asignados al azar a HIPEC adyuvante seguido de QT de rutina en el grupo experimental versus QT de rutina en el grupo de control. No hubo diferencias en la supervivencia libre de carcinomatosis peritoneal entre los dos grupos durante el período de estudio de dos años.

Otra área de interés es la definición del papel del adyuvante CRS + HIPEC en pacientes con CCRmp. Una teoría es que mediante la exploración de pacientes de alto riesgo con cirugía de revisión se puede identificar la enfermedad oculta y se puede realizar una CRS + HIPEC temprana basándose en la detección de la enfermedad. Elías et al. hicieron un ensayo prospectivo que llevó a cabo CRS + HIPEC en 41 sujetos asintomáticos tratados previamente por sus tumores colorrectales primarios que tenían alto riesgo de desarrollar carcinomatosis, si cumplían con uno de los siguientes criterios encontrados en la operación índice:

- (1) carcinomatosis macroscópicamente visible y completamente reseada
- (2) metástasis ovárica
- (3) tumor perforado

Después de la resección quirúrgica del tumor primario, estos sujetos recibieron regímenes de quimioterapia adyuvante FOLFOX o FOLFIRI durante 6 meses. Una vez completada la terapia sistémica, si no había síntomas, evidencia radiológica de recidiva ni elevación de los marcadores tumorales, los sujetos eran llevados para una laparotomía de segunda exploración. Sorprendentemente, se descubrió carcinomatosis peritoneal macroscópica (PCI de 7,8) en el 56% de la cohorte y se realizó una resección R0 con HIPEC en todos los sujetos. Los resultados a largo plazo aún no se han publicado, pero con una mediana de seguimiento de 30 meses, la supervivencia a cinco años fue del 90% y la supervivencia libre de enfermedad a cinco años fue del 44%. Una segunda teoría es tratar a todos los pacientes de alto riesgo de manera temprana, en un esfuerzo por prevenir el establecimiento de una enfermedad peritoneal voluminosa.

En 2018, se presentaron en la reunión de la Sociedad Americana de Oncología Clínica los resultados del estudio PROPHYLOCHIP. En este estudio, 150 pacientes considerados de alto riesgo de metástasis peritoneal fueron aleatorizados después de seis meses de quimioterapia sistémica para vigilancia o cirugía de revisión e HIPEC con oxaliplatino. Se diagnosticó metástasis peritoneal en el 52% de los pacientes sometidos a laparotomía de segunda exploración. No se identificaron diferencias en la supervivencia libre de enfermedad a tres años (44% versus 51%). La supervivencia a tres años tampoco difirió (80% versus 79%).

Conclusiones

El cáncer colorrectal es una patología dinámica que es prevenible y podría llegar a desaparecer si se realiza un tamizaje adecuado. Nuestro entendimiento de dicha patología crece con los años, así como el deseo de conocerla y entenderla, y al estar la medicina en constante crecimiento, en búsqueda de nuevas técnicas y abordajes para garantizar no solo cantidad de vida, sino calidad de vida, se logran tener propuestas prometedoras. Sin embargo, aun seguimos un paso atrás del avance de la patología, desarrollando enfermedad metastásica que afecta al paciente en todos sus ámbitos.

El manejo óptimo de los pacientes con carcinomatosis peritoneal sin enfermedad a distancia después de una evaluación diagnóstica rigurosa es controvertido. Aunque se puede lograr una supervivencia a largo plazo en un pequeño número de pacientes mediante la citorreducción quirúrgica agresiva seguida de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, siguen existiendo pruebas insuficientes para concluir si la ventaja de supervivencia se debe al tratamiento o a características biológicas que permiten a estos pacientes someterse a una cirugía citorreductora completa. Además, la calidad de la cirugía citorreductora depende de las habilidades y el nivel de experiencia del cirujano. De tal modo, la selección adecuada de pacientes es fundamental para el éxito de este enfoque, en caso de ser elegido. No se debe intentar la cirugía citorreductora si la evaluación preoperatoria del índice de carcinomatosis peritoneal predice una citorreducción incompleta.

Ante este escenario, se considera que, en la Costa Rica actual, no es factible implementar por el momento la cirugía citorreductora en combinación con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, debido a que no se posee equipo quirúrgico con experiencia ni capacitación para realizar los procedimientos requeridos. Así mismo, no se realiza una adecuada evaluación quirúrgica transoperatoria del estado de carcinomatosis de manera estandarizada y, por ende, no se tiene una muestra poblacional que podría considerarse para la aplicación de la técnica; tampoco se cuenta con el equipo especializado para realizar el procedimiento y en el contexto de la pandemia por COVID-19 los recursos son limitados.

Ante una propuesta revolucionaria con poca información y resultados de estudios tan controversiales, se debe insistir en considerar la posibilidad de formar cirujanos en estas técnicas y realizar una estadística propia. Se debe iniciar primeramente por un interés compartido de innovar, crecer y expandir fronteras, tener un criterio unificado interhospitalario de la evaluación clínico-quirúrgica, fomentar la investigación y la estadística nacional, y así, en un futuro, establecer un protocolo propio en la Caja Costarricense de Seguro Social, con el fin de brindar al asegurado atención de calidad.

Anexo

Tabla 2. Estadiaje TNM para cáncer colorrectal. (AJCC, 8^{va} edición)

Colorectal cancer TNM staging AJCC UICC 8th edition

Primary tumor (T)			
T category	T criteria		
TX	Primary tumor cannot be assessed		
T0	No evidence of primary tumor		
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> , intramucosal carcinoma (involvement of lamina propria with no extension through muscularis mucosae)		
T1	Tumor invades the submucosa (through the muscularis mucosa but not into the muscularis propria)		
T2	Tumor invades the muscularis propria		
T3	Tumor invades through the muscularis propria into pericolorectal tissues		
T4	Tumor invades* the visceral peritoneum or invades or adheres† to adjacent organ or structure		
T4a	Tumor invades* through the visceral peritoneum (including gross perforation of the bowel through tumor and continuous invasion of tumor through areas of inflammation to the surface of the visceral peritoneum)		
T4b	Tumor directly invades* or adheres† to adjacent organs or structures		
<p>* Direct invasion in T4 includes invasion of other organs or other segments of the colorectum as a result of direct extension through the serosa, as confirmed on microscopic examination (for example, invasion of the sigmoid colon by a carcinoma of the cecum) or, for cancers in a retroperitoneal or subperitoneal location, direct invasion of other organs or structures by virtue of extension beyond the muscularis propria (ie, respectively, a tumor on the posterior wall of the descending colon invading the left kidney or lateral abdominal wall; or a mid or distal rectal cancer with invasion of prostate, seminal vesicles, cervix, or vagina).</p> <p>† Tumor that is adherent to other organs or structures, grossly, is classified cT4b. However, if no tumor is present in the adhesion, microscopically, the classification should be pT1-4a depending on the anatomical depth of wall invasion. The V and L classification should be used to identify the presence or absence of vascular or lymphatic invasion whereas the PN prognostic factor should be used for perineural invasion.</p>			
Regional lymph nodes (N)			
N category	N criteria		
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	One to three regional lymph nodes are positive (tumor in lymph nodes measuring ≥ 0.2 mm), or any number of tumor deposits are present and all identifiable lymph nodes are negative		
N1a	One regional lymph node is positive		
N1b	Two or three regional lymph nodes are positive		
N1c	No regional lymph nodes are positive, but there are tumor deposits in the: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Subserosa ▪ Mesentery ▪ Nonperitonealized pericolic, or perirectal/mesorectal tissues 		
N2	Four or more regional nodes are positive		
N2a	Four to six regional lymph nodes are positive		
N2b	Seven or more regional lymph nodes are positive		
Distant metastasis (M)			
M category	M criteria		
M0	No distant metastasis by imaging, etc; no evidence of tumor in distant sites or organs. (This category is not assigned by pathologists.)		
M1	Metastasis to one or more distant sites or organs or peritoneal metastasis is identified		
M1a	Metastasis to one site or organ is identified without peritoneal metastasis		
M1b	Metastasis to two or more sites or organs is identified without peritoneal metastasis		
M1c	Metastasis to the peritoneal surface is identified alone or with other site or organ metastases		
Prognostic stage groups			
When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1, T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1-T2	N1/N1c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3-T4a	N1/N1c	M0	IIIB
T2-T3	N2a	M0	IIIB
T1-T2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIIC
T3-T4a	N2b	M0	IIIC
T4b	N1-N2	M0	IIC
Any T	Any N	M1a	IVA
Any T	Any N	M1b	IVB
Any T	Any N	M1c	IVC

Tabla 3. Puntaje modificado de regresión tumoral de Ryan para el cáncer rectal tratado preoperatoriamente.

Escala de regresión tumoral	Descripción
0	No hay células cancerígenas viables – respuesta completa.
1	Células solitarias o pequeños grupos de células cancerígenas – respuesta casi completa.
2	Cáncer residual con evidente regresión tumoral, pero con más que unos pequeños grupos de células tumorales – Respuesta parcial.
3	Enfermedad residual extensa sin evidencia de regresión tumoral – Sin respuesta.

Tabla 4. Guía de Bethesda revisada para CCR con MSI.

Individuos con tumores que deberían ser examinados por MSI en las siguientes situaciones:
CCR diagnosticado en un paciente < 50 años.
Presencia de CCR sincrónico o metacrónico u otros tumores asociados al CCRHNP.
CCR diagnosticado en un paciente con uno o más FPG con tumores relacionados al CCRHNP, con uno de los cánceres diagnosticado antes de los 50 años.
CCR diagnosticado en un paciente con dos o más FPG o de segundo grado con tumores relacionados a HNPPCC independientemente de la edad.

Figura 1. Fisiopatología de la metástasis peritoneal en el cáncer colorrectal. (Baaten y col., 2019)

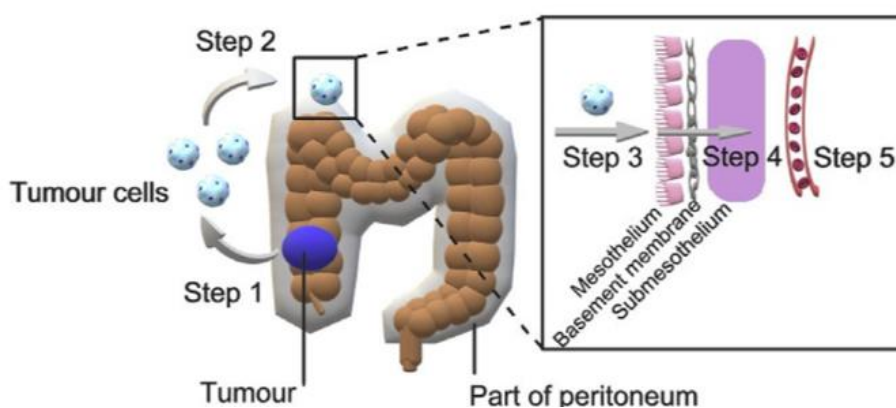


Figura 2 Algoritmo de tratamiento del paciente con cáncer colorrectal con metástasis peritoneal (Sánchez-Hidalgo y otros, 2019).

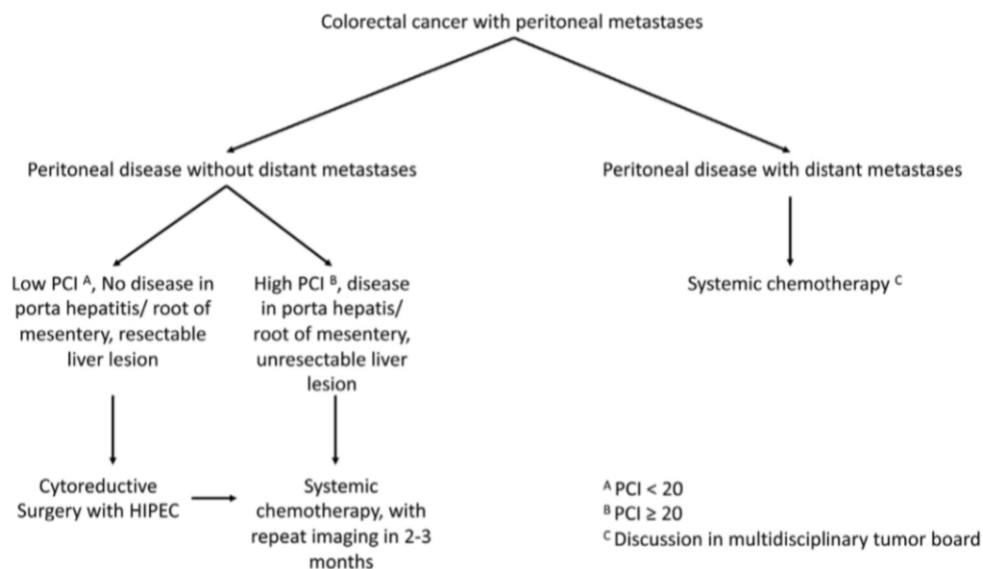


Figura 3. Incidencia y mortalidad mundial de cánceres en 2018 para ambos sexos entre los 0 y 85 años (Organización Mundial de la Salud, 2018).

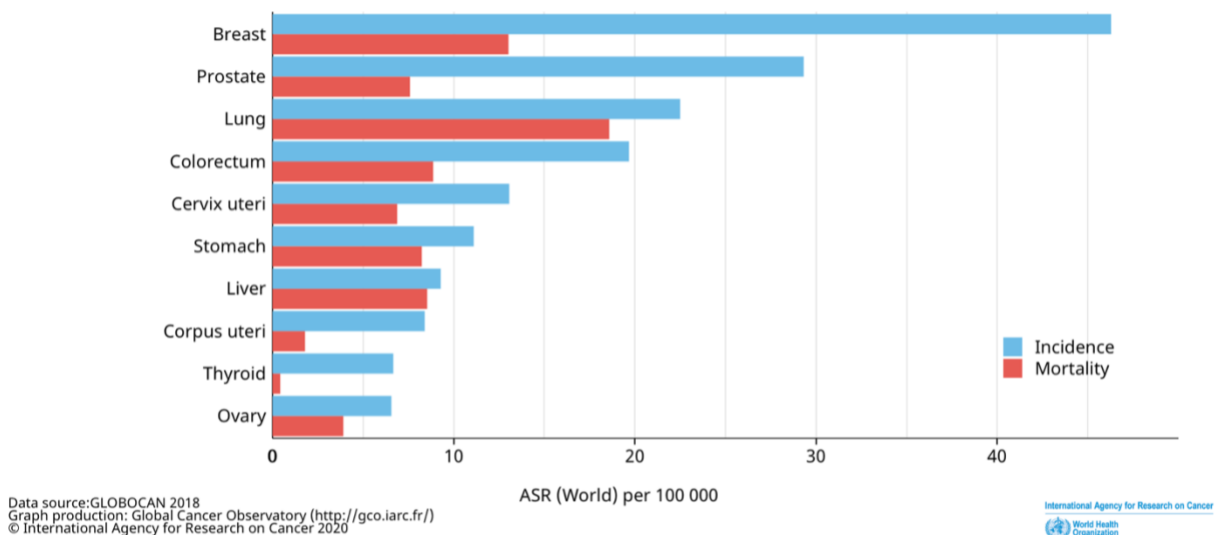


Figura 4. Casos estimados de incidencia de cáncer de colon en Costa Rica entre 2018 y 2040 para ambos sexos y entre los 0 y 85 años. (Organización Mundial de la Salud, 2018)

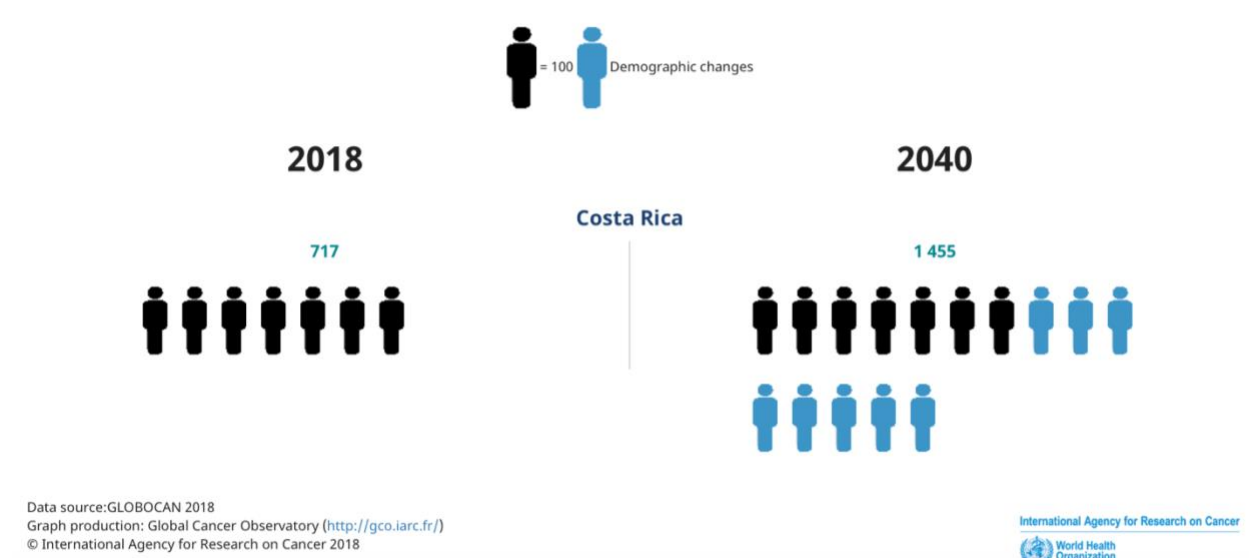


Figura 5. Casos estimados de mortalidad de cáncer de colon en Costa Rica entre 2018 y 2040 para ambos sexos y entre los 0 y 85 años. (Organización Mundial de la Salud, 2018)



Figura 6. Casos estimados de incidencia de cáncer de recto en Costa Rica entre 2018 y 2040 para ambos sexos y entre los 0 y 85 años. (Organización Mundial de la Salud, 2018)

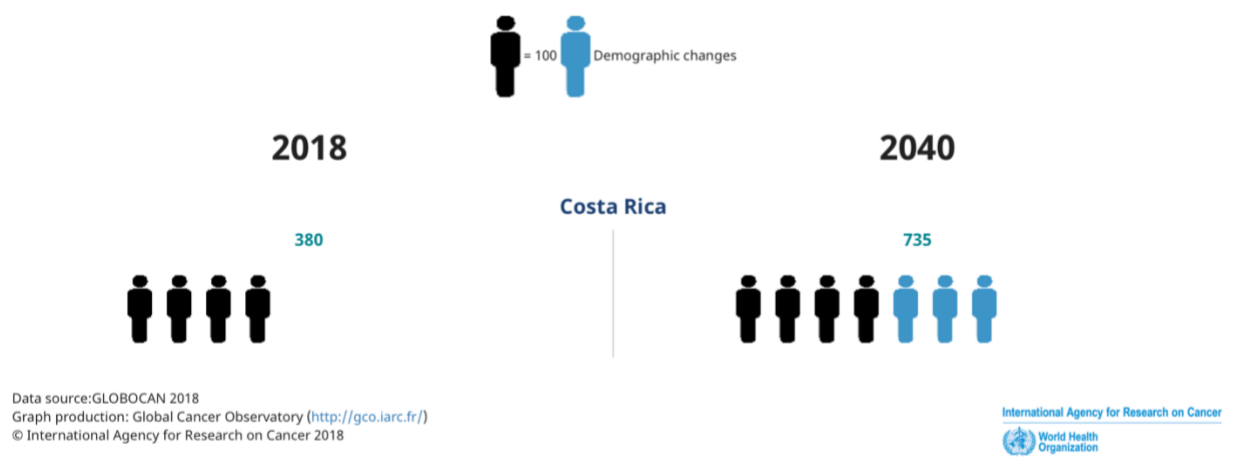


Figura 7. Casos estimados de mortalidad de cáncer de recto en Costa Rica entre 2018 y 2040 para ambos sexos y entre los 0 y 85 años. (Organización Mundial de la Salud, 2018)

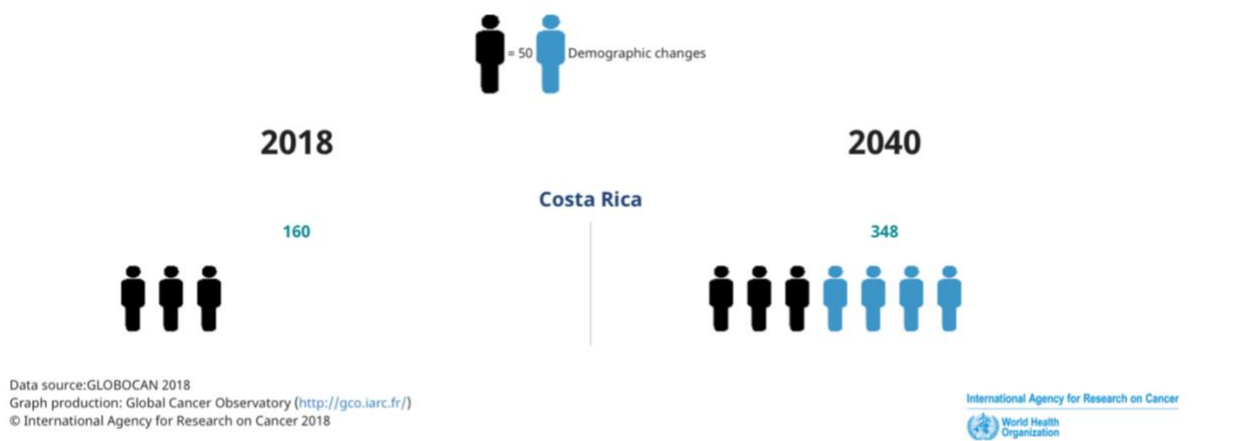


Tabla 5. Escala de funcionalidad del Grupo de Cooperación Oncológica del Este (ECOG)

Estado funcional	Definición
0	Completamente activo, sin restricciones funcionales.
1	Restricción de actividades físicas extenuantes; capaz de realizar trabajo ligero.
2	Capaz de todo el autocuidado, pero incapaz de llevar a cabo ninguna actividad de trabajo. Bipedestación en > 50% del tiempo.
3	Capacidad de autocuidado limitada, confinado a una silla o cama >50% del tiempo.
4	Completamente discapacitado; no puede llevar a cabo ninguna actividad de autocuidado; completamente confinado a una silla o cama.

Figura 8. Índice de carcinomatosis peritoneal (PCI) descrito por Sugarbaker, P. (Pletcher et al., 2020)

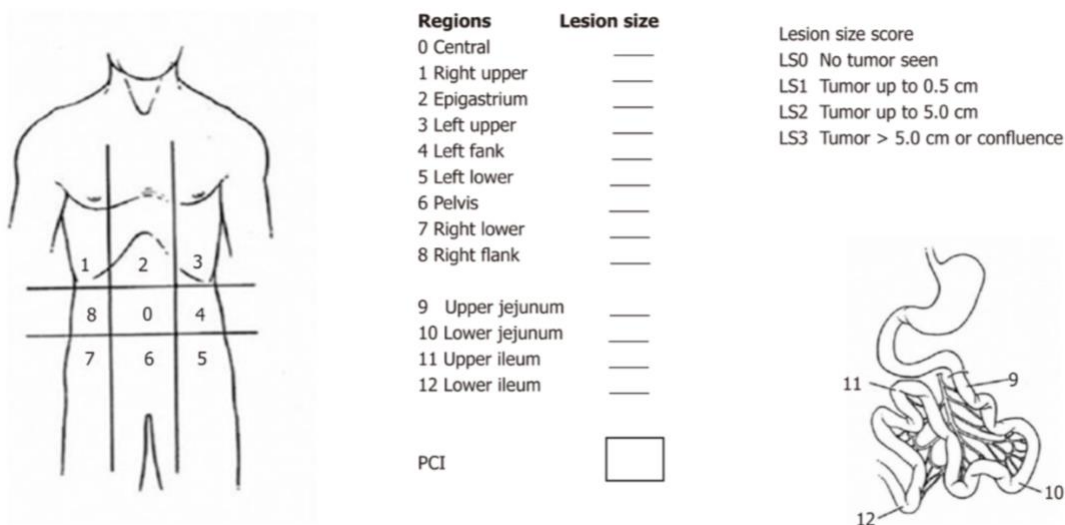


Figura 9. Estructuras anatómicas localizadas en cada región del PCI (Berri & Ford, 2019)

Regions	Anatomic structures
0 central	Midline abdominal structures: greater omentum, transverse colon
1 right upper	Superior surface of the right lobe of the liver, undersurface of the right hemidiaphragm, right retro hepatic space
2 epigastrium	Epigastric fat pad, left lobe of liver, lesser omentum, falciform ligament
3 left upper	Undersurface of the left hemidiaphragm, spleen, tail of pancreas, anterior and posterior surfaces of the stomach
4 left flank	Descending colon, left abdominal gutter
5 left lower	Pelvic sidewall lateral to the sigmoid colon, sigmoid colon
6 pelvis	Female internal genitalia with ovaries, tubes and uterus, bladder, pouch of Douglas, rectosigmoid colon
7 right lower	Right pelvic side wall, cecum, appendix
8 right flank	Right abdominal gutter, ascending colon
9 upper jejunum	
10 lower jejunum	
11 upper ileum	
12 lower ileum	

Figura 10. Demostración de la técnica abierta del HIPEC.

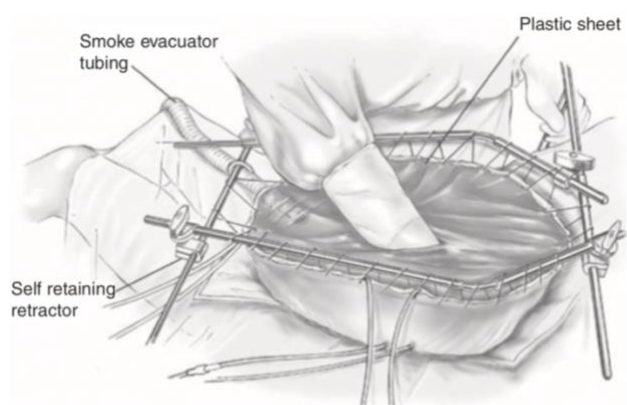


Figura 11. Demostración del expansor de cavidad para la técnica de HIPEC. (Koti et al., 2020)

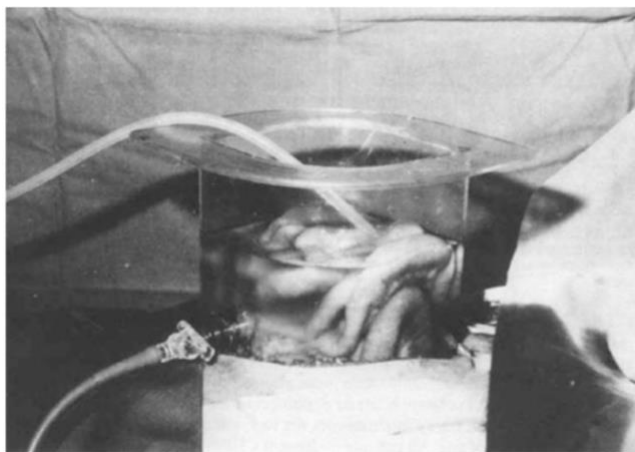
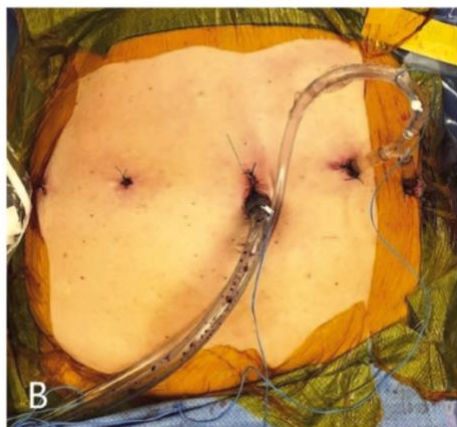


Figura 12. Técnica cerrada de HIPEC (Koti et al., 2020)



Bibliografía

Alshammari T. et al. (2019). Single-port laparoscopic cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *American Journal of Case Reports*, 1648 - 1651.

Arrizabalaga, N.B. et al. (2020). Prophylactic HIPEC in pT4 colon tumors: Proactive approach or overtreatment? *Ann Surg Oncol* 27, 1094–1100. Obtenido en: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07970-z>.

Auer et al. (2020). Indications for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cytoreductive surgery: a clinical practice guideline. *Current Oncology*, 146 -154.

Baaten et al. (2019). Colorectal cancer peritoneal metastases: Biology, treatment and next steps. *European Journal of Surgical Oncology*, 675 - 683.

Beal et al. (2020). Impact of neoadjuvant chemotherapy on the outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: A multi-institutional retrospective review. *Journal of Clinical Medicine*. doi:10.3390/jcm9030748.

Beal et al. (2020). Trends in the indications for and short-term outcomes of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *The American Journal of Surgery*, 478 - 483.

Berri, R. y Ford, J. (2019). Management of Peritoneal Malignancies. En: S. Yalcin y P. Philip, *Gastrointestinal Oncology*, 395 - 420. Washington: Springer Nature.

Blakely et al. (2020). The association of tumor laterality and survival after cytoreduction for colorectal carcinomatosis. *Journal of Surgical Research*, 20 - 27.

Breugom et al. (2020). Treatment strategies and overall survival for incurable metastatic colorectal cancer: A EURECCA international comparison including 21,196 patients from the Netherlands and Norway. *European Journal of Surgical Oncology*, 1167- 1173.

Brown, K. y Koh, C. (2020). Surgical management of recurrent colon cancer. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 513 - 525.

Cheng et al. (2019). The role of hyperthermia in the multidisciplinary treatment of malignant tumors. *Integrative Cancer Therapies*. doi: 10.1177/1534735419876345 journals.sagepub.com/home/ict.

Chiorean et al. (2020). Treatment of patients with late-stage colorectal cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *JCO Global Oncology*, 414 - 438.

Declaración de Ginebra. (Octubre de 2017). *68 Asamblea General de la Asociación Médica Mundial*. Chicago: Asociación Médica Mundial. Obtenido en: www.wma.net

Dranichnikov, P. et al. (2020). Readmissions after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy—a national population-based study. *World J Surg. Onc.* 18, 67. Obtenido en: <https://doi.org/10.1186/s12957-020-01837-4>.

Dubé et al. (2015). Guidelines on the use of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal surface malignancy arising from colorectal or appendiceal neoplasms. *Current Oncology*. doi: <http://dx.doi.org/10.3747/co.22.2058>.

Duckworth et al. (2020). Caregiver quality of life before and after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Journal of the American College of Surgeons*, 679 - 687.

Dunn et al. (2019). Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, part II: Implementation. *AORN Journal*, 607 - 622.

Duzgun, O. (2019). Evaluation of enhanced recovery after following a surgical protocol for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Medical Archives*, 73(5), 331–337. Obtenido en: <https://doi.org/10.5455/medarh.2019.73.331-337>.

Duzgun, O. y Murat, K. (2019). Safety of coloanal/ileoanal anastomosis during cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: Results of 20 consecutive patients. *Journal of International Medical Research*, 4911 - 4919.

Elekonawo, F.M.K et al. (2020). Effect of intraperitoneal chemotherapy concentration on morbidity and survival. *BJS OPEN*, 293 -300. doi: 10.1002/bjs5.50250.

Enblad, M. et al. (2019). Gains of chromosome 1p and 15q are associated with poor survival after cytoreductive surgery and HIPEC for treating colorectal peritoneal metastases. *Ann. Surg. Oncol.* 26, 4835–4842. Obtenido en: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07923-6>.

Evrard, S. et al. (2019). Systemic chemotherapy plus cetuximab after complete surgery in the treatment of isolated colorectal peritoneal carcinoma: COCHISE phase II clinical trial. *BMC Res Notes*. Obtenido en: <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4476-9>.

Fields, A.C. et al. (2020). Current practices and future steps for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Current Problems in Surgery*. Obtenido en: <https://doi.org/10.1016/j.cpsurg.2019.100727>.

Ford, J. et al. (2016). Life after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; measuring quality of life and performance status after cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Am J. Surg.*, 211(3):546 – 50.

Gaoyang et al. (2019). A novel scoring system predicting survival benefits of palliative primary tumor resection for patients with unresectable metastatic colorectal cancer. A retrospective cohort study protocol. *Medicine*, p e17178.

Ghiasloo et al. (2020). Surgical treatment of stage IV colorectal cancer with synchronous liver metastases: A systematic review and network meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology*, 1203 - 2013.

Global Burden of Disease Cancer Collaboration et al. (2017). Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.*; 3:524. [gls/default.aspx](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.1413). Accesado: Agosto 16, 2020.

Gorur M et al. (2020). The influence of platelet-rich plasma (PRP) on colonic anastomosis healing impaired by intraperitoneal 5-flourouracil application. An experimental study. *ACTA CIRÚRGICA BRASILEIRA*. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-865020200050000004>.

Graf, W. C. (2020). Prognostic impact of BRAF and KRAS mutation in patients with colorectal and appendiceal peritoneal metastases scheduled for CRS and HIPEC. *Ann. Surg. Oncol.* 27, 293 – 300. Obtenido en: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07452-2>.

Gurusamy K, et al. (2020). Access cytoreductive surgery (CRS) with hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy (HIPEC) versus standard of care (SoC) in people with peritoneal metastases from colorectal, ovarian or gastric origin: Protocol for a systematic review and individ. *BMJ Open*. doi:10.1136/bmjopen-2020-039314.

Hall et al. (2017). Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of colorectal peritoneal metastasis. *Surg. Clin. N. Am.*, 671 - 682.

Hentzen et al. (2020). Diagnostic laparoscopy as a selection tool for patients with colorectal peritoneal metastases to prevent a nontherapeutic laparotomy during cytoreductive surgery. *Surgical Oncology*, 1084 - 1093.

Hentzen, J. et al. (2020). Surgeons' ability to predict the extent of surgery prior to cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 27, 2997 – 3008. Obtenido en: <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08237-8>.

Hentzen et al. (2019). Role of diagnostic laparoscopy in patients with suspicion of colorectal peritoneal metastases to evaluate suitability for cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *BJS Open*. Obtenido en: <https://doi.org/10.1002/bjs5.50193>.

Horvath, P. et al. (2019). Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy combined with liver resection for concurrent peritoneal and hepatic metastases of gastrointestinal and gynecological primary tumors. *Journal of Visceral Surgery*, 475 - 484.

Idrissi et al. (2019). Impact of anesthesia management during cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis on intra- and postoperative outcomes A systematic review protocol. *Medicine*. Obtenido en: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000016467>.

Jae R. et al. (2019). Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with Mitomycin C used for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Annals of Coloproctology*, 22 - 29.

Jeon, Y. et al. (2019). Clinical outcomes of complete cytoreduction with concurrent liver resection followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for synchronous peritoneal and liver metastatic colorectal cancer. *World J Surg. Onc.* 17, 214. Obtenido en: <https://doi.org/10.1186/s12957-019-1746-x>.

Klos et al. (2020). Cost analysis of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and the risk factors for their increased cost in a public insurance health care system. Single centre study. *European Journal of Surgical Oncology*, 607 - 612.

Koti et al. (2020). Enhanced postoperative recovery with minimally invasive cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancies of gastrointestinal origin. *Surgical Oncology*, 38 - 42.

Ministerio de Salud. (Marzo de 2020). *Ministerio de Salud*. Obtenido en: <https://www.inec.cr/poblacion/defunciones>.

Ministerio de Salud de Costa Rica. (16 de mayo de 2016). *Ministerio de Salud, Costa Rica*. Obtenido de: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores>.

Morris, M.C et al. (2019). Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for patients at high-risk of peritoneal metastases. *Surgical Oncology*, 33 - 37.

National Comprehensive Cancer Network. (s.f.) NCCN Guidelines® & Clinical Resources. Obtenido en: https://www.nccn.org/professionals/physician_

Nowacki et al. (2019). Overall clinical and trichoscopic analysis performed in patients who underwent pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) treatment for peritoneal carcinomatosis – initial trial preliminary report. *Adv. Dermatol. Allergol.*, 461–467 doi: <https://doi.org/10.5114/ada.2018.77096>.

Oh, M. et al. (2018). BRCA1 and BRCA2 gene mutations and colorectal cancer risk: Systematic review and meta-analysis. *J Natl. Cancer Inst.*; 110:1178.

Organizacion Mundial de la Salud. (2018). *Global cancer observatory*. Obtenido de <https://gco.iarc.fr>

Ottaiano, A. et al. (2019). Cetuximab, irinotecan and fluorouracile in first-line treatment of immunologically-selected advanced colorectal cancer patients: The CIFRA study protocol. *BMC Cancer* 19, 899. Obtenido en: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6109-z>.

Pletcher et al. (2020). Peritoneal cancers and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Surgical Clinics of North America*, 589 - 613.

Pretzsch et al. (2019). Mechanisms of metastasis in colorectal cancer and metastatic organotropism: Hematogenous versus peritoneal spread. *Journal of Oncology*, Article ID 7407190.

Roth et al. (2019). Systemic inflammatory response after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): The perfusion protocol matters! *European Journal of Surgical Oncology*, 1734 - 1739.

Rutter et al. (2019). British Society of Gastroenterology/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland/Public Health England Post-polypectomy and Post-colorectal Cancer Resection Surveillance Guidelines. *BMJ Journals*, 201 - 223.

Sánchez-Hidalgo, J. M. et al. (2019). Colorectal peritoneal metastases: Optimal management review. *World Journal of Gastroenterology*, 3484 - 3502.

Schaap et al. (2020). Carcinoembryonic antigen-specific, fluorescent image-guided cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *BJS*, 334 - 337.

Segura-Sampedro, J. J. et al. (2020). Secondary surgical cytoreduction needs to be assessed taking into account surgical technique, completed. *World Journal of Surgical Oncology*.

Shannon, N.B. et al. (2019). A set of molecular markers predicts chemosensitivity to Mitomycin-C following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastasis. *Scientific Reports*. Obtenido en: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46819-z>.

Siegel, R.L., et al. (2020). Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.*, 70:7.

Siegel, R.L. et al. (2020). Colorectal cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.*, 70:145.

Siddiqui et al. (2020). Current practices and barriers to referral for cytoreductive surgery and HIPEC among colorectal surgeons: A binational survey. *European Journal of Surgical Oncology*, 166 - 172.

Snyder et al. (2019). Heated intraperitoneal chemotherapy for colorectal carcinomatosis: Emerging evidence. *Clinical Colorectal Cancer*. Obtenido en: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2019.10.003>.

Somashekhar et al. (2020). Toxicity profile of chemotherapy agents used in cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancies. *European Journal of Surgical Oncology*, 577 - 581.

Somashekhar et al. (2019). Impact of extent of parietal peritonectomy on oncological outcome after cytoreductive surgery and HIPEC. *Pleura and Peritoneum*. Obtenido en: <https://doi.org/10.1515/pp-2019-0015>.

Soucisse, M. L. et al. (2019). Early postoperative intraperitoneal chemotherapy for lower gastrointestinal neoplasms with peritoneal metastasis: A systematic review and critical analysis,. *Pleura and Peritoneum*, 4(3), 20190007. doi: <https://doi.org/10.1515/pp-2019-0007>.

Spiliotis, J. et al. (2015) Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: A prospective randomized phase III study. *Ann. Surg. Oncol.*;22(5):1570 – 5.

Steffen et al. (2019). Diagnostic nodes of patient selection for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy among colorectal cancer patients: A swiss national multicenter survey. *Clinical Colorectal Cancer*, 335 - 342.

Stewart et al. (2018). Cytoreduction for colorectal metastases: liver, lung, peritoneum, lymph nodes, bone, brain. When does it palliate, prolong survival, and potentially cure? *Current Problems in Surgery*, 330 - 379.

Sugarbaker, P. H. (2018). Peritoneal metastases, a frontier for progress. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.*, 413 - 424.

Taieb, J. et al. (2019). The evolving biomarker landscape for treatment selection in metastatic colorectal cancer. *Drugs*, 1375 – 1394.

Tan, G. y Wong J. (2020). Surgical management and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for locally advanced colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*, 11(3): 508-512. doi: 10.21037/jgo.2019.12.10.

Tuomisto, A. et al. (2019). Systemic inflammation in colorectal cancer: Underlying factors, effects, and prognostic significance. *World Journal of Gastroenterology*, 4383 - 4404.

Umezawa et al. (2019). Chemoprevention of colorectal cancer: Past, present, and future. *Cancer Science*, 3018 - 3026.

Xie, Y. et al. (2020). Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy Journal*. Obtenido de <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0116-z>.

Yang, S.Y. (2019). Status of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *J. Gastrointest. Oncol.*, 10(6): 1251-1265. doi: 10.21037/jgo.2019.01.36.

Yong, Z.Z. et al. (2019). P.R.O.P.S. — A novel pre-operative predictive score for unresectability in patients with colorectal peritoneal metastases being considered for cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *World J. Surg. Onc.* 17, 138- Obtenido en: <https://doi.org/10.1186/s12957-019-1673-x>.

Ward E.M. et al. (2019). Annual report to the nation on the status of cancer, featuring cancer in men and women age 20-49 years. *J Natl. Cancer Inst.*; 111:1279.

Win Ko, A. (2019, Feb 11). Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer): Clinical manifestations and diagnosis. Obtenido en: www.uptodate.com

Wong, J.S.M. et al. (2020). The importance of synchronicity in the management of colorectal peritoneal metastases with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg. Onc.* 18. Obtenido en: <https://doi.org/10.1186/s12957-020-1784-4>.

Wu et al. (2019). Prognoses of different pathological subtypes of colorectal cancer at different stages: A population-based retrospective cohort study. *BMC Gastroenterology*, 1 - 8.

Zhou et al. (2019). Laparoscopic vs open colorectal cancer surgery in elderly patients: short- and longterm outcomes and predictors for overall and disease-free survival. *BMC Surgery*, 1 - 8.

