

Francesc Balaguer, Virginia Piñol¹, Antoni Castells

Servicio de Gastroenterología. Hospital Clinic, Barcelona.

¹Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona

Epidemiología

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más prevalentes en los países occidentales. En nuestro país representa la segunda causa más frecuente de cáncer en hombres y mujeres detrás del cáncer de pulmón y de mama, respectivamente. En España, su incidencia se estima en 26.000 nuevos casos/año, y constituye la segunda causa de muerte por cáncer. La incidencia del CCR varía en función de la edad, incrementándose de forma notoria a partir de los 50 años¹.

Existen numerosos factores dietéticos, del estilo de vida y hereditarios implicados en el desarrollo de CCR. En cuanto a la dieta, a pesar de la constatación de este hecho desde hace décadas, aun no ha sido posible determinar inequívocamente qué alimentos o nutrientes están involucrados, aunque existen estudios que muestran una asociación inversa entre el consumo de fibra, vegetales y fruta, y el riesgo de CCR, y una relación directa con el consumo de carne roja y grasas. En cuanto al estilo de vida se estima que el ejercicio físico regular reduce el riesgo de CCR en un 40%, mientras que el consumo de tabaco y alcohol lo incrementan¹.

Por otra parte, está bien establecido el efecto de los factores hereditarios en el desarrollo del CCR (figura 1)²⁻⁵. Ciertamente, aunque en la mayoría de casos de CCR no se identifican factores de riesgo relacionados con la historia familiar (denominado CCR esporádico), en el 2-3% de los casos, este tumor aparece en el contexto de una enfermedad hereditaria que incluye el síndrome de Lynch o cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCHNP), el CCR asociado a mutaciones en el gen MUTYH y la poliposis adenomatosa familiar u otros síndromes polipósicos^{2, 4, 6}. En un porcentaje menor de casos (< 1%), el CCR complica una enfermedad inflamatoria intestinal de larga evolución. Por último, en una proporción aun no bien definida (10-30%), existen diversos grados de agregación familiar, aunque sin llegar a cumplir los criterios

OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

- » Conocer los factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer colorrectal.
- » Reconocer los signos clínicos de sospecha y establecer la estrategia diagnóstica idónea.
- » Proporcionar los conocimientos básicos para su tratamiento y prevención.

REFERENCIAS CLAVE

1. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Barcelona. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, y Centro Cochrane Iberoamericano, actualización 2009.
2. Scheppach W, Bresalier R, Tytgat G. Gastrointestinal and liver tumors. Berlin, Springer, 2004.
3. Castells A, Pique JM. Tumores intestinales. En: Ferreras V, Rozman C, eds. Medicina interna. Volumen I. 16ª ed. Madrid: Harcourt, 2009:231-240.

establecidos para las formas hereditarias citadas, denominado CCR familiar^{1,4,7}.

Patogenia

Independientemente de la naturaleza hereditaria o esporádica del CCR, diversos estudios epidemiológicos y de intervención han permitido conocer la historia natural de esta neoplasia. En este sentido, ha sido posible establecer que el adenoma o pólipo adenomatoso es una lesión premaligna que precede en la mayoría de ocasiones a la aparición del cáncer, de manera que su extirpación reduce o incluso anula el riesgo de desarrollar esta neoplasia^{8,9}. Con

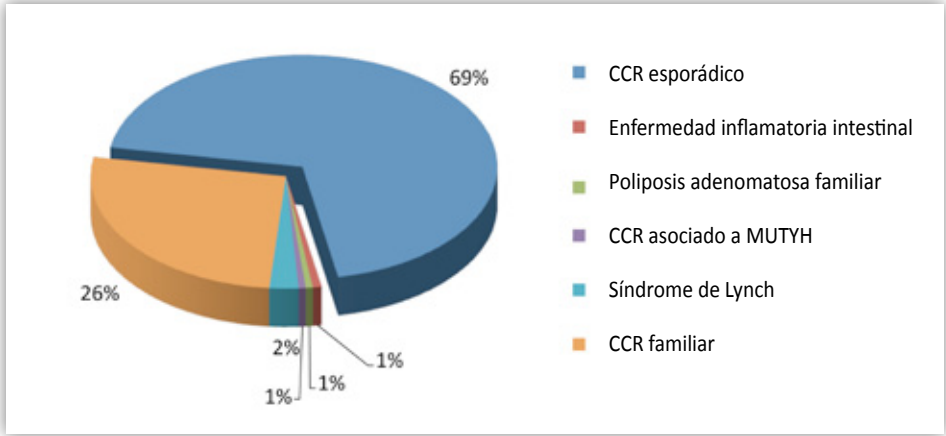


Figura 1. Distribución porcentual de las formas heredo-familiares de cáncer colorrectal en relación con las formas esporádicas. CCR: cáncer colorrectal.

independencia de su importancia clínica, la constatación de la secuencia adenoma-carcinoma ha sido fundamental en la caracterización de los mecanismos moleculares que participan en el desarrollo del CCR¹⁰.

Existen tres vías de carcinogénesis bien caracterizadas en el CCR, la vía supresora (o inestabilidad cromosómica), la vía mutadora (o inestabilidad de microsatélites), y el fenotipo CIMP (CpG *Island Methylator Phenotype*)^{11, 12}. La vía supresora es la más frecuente y se caracteriza por la presencia de anomalías cromosómicas con pérdidas y ganancias alélicas. Estas alteraciones promueven la carcinogénesis mediante la inactivación de genes supresores de tumores (*APC*, *SMAD4*, *DDC* y *TP53*) y el aumento del número de copias de oncogenes¹⁰. La vía mutadora supone una vía alternativa a la supresora, en la que el mecanismo de carcinogénesis es el acúmulo de mutaciones en el genoma por un defecto en el llamado sistema de reparación del ADN, compuesto por cuatro genes (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*). Estas mutaciones tienden a ocurrir con mayor frecuencia en secuencias repetitivas cortas del ADN (microsatélites), lo que comporta el acúmulo de mutaciones en determinados genes claves en el ciclo celular que contienen dichos microsatélites (ej. *TGFBR2*, *BAX*). Esta alteración molecular constituye el marcador fenotípico del síndrome de Lynch, en el que existe una mutación germinal en uno de los cuatro genes reparadores del ADN^{2, 12}. Por último, la inactivación transcripcional mediada por metilación de las citosinas localizadas en las llamadas islas CpG del promotor de determinados genes supresores de tumores es un mecanismo importante en la carcinogénesis humana. Así, en el CCR se ha descrito un subtipo de tumor que presenta fre-

cuentemente hipermetilación de múltiples genes supresores de tumores, conocido como fenotipo CIMP o fenotipo metilador¹³. De hecho, la inactivación de *MLH1* mediada por metilación es la causa más frecuente de tumores con inestabilidad de microsatélites, presente hasta en el 10-15% de todos los CCRs. Este grupo de tumores presentan un fenotipo clínico, patológico y molecular característico, tal como la localización proximal del tumor, el sexo femenino, pobre diferenciación, y asociación con mutaciones somáticas en el oncogen *BRAF*. Esta vía de carcinogénesis se ha asociado recientemente a la vía serrada de carcinogénesis, en la que la lesión precursora del CCR es el pólipo serrado en lugar del adenoma convencional¹⁴.

Anatomía patológica

Más del 95% de los cánceres colorrectales son adenocarcinomas, con presencia de estructuras glandulares más o menos diferenciadas que producen diferentes cantidades de moco (figura 2). Los tumores indiferenciados, que son alrededor del 20% de los adenocarcinomas de colon, presentan una menor diferenciación glandular y tienen peor pronóstico que los bien diferenciados. La presencia de células en «anillo de sello», caracterizadas por la presencia de vacuolas de mucina que desplazan al núcleo, es típica del síndrome de Lynch, de las formas asociadas a la colitis ulcerosa y del CCR de individuos jóvenes¹⁵.

El carcinoma de células escamosas es el tumor más frecuente de la unión anorrectal (80%), si bien también es posible hallar carcinomas originados a partir del epitelio de transición (carcinoma cloacogénico)

y melanomas. El carcinoma de células escamosas se caracteriza por su extensión local y ganglionar, hallándose en un 30% afectación ganglionar abdominoperineal, y en un 20% afectación de ganglios inguinales. Las metástasis a distancia ocurren en un 10% de los pacientes¹⁵.

El pronóstico de los pacientes con CCR depende fundamentalmente de la profundidad de la afectación transmural y de la extensión de la afectación ganglionar. La extensión a través de la pared intestinal y a los órganos vecinos se clasifica de acuerdo al sistema TNM (tabla 1).

Las vías de diseminación más frecuentes del CCR son:

- 】 Linfática: habitualmente sigue un orden anatómico ascendente a través de los ganglios que acompañan a los vasos cólicos. Alrededor del 40% de los casos presentan afectación ganglionar en el momento del diagnóstico.
- 】 Hematológica: ocurre a través de los vasos de la pared colorrectal y, mediante el drenaje venoso portal, al hígado, que es el órgano más frecuentemente afectado por metástasis en el cáncer de colon. Los tumores del tercio inferior del recto drenan en la cava inferior, por lo cual pueden causar metástasis pulmonares, óseas, cerebrales, etc., en ausencia de metástasis hepáticas.
- 】 Por contigüidad: puede determinar invasión y/o fistulización de órganos vecinos como asas intestinales (figura 3), vejiga urinaria, vagina, etc;
- 】 Peritoneal: poco frecuente pero de pronóstico infausto⁹.

Clínica

La edad de presentación habitual del CCR esporádico se sitúa entre la sexta y la octava décadas de la vida, a diferencia de las formas hereditarias en las que el diagnóstico suele ser antes de los 50 años.

Excepto en los casos de CCR que se desarrollan por la vía mutadora, en la que la carcinogénesis está acelerada¹², el CCR es un tumor de crecimiento lento, por lo que puede estar presente varios años antes de realizarse el diagnóstico. La forma de presentación depende, en gran medida, de la localización del tumor (figura 4). Así, los tumores del colon izquierdo se manifiestan en general en forma de rectorragia y/o cambios en el ritmo deposicional (estreñimiento o falsa diarrea), condicionados por la reducción de la luz del colon. En algunos casos la manifestación inicial es la de un cuadro de obstrucción intestinal (figura 5). Los tumores del colon derecho acostumbran a causar hemorragia ocul-

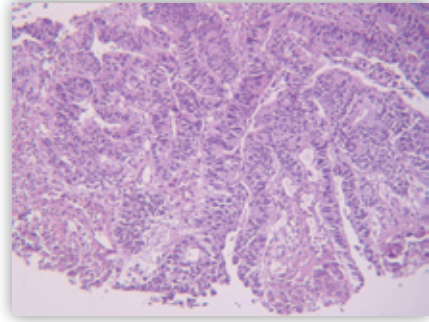


Figura 2. Adenocarcinoma de colon moderadamente diferenciado. Corte histológico con tinción de hematoxilina eosina en el que se observan glándulas neoplásicas con cantidades variables de mucina.

ta y los síntomas referidos por el paciente son los atribuibles a la anemia crónica secundaria, aunque también es posible que se manifieste en forma de enterorragia. Los tumores en estadios avanzados pueden producir dolor abdominal inespecífico o la presencia de una masa palpable. Una complicación poco frecuente del cáncer de colon pero que empeora el pronóstico es la perforación intestinal, que conduce a una peritonitis fecal o la formación de un absceso (figura 6)^{1, 9, 15}.

El cáncer de recto puede manifestarse por un síndrome anorrectal, con urgencia rectal, tenesmo y diarrea con moco y sangre. No es infrecuente, en este contexto, la emisión de heces acintadas. Cuando el tumor invade órganos de vecindad, el paciente puede presentar síntomas urinarios atribuibles a afectación vesical, como hematuria y polaquiuria, o incluso neumaturia, e infecciones urinarias recidivantes si se ha establecido una fístula rectovesical. Asimismo, puede existir invasión de la vagina, con emisión de heces a través de ésta.

Además de los síntomas locales, el CCR causa a menudo síntomas generales, como astenia, anorexia, pérdida de peso o fiebre, y también síntomas dependientes de la presencia de metástasis a distancia.

Diagnóstico

El CCR debe sospecharse ante todo paciente que presenta un cambio reciente del ritmo deposicional (especialmente cuando ello ocurre en edades avanzadas, sin una causa aparente), rectorragia, hematoquecia, o anemia crónica atribuida a la presencia de sangre oculta en las heces. Todos estos síntomas o signos son comunes en otras entidades clínicas con las que debe establecerse un diagnóstico diferencial. Éstas incluyen la enfermedad inflamatoria intesti-

TABLA 1. Estadificación del cáncer colorrectal (TNM).

Categoría T para el cáncer colorrectal (extensión del tumor en la pared del colon y recto)

- **Tx:** No se puede determinar la extensión tumoral por falta de información.
- **Tis:** El cáncer se encuentra en la fase más precoz (in situ), afectando exclusivamente a la mucosa. El tumor no ha crecido más allá de la muscularis mucosa (capa muscular interna).
- **T1:** El cáncer ha crecido a través de la muscularis mucosa y se extiende hasta la submucosa.
- **T2:** El cáncer ha crecido a través de la submucosa y se extiende hasta la muscular propia (capa muscular externa).
- **T3:** El cáncer ha crecido a través de la muscular propia y afecta a las capas más externas del colon o recto, sin atravesarlas. No existe afectación de órganos vecinos.
- **T4a:** El cáncer ha crecido a través de la serosa (también conocido como el peritoneo visceral), la capa más externa del colon y recto.
- **T4b:** El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto y se existe invasión de órganos o tejidos vecinos.

Categoría N para el cáncer colorrectal (afectación de ganglios linfáticos regionales)

- **Nx:** No se puede determinar la afectación ganglionar por falta de información.
- **N0:** Ausencia de afectación de ganglios linfáticos.
- **N1:** Presencia de células tumorales en 1-3 ganglios linfáticos regionales.
 - N1a:** Células tumorales en 1 ganglio linfático regional.
 - N1b:** Células tumorales en 2-3 ganglios linfáticos regionales.
 - N1c:** Depósitos de células tumorales en la grasa alrededor de los ganglios linfáticos regionales, pero no en los ganglios linfáticos.
- **N2:** Presencia de células tumorales en 4 o más ganglios linfáticos regionales
 - N2a:** Células tumorales en 4-6 ganglios linfáticos regionales.
 - N2b:** Células tumorales en 7 o más ganglios linfáticos regionales.

Categoría M para el cáncer colorrectal (afectación de órganos o ganglios linfáticos a distancia)

- **M0:** Ausencia de metástasis a distancia.
- **M1a:** El cáncer se ha extendido un órgano o paquete de ganglios linfáticos a distancia.
- **M1b:** El cáncer se ha extendido a más de un órgano o paquete de ganglios linfáticos a distancia, o se ha propagado a partes distantes del peritoneo.

Clasificación por estadios del cáncer colorrectal

Estadio	Clasificación TNM
0	Tis, N0, M0
I	T1-T2, N0, M0
IIA	T3, N0, M0
IIB	T4a, N0, M0
IIC	T4b, N0, M0
IIIA	T1-T2, N1, M0
	T1, N2a, M0
IIIB	T3-T4a, N1, M0
	T2-T3, N2a, M0
	T1-T2, N2b, M0
IIIC	T4a, N2a, M0
	T3-T4a, N2b, M0
	T4b, N1-N2, M0
IVA	cualquier T, cualquier N, M1a
IVB	cualquier T, cualquier N, M1b

nal, angiodisplasias, diverticulitis, colitis actínica, isquémica o infecciosa, y tuberculosis intestinal. Casi todas ellas se descubren a través de una colonoscopia, por lo que resulta imperativo llevar a cabo esta exploración que además de confirmar la neoformación, permite la toma de biopsias para su diagnóstico histológico (figura 7). En el caso de la diverticulitis, la exploración puede efectuarse algunas semanas después del episodio agudo. No seguir esta recomendación (especialmente después de un primer y único episodio) puede pasar por alto la presencia de una neoformación que puede debutar con fenómenos de necrosis y abscesificación expresados con síntomas superponibles a los de una diverticulitis (cap 38). La endoscopia permite además la identificación de potenciales lesiones sincrónicas. Cuando el grado de estenosis provocado por el tumor no permite la progresión del endoscopio, es recomendable completar la exploración con una colonografía por tomografía computarizada (figura 8) o, en su defecto, mediante un enema opaco, con el fin de descartar la presencia de lesiones sincrónicas.

En los casos en los que el CCR se presenta de manera aguda con síntomas de obstrucción o perforación intestinal, el diagnóstico habitualmente se realiza durante una intervención quirúrgica urgente. En ocasiones, si la situación clínica del paciente lo permite, puede realizarse un enema opaco con contraste soluble a baja presión con el fin de disponer de un diagnóstico preoperatorio.

Una vez establecido el diagnóstico de CCR, y dado que un elevado porcentaje de pacientes presen-

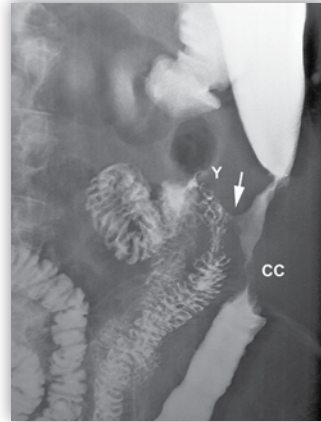


Figura 3. Enema baritado que muestra extravasación de contraste producido por fistulización de un carcinoma de colon al yeyuno (cortesía del Dr. Domínguez. Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital San Jorge).

ta diseminación locorregional o a distancia, debe efectuarse la estadificación del tumor. Las exploraciones complementarias para el diagnóstico de extensión incluyen una radiografía de tórax con el fin de descartar metástasis pulmonares, y una ultrasonografía o tomografía computarizada abdominal para investigar la existencia de metástasis hepáticas (figura 9). La precisión diagnóstica de ambas técnicas para esta finalidad es similar, pero la tomografía computarizada es superior en relación con la afección mesentérica, ganglionar y pélvica.

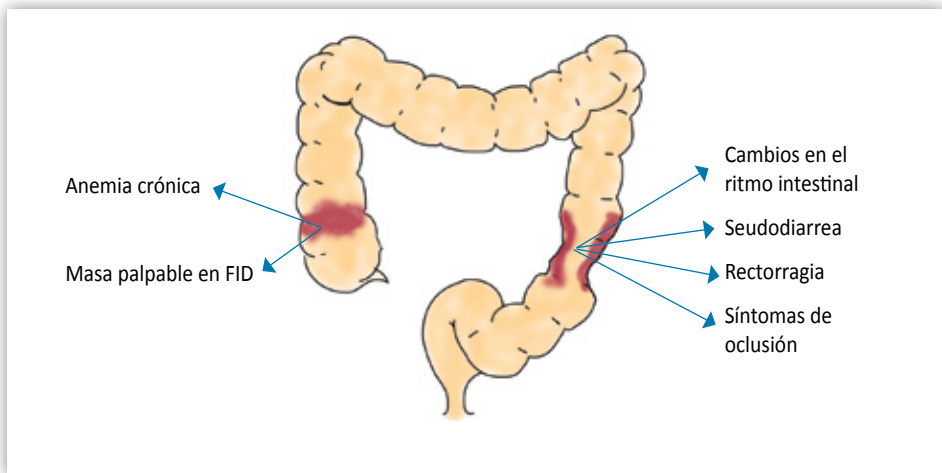


Figura 4. Las manifestaciones clínicas del cáncer colorrectal dependen en gran medida de su localización. Los tumores del colon izquierdo suelen manifestarse por cambios en el ritmo de evacuación, seudodiarrea, rectorragia y oclusión. Las neoplasias del colon derecho suelen producir anemia crónica por pérdida de sangre oculta en la deposición y/o una masa palpable en la FID.

Sección 4. Intestino delgado y colon

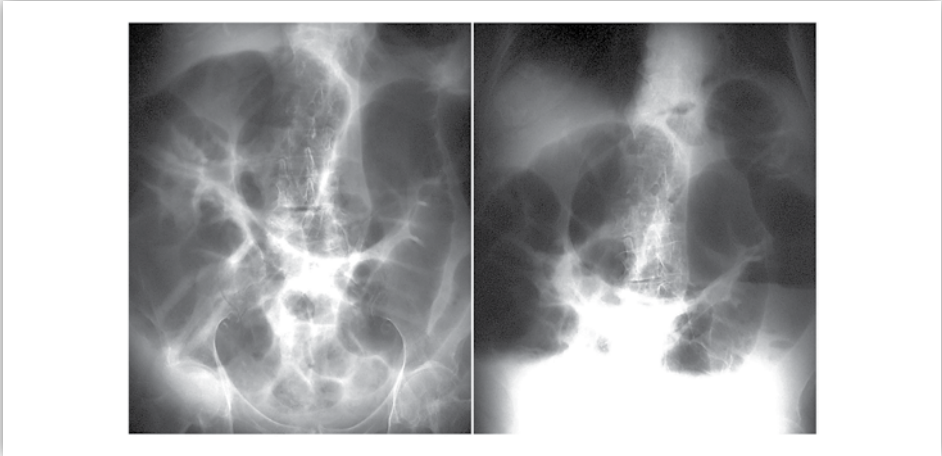
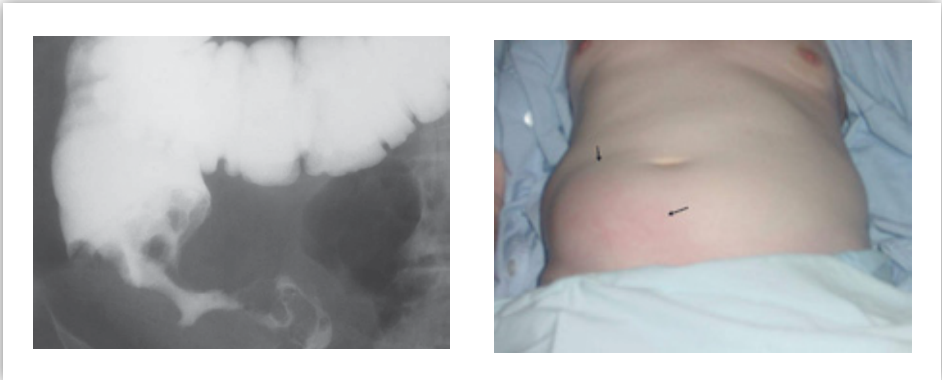


Figura 5. Rx simple de abdomen que muestra dilatación de asas intestinales y niveles hidroaéreos producidos por un cáncer localizado en el hemicolon izquierdo.



A

B

Figura 6. A) Enema opaco que muestra un gran defecto de repleción en el ciego. B) En la FID se aprecia una protusión asimétrica con una piel eritematosa que refleja el proceso inflamatorio. (Cortesía del Dr. Domínguez. Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital San Jorge).

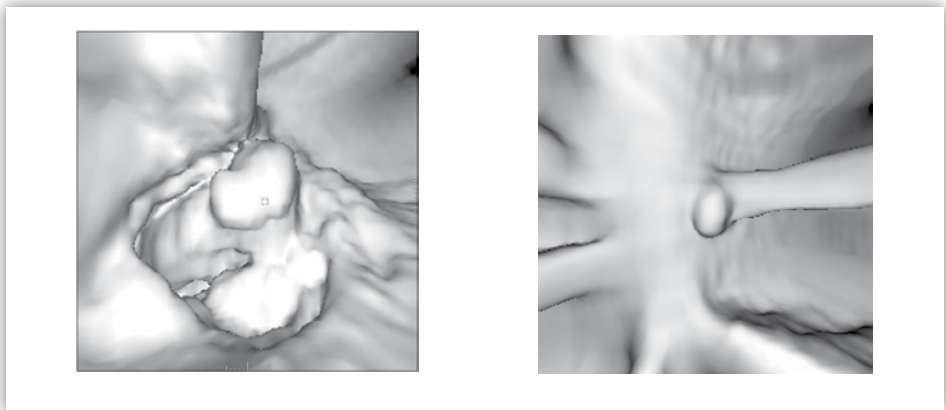
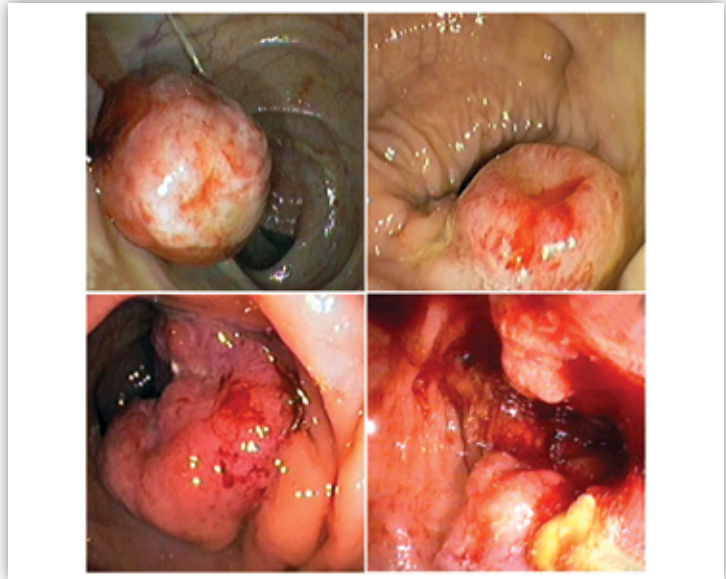
La ultrasonografía intraoperatoria es útil para detectar metástasis hepáticas profundas y de pequeño tamaño que resultan difíciles de identificar por palpación durante la intervención quirúrgica. Otras exploraciones como la gammagrafía ósea, la cistoscopia o la ultrasonografía ginecológica sólo deben realizarse cuando exista sospecha de afectación de un determinado órgano a partir de los datos obtenidos en la anamnesis o en la exploración física. En el momento actual se desconoce el beneficio real de la tomografía por emisión de positrones en la estadificación de la lesión inicial, por lo que su indicación queda limitada a situaciones en las que se sos-

pecha una recidiva neoplásica y las exploraciones complementarias habituales no son concluyentes.

En las neoplasias rectales es conveniente efectuar una ultrasonografía endoscópica y/o una RM pélvica (figura 10) para conocer el grado de infiltración de la pared intestinal y la existencia de adenopatías locales, en especial cuando se plantea la realización de tratamiento neoadyuvante.

Los niveles séricos del antígeno carcinoembrionario (CEA) tienen una reducida sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del CCR. Sin embargo, su determinación posee valor pronóstico en el momento del diagnóstico y su monitorización es útil

Figura 7. Imágenes endoscópicas de cáncer colorrectal.



A

B

Figura 8. Imágenes de un pólipo séstil y de un carcinoma colorrectal obtenidos por colonografía por tomografía computarizada. Imágenes cedidas por de Judy Yee. Hospital Universitario de California. San Francisco. (Cortesía de Jonathan Terdiman).



Figura 9. Metástasis hepáticas visibles por TC.

para el seguimiento de los pacientes tras la resección quirúrgica⁹.

Tratamiento

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento de elección es la cirugía. La resección con finalidad curativa debe incluir el segmento cólico afecto por la neoplasia, con ampliación de unos 4-5 cm de intestino sano en cada uno de los extremos, y los ganglios linfáticos regionales. El tipo de tratamiento quirúrgico varía en función de la localización del tumor y de la presencia o no de complicaciones asociadas (perforación, obstrucción). En los tumores situados en el ciego y colon ascendente es obligado efectuar una hemicolectomía derecha con ileotransversostomía, mientras que en los del colon descendente o sigmoide puede efectuarse una hemicolectomía izquierda o una resección segmentaria (sigmoidectomía). En el cáncer de recto, la resección del segmento afecto y la anastomosis término-terminal es siempre la intervención deseable. Ello depende de la distancia que separa el tumor del margen anal. Por ello, y aunque la seguridad de la anastomosis ha mejorado notablemente con el uso de la sutura mecánica, en tumores situados en el tercio distal del recto puede ser necesario efectuar una amputación anal con colostomía definitiva (operación de Miles). En la cirugía del cáncer de recto, la escisión total del mesorrecto ha demostrado reducir la recurrencia local y aumentar la supervivencia libre de enfermedad¹⁶.

Existen algunas situaciones concretas que requieren un abordaje quirúrgico diferenciado. Los pacientes afectados de poliposis adenomatosa familiar son tributarios de proctocolectomía total con realización de un reservorio y anastomosis ileoanal, o colectomía total con anastomosis ileorrectal, en función de la afectación del recto. De manera similar, los pacientes pertenecientes a familias con síndrome de Lynch que desarrollen CCR podrían beneficiarse de una colectomía total con anastomosis ileorrectal, dado el elevado riesgo de presentar lesiones metacrónicas.

En los casos de laparotomía urgente por perforación u obstrucción con compromiso vascular, la resección cólica debe acompañarse de una colostomía de descarga provisional (operación de Hartmann). En ocasiones, es posible efectuar un lavado quirúrgico que permita la realización de una anastomosis término-terminal.

La introducción de la cirugía laparoscópica ha permitido que las intervenciones mencionadas puedan

realizarse por esta vía de abordaje, con garantías de efectuar una resección oncológicamente correcta. En este sentido, se ha demostrado que la cirugía laparoscópica se asocia a una menor morbilidad y estancia hospitalaria, con una supervivencia y recurrencia como mínimo similares a los de la cirugía convencional (figura 11)¹⁷.

Tratamiento complementario del CCR no metastásico

En los pacientes en los que la resección quirúrgica ha sido radical y no hay evidencia de diseminación a otros órganos, es conveniente efectuar un tratamiento complementario con el fin de reducir la tasa de recidiva locorregional o a distancia y, consecuentemente, mejorar la supervivencia. El tratamiento complementario incluye la quimioterapia y/o la radioterapia. En relación con el cáncer de colon, la administración intravenosa de 5-fluoruracilo (5-FU) modulado con ácido folínico y asociado a oxaliplatino mejora tanto el intervalo libre de enfermedad como la supervivencia especialmente en pacientes con tumores en estadio III de la clasificación TNM, y aquellos en estadio II denominados de alto riesgo (análisis anatomopatológico de < 12 ganglios; tumores pobremente diferenciados; invasión vascular o linfática; presentación en forma de obstrucción o perforación, y estadios T4). De manera similar, en los pacientes con cáncer de recto, la radioterapia, ya sea preoperatoria o postoperatoria, asociada a la quimioterapia favorece el control local de la enfermedad e incrementa la supervivencia¹⁸.

Tratamiento del CCR metastásico

El tratamiento óptimo del CCR con diseminación metastásica requiere habitualmente un enfoque multidisciplinar y se basa en la quimioterapia. Diversos estudios demuestran que la administración intravenosa de 5-FU modulado con ácido folínico aumenta significativamente la supervivencia de los



Figura 11. Cirugía laparoscópica del cáncer colorrectal. (Cortesía del Dr. Lacy. Hospital Clinic de Barcelona).

pacientes con enfermedad diseminada. Además, su administración precoz enlentece la progresión de la enfermedad, prolonga la duración del período asintomático y, en consecuencia, mejora la calidad de vida. La administración de 5-FU en infusión continua consigue una mayor tasa de respuesta (superior al 30%) con una buena tolerancia. La combinación de 5-FU/folínico/oxaliplatino (FOLFOX) o 5-FU/folínico/irinotecan (FOLFIRI) se asocia a una mayor tasa de respuestas y mejor supervivencia libre de progresión que los esquemas en monoterapia con 5-FU. FOLFOX y FOLFIRI presentan una actividad similar, con un perfil de efectos secundarios diferente: mayor frecuencia de alopecia y diarrea con irinotecan, y mayor frecuencia de polineuropatía asociada a oxaliplatino⁹. Los esquemas con capecitabina (5-FU oral) son una alternativa a la vía intravenosa. Recientemente han aparecido anticuerpos monoclonales dirigidos contra dianas claves de la carcinogénesis colorrectal como el factor de crecimiento endotelial (VEGF, vascular endothelial growth factor) o el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, epidermal growth factor receptor). Bevacizumab (anti-VEGF), o cetuximab/panitumumab (anti-EGFR) en combinación con 5-FU/oxaliplatino o irinotecan han demostrado aumentar la supervivencia libre de progresión en pacientes con CCR metastásico, pero no la supervivencia global. La actividad de los anticuerpos anti-EGFR está confinada a los tumores sin mutación somática en *KRAS*¹⁹.

En los pacientes en los que las metástasis hepáticas constituyen el único foco tumoral extracólico es conveniente plantearse su resección quirúrgica. La indicación dependerá de las posibilidades de realizar una extirpación radical del tumor primario, del número de nódulos y su localización, y del estado general del paciente. En general, la mayoría de grupos consideran candidatos a resección quirúrgica de las metástasis aquellos pacientes en los que se confirma la ausencia de diseminación extrahepática y que presentan un número limitado de nódulos (habitualmente menos de 4). En estas mismas condiciones, una alternativa terapéutica a la resección quirúrgica en pacientes con contraindicaciones para la cirugía es la ablación mediante radiofrecuencia. Esta técnica consiste en la punción del tumor con una aguja fina bajo control ecográfico continuo y la administración de calor mediante un aparato generador de ondas de radiofrecuencia, con lo que se consigue la destrucción del nódulo⁹. En pacientes con metástasis hepáticas reseccables, la administración perioperatoria de quimioterapia con FOLFOX ha demostrado mejorar la supervivencia libre de progresión¹⁹.

Pronóstico

El análisis de la supervivencia en los pacientes diagnosticados de CCR en el período 2000-2002 a partir de los datos provenientes de los registros que participan en el estudio EUROCORE-4 (*European Cancer Registry Study of Survival and Care of Cancer Patients*) muestran que la supervivencia media a los cinco años ajustada por edad para el CCR en España es del 61,5%, situándose por encima de la media europea, que es del 56,2% y más baja que la de Estados Unidos, que se estima en un 65,5%¹. La supervivencia del CCR depende fundamentalmente del estadio tumoral en el momento del diagnóstico. Así, en los pacientes con estadio I, II, III y IV, de acuerdo con la clasificación TNM, la supervivencia a los cinco años es del 95-100%, el 70-85%, el 50-70% y el 5-15%, respectivamente¹.

Se han descrito otros factores asociados a un peor pronóstico. Éstos incluyen la edad (diagnóstico antes de los 40 años o después de los 70 años), la presencia de complicaciones relacionadas con el tumor (perforación, obstrucción) o de comorbilidades, el estado general del paciente, el tamaño del tumor, la afectación de órganos adyacentes, el grado de diferenciación tumoral, la presencia de invasión vascular, linfática o perineural, la concentración sérica de CEA basal, y la presencia de alteraciones moleculares como la aneuploidia, sobreexpresión de p53, pérdidas alélicas en el cromosoma 18q e hipometilación de LINE-1.

Prevención

El mayor conocimiento de la historia natural y de los factores patogénicos implicados en el CCR ha permitido la instauración de programas preventivos dirigidos a evitar su aparición (profilaxis primaria), detectarlo precozmente (profilaxis secundaria) o minimizar su impacto en el pronóstico del paciente (profilaxis terciaria).

Las medidas de profilaxis primaria comprenden moderar el consumo de carne roja, carne procesada y carne cocinada en contacto directo con el fuego, ingerir una dieta rica en leche y productos lácteos, realizar ejercicio físico regular, y evitar el sobrepeso, la obesidad y el consumo de tabaco y de alcohol¹.

En cuanto a la profilaxis secundaria o cribado se ha demostrado que en los individuos mayores de 50 años sin antecedentes personales ni familiares de CCR o adenomas (denominada población de riesgo medio), la realización de determinación de sangre oculta en heces anual o bienal, sigmoidoscopia cada 5 años o colonoscopia cada 10 años disminuye

la incidencia y la mortalidad por CCR^{1, 5, 20}. En población de riesgo elevado (antecedente de adenomas o CCR, síndromes hereditarios y CCR familiar), los programas de cribado son más intensivos que en población general de riesgo medio y requieren una evaluación adecuada en unidades de alto riesgo de CCR²¹. Así, por ejemplo, a parte del consejo y estudio genético, a los individuos pertenecientes a familias con poliposis adenomatosa familiar se les recomienda la realización de una sigmoidoscopia a partir de la pubertad, debiéndose realizar una colectomía/proctocolectomía total en el momento de detectarse la aparición de pólipos. En familias con síndrome de Lynch debe realizarse una colonoscopia anual o bienal a partir de los 20-25 años. Por último, en el grupo de CCR familiar, la estrategia de cribado dependerá del número, grado de parentesco y edad de diagnóstico de los familiares afectos¹.

Las medidas de profilaxis terciaria o vigilancia contemplan la realización de un seguimiento diferenciado de los pacientes con antecedentes de adenoma colorrectal, CCR o enfermedad inflamatoria intestinal^{1, 5, 22}.

Bibliografía

1. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Barcelona. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, y Centro Cochrane Iberoamericano, actualización 2009.
2. Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med* 1994;331:1694-702.
3. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010;138:2044-58.
4. Piñol V, Andreu M, Castells A, Paya A, Bessa X, Rodrigo J. Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer and other colorectal cancer familial forms in Spain: a multicentre, prospective, nationwide study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:39-45.
5. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008;134:1570-95.
6. Balaguer F, Castellvi-Bel S, Castells A, Andreu M, Muñoz J, Gisbert JP, et al. Identification of MYH mutation carriers in colorectal cancer: a multicenter, case-control, population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:379-87.
7. Castells A, Castellvi-Bel S, Balaguer F. Concepts in familial colorectal cancer: where do we stand and what is the future? *Gastroenterology* 2009;137:404-9.
8. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;329:1977-81.
9. Castells A, Pique JM. Tumores intestinales. In: Farreras V, Rozman C, eds. Medicina interna. Volume I. 16ª ed. Madrid: Harcourt, 2009:231-240.
10. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-67.
11. Ogino S, Goel A. Molecular classification and correlates in colorectal cancer. *J Mol Diagn* 2008;10:13-27.
12. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;138:2073-2087 e3.
13. Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG, Baylin SB, Issa JP. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:8681-6.
14. Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2010;138:2088-100.
15. Scheppach W, Bresalier R, Tytgat G. Gastrointestinal and liver tumors. *Springer*, 2004.
16. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1:1479-82.
17. Lacy AM, García-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taura P, Pique JM, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:2224-9.
18. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Brouquet A, Cervantes A. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5:v70-7.
19. Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5:v93-7.
20. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544-60.
21. Balaguer F, Ocana T, Garrell I, Ferrandez A. Clínicas de Alto Riesgo: un nuevo concepto de prevención del cáncer colorrectal. *Med Clin (Barc)* 2008;131:382-6.
22. Castells A, Bessa X, Daniels M, Ascaso C, Lacy AM, García-Valdecasas JC, et al. Value of postoperative surveillance after radical surgery for colorectal cancer: results of a cohort study. *Dis Colon Rectum* 1998;41:714-23; discussion 723-4.