

VIII CANCER DEL APARATO DIGESTIVO

DR. ROBERT J. MAYER

En Estados Unidos de América, el cáncer del aparato digestivo es el tipo de enfermedad maligna no cutánea más común. En ese país, después del cáncer del aparato respiratorio, el del aparato digestivo es la segunda causa principal de muerte por cáncer¹ [ver tabla 1].

Tabla 1 Frecuencia y mortalidad calculadas del cáncer del aparato digestivo en Estados Unidos de Norteamérica en 1995		
Sitio	Nuevos casos	Muertes
Esófago	12,100	10,900
Estómago	22,800	14,700
Páncreas	24,000	27,000
Hepatobiliar	18,500	14,200
Colon	100,000	47,500
Recto	38,200	7,800
Otros	7,400	2,230
Total	223,000	124,300

Cáncer de esófago

EPIDEMIOLOGIA Y ETIOLOGIA

La frecuencia del cáncer esofágico tiene una distribución geográfica muy variable en el mundo. Es comparativamente raro en EUA, pero es frecuente en el llamado cinturón asiático de cáncer esofágico, el cual se extiende desde la parte sur del litoral del Mar Caspio en el oeste y hacia el norte de China en el oriente, y comprende partes de Irán, Asia Central Soviética, Afganistán, Siberia y Mongolia. Además, se ha observado una alta incidencia de esta enfermedad en lugares tan distantes como el sureste de Africa, el noroeste de Francia, Curazao, Finlandia e Islandia. En Norteamérica y Europa occidental, la enfermedad es mucho más común en negros que en blancos y en hombres que en mujeres; se presenta en

individuos de clase socioeconómica baja y afecta con más frecuencia a mayores de 50 años de edad.^{2,3}

Aproximadamente 15 por ciento de los carcinomas esofágicos afectan al tercio superior del esófago, 45 por ciento al tercio medio y 40 por ciento al tercio inferior. Más de 90 por ciento de los tumores esofágicos son carcinomas de células epidermoides, los cuales se originan en el epitelio escamoso que reviste la luz del esófago. Los adenocarcinomas, que son mucho menos frecuentes, se originan sobre todo en el epitelio cilíndrico, el cual puede desarrollarse en la porción distal del esófago como consecuencia de reflujo gastroesofágico crónico (esófago de Barrett). Estos adenocarcinomas se parecen a los tumores malignos del estómago. La incidencia de adenocarcinomas ha aumentado en forma constante, mientras que la de carcinomas epidermoides ha permanecido estable. La incidencia de estos últimos es mayor en negros que en blancos, mientras que la de adenocarcinomas es mayor en blancos que en negros.³ No es posible diferenciar los carcinomas epidermoides de los adenocarcinomas mediante métodos radiográficos o endoscópicos.

Se considera que la ingestión excesiva de bebidas alcohólicas y el antecedente de tabaquismo crónico representan factores independientes que originan 80 a 90 por ciento de los casos de cáncer esofágico en EUA. El riesgo relativo aumenta con la cantidad de tabaco que se fuma o de bebidas alcohólicas que se ingieren; la ingestión de whiskey parece relacionarse con una frecuencia más alta que la de vino o cerveza.³ El cáncer esofágico también se asocia a otros agentes cancerígenos que se inhalan o se ingieren, como nitritos, opiáceos fumados y toxinas micóticas de verduras encurtidas,⁴ lo mismo que con lesiones de la mucosa producidas por agresiones físicas como el consumo crónico de té muy caliente, ingestión de lejía, acalasia crónica y estenosis producidas por radiación. Las deficiencias de vitaminas y minerales se han relacionado con displasia esofágica, que puede revertir con el uso de dosis altas de suplementos nutricionales.³ El riesgo de cáncer esofágico aumenta por la presencia de un pliegue esofágico acompañado por glositis y deficiencia de hierro (síndrome de Plummer-Vinson o de Paterson-Kelly),⁵ por la presencia de hiperqueratosis congénita y puntillero de palmas y plantas (tilosis palmar y plantar)⁶ y quizá por la presencia de esprue celíaco.³

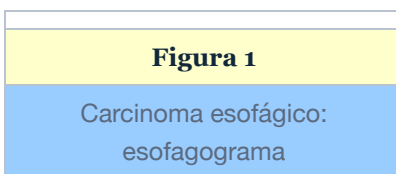
Los adenocarcinomas que se desarrollan en personas con esófago de Barrett parecen surgir de la mucosa displásica, que con frecuencia contiene células con contenido anormal de ADN (aneuploidía) y mutaciones en un gen supresor de tumores (el gen *p53*).⁷ Para los pacientes adultos con esófago de Barrett, la incidencia anual de cáncer es de alrededor de 0.8 por ciento, y la transformación neoplásica ocurre con rapidez sorprendente si existe displasia de alto grado. Aunque la vigilancia endoscópica y citológica de los pacientes con esófago de Barrett es eficaz para detectar esta displasia, no ha demostrado reducir la mortalidad por cáncer esofágico en estos pacientes.⁷

DIAGNOSTICO

En el 90 por ciento de los pacientes con cáncer esofágico, la disfagia y la pérdida de peso son los síntomas iniciales.⁸ Por lo general la enfermedad es incurable cuando se presentan estos síntomas porque la dificultad para la deglución no ocurre hasta que por lo menos el 60 por ciento de la circunferencia

esofágica está infiltrada por cáncer. La falta de serosa alrededor del esófago y la gran cantidad de tejido linfático que contiene este órgano dan lugar a la diseminación rápida del tumor. Una vez que se presenta la disfagia, progresa desde la dificultad para la deglución de sólidos hasta la disfagia para los líquidos y se acompaña de dolor al deglutir (odinofagia), con irradiación hacia el dorso, regurgitación, vómito y neumonía por aspiración. El cáncer esofágico muy comúnmente se disemina a ganglios linfáticos adyacentes y supraclaviculares, hígado, pulmones y pleura, y con menos frecuencia a los huesos. A medida que avanza la enfermedad, llega a producir fístulas traqueoesofágicas que ocasionan un gran sufrimiento al paciente.

Los esofagogramas comunes permiten identificar con facilidad las grandes lesiones específicas y sintomáticas que produce el cáncer [*ver figura 1*]. Sin embargo, aun cuando sean técnicamente adecuados, por lo general no ayudan a distinguir en forma apropiada los tumores más pequeños que se pueden extirpar. Por lo tanto, en todos los pacientes en quienes se sospecha una alteración esofágica se debe realizar un examen esofagoscópico para ver directamente el tumor y confirmar el diagnóstico mediante el estudio histopatológico de su biopsia. Así mismo, es necesario el examen endoscópico de la laringe, la tráquea y los bronquios, en virtud de que la misma población de pacientes que tienen riesgo de carcinoma esofágico, es decir, los que fuman e ingieren bebidas alcohólicas en exceso, también tienen una alta frecuencia de cáncer pulmonar y de la cabeza y el cuello. En 30 por ciento de las biopsias endoscópicas de carcinomas esofágicos no se logra obtener tejido maligno, porque las pinzas para la biopsia no penetran con suficiente profundidad la mucosa normal del esófago. El examen citológico de las muestras obtenidas por cepillado del tumor confirman el diagnóstico en 90 por ciento de los casos, y debe realizarse junto con las biopsias estándar.⁹



TRATAMIENTO

El carcinoma de células epidermoides del esófago es curable en menos de 10 por ciento de los pacientes y por ello muchos médicos enfocan el tratamiento únicamente al control de los síntomas. Las técnicas quirúrgicas han mejorado durante los últimos 20 años, y la tasa de reseabilidad ha aumentado de 39¹⁰ a 56 por ciento,¹¹ con disminución de la mortalidad perioperatoria de 29¹⁰ a 13 por ciento.¹¹ Sin embargo, la tasa de supervivencia a cinco años para los pacientes sometidos a resección sigue siendo de alrededor del 20 por ciento. Por lo tanto, la tasa global de supervivencia a cinco años para todos los pacientes con cáncer de esófago es de cinco¹⁰ a 10¹¹ por ciento.

Los resultados de la radioterapia primaria son similares a los del tratamiento quirúrgico radical. La radiación evita a los pacientes la morbilidad transoperatoria, pero sus efectos paliativos sobre los

síntomas de obstrucción son menos satisfactorios. La administración de 5,500 a 6,000 cGy de radiación con haz externo como tratamiento principal para los pacientes con carcinoma de células epidermoides¹² produjo una tasa de supervivencia a cinco años de cuatro por ciento, semejante a la lograda por cirugía. Además, los individuos que tenían tumores factibles de extirpar tuvieron una tasa de supervivencia a cinco años de 11 por ciento.

Existen dificultades en la valoración de los agentes quimiotácticos para el tratamiento del carcinoma esofágico por la ambigüedad en la definición de la llamada tasa de respuesta y por el estado débil de muchos enfermos tratados, lo cual limita la administración de estos agentes. Sin embargo, se ha informado que ocurre regresión importante de la masa tumoral en 15 a 25 por ciento de los pacientes a los que se les administra quimioterapia con un solo agente y en 30 a 60 por ciento de los que se trata con combinación de agentes entre los que se incluye al cisplatino.¹³ También se ha evaluado el uso de quimioterapia múltiple como parte de los programas de tratamiento combinados de los pacientes con cáncer esofágico.¹⁴ En un estudio aleatorio, la administración concomitante de quimioterapia con radioterapia produjo menor tasa de supervivencia que la radioterapia sola.¹⁵ En otro estudio, los pacientes que recibieron quimio y radioterapia antes de la resección esofágica parecieron tener supervivencia más prolongada que los sujetos controles históricos.¹⁶ Sin embargo, aún es necesario realizar estudios clínicos prospectivos y aleatorios para confirmar la utilidad de este enfoque.

Los principales problemas que se deben atender en pacientes con cáncer esofágico incurable y no extirpable son la disfagia, la desnutrición y las fístulas traqueoesofágicas.¹⁷ El tratamiento paliativo de estas complicaciones incluye dilataciones endoscópicas repetidas, fulguración endoscópica (eliminación del tejido tumoral mediante rayos láser), colocación endoscópica de una férula de metal y colocación quirúrgica de una sonda de gastrostomía o yeyunostomía. De estas técnicas, la colocación de férulas de metal expansible parece ser la que ofrece mejores perspectivas.¹⁸

Cáncer gástrico

EPIDEMIOLOGIA Y ETIOLOGIA

En los últimos 65 años ha disminuido notablemente la frecuencia y mortalidad del cáncer gástrico en muchos países, por razones que no se han podido definir. En 1930, esta enfermedad era la principal causa de muerte por cáncer en los hombres norteamericanos, por un factor de dos, y la tercera causa de muerte por cáncer en las mujeres, después de las enfermedades malignas del cuello uterino o la mama. Desde entonces, en EUA la frecuencia y la mortalidad han disminuido en 70 por ciento para los hombres y en 80 por ciento para las mujeres. Se han informado diferencias notables en frecuencia y mortalidad entre diversos grupos de población; se observan tasas altas en Japón, parte de Latinoamérica y el norte de Europa. La disminución mundial y las grandes variaciones en la frecuencia del cáncer gástrico han dado lugar a intensos estudios epidemiológicos, los cuales indican que esta enfermedad se debe a múltiples factores.¹⁹

El riesgo de desarrollar cáncer gástrico parece estar determinado por el ambiente en que se vive durante los dos primeros decenios de la vida. Por ejemplo, de las poblaciones que emigran de regiones de alta frecuencia a otras de baja frecuencia, los niños y los adolescentes tienen un bajo riesgo, en tanto que los adultos tienen el mismo riesgo que el que tenían en la región de donde provienen.²⁰

En una región geográfica determinada, las personas de clase socioeconómica más baja tienen una frecuencia de cáncer gástrico más alta que las de clase socioeconómica más alta, lo cual sugiere que intervienen factores relacionados con la dieta. Uno de ellos parece ser la ingestión de altas concentraciones de nitratos por periodos prolongados, que se encuentran en los alimentos deshidratados, ahumados y salados.²¹ Se considera que bacterias exógenas o endógenas convierten a los nitratos en nitrosaminas y nitritos carcinógenos. En muchos países se ha demostrado asociación entre la infección con una especie bacteriana, *Helicobacter pylori*, y el cáncer gástrico.²² Estas bacterias se introducen al organismo con la ingestión de alimentos parcialmente descompuestos que son consumidos por individuos de clase socioeconómica baja. En vista de que todas las clases socioeconómicas tienen posibilidad de una adecuada conservación de los alimentos, es posible que haya disminuido la ingesta de estas bacterias en la dieta, lo que explique la reducción en la incidencia de cáncer gástrico en EUA, sobre todo la disminución de las lesiones distales y ulcerativas, denominadas de tipo intestinal^{21,23,24} (ver adelante).

Otro factor que predispone al cáncer gástrico es la pérdida de la acidez gástrica, originada por trastornos como la gastritis atrófica, la aclorhidria y la anemia perniciosa subsecuente, o que se desarrolla en personas con úlcera péptica benigna o linfoma gástrico o en quienes se ha reducido el volumen de células productoras de ácido por haber sido sometidos a una gastrectomía parcial.²⁵ Cuando se presenta cáncer gástrico en estos pacientes, se desarrolla 15 a 20 años después de la resección. Se ha postulado que la pérdida de la acidez gástrica permite la presencia de bacterias endógenas en el estómago, las cuales pueden formar sustancias cancerígenas. En los enfermos con gastritis atrófica, los exámenes gastroscópicos periódicos con fibroscopio han comprobado que la mucosa gástrica normal es substituida por células de tipo intestinal.²⁶ Este proceso de metaplasia intestinal, o cambio precanceroso, puede originar atipia celular y posteriormente neoplasia.

Existen otros factores que se han asociado al cáncer gástrico. Las personas con grupo sanguíneo A tienen una mayor frecuencia de esta enfermedad que las que tienen grupo sanguíneo O; una posible explicación de esta diferencia es que los antígenos de grupo sanguíneo se relacionan directamente con la composición bioquímica de las secreciones mucoides del estómago y, por consiguiente, con la capacidad de dichas secreciones para proteger al estómago de sustancias cancerígenas. El riesgo de cáncer gástrico también está aumentado en pacientes con polipos adenomatosos del estómago y en quienes tienen gastropatía hipertrófica (i.e., enfermedad de Ménétrier). No se ha encontrado asociación directa entre las úlceras duodenales y los carcinomas gástricos.

Aproximadamente 90 por ciento de los tumores gástricos malignos son adenocarcinomas, casi todos los demás son linfomas o leiomiomas. Se ha subdividido a los adenocarcinomas gástricos en dos tipos: el intestinal, que se caracteriza por células neoplásicas cohesivas que forman estructuras tubulares parecidas a las glándulas, y el difuso, que carece de cohesión celular. En la lesión de tipo difuso, las células independientes infiltran y engrosan la pared del estómago sin formar una masa definida. Las lesiones de tipo intestinal son precedidas con frecuencia por un proceso precanceroso prolongado (ver antes); suelen ser ulcerosas, son más comunes en el antro y la curvatura menor del estómago y un poco más comunes en los pacientes de edad avanzada. Las lesiones de tipo difuso predominan en pacientes más jóvenes, se desarrollan en todo el estómago (incluso el cardias), originan una linitis plástica o lesión con aspecto de botella de cuero y tienen un pronóstico mucho más desfavorable. La frecuencia de carcinoma gástrico difuso parece ser similar en todos los grupos de población, en tanto que el cáncer gástrico de tipo intestinal predomina en regiones de alto riesgo y es menos frecuente en zonas donde está disminuyendo la frecuencia global de cáncer gástrico.²⁷

En los Estados Unidos, aproximadamente el 31 por ciento de todos los carcinomas gástricos afectan el tercio superior del estómago, mientras que el 14 y 26 por ciento de las lesiones aparecen en el estómago medio y distal, respectivamente.²⁸ Hasta 10 por ciento de los tumores gástricos afectan a todo el estómago, y el sitio inicial se desconoce en el 19 por ciento de los casos.

DIAGNOSTICO

En Japón, donde la frecuencia de cáncer gástrico es alta, los programas de detección de lesiones gástricas malignas en la población mediante estudios radiográficos y endoscópicos han permitido diagnosticar una mayor proporción de tumores superficiales, lo cual ha hecho posible lograr tasas de supervivencia a cinco años mayores que las encontradas en EUA Sin embargo, en este último país es difícil justificar tales programas de detección para individuos asintomáticos, aún para que las personas con factores de riesgo, como anemia perniciosa u operación gástrica previa, debido a la constante disminución en la frecuencia del cáncer gástrico. No obstante, para el tratamiento exitoso del cáncer gástrico es fundamental su diagnóstico oportuno mediante la valoración rápida de los primeros síntomas.

El cáncer gástrico suele progresar a una etapa avanzada antes de que presenten síntomas. Es común que se ignoren las primeras manifestaciones clínicas vagas como indigestión, malestar epigástrico, anorexia y pérdida de peso. El tumor se disemina a través de vasos linfáticos y sanguíneos, por extensión directa y por implante en superficies peritoneales. Las primeras manifestaciones de la enfermedad pueden ser el crecimiento de un ganglio supraclavicular metastásico (ganglio de Virchow), aparición de ascitis o el desarrollo de una masa pélvica debida a diseminación del cáncer a un ovario (tumor de Krukenberg) o al fondo de saco peritoneal (masa de Blumer).

La anemia ferropénica en los hombres o la sangre oculta en las heces en individuos de uno u otro sexo indican que existe una lesión gastrointestinal y que se requieren otros estudios, sobre todo en pacientes con gastritis atrófica o anemia perniciosa. La tromboflebitis migratoria y la anemia hemolítica

microangiopática son signos tempranos raros, pero importantes, de adenocarcinoma gástrico.

Es difícil diferenciar las manifestaciones de las neoplasias gástricas de las úlceras gástricas benignas, por lo que en toda úlcera gástrica, en especial las recurrentes, es necesario investigar características malignas. La identificación de úlceras gástricas malignas antes de que penetren a los tejidos contiguos es decisiva porque casi el 85 por ciento de los pacientes cuyas lesiones están circunscritas a la mucosa o la submucosa pueden ser curados, aún en áreas como EUA, donde el pronóstico para el cáncer gástrico es muy desfavorable.²⁹

Los carcinomas gástricos son difíciles de distinguir de los linfomas por métodos clínicos o radiográficos por la localización submucosa del tumor linfoide. Por lo tanto, la muestra de biopsia endoscópica debe ser lo más profunda posible, por medio de técnica de tirante.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección del cáncer gástrico es la extirpación total del tumor procurando que los bordes de la pieza quirúrgica estén libres de lesión maligna; sin embargo, esto sólo es posible en 25 a 30 por ciento de los pacientes. La eficacia de la intervención quirúrgica depende del grado de invasión y diseminación del tumor. El tratamiento óptimo de los carcinomas localizados en la porción distal del estómago es la gastrectomía subtotal con resección de los ganglios linfáticos regionales. En los adenocarcinomas de la unión esofagogástrica es necesaria la resección de la parte distal del esófago, varios centímetros arriba del tumor, y la anastomosis del esófago con el estómago remanente. El tratamiento quirúrgico de los tumores del cuerpo del estómago es la gastrectomía total o subtotal. La profundidad de la penetración del tumor en la pared gástrica, la afección de ganglios linfáticos regionales y la invasión vascular son factores que influyen negativamente en el pronóstico después de una resección completa del tumor. La mayoría de los pacientes norteamericanos tienen un mal pronóstico. La tasa de supervivencia para los que pueden tratarse mediante resección completa es de alrededor del 20 por ciento en los que tienen lesiones distales y menos de 10 por ciento en los que tienen tumores proximales;²⁸ se presentan recurrencias de los tumores hasta ocho años después de la operación.³⁰

Los adenocarcinomas gástricos son relativamente resistentes a la radiación, por lo que ésta se utiliza más que nada para controlar el dolor. A pesar de la alta recurrencia locorregional después de la resección completa, los estudios controlados no han comprobado que mejore la supervivencia con el uso profiláctico de radioterapia posoperatoria.³¹ Para los pacientes con enfermedad no resecable limitada al epigastrio, parece que la administración concomitante de radioterapia y fluorouracilo (5-FU) prolonga un poco la supervivencia.³²

El empleo de la quimioterapia en los pacientes con cáncer gástrico avanzado ha despertado considerable interés en los últimos años en virtud de que el tratamiento con combinación de agentes citotóxicos ha dado lugar a una reducción de la masa tumoral de más de 50 por ciento (i.e., respuesta parcial) en alrededor del 40 por ciento de los pacientes.³³ Si bien estos datos son alentadores, la supervivencia

promedio para los pacientes que reciben quimioterapia combinada es de solo seis a nueve meses, la desaparición total del tumor medible previo es muy rara (i.e., respuesta completa) y la toxicidad puede ser importante. Por lo tanto, se ha puesto en duda el impacto de la quimioterapia combinada en el pronóstico al compararla con el 5-FU solo.³⁴

Se ha valorado la utilidad de la quimioterapia profiláctica (i.e., adyuvante) después de la resección completa del cáncer gástrico para erradicar micrometástasis clínicamente no detectables. Aunque se ha notificado que el tratamiento adyuvante es eficaz en Japón, un meta-análisis de 14 estudios prospectivos, controlados y aleatorios realizados sobre todo en Estados Unidos y Europa concluyó que la quimioterapia posoperatoria no causa más beneficio que el logrado con un procedimiento quirúrgico completo.³⁵ Así pues, no se ha establecido la utilidad de esta modalidad terapéutica y hay que considerarla como en etapa de investigación.

LINFOMA GÁSTRICO PRIMARIO

El linfoma primario del estómago es relativamente poco frecuente y constituye casi siete por ciento de los casos de cáncer gástrico y alrededor de dos por ciento de todos los linfomas no Hodgkin; sin embargo, es el linfoma extraganglionar más común,³⁶ y su incidencia ha aumentado en los últimos 20 años.³⁷ El linfoma gástrico primario tiene mucho más posibilidades de tratamiento que el adenocarcinoma gástrico, por lo que es fundamental hacer el diagnóstico correcto.³⁸ Es difícil distinguir a estos dos tipos de tumores en base a los datos clínicos, ya que los dos suelen desarrollarse en individuos entre 50 y 60 años de edad, los dos producen dolor epigástrico y sensación de saciedad posprandial inmediata y fatiga generalizada; así mismo, en los estudios radiográficos, los dos se caracterizan por ulceraciones en las que los bordes de la mucosa están engrosados e irregulares. Las biopsias gastroscópicas negativas en los linfomas no deben considerarse como concluyentes, ya que cuando son superficiales no revelan la infiltración linfocítica, que es más profunda. El estudio histológico demuestra que casi todos los linfomas gástricos son tumores de células B que tienen sobre todo características de células grandes (i.e., grado alto de malignidad).³⁶ Sin embargo, se ha descrito también una variante de linfoma gástrico de grado bajo, que se origina en casos de gastritis crónica. Estos tumores de bajo grado muestran infiltración linfocítica (tejido linfocítico asociado a mucosas [TLAM] semejante al que se presenta en otras condiciones de inflamación extraganglionar como la sialoadenitis y la tiroiditis de Hashimoto, trastornos que pueden evolucionar a linfomas).³⁹ Cada vez existen más evidencias que sugieren que la infección por *H. pylori*, la misma bacteria asociada con el desarrollo de adenocarcinoma gástrico,²² puede aumentar el riesgo de linfoma gástrico en general y de linfomas TLAM en particular.⁴⁰ La infección por *H. pylori* no parece asociarse con otros linfomas extraganglionares.

El tratamiento óptimo de los pacientes con linfoma gástrico no ha sido determinado aún. La administración de antibióticos para erradicar la infección por *H. pylori* puede causar regresión del linfoma gástrico TLAM^{41,42} y debe considerarse en pacientes con estos tumores antes de realizar cirugía o administrar radio o quimioterapia. En pacientes con linfoma de alto grado, la gastrectomía subtotal, con frecuencia asociada con quimioterapia combinada posoperatoria, puede producir tasas de supervivencia

a cinco años de 40 a 60 por ciento.^{43,44} Sin embargo, se ha puesto en duda el valor de la cirugía en pacientes con evidencia radiográfica preoperatoria de afección nodal, proponiéndose a la quimioterapia sola como sustituto.^{36,45} Si bien ya se ha empleado la radioterapia posoperatoria del abdomen, aun después de la resección de todo el tumor detectable, se ha puesto en duda su utilidad porque la mayor parte de las recurrencias son en sitios distantes al epigastrio y por tanto, fuera de los campos que se incluyen en la radioterapia.⁴⁶

Cáncer de páncreas

EPIDEMIOLOGIA Y ETIOLOGIA

El aumento en la frecuencia del carcinoma pancreático en EUA ha coincidido con el aumento en la expectativa de vida de la población general. La tasa de mortalidad en los pacientes con cáncer pancreático es de 99 por ciento y la enfermedad es la cuarta causa más común de muerte por cáncer.

Es poco lo que se sabe sobre las causas del cáncer pancreático. El tabaquismo es el factor de riesgo que más constantemente se ha observado; la enfermedad es dos a tres veces más común en los fumadores empedernidos que en los que no fuman. El riesgo de cáncer de páncreas también es mayor en personas con pancreatitis crónica⁴⁷ y puede estar aumentado en individuos con diabetes mellitus de larga evolución.^{48,49} No existe una asociación convincente con abuso de alcohol, colelitiasis o consumo de café.

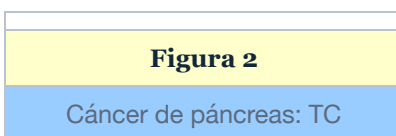
PATOLOGIA

Aproximadamente 95 por ciento de los tumores pancreáticos malignos son adenocarcinomas ductales, los tumores de las células de los islotes constituyen el cinco por ciento restante. El cáncer pancreático afecta a la cabeza del páncreas con el doble de frecuencia (casi 70 por ciento de los casos) que al cuerpo (cerca del 20 por ciento de los casos) o a la cola (casi 10 por ciento de los casos). Los primeros síntomas de los pacientes con carcinomas pancreáticos, con excepción de la ictericia, suelen ser insidiosos y por lo general persisten durante más de dos meses antes de que se diagnostique el tumor.⁵⁰ En más de 75 por ciento de los pacientes existe dolor y pérdida de peso. Es característico el dolor abdominal sordo que en ocasiones irradia desde el epigastrio hasta el dorso; por lo general es más intenso cuando las lesiones afectan al cuerpo o a la cola del páncreas, ya que estos tumores adquieren un gran tamaño antes de que se detecten. La presencia de dolor intenso indica invasión retroperitoneal e infiltración de nervios espláncnicos, lo cual señala que la lesión primaria se encuentra en una etapa avanzada y no extirpable. La pérdida de peso que se observa en la mayoría de los pacientes con cáncer pancreático se debe principalmente a anorexia; la absorción deficiente no manifiesta también es un factor causal en la etapa inicial de la enfermedad.⁵¹ Más del 80 por ciento de los pacientes que tienen tumores en la cabeza del páncreas presentan ictericia, que es producida por obstrucción biliar y se acompaña de coluria y evacuación de heces arcillosas. La intolerancia a la glucosa, que parece ser consecuencia directa del tumor, se presenta con frecuencia en los primeros dos años después del diagnóstico.⁵²

Algunas manifestaciones iniciales poco comunes del cáncer pancreático son trombosis venosa y tromboflebitis migratoria, hemorragia gastrointestinal por várices, originadas por la compresión que el tumor ejerce sobre el sistema de la vena porta, y esplenomegalia, ocasionada porque el tejido neoplásico rodea la vena esplénica.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico temprano del carcinoma pancreático potencialmente extirpable es muy difícil a pesar de que se dispone de técnicas de imágenes no cruentas, como tomografía computada y ultrasonografía. Los síntomas iniciales inespecíficos y la baja sensibilidad de las técnicas no invasoras han dificultado el desarrollo de programas de detección eficaces.⁵³ Cuando se sospecha la enfermedad en un paciente que tiene molestias abdominales vagas y persistentes, debe realizarse un estudio ultrasonográfico tanto de la vesícula biliar como del páncreas, para descartar colelitiasis, y una serie gastroduodenal para excluir la presencia de una hernia hiatal o una úlcera péptica. Así mismo, si con estos estudios no se logra determinar la causa de los síntomas, se realizará una TC. Aunque ésta es más costosa que la ultrasonografía, es técnicamente más sencilla, los resultados son más reproducibles y se requiere menos capacidad para interpretarla. En la TC el cáncer pancreático tiene el aspecto de una masa localizada o un crecimiento difuso de la glándula, por lo general con dilatación del conducto pancreático, de la vesícula biliar, o de ambos [*ver figura 2*]. Por el momento, no parece haber ninguna ventaja para emplear imagen por resonancia magnética en lugar de TC.⁵²



En algunas situaciones específicas, cuando las circunstancias clínicas obligan a una valoración diagnóstica adicional, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica retrógrada (CPER) permitirá esclarecer datos ambiguos obtenidos en la TC o en el ultrasonido. Por otra parte, la punción percutánea con aguja de pequeño calibre dirigida por TC o ultrasonido, por lo general permite aspirar tejido glandular, con lo que se establece un diagnóstico citológico no quirúrgico. Independientemente de los resultados de los estudios no cruentos, es necesario el estudio histopatológico para confirmar el diagnóstico del cáncer pancreático y para diferenciar a los tumores ductales de los tumores de las células de los islotes y los linfomas retroperitoneales, ya que el enfoque terapéutico y el pronóstico de estos tres tipos histológicos de tumor son muy diferentes.

Aunque se han examinado diferentes marcadores tumorales serológicos para usarse en el diagnóstico o seguimiento del cáncer pancreático, ninguno ha demostrado ser satisfactorio.⁵⁴ El más estudiado de los marcadores séricos es el CA 19-9, cuyo nivel, cuando está aumentado, ayuda a distinguir un trastorno benigno de un carcinoma. Sin embargo, los resultados de la prueba con frecuencia son normales en las fases tempranas del cáncer de páncreas, lo que limita su utilidad para escrutinio. Además, el marcador

no es específico de cáncer de páncreas, porque pueden ocurrir niveles elevados en pacientes con otros cánceres del aparato digestivo.⁵⁴

TRATAMIENTO

La resección completa es el único tratamiento eficaz para el carcinoma de los conductos pancreáticos. Por desgracia, estas operaciones curativas sólo son posibles en 10 a 15 por ciento de los pacientes y, para fines prácticos, están limitadas a los individuos que tienen tumores en la cabeza del páncreas y que producen ictericia indolora. La diseminación neoplásica a los pulmones (detectada por radiografías) o sitios abdominales extrapancreáticos (confirmada por tomografía computada) o a la vasculatura adyacente (demostrada mediante angiografía del tronco celíaco) constituyen contraindicaciones para la resección radical. Los pacientes que son sometidos a una resección completa deben ser tratados por un cirujano experimentado en virtud de que esta operación conlleva una mortalidad mayor de 15 por ciento,⁵⁵ la realización de esta operación por solo un pequeño grupo de cirujanos expertos parece haber disminuido la mortalidad a menos del cinco por ciento.⁵⁴

Las dos técnicas de resección que más comúnmente se utilizan son la pancreatoduodenectomía (procedimiento de Whipple) y la pancreatectomía total. El primer procedimiento tiene la ventaja de que se deja un remanente de páncreas, lo cual impide el desarrollo de diabetes mellitus y absorción deficiente; sin embargo, es difícil desde el punto de vista técnico, suele asociarse a fugas en la anastomosis y se asocia con riesgo de dejar parte de un tumor multifocal en el abdomen. La pancreatectomía total tal vez sea más fácil desde el punto de vista técnico pero da por resultado diabetes mellitus y absorción deficiente. Sólo el 10 por ciento de las pacientes que son sometidos a una resección completa sobreviven durante cinco años,^{55,56} aunque recientemente se han reportado tasas de supervivencia de 17 a 24 por ciento en algunas instituciones.⁵⁴ La recurrencia del tumor al parecer no se afecta por la elección del procedimiento quirúrgico, pero su posibilidad aumenta cuando hay metástasis a ganglios linfáticos o cuando el tumor ha invadido vísceras adyacentes.

La supervivencia media para los pacientes con tumores pancreáticos inextirpables es de casi cinco meses. Por lo tanto, el tratamiento se dirige al alivio de los síntomas. En los pacientes ambulatorios con tumores en la cabeza del páncreas se considerará una derivación quirúrgica de las vías biliares. Si ya desarrollaron ictericia, el drenaje biliar transhepático por vía percutánea y las derivaciones biliares son opciones terapéuticas apropiadas.

Se ha analizado la utilidad de la radioterapia con haz externo en pacientes con tumores inextirpables que no se han diseminado más allá del páncreas. La radiación, ya sea con dosis intermedias (3,750 cGy)³² o altas (5,500 cGy),⁵⁷ no parece prolongar la supervivencia, aunque reduce el tamaño del tumor lo suficiente para atenuar el dolor. Sin embargo, el añadir quimioterapia con 5-FU a la radiación con haz externo,^{32,57} ha aumentado el tiempo de supervivencia en los pacientes con tumores inextirpables, quizá porque dicho medicamento actúa como un agente radiosensibilizante. En un estudio aleatorio, controlado y prospectivo de pacientes sometidos a resección completa del cáncer pancreático, se

encontró que la quimioterapia adyuvante con 5-FU junto con radiación prolongaban la supervivencia y aumentaban la tasa de curación.⁵⁸ Este resultado alentador requiere ser confirmado. La radioterapia transoperatoria tiene la capacidad de administrar dosis altas de radiación directa al cáncer respetando los tejidos vecinos, pero no ha demostrado ser superior a la radiación con haz externo.⁵⁴

Han sido desalentadores los resultados de la quimioterapia en el tratamiento de los pacientes con cáncer pancreático regional o diseminado. Aunque se han administrado diversos agentes citotóxicos solos o en combinaciones, no es claro que estos programas hayan influido en la progresión inexorable de la enfermedad.⁵⁹ Habrá que desarrollar nuevas formas de tratamiento para ofrecer como terapéutica inicial a los pacientes que no sufren síntomas debilitantes, de manera que se pueda valorar en forma adecuada la eficacia de estos tratamientos experimentales.

Carcinoma hepatocelular

EPIDEMIOLOGIA Y ETIOLOGIA

El carcinoma hepatocelular es en extremo común en regiones de África al sur de Sahara y del sureste de Asia, pero se presenta con relativa rareza en Norteamérica y en el norte de Europa. Este tipo de cáncer suele afectar a hombres con mucho mayor frecuencia que a mujeres. En EUA el carcinoma hepatocelular generalmente es una enfermedad de ancianos. En África, constituye 50 por ciento de todos los tumores malignos en los hombres, se presenta en adultos jóvenes y muestra un comportamiento biológico extremadamente virulento. En Asia se desarrolla en individuos de edad media.

Aunque muchos factores dan lugar al carcinoma hepatocelular, éste por lo general se limita a las personas con hepatopatía previa. Casi 60 a 80 por ciento de los pacientes norteamericanos con carcinoma hepatocelular tienen un hígado cirrótico,⁶⁰ y aproximadamente 10 por ciento de los individuos con cirrosis tarde o temprano desarrollan carcinoma hepatocelular.^{61,62} El riesgo es más alto en los pacientes con hepatopatía por hemocromatosis hereditaria⁶³ o infección por el virus de la hepatitis B⁶⁴ o C^{64,65}. Otras causas de cirrosis que dan lugar al carcinoma hepatocelular son el alcoholismo, la infestación por esquistosoma, y la deficiencia homocigótica de alfa₁-antitripsina; la cirrosis hepática producida por la administración crónica de metotrexate también llega a producir cáncer. Son fundamentales en la patogenia molecular del carcinoma hepatocelular la desorganización y rearrreglo del ADN hepatocelular, que ocurre en situación de necrosis del hepatocito seguida de inflamación y regeneración. Esta necrosis puede ser secundaria a exposición a un agente infeccioso o tóxico exógeno.⁶⁶

De acuerdo a estudios minuciosos, existe una relación entre el virus de la hepatitis B y el carcinoma hepatocelular. Este es común en partes del mundo donde la frecuencia de la infección por el virus de la hepatitis B es más alta; estudios prospectivos realizados en zonas de alto riesgo, como Taiwan, demuestran que el tumor maligno se presenta con una frecuencia 200 veces mayor en los portadores del antígeno de superficie de la hepatitis B que en los no portadores.^{64,67} Además, en el genoma de las células tumorales y de los hepatocitos normales de los pacientes con carcinoma hepatocelular se han

identificado secuencias del virus de la hepatitis B integradas al ADN, lo cual indica que ocurre una integración viral antes del desarrollo de la neoplasia macroscópica.⁶⁴ Aunque estas observaciones podrían sugerir que el virus de la hepatitis B es la causa directa del carcinoma hepatocelular, está claro que la enfermedad maligna se origina también en pacientes sin pruebas serológicas de exposición viral, sobre todo en regiones de bajo riesgo. Como la cirrosis previa por cualquier causa parece ser el factor de riesgo individual más importante para el desarrollo del carcinoma hepatocelular, la relación estrecha entre la seropositividad para el antígeno de superficie de la hepatitis B y el carcinoma hepatocelular puede reflejar simplemente la frecuencia del virus de la hepatitis B como causa de cirrosis.^{61,68} Ya sea que la infección por el virus de la hepatitis B produzca en forma directa o indirecta cáncer hepático, es de esperar que los programas de vacunación llevados a cabo en China, sureste de Asia y zonas endémicas de África, para eliminar el virus de la hepatitis B, den lugar a una disminución importante en la frecuencia mundial del carcinoma hepatocelular.

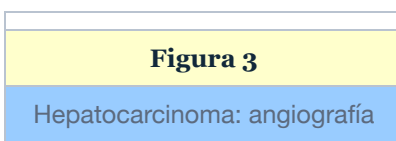
Datos cada vez más claros sugieren que el virus de la hepatitis C también es agente causal del carcinoma hepatocelular. La infección crónica con el virus progresa a cirrosis en el 20 a 30 por ciento de los casos.⁶⁶ Además, se han encontrado anticuerpos contra la hepatitis C en el suero de más del 50 por ciento de pacientes japoneses,⁶⁹ italianos,^{70,71} y españoles⁷² con carcinoma hepatocelular, la mayoría de los cuales no tenía evidencia previa de infección por el virus de la hepatitis B. Por último, se ha observado que ocurre carcinoma hepatocelular en por lo menos 14 (10.7 por ciento) de 131 pacientes que han desarrollado infección viral por hepatitis C después de una transfusión sanguínea.⁶⁵ A diferencia del virus de la hepatitis B, parece ser que el virus de la hepatitis C no se integra en el genoma del huésped, por lo que no es claro el mecanismo responsable de la supuesta hepatocarcinogénesis del virus.⁶⁴ Además, no se sabe si el riesgo del carcinoma hepatocelular puede disminuirse por el tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C por medio de interferón alfa.⁷³

Las causas no cirróticas del carcinoma hepatocelular incluyen ingestión de alimentos que contienen aflatoxinas (metabolitos del moho *Aspergillus flavus*), que se piensa causan una mutación específica en el gen supresor de tumores *p53*,⁷⁴ e ingestión de suplementos hormonales como los anticonceptivos orales⁷⁵ y los andrógenos exógenos.⁷⁶

DIAGNOSTICO

La manifestación clínica más frecuente que hace que el paciente con carcinoma hepatocelular busque atención médica es la aparición de una masa dolorosa en el cuadrante superior derecho o en el epigastrio que se acompaña de pérdida de peso. Un roce audible y palpable en la región de la masa hepática indica una neoplasia hepática primaria, más que una lesión metastásica. En pacientes cirróticos, el desarrollo del carcinoma hepatocelular va precedido de ascitis, hipertensión portal y un deterioro relativamente súbito. Casi en todos los casos se observan valores anormales en las pruebas de funcionamiento hepático estándar, como las aminotransferasas séricas y la fosfatasa alcalina, pero sus concentraciones sanguíneas normales no descartan el diagnóstico.

El ultrasonido y la tomografía computada del hígado permiten determinar la distribución anatómica de carcinoma hepatocelular y también sirven de guía para realizar una biopsia por punción percutánea. Sin embargo, la angiografía (y quizá la IRM) es más útil para diferenciar entre la mayor parte de los carcinomas hepatocelulares y las metástasis hepáticas, así como para determinar si es posible la extirpación del tumor. En la angiografía, el carcinoma hepatocelular tiene un aspecto muy vascularizado [ver figura 3]; en cambio, casi todas las metástasis son hipocelulares. Es característico que el carcinoma hepatocelular comprima la vena cava inferior, la vena porta o ambas. El examen de una muestra de biopsia obtenida por punción percutánea también es de utilidad para establecer el diagnóstico; sin embargo, a veces es necesario examinar la muestra en el microscopio electrónico para visualizar los canalículos biliares característicos que rodean a las células tumorales.



Se ha estudiado a la α -fetoproteína como marcador del carcinoma hepatocelular. Este antígeno oncofetal carece de especificidad porque sus concentraciones séricas también se encuentran elevadas en los paciente que tienen otras neoplasias, como tumores de células germinales de los testículos, de los ovarios o carcinoma del páncreas o del estómago que han producido metástasis al hígado. El antígeno también carece de sensibilidad: 25 a 35 por ciento de los pacientes en EUA con carcinoma hepatocelular tienen concentraciones séricas normales de α -fetoproteína. Sin embargo, aproximadamente 70 por ciento de los pacientes con carcinoma hepatocelular recién diagnosticados tienen una concentración elevada de α -fetoproteína en el suero,⁷⁷ y sus valores se relacionan directamente con lo avanzado de la enfermedad. Se están realizando estudios para establecer si la determinación periódica de las concentraciones de α -fetoproteína en los pacientes de alto riesgo, como los portadores del virus de la hepatitis B, sirve de técnica de detección para localizar carcinomas hepatocelulares ocultos en una etapa más temprana y con más posibilidades de curación.⁷⁸

El carcinoma hepatocelular se ha relacionado con varios síndromes paraneoplásicos,⁷⁹ principalmente eritrocitosis e hipercalcemia, las cuales es probable que sean originadas por la liberación de un factor hormonal por las células tumorales, así como hipoglucemia, que se debe a un aumento en la tasa de utilización de la glucosa por el hígado y a una disminución en su tasa de producción por este órgano. El carcinoma hepatocelular también se asocia a disfibrinogenemia y a la síntesis de moléculas de protrombina anormales que dan por resultado pruebas de coagulación alteradas. También se produce una proteína fijadora de vitamina B₁₂ anormal, lo cual da lugar a un aumento en las concentraciones séricas de vitamina B₁₂.

El pronóstico para los pacientes con carcinoma hepatocelular es más adverso cuando existe ictericia, cirrosis y metástasis a los pulmones o a los huesos. La supervivencia media tanto para los pacientes

norteamericanos como los africanos sólo es de cuatro a seis meses.

TRATAMIENTO

La resección radical es la única esperanza de curación en los pacientes con carcinoma hepatocelular. Con estos procedimientos quirúrgicos, que por lo general consisten en lobectomía o trisegmentectomía, se logran tasas de supervivencia a tres años de menos del 50 por ciento.⁸⁰ La tolerancia a esta cirugía tan extensa parece mejorar por la administración de nutrición parenteral perioperatoria.⁸¹ Se ha evaluado al trasplante hepático como opción en los pacientes con carcinoma hepatocelular,⁸⁰ y las tasas de supervivencia parecen ser semejantes a las de los pacientes sometidos a resección estándar, lo que dificulta definir el papel preciso del trasplante.⁸² Sin embargo, la mayoría de los pacientes con carcinoma hepatocelular no son candidatos para el tratamiento quirúrgico debido a que presentan cirrosis avanzada, tumores multifocales o depresión intensa de la función hepática. La resección hepática en estos casos ha dado lugar a tasas elevadas de mortalidad operatoria sin que se tenga un beneficio a largo plazo. La inducción de la necrosis tumoral mediante ligadura de la arteria hepática o mediante embolización arterial no operatoria con fragmentos de espumas de gelatina aunado a quimioterapia (quimioembolización) en pacientes con tumores vasculares inextirpables ayuda a mitigar el dolor.⁸² Lo mismo se ha logrado con inyecciones percutáneas de alcohol en el tumor o con radioterapia de haz externo.

Se han administrado agentes citotóxicos por vía intravenosa o a través de un catéter arterial intrahepático; este tratamiento se ha combinado con radiación hepática. Se han informado reducciones en el tamaño de tumores medibles de 50 por ciento o más en 15 a 20 por ciento de los pacientes tratados con doxorubicina o 5-FU por vía intravenosa. Sin embargo, la quimioterapia raras veces hace que desaparezca por completo el tumor y la respuesta es de corta duración. No se han realizado estudios controlados que justifiquen el empleo sistemático de la quimioterapia arterial intrahepática.

Carcinoma de la vesícula biliar

Este tipo de carcinomas es muy raro en EUA. La epidemiología de la neoplasia tiene cierto paralelismo con la de la colelitiasis: los dos padecimientos se presentan con más frecuencia en mujeres que en hombres, su incidencia aumenta conforme avanza la edad y se asocia a ciertos grupos étnicos como indios de origen mexicano. En estudios de necropsias se han encontrado tumores en tres por ciento de las vesículas biliares que contenían cálculos en el momento del examen postmortem, en tanto que menos de 0.2 por ciento de las vesículas alitiásicas tenían tumores.⁸³ El tumor suele encontrarse en forma inesperada al realizar una colecistectomía como tratamiento de la colelitiasis. Los pocos pacientes con carcinoma circunscrito a la mucosa no requieren más tratamiento después de la operación y tienen una probabilidad de curación de 75 por ciento o más. La presencia de un tumor más invasor o la sospecha preoperatoria de cáncer clínicamente evidente presagia un pronóstico muy desfavorable. A pesar de la resección radical, que incluye la extirpación de la vesícula biliar, ganglios linfáticos regionales e incluso un fragmento del hígado adyacente, la tasa de supervivencia a cinco años es menor de cinco por ciento y

no se modifica por la radiación o la quimioterapia posoperatoria.

Hay una relación estrecha entre el cáncer de la vesícula biliar, la colelitiasis y el comportamiento letal del tumor, por lo que se ha considerado la colecistectomía profiláctica en pacientes con colelitiasis asintomática. En estudios prospectivos de individuos asintomáticos con colelitiasis, se ha comprobado un riesgo de 50 por ciento de dolor abdominal intenso u otros síntomas relacionados con los cálculos al cabo de varios años de establecido el diagnóstico. El riesgo de cáncer de la vesícula biliar en estos individuos es menor de uno por ciento. Este último riesgo no es mayor que la mortalidad operatoria para la colecistectomía en la población general y es un poco más bajo que la mortalidad por colecistectomía en pacientes ancianos. Por lo tanto, no está justificada la colecistectomía como medida profiláctica del cáncer de la vesícula biliar.⁸³

Cáncer de colon y recto

El cáncer del intestino grueso, después del pulmonar, es la segunda causa de muerte por cáncer en EUA. La frecuencia y la mortalidad por este trastorno maligno tan común no se han modificado considerablemente durante los últimos 40 años en los hombres, si bien la tasa de mortalidad ha disminuido un poco en las mujeres. Se desconoce la causa de esta disminución.

Más de 99 por ciento de los carcinomas de colon y recto son adenocarcinomas y la enfermedad por lo general ocurre en adultos de 50 años de edad o mayores, más en grupos de alto nivel socioeconómico.

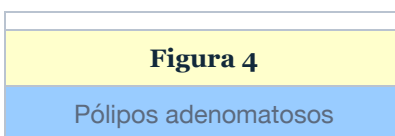
PATOGENIA

Pólipos

Se piensa que la mayoría de los cánceres de colon y recto, independientemente de su etiología, se originan de pólipos adenomatosos. Estas lesiones potencialmente premalignas deben distinguirse de los pólipos juveniles (o hamartomas) y de los pólipos hiperplásicos, ninguno de los cuales parece originar cáncer.

Los pólipos adenomatosos se observan a simple vista, y forman protrusiones de la mucosa que pueden ser pedunculadas (unidas por una base angosta y un pedículo largo) o sésiles (fijas por una base ancha y plana sin pedículo)⁸⁴ [ver figura 4]. Desde el punto de vista histológico, los pólipos adenomatosos pueden ser tubulares (compuestos de glándulas tubulares que se extienden hacia abajo de la superficie exterior del pólipo), vellosos (compuestos de proyecciones epiteliales como dedos que se extienden hacia afuera de la superficie de la mucosa intestinal), o mixtos (tubulovellosos).⁸⁴ Mientras más grande sea un pólipo, mayor posibilidad de que contenga un componente vellosos. Los pólipos vellosos contienen con más frecuencia carcinoma invasor que los pólipos tubulares del mismo tamaño.^{85,86} Independientemente del tipo histológico, los pólipos grandes, en especial los de más de 1.5 cm de diámetro, tienen más

probabilidad de contener carcinoma invasor.^{85,87,88}



Las siguientes evidencias de fuentes distintas han originado la hipótesis de que los cánceres de colon se desarrollan de pólipos adenomatosos premalignos:

1. Los países en los que el cáncer de colon es prevalente también tienen alta prevalencia de pólipos adenomatosos colónicos, por el contrario, una baja prevalencia de cáncer de colon correlaciona con baja prevalencia de este tipo de pólipos.⁸⁹
2. Los pacientes sometidos a resección de pólipos adenomatosos tienen mayor riesgo de desarrollar después cáncer de colon y recto.^{90,91}
3. Los pólipos adenomatosos ocurren en personas más jóvenes que los carcinomas,⁹² dato que es compatible con la idea de que los pólipos son las lesiones precursoras.
4. La propensión a desarrollar pólipos adenomatosos y cáncer de colon y recto se hereda en forma conjunta.
5. La polipectomía colonoscópica reduce la incidencia esperada de cáncer de colon y recto.⁹⁴

Los pólipos adenomatosos son comunes: los estudios de autopsia han demostrado que estas lesiones están presentes en más del 30 por ciento de las personas mayores de 50 años y que su prevalencia aumenta con la edad.⁹⁵ Sin embargo, menos de uno por ciento de los pólipos adenomatosos se vuelven malignos.⁹²

Después de que se detecta un pólipo adenomatoso, todo el intestino grueso debe observarse por endoscopía porque se encuentran lesiones sincrónicas en alrededor del 33 por ciento de los casos. Por lo tanto, la colonoscopía debe repetirse en forma periódica, incluso en ausencia de un cáncer demostrado antes, porque los pacientes en los que se detecta un pólipo adenomatoso tienen un riesgo de 30 a 50 por ciento de desarrollar otro adenoma y mayor que la población general de presentar cáncer de colon y recto.⁹⁶ El riesgo de un cáncer de colon subsecuente parece depender del tipo histológico, el tamaño y el número de adenomas encontrados en el momento del examen inicial.^{97,98} Se piensa que los pólipos adenomatosos requieren más de cinco años de crecimiento antes de que se vuelvan clínicamente significativos, y los resultados de un estudio aleatorio extenso demostraron que no requiere realizarse colonoscopía con más frecuencia que cada tres años.⁹⁹

Alteraciones genéticas

La evolución de la mucosa colónica normal, que comienza desde un pólipo adenomatoso benigno a un pólipo que contiene cáncer y después a un carcinoma invasor grave, se ha asociado con una serie de eventos genéticos que incluyen la activación mutacional del proto-oncogen así como la pérdida de varios genes que en condiciones normales suprimen la tumorigénesis¹⁰⁰. Estos eventos genéticos incluyen mutaciones puntiformes en el proto-oncogén *K-ras* tanto en adenomas como en cánceres,^{100,101} hipometilación del ADN, que causa activación génica,¹⁰² pérdida de ADN (pérdida alélica) en el sitio de un gen supresor de tumores en el cromosoma 5 (5q21) tanto en adenomas como en carcinomas,^{100,103} pérdida alélica en el sitio de un gen supresor de tumores en el cromosoma 18q (el gen DCC) en pólipos grandes y en la mayoría de los carcinomas,^{100,104} y pérdida alélica en el cromosoma 17p que se asocia con mutaciones en el gen supresor de tumores *p53*, que ocurre sobre todo en carcinomas, y no en pólipos.^{100,105}

Estas alteraciones moleculares adquiridas (mutaciones somáticas) parecen ocurrir en un patrón que es paralelo a la progresión de la tumorigénesis colónica.¹⁰⁰ Aunque el modelo actual del proceso carcinogénico incluye cinco pasos, muchos más parecen estar involucrados. No se sabe si las aberraciones genéticas ocurren siempre en una secuencia particular. Sin embargo, debido a que solo una minoría de los pólipos adenomatosos progresan al cáncer,⁹² es posible que todas las alteraciones moleculares deban ocurrir para que se desarrolle el carcinoma invasor.

EPIDEMIOLOGIA Y ETIOLOGIA

Dieta

La gran mayoría de los casos de cáncer de colon y recto parecen relacionarse con factores ambientales.¹⁰⁶ A nivel mundial, la enfermedad ocurre con más frecuencia en individuos de clase socioeconómica más alta que viven en zonas urbanas. Estudios epidemiológicos en diversos países han comprobado una relación directa entre el cáncer de colon y recto y el consumo por persona de calorías, grasas y aceites en la dieta y proteínas de carne; además, la mortalidad por cardiopatía coronaria se relaciona directamente con la mortalidad por cáncer de colon y recto. Las variaciones geográficas en la frecuencia no parecen guardar alguna relación con diferencias genéticas, ya que los grupos de emigrantes por lo general adoptan las tasas de frecuencia de cáncer de colon y recto prevalentes en los países a donde emigran. Además, grupos de individuos como los Adventistas del Séptimo Día y los Mormones, cuyo modo de vida y hábitos dietéticos difieren un poco de los vecinos, tienen tasas de frecuencia y mortalidad mucho más bajas de este tipo de cáncer. Por otra parte, en Japón la frecuencia de este tipo de cáncer ha aumentado en virtud de que muchas personas de ese país han adoptado una dieta más parecida a las de los países occidentales industrializados. Por lo tanto, se ha propuesto que los factores causales del cáncer de colon y recto están relacionados con la dieta.

Contenido de fibra Burkitt¹⁰⁷ observó que los bantúes sudafricanos ingieren una dieta mucho más rica en fibras, evacúan heces más voluminosas a intervalos más cortos y tienen una frecuencia más baja de cáncer de colon que las personas de la misma edad y sexo de los países industrializados, y por lo tanto propuso que las tasas más altas de cáncer de colon y recto en la sociedad occidental se debían en gran parte a la escasa ingestión de fibras en la dieta. Según esta teoría, la fibra de los alimentos acelera el tránsito intestinal, lo cual reduce la exposición de la mucosa colónica a agentes cancerígenos potenciales, además, la mayor cantidad de fibra diluye estos agentes cancerígenos, ya que aumenta el volumen de las heces.¹⁰⁸ Sin embargo, esta teoría parece un poco simplista cuando se somete a un análisis cuidadoso. Si bien la ingestión de fibra por lo general es mayor en los países donde la frecuencia de cáncer de colon y recto es baja, hay infinidad de diferencias ambientales entre los países en desarrollo y los industrializados e incluyen otras diferencias importantes en la dieta, como la cantidad de carne y grasa que se consume. Además, aunque el aumento en la ingestión de fibra probablemente aumenta el volumen de las heces, no hay pruebas concluyentes de que una dieta rica en fibra acorte en realidad el tiempo de tránsito intestinal. Por otra parte, una dieta baja en este componente da lugar a estreñimiento crónico y a trastornos concomitantes como diverticulosis. Si una dieta baja en fibra fuera un factor importante en la patogenia del cáncer de colon y recto, los individuos con diverticulosis deberían tener un mayor riesgo de desarrollarlo, lo cual no parece ser el caso.

Grasas animales Wynder y Reddy examinaron la relación entre el cáncer de colon y recto y la cardiopatía coronaria en relación con el aumento en la frecuencia de tumores del colon en regiones geográficas donde el consumo de carne es elevado.¹⁰⁹ Estos investigadores propusieron que la ingestión de grasas animales saturadas da lugar a un aumento en la proporción de anaerobios en la microflora del intestino, lo cual provoca desconjugación de ácidos biliares normales; se considera que estos ácidos biliares deconjugados son cancerígenos. Esta hipótesis tentadora es apoyada por varios estudios en los que se encontró aumento en las cantidades de anaerobios fecales en las heces de los pacientes con cáncer colónico. Además, no se han podido alterar los componentes de la microflora fecal mediante alteraciones en la dieta por corto tiempo.

Es importante que estudios prospectivos de cohortes han demostrado que los pacientes con concentraciones elevadas de colesterol en suero,¹¹⁰ en especial aumento en las lipoproteínas de baja densidad y reducción en las de alta densidad,¹¹¹ tienen mayor riesgo de desarrollar adenomas y cáncer de colon y recto. Aún más convincentes son los resultados del Estudio de Salud de Enfermeras, un estudio prospectivo de casos y controles que incluyó a más de 80,000 mujeres que completaron un cuestionario sobre dieta, y que demostró una relación positiva entre la ingesta alta de grasa animal (pero no vegetal) y el desarrollo de cáncer de colon y recto.¹¹² Se ha observado una relación semejante entre una dieta alta en grasa saturada y un mayor riesgo de adenomas de colon y recto entre más de 7,000 hombres que participaron en el Estudio de Seguimiento de Profesionales de la Salud.¹¹³

Otros factores dietéticos Se han propuesto otros factores dietéticos, además de la fibra, como agentes que protegen al intestino grueso del cáncer.¹⁰⁶ Varios investigadores han observado que los pacientes que desarrollan cáncer de colon y recto ingieren menos vegetales crucíferos (como col, col de brucas y

brócoli) que la población general, y que los indoles, que se encuentran en estas legumbres, inhiben en condiciones experimentales la carcinogénesis inducida en animales. No se sabe si estos indoles en la dieta producen tal efecto en los seres humanos. Algunos estudios de laboratorio también han indicado que los agentes cancerígenos en el intestino puedan ser inactivados por el calcio de la dieta a través de la formación de jabones insolubles.¹¹⁴ El añadir calcio oral a la dieta de 10 familias asintomáticos de pacientes con cáncer de colon redujo de manera importante la proliferación de las células del epitelio del colon;¹¹⁵ además, en un estudio prospectivo de las costumbres dietéticas de 1,954 hombres durante 19 años, se observó que el riesgo de cáncer de colon y recto se relacionaba inversamente con la ingestión de calcio y vitamina D.¹¹⁶

Los datos epidemiológicos indican que la dieta tiene un papel etiológico importante en el cáncer de colon y recto. Al parecer la ingesta alta de grasa animal es el elemento dietético que más se asocia con riesgo de cáncer de colon.

Síndromes hereditarios

Hasta 25 por ciento de los pacientes con cáncer de colon y recto tienen antecedente familiar de la enfermedad, lo cual indica la intervención de un factor genético. Estos tipos de cáncer de colon hereditario se dividen en dos clases principales: el síndrome de poliposis, bien estudiado pero que se presenta con poca frecuencia, correspondiendo al uno por ciento de los casos, y el síndrome no polipósico, que se conoce cada vez más, y que causa el cinco a 10 por ciento de los casos.¹¹⁷

Poliposis colónica La poliposis familiar colónica es un padecimiento raro que se transmite con un rasgo autosómico dominante; se caracteriza por la aparición de millares de pólipos adenomatosos en el colon, típicamente cada uno menor de 1 cm de diámetro. Estos pólipos pueden en ocasiones acompañarse de datos extracolónicos, como osteomas, tumores desmoides, quistes epidermoides y sebáceos, lesiones retinianas pigmentadas, pólipos del tubo digestivo superior y cánceres periampulares (síndrome de Gardner) o tumores cerebrales (síndrome de Turcot).¹¹⁷ La poliposis colónica se asocia con una delección en el cromosoma 5q21 (conocida como gen *APC*)¹¹⁸ en las células neoplásicas (mutación somática) y en las células normales (mutación de línea germinal), que aparentemente causa el patrón proliferativo anormal en la mucosa del colon.¹¹⁹

Los pacientes con poliposis colónica nacen con una mucosa de apariencia normal, y los pólipos se desarrollan durante la segunda y tercera décadas de la vida. Si no se realiza tratamiento quirúrgico, casi es seguro que se presente cáncer de colon y recto antes de los 40 años. En consecuencia, se ha sugerido la resección de todo el colon para evitar la transformación maligna. En el pasado, las alternativas quirúrgicas incluían colectomía total con ileostomía permanente y colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal. Este último procedimiento se complica por la aparición frecuente de pólipos rectales, que suelen requerir de una proctectomía subsecuente. Recientemente se ha sugerido realizar colectomía con proctectomía mucosa seguida de anastomosis ileoanal.¹²⁰

Se ha dado importancia al estudio del tratamiento médico como una alternativa en los pacientes con poliposis colónica. En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo de 22 pacientes, la administración de sulindac, un antiinflamatorio no esteroide (AINE) produjo reducción estadísticamente significativa en el número de pólipos y su diámetro promedio.¹²¹ Sin embargo, en ningún paciente se erradicaron por completo todos los pólipos, mismos que crecieron de nuevo cuando se suspendió el tratamiento. Por lo tanto, la colectomía sigue siendo el tratamiento principal para los pacientes con poliposis colónica.

Se ha recomendado la vigilancia gastroduodenoscópica periódica para los pacientes con poliposis colónica y con síndrome de Gardner porque estos pacientes tienen mayor riesgo de sufrir lesiones precancerosas gástricas y adenomas duodenales.¹²² Los familiares en primer grado de los pacientes con poliposis colónica deben ser examinados con frecuencia desde los 10 años de edad y por lo menos hasta los 40 en busca de la presencia de adenomas. La proctosigmoidoscopia es un procedimiento de escrutinio adecuado porque los pólipos tienden a distribirse desde el ciego y hasta el ano. Una alternativa, aún en etapa experimental, consiste en identificar a los portadores de este trastorno por pruebas moleculares del ADN aislado de las células mononucleares de sangre periférica en busca del gen *APC* mutado.¹²³ La detección de esta mutación de línea germinal permite hacer el diagnóstico definitivo durante la infancia, antes de que se desarrollen los pólipos.

Cáncer de colon y recto hereditario no asociado a poliposis El cáncer de colon y recto hereditario no asociado a poliposis (CCHNP) también es un trastorno autosómico dominante. Los criterios clínicos que caracterizan a este síndrome incluyen la existencia de tres o más familiares con cáncer de colon y recto demostrado histológicamente, uno de los cuales es familiar en primer grado de los otros dos, historia familiar de uno o más casos de cáncer de colon y recto diagnosticado antes de los 50 años, y la existencia de casos de cáncer en por lo menos dos generaciones de la familia. La edad promedio en la que aparecen los adenocarcinomas es de menos de 50 años, que es 10 a 15 menos que la edad promedio a la que aparecen en la población general.¹²⁴ A diferencia de la poliposis colónica, el CCHNP se asocia con una frecuencia muy alta de cánceres que se desarrollan en el colon proximal. Las familias con CCHNP suelen incluir personas con múltiples cánceres primarios, y en las mujeres existe especial asociación entre el cáncer de colon y recto y el carcinoma endometrial u ovárico. Se ha recomendado que los miembros de la familia se sometan a colonoscopia cada dos años comenzando a los 25 años de edad, con biopsia endometrial y ultrasonido pélvico periódicos en las mujeres potencialmente afectadas.¹¹⁷ Sin embargo, no existen datos que validen esta estrategia de escrutinio.

El CCHNP se ha asociado con mutaciones de línea germinal de varios genes, en especial *hMSH2*, localizado en el cromosoma 2,^{125,126} y *hMLH1*, localizado en el cromosoma 3.^{127,128} Estas mutaciones causan errores en la replicación del ADN y se piensa provocan inestabilidad del ADN por defectos en sus mecanismos de reparación, causando un crecimiento celular anormal y el desarrollo tumoral.¹¹⁷ Las pruebas genéticas de las células mononucleares de sangre periférica para detectar estas mutaciones y la inestabilidad del ADN pronto se convertirán en el principal medio de diagnóstico del CCHNP.

Otras condiciones con alto riesgo

Enfermedad intestinal inflamatoria. El carcinoma de colon y recto es una complicación tardía frecuente en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria crónica.

Ureterosigmoidostomía Se ha informado una frecuencia de cáncer de colon de 5 a 10 por ciento 15 a 30 años después de una ureterosigmoidostomía realizada para corregir la extrofia congénita de la vejiga. Es característico que los tumores se desarrollen en un sitio distal al implante del uretero, donde la mucosa del colon tiene un contacto crónico con la orina y las heces.¹²⁹

Bacteremia por *Streptococcus bovis* Por razones que se desconocen, los pacientes que desarrollan endocarditis o septicemia por *S. bovis*, una bacteria fecal rara, tienen una alta frecuencia de neoplasias ocultas de colon y recto.¹³⁰ Al parecer, en estos individuos son recomendables los programas de detección mediante exámenes endoscópicos o radiográficos.

Uso de tabaco Existen evidencias de estudios prospectivos en cohortes de pacientes masculinos¹³¹ y femeninos,¹³² de que el tabaquismo puede facilitar el desarrollo de adenomas de colon y recto. Al parecer la historia de más de 35 años de tabaquismo aumenta el riesgo de este tipo de cáncer, aunque aún no son claros los mecanismos biológicos del efecto carcinogénico.

PREVENCIÓN PRIMARIA (QUIMIOPREVENCIÓN)

Se ha estudiado la utilidad de la quimioprevención con diversos compuestos sintéticos y naturales administrados por vía oral como un medio de inhibir el desarrollo del cáncer de colon. Los compuestos más eficaces parecen ser la aspirina y otros AINE, que se piensa suprimen la proliferación celular al inhibir la síntesis de prostaglandinas.¹³³ Los estudios de casos y controles han sugerido que el uso regular de aspirina disminuye el riesgo de adenomas colónicos¹³⁴ y carcinomas¹³⁵, lo mismo que la muerte por cáncer de colon.¹³⁶ Aunque este efecto preventivo no se confirmó en un estudio aleatorio, doble ciego,¹³⁷ la duración del uso de aspirina en este estudio pudo haber sido insuficiente.¹³⁸ El efecto inhibitorio de la aspirina sobre la carcinogénesis del colon parece aumentar con el tiempo de uso del medicamento.¹³⁹

También se han probado las vitaminas antioxidantes como medio para prevenir el cáncer de colon y recto porque estos micronutrientes existen en dietas ricas en frutas y vegetales, que se han asociado con tasas más bajas de la enfermedad.¹⁴⁰ Aunque se ha propuesto que el uso de antioxidantes como el ácido ascórbico (vitamina C), el α -tocoferol (vitamina E) y el β -caroteno es un método promisorio de prevenir el cáncer humano,¹⁴¹ un estudio aleatorio y prospectivo de 864 pacientes sometidos a extirpación de un adenoma de colon no demostró que estos agentes pudieran reducir la incidencia de adenomas subsecuentes.¹⁴²

En estudios prospectivos de cohortes, el tratamiento con remplazo estrogénico pareció disminuir el

cáncer de colon y recto en las mujeres,^{143,144} quizá por alterar la síntesis y composición de los ácidos biliares. El uso diseminado de tratamiento estrogénico sustitutivo en mujeres posmenopáusicas puede explicar la reducción en la mortalidad por cáncer de colon y recto que se ha notado que ocurre en las mujeres desde hace algunos años.¹

ESCRUTINIO

La justificación del escrutinio en el cáncer de colon y recto se basa en que la detección más temprana de tumores localizados y superficiales en individuos asintomáticos aumenta la tasa de curación quirúrgica. Los programas de escrutinio parecen estar especialmente justificados para personas con familiares en primer grado con cáncer de colon. En estas personas el riesgo relativo aumenta a 1.7 o 1.8,^{145,146} y parece ser aún mayor si los familiares sufrieron el cáncer a una edad menor de 55 años.¹⁴⁵ Los procedimientos de escrutinio disponibles en la actualidad para personas asintomáticas incluyen examen digital del recto, prueba de sangre oculta en heces, sigmoidoscopia (usando un instrumento rígido o un fibroscopio flexible), enema de bario con doble contraste y colonoscopia. Cada uno de estos procedimientos tiene algunas limitaciones y pocos han sido evaluados en forma objetiva en relación con su eficacia.

La mayor parte de los esfuerzos para detectar el cáncer han consistido en el tacto rectal y la prueba de sangre oculta en las heces. El primero debe ser parte de toda valoración física sistemática en adultos mayores de 45 años de edad; no sólo porque es una maniobra fácil para la detección de tumores en la porción distal del intestino, sino también porque es el mejor método para detectar cáncer de próstata en los hombres y forma parte del examen pélvico en las mujeres. El empleo de las pruebas de sangre oculta en heces como método de detección fue facilitado por el advenimiento de la prueba Hemoccult, la cual consiste en extender una pequeña cantidad de excremento en un trozo de papel impregnado de guayaco. Enseguida se expone la muestra a peróxido de hidrógeno, y la presencia de hemoglobina en las heces da lugar a la oxidación de un compuesto fenólico, que produce un color azul. Para evitar resultados falsos positivos, los pacientes deben evitar ingerir irritantes gastrointestinales como aspirina y hierro oral y deben eliminar de la dieta la carne y sus derivados desde varios días antes de la prueba. Para evitar resultados falsos negativos, los pacientes deben comer alimentos ricos en residuo, evitar la ingestión de vitamina C y entregar hasta seis muestras de excremento fresco. Es comprensible que estos requisitos limiten el cumplimiento por parte del paciente.

Sin embargo, aun cuando se realice la prueba Hemoccult en condiciones óptimas, tiene muchas otras limitaciones como prueba de detección.^{147,148} Entre 35 y 50 por ciento de los pacientes con cáncer intestinal comprobado tendrán una reacción Hemoccult fecal negativa, probablemente porque los carcinomas colorrectales producen hemorragia intermitente. Los adenomas colónicos benignos se asocian a una tasa aún más alta de resultados falsos negativos. Se han investigado grupos de personas asintomáticas no controladas, y se ha observado que cuatro a seis por ciento de los individuos sometidos a la prueba tienen sangre oculta en las heces. Sólo cinco a 10 por ciento de estos pacientes con pruebas positivas tienen cáncer de colon y recto, y otro 20 a 30 por ciento tienen pólipos benignos. Por lo tanto, la mayoría de los pacientes asintomáticos con sangre oculta en heces positiva no tendrán neoplasias de

colon y recto. No obstante, los enfermos que tienen una prueba Hemoccult positiva requieren de una valoración médica más minuciosa, que incluye examen sigmoidoscópico, enema de bario y colonoscopia, procedimientos que no sólo son costosos, incómodos y a menudo dolorosos, sino que también se asocian con un riesgo pequeño pero definido (en el caso de la colonoscopia) de perforación intestinal.

La morbilidad y el costo de estos estudios se justificaría si la minoría de los pacientes en una neoplasia oculta que se detecta por el escrutinio de Hemoccult tuvieran mejor pronóstico y mayor supervivencia. Varios estudios prospectivos han valorado este aspecto.¹⁴⁹ Dos de los estudios, uno de casos y controles de 485 pacientes con cáncer de colon y recto y 727 sujetos con edad y sexo equivalentes,¹⁵⁰ y un trabajo aleatorio y prospectivo de más de 46,000 participantes en Minnesota,¹⁵¹ mostraron que la prueba anual de escrutinio con Hemoccult disminuyó la mortalidad significativamente (25 y 33 por ciento, respectivamente). Sin embargo, el beneficio en el estudio de Minnesota se observó solo después de más de 13 años de seguimiento, y fue muy caro de lograr porque todos los resultados positivos (la mayoría de los cuales eran falsos positivos) fueron evaluados por colonoscopia.¹⁵¹ Aún más, parte de la reducción en la mortalidad observada en este estudio pudo haber sido causada por la posible selección para un escrutinio endoscópico más eficaz,¹⁵² y los estudios colonoscópicos pudieron haber proporcionado oportunidades adicionales para prevenir el cáncer al permitir a los clínicos extirpar pólipos adenomatosos potencialmente premalignos.⁹⁴

El uso del proctosigmoidoscopio rígido para la detección del cáncer se basa en la suposición de que más de 60 por ciento de las lesiones en etapa temprana se localizan en el rectosigmoide. Sin embargo, por razones desconocidas, ha existido una reducción constante durante varias décadas en la proporción de cánceres del colon que se originan en el recto, con un aumento correspondiente en la proporción de estas neoplasias que se originan en el colon proximal descendente.¹⁵³ A pesar de ello, un estudio de casos y controles ha demostrado que la proctosigmoidoscopia rígida reduce la mortalidad por cáncer de colon distal en personas sometidas a este tipo de escrutinio.¹⁵⁴ En la actualidad se dispone también de sigmoidoscopia flexible, que permite visualizar el colon hasta 60 cm hacia arriba. Con un entrenamiento adecuado, los médicos residentes¹⁵⁵ y las enfermeras¹⁵⁶ pueden realizar esta técnica en su totalidad. Aunque no existen estudios prospectivos que hayan validado la eficacia de la sigmoidoscopia flexible de fibra óptica como método de escrutinio, se ha sugerido que el uso de este método es el más promisorio y con mejor relación costo-eficacia entre los disponibles en la actualidad para la prevención del cáncer de colon y recto.^{157,158}

Ni el enema de bario con doble contraste ni la colonoscopia se han evaluado como técnicas de escrutinio de cáncer de colon y recto. Ambos métodos son más costosos e incómodos que la sigmoidoscopia flexible de fibra óptica, pero permiten visualizar todo el colon. La colonoscopia parece ser una mejor opción porque las alteraciones que se detectan, como pólipos, pueden biopsiarse o extirparse, lo que convierte al procedimiento tanto en diagnóstico como terapéutico.

Así pues, las técnicas de detección para el cáncer de colon y recto en individuos asintomáticos siguen siendo poco satisfactorias, y se requieren técnicas más eficaces. Las recomendaciones de organizaciones

oficiales y privadas son contradictorias. En la actualidad, la Sociedad Americana contra el Cáncer sugiere que las personas asintomáticas sin factores de riesgo de cáncer de colon se sometan a un examen digital del recto cada año comenzando desde los 40 años de edad, a prueba anual de Hemoccult comenzando a los 50 años de edad y a sigmoidoscopia (de preferencia flexible con fibroscopio) cada tres a cinco años desde los 50 años de edad.¹⁵⁹

SINTOMAS INICIALES

Los síntomas iniciales que hacen que los pacientes con cáncer de colon y recto busquen atención médica varían de acuerdo a la localización anatómica de la lesión.

Como las heces son relativamente líquidas en el lado derecho del colon al pasar la válvula ileocecal, los tumores en el ciego y en el colon ascendente pueden alcanzar un gran tamaño y producir una disminución importante de la luz intestinal sin ocasionar síntomas obstructivos o alterar de manera notoria los hábitos de defecación. Las lesiones en el colon ascendente con frecuencia se ulceran, lo cual origina una pérdida crónica de sangre en las heces; sin embargo, éstas conservan su color normal, por lo menos a simple vista. Por lo tanto, los pacientes experimentan síntomas relacionados con anemia, fatiga, palpitaciones e incluso angina de pecho y presentan una anemia hipocrómica microcítica indicativa de deficiencia de hierro. No obstante, como el tumor puede sangrar en forma intermitente, una prueba Hemoccult (ver antes) no siempre revela sangre oculta en las heces. En todo adulto que desarrolla anemia ferropénica, tal vez con la excepción de alguna mujer joven múltipara que esté menstruando, se debe realizar el examen radiográfico del intestino grueso por medio de un enema baritado de doble contraste. Si no se visualiza en forma adecuada todo el colon con este procedimiento, se realizará un examen colonoscópico.

Las heces se concentran más conforme pasan hacia el colon transversal. Los carcinomas que se originan en este segmento del intestino grueso producen dolor cólico abdominal y en ocasiones obstrucción e incluso perforación. La radiografía simple de abdomen con frecuencia revela anormalidades características en la distribución del gas en el colon. Los tumores que producen una disminución considerable de la luz (las llamadas lesiones en anillo de servilleta) en el colon transversal suelen ser más pequeños que los que se encuentran en la parte más proximal en virtud de que la duración breve y la distribución circunscrita de los síntomas permite un diagnóstico un poco más temprano.

Los carcinomas que se desarrollan en el rectosigmoides se acompañan de tenesmo, adelgazamiento de las heces y hematoquesia. La anemia es poco común, a pesar de la expulsión de cantidades abundantes de sangre roja fresca por el recto. Muchos pacientes y médicos atribuyen estos síntomas a hemorroides. Aunque éste puede ser el caso, el desarrollo de alteraciones en los hábitos intestinales, la presencia de rectorragia o ambas situaciones, deben ser motivo para realizar un tacto rectal y un examen proctosigmoidoscópico.

ESTADIFICACION Y PRONOSTICO

El pronóstico para los pacientes con adenocarcinoma del colon y el recto se relaciona muy estrechamente con la profundidad de penetración del tumor en la pared intestinal y la presencia o ausencia de afección a ganglios linfáticos y metástasis distantes. El sistema de clasificación que con más frecuencia se utiliza, que incorpora estas variables pronósticas, fue introducido por Dukes; desde entonces ha sido modificado por Kirklin, Astler y Collier, y otros. Recientemente, el sistema de Dukes se ha aplicado a un método de clasificación TNM, en el que T representa la profundidad de penetración del tumor, N la presencia o ausencia de afección a ganglios linfáticos y M la existencia o no de metástasis a distancia [ver figura 6]. Estos sistemas paralelos de estadificación subdividen al cáncer de colon y recto en las siguientes categorías:¹⁶⁰ las lesiones superficiales que no penetran la muscularis y no afectan los ganglios linfáticos regionales se clasifican como estadio A (T1NoMo), los tumores que penetran más profundo en la pared intestinal sin afectar ganglios linfáticos se designan como etapa B y se subdividen en B1 (T2NoMo) si el tumor está limitado a la muscularis o B2 (T3-4NoMo) si el tumor penetra o atraviesa la serosa. Los tumores que afectan ganglios regionales se clasifican como estadio C y se subdividen de manera análoga a las lesiones en estadio B como estadio C1 (T2N1Mo) y C2 (T3-4 N1Mo), y los tumores que metastatizan al hígado, pulmón, hueso y otros sitios anatómicamente distantes se clasifican como estadio D (TXNXM1). En ausencia de evidencia obvia de enfermedad metastásica, el estadio de la enfermedad puede determinarse solo por resección y análisis histológico del tumor.

Figura 6
Estadificación del cáncer de colon y recto

Etapas y pronóstico del cáncer de colon y recto				
Etapa		Descripción	Supervivencia a lo cinco años (por ciento)	
Dukes	TNM		1940 y 1950	1960 a la fecha
A	T1NoMo	Infiltración no más profunda que la submucosa	80	<90
B ₁	T2NoMo	Infiltración de la capa muscular, sin penetración de la pared intestinal, sin afección de ganglios linfáticos	60	85
B ₂	T3-4NoMo	Diseminación a través de la pared colónica, sin afección de ganglios linfáticos	45	70-75
C ₁	T2N1Mo	Infiltración de la capa muscular, sin penetración de la pared intestinal, sin afección de ganglios linfáticos	15-30	35-65
C ₂	T3-4N1Mo	Diseminación a través de la pared colónica, sin afección de ganglios linfáticos		
D	TXNXM1	Metástasis distantes	<5	<5

Nota: ver referencia 160.

Debido a que la mayor parte de las recurrencias después de la resección se presentan al cabo de tres a cuatro años, la tasa de curación se calcula razonablemente por la supervivencia a cinco años. Esta última está muy relacionada con la etapa de la enfermedad [ver figura 6]. Por razones inciertas, ha mejorado la supervivencia a cinco años de los pacientes en cada etapa durante los últimos decenios, aunque la tasa de

mortalidad se ha mantenido constante. Esta aparente mejoría ha sido informada en instituciones individuales¹⁶¹ y en grupos integrados por varias instituciones¹⁶² y representa la experiencia de los hospitales de comunidad y afiliados a universidades.¹⁵¹ Es poco probable que las modificaciones en las técnicas quirúrgicas o en los factores etiológicos que dan lugar al desarrollo del tumor expliquen esta mejoría. Más bien, es posible que este cambio se deba a los procedimientos más exhaustivos de estadificación que comprenden la inspección transoperatoria cuidadosa del hígado y la cavidad peritoneal y la disección meticulosa del tumor extirpado, así como la identificación y examen de cada uno de los ganglios linfáticos que rodean al tumor.

La mayor atención que se ha dirigido a precisar los detalles patológicos también ha revelado que el pronóstico después de la resección no sólo se relaciona con la afección de los ganglios linfáticos regionales, sino que puede definirse con más exactitud por el número de ganglios afectados. De una manera similar a lo que ocurre con la afección de los ganglios axilares en las mujeres con cáncer de mama, el pronóstico en los pacientes con cáncer de colon y recto con afección de uno a cuatro ganglios linfáticos en el material quirúrgico es mejor que en los que tienen afección de cinco ganglios o más.¹⁶² Otros factores que indican un pronóstico desfavorable en los enfermos que han sido sometidos a resección completa incluyen tumores de tipo histológico poco diferenciado, adherencia del tumor a órganos adyacentes, perforación intestinal, obstrucción colónica en el momento del diagnóstico e invasión venosa por el tumor [ver *tabla 2*]. La elevación preoperatoria en las concentraciones del antígeno carcinoembrionario (ACE) (ver adelante) sugiere que el tumor tendrá recurrencia, sea cual sea la etapa clinicopatológica del material extirpado.^{163,164} El pronóstico también es menos favorable, en especial en los pacientes que han sido sometidos a resección de tumores en estadio B₂, cuando el contenido de ADN de las células malignas (i.e., ploidía) y el porcentaje de células proliferantes está aumentado,¹⁶⁵ o cuando existe pérdida alélica del cromosoma 18q.¹⁶⁶ En contraste con el pronóstico de los pacientes con la mayoría de los tumores sólidos, el pronóstico para los pacientes con cáncer de colon y recto no se modifica por el tamaño de la lesión primaria cuando se considera la afección ganglionar y la diferenciación histológica.¹⁶⁷

Tabla 2 Factores del mal pronóstico en el cáncer de colon y recto

Afección de ganglios linfáticos regionales
Más de 4 ganglios linfáticos regionales afectados
Penetración del tumor a través de la pared intestinal
Datos histológicos poco diferenciados
Adherencia del tumor a órganos adyacentes
Perforación intestinal
Obstrucción
Invasión venenosa
Elevación preoperatoria del título de ACE > 5.0 ng/ml
Mayor contenido de ADN (aneuploidía) en las células malignas
Pérdida alélica del cromosoma 18q

Inicialmente, el cáncer de colon y recto se disemina hacia los ganglios linfáticos regionales y luego, a través de la circulación de la vena porta, al hígado, el cual representa la víscera que con mayor frecuencia sufre metástasis; el hígado es el primer sitio de diseminación distal con un tercio de los pacientes con recurrencias y tarde o temprano resulta afectado en más de dos terceras partes de los pacientes, antes de su fallecimiento. Como regla, es excepcional que el carcinoma colorrectal se disemine a sitios supradiaphragmáticos, como los pulmones o los ganglios supraclaviculares o a sitios menos comunes como el hueso o cerebro sin antes afectar al hígado. La principal excepción a esta regla ocurre en los pacientes cuyo tumor primario se encuentra en la parte distal del recto; las células tumorales que se desprenden de estas lesiones evaden el sistema de la vena porta y se diseminan en cambio a través del plexo venoso paravertebral hacia los pulmones o hacia los ganglios supraclaviculares.¹⁶⁸ El promedio de supervivencia después de la detección de metástasis distantes (etapa D) es de seis a nueve meses.

Antígeno carcinoembrionario

Si bien el ACE como marcador tumoral tiene algunas deficiencias, proporciona información útil en el manejo de los pacientes con carcinoma de colon y recto si se comprenden sus limitaciones y sus atributos^{169,170} [ver tabla 3]. El ACE es una glucoproteína que en un principio se encontró asociada sólo a carcinoma de colon y recto y a los tejidos intestinales de embriones y fetos (de ahí su nombre). Las concentraciones plasmáticas de ACE, que se determinan mediante un radioinmunoensayo del plasma, se han encontrado elevadas (más de 5.0 ng/ml) también en pacientes con muchas otras enfermedades malignas (i.e., carcinomas de estómago, páncreas, mama y pulmón) y en diversos padecimientos no malignos (i.e., hepatopatía alcohólica, enfermedad intestinal inflamatoria, tabaquismo intenso, bronquitis crónica y pancreatitis). Las concentraciones plasmáticas de ACE por lo general se elevan sólo cuando las células del tumor de colon y recto han penetrado a través de la pared intestinal (por lo menos

etapa B₂). Por lo tanto, el ACE no es útil como prueba de detección, aun cuando se aplique a pacientes con signos y síntomas gastrointestinales o a individuos que tienen pólipos adenomatosos. La prueba es un indicador inconstante del tamaño de la masa tumoral; la concentración de éste se encuentra más elevada cuando existen metástasis hepáticas, aunque sean pequeñas, y se encuentra poco elevada en pacientes con recurrencias voluminosas. Los enfermos con tumores poco diferenciados con frecuencia no producen ACE.

Tabla 3 Concentración del ACE como indicador del cáncer de colon y recto

Usos

- Indicador preoperatorio del pronóstico
- Medida posoperatoria de extirpación completa del tumor
- Vigilancia de la respuesta de las metástasis al tratamiento
- Indicador muy sensible de recurrencia

Limitaciones

- Inespecífico: concentraciones elevadas en muchas enfermedades malignas y benigna
- Prueba de detección no satisfactoria
- Indicador errático de la masa de tejido tumoral
- No es producido por tumores poco diferenciados

A pesar de estas desventajas, el ensayo de ACE es útil en las siguientes situaciones:

1. Antes del tratamiento quirúrgico, la concentración de ACE se relaciona con la etapa de la enfermedad y sirve para predecir la incurabilidad quirúrgica: los valores preoperatorios de ACE mayores de 5.0 ng/ml se han asociado a un mal pronóstico, sea cual sea la etapa quirúrgica.^{163,164}

2. Después del tratamiento quirúrgico, las concentraciones de ACE sirven para determinar si la resección del tumor fue completa. Si los valores de ACE elevados antes de la operación no descienden a valores normales al cabo de cuatro semanas (el doble de la vida media plasmática del ACE) después de la operación, es probable que la resección haya sido incompleta o que existan metástasis ocultas.

3. Las concentraciones de ACE son de utilidad para vigilar la recurrencia de un tumor. El incremento en

los valores de ACE en las determinaciones en serie anteceden a cualquier otra prueba clínica o de laboratorio de recurrencia de la enfermedad por un periodo de varios meses, y han servido de base para procedimientos quirúrgicos de revisión. Estas exploraciones quirúrgicas, que se realizan sólo después que no se ha logrado demostrar recurrencia del tumor mediante estudios no cruentos como radiografías torácicas, tomografía computada abdominal y pélvica y examen colonoscópico, revelan metástasis ocultas en más del 80 por ciento de los casos. Sin embargo, todavía existe controversia respecto a si estas metástasis pueden extirparse, si el procedimiento mejora la supervivencia y si el proceso tiene adecuada relación costo-beneficio.^{169,171}

4. El ensayo de ACE sirve para vigilar la respuesta al tratamiento de los pacientes con enfermedad metastásica. Los valores seriados de ACE guardan un paralelismo con la regresión o la progresión del tumor.¹⁷² Un incremento en las concentraciones de ACE es incompatible con la regresión del tumor, en tanto que la mayoría de los pacientes que responden al tratamiento muestran una disminución progresiva en los valores de ACE.

Se requieren mejores marcadores tumorales para el cáncer de colon y recto, se están investigando ya pruebas útiles de anticuerpos monoclonales. Hasta que se cuente en la clínica con éstos, el ensayo de ACE seguirá siendo útil para proporcionar información con relación al estado del tumor que por otros medios no se obtendría, por lo que deberá utilizarse en la atención de los pacientes con carcinoma de colon y recto.

TRATAMIENTO

Cirugía

La resección radical es la modalidad terapéutica que tiene mayores posibilidades de curación en los pacientes con carcinoma de colon y recto invasor. Los pacientes a quienes se piensa someter a tratamiento quirúrgico, que por lo general son ancianos, deben ser valorados antes de la operación para determinar si tienen metástasis mediante una exploración física exhaustiva, pruebas de funcionamiento hepático y radiografías torácicas. Estos estudios son especialmente apropiados para los individuos con enfermedades concomitantes importantes que podrían tener un alto riesgo quirúrgico y para los pacientes que tienen síntomas indicativos de diseminación hepática como pérdida de peso, anorexia y fiebre. La identificación de metástasis no constituye una contraindicación absoluta para el tratamiento quirúrgico en los pacientes que sufren hemorragia gastrointestinal u obstrucción a causa del tumor, pero con frecuencia indica realizar un procedimiento quirúrgico más conservador cuyo objetivo principal es aliviar los síntomas. Antes de la operación, deberán determinarse los valores de ACE y, de ser posible, examinarse toda la mucosa intestinal mediante examen colonoscópico para detectar pólipos o neoplasias simultáneas.

El procedimiento quirúrgico para el cáncer colorrectal se basa en el patrón local de diseminación del tumor y en la anatomía vascular del intestino. Las resecciones limitadas o en cuña son inadecuadas;

deben extirparse los ganglios linfáticos regionales que drenan un determinado segmento del intestino grueso junto con los vasos sanguíneos que lo acompañan, y los bordes quirúrgicos deben estar a una distancia de la lesión macroscópica de por lo menos 5 cm. Durante la laparotomía se examinará con cuidado todo el abdomen, incluyendo el hígado, hemidiafragmas y pelvis, y se palpará la totalidad del colon. El tratamiento quirúrgico de los tumores que se originan en la porción distal del recto constituye un problema especial porque el procedimiento quirúrgico tradicional que se utiliza en estas lesiones, la resección abdómino-perineal, deja a los pacientes con una colostomía del sigmoides permanente. Aunque esta operación sigue siendo inevitable en casi todos los casos de cáncer que se encuentra a 5 o 6 cm del borde anal, las nuevas engrapadoras permiten a los oncólogos quirúrgicos experimentados efectuar anastomosis terminotermiales en muchos pacientes con lesiones en la porción media del recto. Estas anastomosis, que no aumentan el riesgo de complicaciones o de recurrencia del tumor, permiten conservar el esfínter anal. También se logra conservar el esfínter anal usando la resección transanal o transcoccígea en pacientes seleccionados que tienen tumores superficiales no ulcerados demasiado cerca del ano como para realizar una anastomosis con grapas.¹⁷³

Una vez que los pacientes se recuperan de la resección completa de un carcinoma de colon y recto localizado, deben vigilarse en forma cuidadosa durante cinco años con examen físico semestral, biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático y pruebas de sangre oculta en heces anuales. Si antes de la operación no se realizó un examen colonoscópico completo, deberá llevarse a cabo en los primeros meses después de la operación. Aunque es motivo de controversia, puede ser útil determinar las concentraciones plasmáticas de ACE a intervalos de tres meses, ya que esta prueba es muy sensible para demostrar recurrencias de la enfermedad no detectables por otros medios (ver antes). No se ha establecido si está justificado valorar el hígado en forma sistemática como punto de referencia mediante gamagrafías con radioisótopos o tomografía computada cuando los estudios en sangre son normales.

Las recurrencias en la anastomosis o línea de sutura son raras si los bordes de la resección fueron suficientes. Sin embargo, los individuos que han sido sometidos a una resección adecuada, tienen una probabilidad de tres a cinco por ciento para desarrollar otro carcinoma intestinal durante su vida y un riesgo de 15 por ciento o más para desarrollar pólipos adenomatosos. Por lo tanto, a estos pacientes se les debe someter a una valoración periódica del colon restante más minuciosa que la que se realiza en la población general. Los pólipos colónicos tienen un crecimiento muy lento, por lo que no es necesario llevar a cabo dicha valoración con una frecuencia mayor de cada tres a cuatro años.⁹⁹

Radioterapia

La radioterapia tiene un papel importante en el tratamiento de los pacientes con tumores rectales en etapa B2 o C. En 30 a 40 por ciento de los pacientes que han sido sometidos a una resección completa el cáncer experimenta recurrencia local o regional.¹⁷⁴ Esta extraordinaria frecuencia de recurrencias probablemente se debe a dos factores: el espacio anatómico restringido en la pelvis limita la extensión de la resección, y la amplia red de los vasos linfáticos en la pared lateral de la pelvis inmediatamente adyacente al recto favorece la diseminación temprana de las células malignas hacia tejidos

quirúrgicamente inaccesibles. Por lo tanto, se ha utilizado la radioterapia adyuvante para eliminar las células tumorales de los tejidos perirrectales.

Al parecer es lógica la justificación de emplear radioterapia adyuvante para disminuir las recurrencias pélvicas, pero no se ha establecido si este tratamiento debe administrarse antes o después del quirúrgico. Los pacientes con carcinomas rectales grandes y potencialmente inextirpables requieren de radiación preoperatoria para disminuir lo suficiente el volumen del tumor y permitir su resección ulterior. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con cáncer de colon y recto, el tiempo óptimo para la radioterapia parece ser después y no antes de la operación, por varias razones. Primero, no se retrasa la operación las cuatro o cinco semanas que se requieren para administrar la radioterapia. Segundo, si está indicada una operación en la que se salve el esfínter, es más factible que tenga éxito, ya que las complicaciones en las anastomosis son más frecuentes cuando el intestino afectado ha sido radiado recientemente. Tercero, como la etapa de la enfermedad no se determina sino hasta después de la operación, los pacientes que no se benefician con la radioterapia adyuvante, que son los que tienen tumores superficiales (etapa A o B) o difusos (etapa D), no tienen que ser sometidos a tratamientos innecesarios. Sin embargo, a pesar de estas consideraciones, los estudios prospectivos aleatorios demuestran que la radioterapia, preoperatoria¹⁷⁵ o posoperatoria,¹⁷⁶ no afecta por sí sola la supervivencia global, aunque ambas formas reducen la tasa de recurrencia local. La supervivencia sí se prolonga cuando la radioterapia adyuvante se combina con quimioterapia concomitante (ver adelante).

La administración de radioterapia en el posoperatorio, en dosis de 4,500 a 5,000 cGy, produce diarrea transitoria, cistitis e irritación de la piel perianal; es raro el daño crónico del intestino delgado o de la vejiga.¹⁷⁴

Quimioterapia

La administración de quimioterapia en pacientes con cáncer de colon y recto avanzado ha producido resultados contrastantes. En raras ocasiones los pacientes con enfermedad metastásica tienen una respuesta completa a la quimioterapia, aunque el 25 por ciento presentan una reducción mayor del 50 por ciento en la masa tumoral. El medicamento de elección para el cáncer de colon y recto es el 5-fluorouracilo (5-FU), que empezó a utilizarse hace más de 30 años en estudios clínicos. Aunque distintos esquemas de dosificación de 5-FU han producido diferentes tasas de respuestas en estudios controlados, ninguno ha dado como resultado un aumento importante en la supervivencia. Los esquemas de quimioterapia combinada que utilizan 5-FU no resultan más eficaces que el 5-FU administrado solo.¹⁷⁷

En vista de que los resultados clínicos indican que la monoquimioterapia con 5-FU sigue siendo el tratamiento más eficaz en pacientes con cáncer de colon y recto avanzado, la atención se ha enfocado a desarrollar métodos que aumenten la eficacia del medicamento. Se considera que este agente afecta el metabolismo celular sobre todo a través de la unión competitiva con la enzima timidilato sintetasa, lo que ocasiona inhibición en la síntesis de ADN por la disminución de timidina. Los datos de laboratorio indican que los folatos reducidos, como el ácido folínico (también conocido como leucovorín o factor

citrovorum), aumentará la unión de 5-FU con la enzima timidilato sintetasa, incrementando de este modo el potencial del medicamento como agente antineoplásico.¹⁷⁸ Se notificó una tasa importante de mejoría en la respuesta tumoral objetiva en seis de siete estudios de pacientes con cáncer de colon y recto en los que se comparó la combinación de 5-FU y leucovorín con 5-FU solo; sin embargo, el efecto sobre la supervivencia fue modesto.¹⁷⁹

Sin duda, algunos pacientes se benefician y sobreviven más tiempo después del tratamiento con 5-FU o 5-FU más leucovorín, y las investigaciones actuales intentan optimizar el método de su administración; sin embargo, el tratamiento con 5-FU o con el esquema de 5-FU y leucovorín no cura al paciente y es potencialmente tóxico. Debe considerarse el criterio del médico y la preferencia del paciente para determinar cuando debe iniciarse la quimioterapia en individuos asintomáticos y para decidir si el tratamiento debe ser convencional (v.gr., utilizando 5-FU o 5-FU y leucovorín) o experimental.

La administración sistémica de agentes citotóxicos ha sido ineficaz en el tratamiento de la mayoría de los pacientes con carcinoma de colon y recto diseminado, por lo que se ha analizado la eficacia de administrar agentes antineoplásicos en forma directa en la arteria hepática para tratar las metástasis hepáticas. Teóricamente, la infusión de un agente quimioterápico en la arteria hepática aportaría una concentración mayor del medicamento en el lecho capilar del tumor que la que pudiera lograrse con la administración intravenosa; las lesiones malignas en el hígado reciben su aporte sanguíneo de la arteria hepática, en tanto que los hepatocitos normales son irrigados en forma predominante por la circulación porta.¹⁸⁰

Los estudios controlados que comparan la administración intrarterial de 5-FU o su metabolito activo floxuridina, con la administración intravenosa, demuestran que el método regional triplica la probabilidad de una respuesta objetiva. Sin embargo, no se ha demostrado que ocurra un aumento importante en la supervivencia global.¹⁷⁷ Además, la administración intrarterial prolongada de floxuridina ha ocasionado gastritis y hepatitis clínica en el 10 por ciento de los individuos tratados e ictericia en más del 20 por ciento.¹⁷⁷ Por lo tanto, la infusión de algún agente quimioterapéutico en la arteria hepática no ha resultado superior al tratamiento sistémico y debe considerarse un tratamiento experimental. Los pacientes con metástasis hepática única, sin datos clínicos o radiográficos de otras recurrencias tumorales, deben considerarse candidatos a resección hepática parcial porque estos procedimientos se asocian a tasas de supervivencia a cinco años de 25 a 30 por ciento cuando se realizan en pacientes bien escogidos y por cirujanos experimentales.¹⁸¹ Aún no se establece el efecto biológico que tiene erradicar estos nódulos tumorales por medio de criocirugía o inyecciones de alcohol.

Tratamiento adyuvante

Después de la resección completa de los carcinomas de colon y recto en etapa B2 o C, se ha administrado radioterapia y quimioterapia profiláctica (adyuvante) para eliminar micrometástasis no detectables y mejorar la supervivencia. Estas formas de tratamiento están logrando resultados cada vez más satisfactorios.

En varios estudios aleatorios prospectivos se ha comparado el 5-FU como tratamiento adyuvante único o una combinación de 5-FU y metil-CCNU contra no administrar tratamiento posoperatorio después de la resección total de cáncer colónico.¹⁸² Ninguno de estos estudios controlados y cuidadosamente conducidos, que incluyeron a un gran número de pacientes, ha demostrado un beneficio estadísticamente significativo.

Sin embargo, los resultados de dos estudios más recientes indicaron que la combinación de 5-FU con levamisol, que es un compuesto antihelmíntico, disminuyó de manera importante el riesgo de recurrencia de la enfermedad y aumentó la supervivencia en pacientes con enfermedad en etapa C al comparar con un grupo control no tratado.^{183,184} Hasta ahora, no se ha observado algún beneficio en pacientes en etapa B₂, posiblemente debido a que su pronóstico más favorable dificulta la identificación de cualquier beneficio producido por el tratamiento adyuvante.

No se ha determinado el mecanismo por el cual el levamisol actúa como antineoplásico en esta combinación, pero se ha propuesto una acción inmunomoduladora. Aunque los resultados positivos de estos dos estudios no se han cuestionado, la contribución del levamisol en los resultados ha sido puesta en duda.¹⁸⁵ El levamisol no mejora la eficacia del 5-FU en pacientes con cáncer de colon y recto avanzado o en cultivos tisulares de células de cáncer de colon y recto.¹⁸² Además, la administración de levamisol en voluntarios normales no ha demostrado ningún efecto inmunomodulador en estudios inmunológicos.¹⁸⁶

En retrospectiva, los resultados positivos atribuidos a la adición de levamisol al 5-FU en estos estudios pudieron deberse a una administración más rigurosa del 5-FU y a mayor constancia del paciente que en estudios previos. La función del levamisol pudo haber sido mejor establecida si la combinación de 5-FU y levamisol hubiese sido comparada con la monoquimioterapia con 5-FU. Es muy probable que este aspecto sea aclarado cuando estén disponibles los resultados de las investigaciones actuales que comparen el esquema adyuvante de 5-FU y levamisol con la combinación de 5-FU y leucovorín y también con la combinación de 5-FU, leucovorín y levamisol. Sin embargo, por momento debe recomendarse el uso de rutina de la quimioterapia adyuvante después de la resección de carcinomas de colon en etapa C (pero probablemente no en etapa B₂).¹⁸⁷

Los estudios aleatorios prospectivos han indicado que la radioterapia posoperatoria disminuye la probabilidad de recurrencias locales y regionales después de la resección completa del carcinoma rectal en etapa B₂ o C, y al parecer también prolonga la supervivencia.¹⁸⁸⁻¹⁹⁰ En esta situación, es muy probable que la quimioterapia sirva para aumentar la eficacia de la radioterapia (i.e., radiosensibilización). La evolución más favorable ocurrió cuando se administró una infusión intravenosa continua de 5-FU a través de una bomba portátil durante el periodo de cuatro a cinco semanas de radioterapia.¹⁹⁰

Cáncer anal

Los tumores malignos de ano son poco frecuentes, y representan menos del dos por ciento de las lesiones malignas del intestino grueso.¹⁹¹ La mayoría de estos tumores se originan en el conducto anal, que es la zona que se extiende desde el anillo anorrectal hasta una región equidistante de la línea dentada (o pectínea) y el anillo anal. Los carcinomas que se desarrollan proximalmente a la línea dentada (i.e., en la zona de transición entre la mucosa glandular del recto y el epitelio escamoso de la parte distal del ano) se conocen como tumores cuboides, basoloides o cloacogénicos; cerca de una tercera parte de las lesiones del ano presentan este subtipo histológico. Los carcinomas que se desarrollan distalmente a la línea dentada tienen histología de células epidermoides, se ulceran con más frecuencia y representan cerca del 55 por ciento de los tumores anales. El pronóstico en pacientes con carcinomas de ano y células escamosas y de células cuboidales es idéntico cuando se realizan el ajuste por el tamaño del tumor y la presencia o no de afección linfática.¹⁹²

Los carcinomas de ano ocurren con mayor frecuencia en individuos con antecedentes de irritación anal crónica. Esta irritación puede ser resultado de condilomas acuminados (i.e., lesiones virales que se piensa son causadas por infección con papilomavirus¹⁹³), fístulas o fisuras perianales, leucoplasia y hemorroides crónicas. El riesgo de cáncer anal es mayor en varones homosexuales,¹⁹⁴⁻¹⁹⁵ tal vez por el trauma relacionado con el coito anal. También es mayor el riesgo en hombres y mujeres con síndrome de inmunodeficiencia adquirida,¹⁹⁶ quizá por el estado de inmunosupresión que los hace más susceptibles a las infecciones por papilomavirus.¹⁹⁷ Los carcinomas de ano ocurren con mayor frecuencia en individuos de mediana edad, se desarrollan con más frecuencia en mujeres que en hombres y se acompañan muy a menudo de hemorragia, dolor, sensación de una tumoración perianal y prurito anal en el momento del diagnóstico.¹⁹¹

Hasta hace poco el tratamiento de elección en pacientes con cáncer anal era la cirugía radical (resección abdominoperineal con toma de muestra de ganglios linfáticos y colostomía permanente). Sin embargo, un método terapéutico alternativo, que consiste en la aplicación de radiaciones con rayo externo y quimioterapia simultánea, ha dado como resultado la desaparición, demostrada por biopsia, de todos los tumores en más del 85 por ciento de los pacientes cuya lesión inicial era menor de 5 cm de diámetro.^{198,199} Se ha informado de recurrencias de tumores en cerca del 20 por ciento de estos pacientes. Por lo tanto, parece que el 70 por ciento de los enfermos con carcinomas de ano pueden ser curados con tratamiento no quirúrgico y que la cirugía radical debe reservarse para la minoría de pacientes con tumores residuales después del tratamiento inicial con radioterapia combinada con quimioterapia.

Bibliografía

1. Wingo PA, Tong T, Bolden S: Cancer statistics, 1995. CA Cancer J Clin 45:8, 1995 [PMID 7528632]

2. Blot WJ: Esophageal cancer trends and risk factors. *Semin Oncol* 21:403, 1994
3. Roth JA, Lichter AS, Putnam JB Jr, et al: Cancer of the esophagus. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 4th ed. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, Eds. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1993, p 776
4. Dowlathshahi K, Mobarhan S: Diet and environment in the etiology of esophageal carcinoma. *Frontiers in Gastrointestinal Cancer*. Levin B, Riddell RH, Eds. Elsevier Science Publishing Co, New York, 1984, p 1
5. Larsson LG, Sandstrom A, Westling P: Relationship of Plummer-Vinson disease to cancer of the upper alimentary tract in Sweden. *Cancer Res* 35:3308, 1975 [PMID 1192404]
6. Marger RS, Marger D: Carcinoma of the esophagus and tylosis: a lethal genetic combination. *Cancer* 72:17, 1993 [PMID 8508402]
7. Spechler SJ: Barrett's esophagus. *Semin Oncol* 21:431, 1994
8. DeMeester TR, Lafontaine ER: Surgical therapy. *Cancer of the Esophagus*. DeMeester TR, Levin B, Eds. Grune & Stratton, Orlando, Florida, 1985, p 141
9. Winawer SJ, Sherlock P, Belladonna JA, et al: Endoscopic brush cytology in esophageal cancer. *JAMA* 232:1358, 1975 [PMID 1173401]
10. Earlam R, Cunha-Melo JR: Oesophageal squamous cell carcinoma: I. A critical review of surgery. *Br J Surg* 67:381, 1980
11. Muller JM, Erasmi H, Stelzner M, et al: Surgical therapy of oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 77:845, 1990 [PMID 2203505]
12. Earlam R, Cunha-Melo JR: Oesophageal squamous cell carcinoma: II. A critical review of radiotherapy. *Br J Surg* 67:457, 1980
13. Ajani JA: Contributions of chemotherapy in the treatment of carcinoma of the esophagus: results and commentary. *Semin Oncol* 21:474, 1994
14. Ilson DH, Kelsen DP: Combined modality therapy in the treatment of esophageal cancer. *Semin Oncol* 21:493, 1994 [PMID 8042047]
15. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, et al: Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 326:1593, 1992 [PMID 1584260]

16. Forastiere AA, Orringer MB, Perez-Tamayo C, et al: Preoperative chemoradiation followed by transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus: final report. *J Clin Oncol* 11:1118, 1993 [PMID 8501498]
17. Boyce HW Jr: Palliation of advanced esophageal cancer. *Semin Oncol* 11:186, 1984
18. Knyrim K, Wagner H-J, Bethge N, et al: A controlled trial of an expansile metal stent for palliation of esophageal obstruction due to inoperable cancer. *N Engl J Med* 329:1302, 1993 [PMID 7692297]
19. Fuchs CS, Mayer RJ: Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 333:32, 1995 [PMID 7776992]
20. Haenszel W, Kurihara M, Segi M, et al: Stomach cancer among Japanese in Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 49:969, 1972 [PMID 4678140]
21. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al: Gastric precancerous process in a high risk population: cross-sectional studies. *Cancer Res* 50:4731, 1990 [PMID 2369747]
22. The Eurogast Study Group: An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 341:1359, 1993
23. Coggon D, Barker DJP, Cole RB, et al: Stomach cancer and food storage. *J Natl Cancer Inst* 81:1178, 1989 [PMID 2746670]
24. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, et al: Electric refrigerator use and gastric cancer risk. *Br J Cancer* 62:136, 1990 [PMID 2390474]
25. Tersmette AC, Offerhaus GJA, Tersmette KWF, et al: Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res* 50:6486, 1990 [PMID 2145061]
26. Watt PC, Sloan JM, Kennedy TL: Changes in gastric mucosa after vagotomy and gastrojejunostomy for duodenal ulcer. *Br Med J* 287:1407, 1983
27. Lauren PA, Nevalainen TJ: Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma: a time-trend study in Finland with comparison between studies from high- and low-risk areas. *Cancer* 71:2926, 1993 [PMID 8490820]
28. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, et al: Cancer of the stomach: a patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 218:583, 1993 [PMID 8239772]
29. O'Brien MJ, Burakoff R, Robbins EA, et al: Early gastric cancer: clinicopathologic study. *Am J Med* 78:195, 1985 [PMID 2982259]

30. Serlin O, Keehn RJ, Higgins GA Jr, et al: Factors related to survival following resection for gastric carcinoma: analysis of 903 cases. *Cancer* 40:1318, 1977 [PMID 143340]
31. Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, et al: The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 343:1309, 1994 [PMID 7910321]
32. Moertel CG, Childs DS Jr, Reitemeier RJ, et al: Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 2:865, 1969 [PMID 4186452]
33. Alexander HR, Kelsen DP, Tepper JE: Cancer of the stomach. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 4th ed. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, Eds. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1993, p 818
34. Cullinan SA, Moertel CG, Wieand HS, et al: Controlled evaluation of three drug combination regimens versus fluorouracil alone for the therapy of advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 12:412, 1994 [PMID 8113849]
35. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, et al: Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 11:1441, 1993 [PMID 8336183]
36. Haber DA, Mayer RJ: Primary gastrointestinal lymphoma. *Semin Oncol* 15:154, 1988 [PMID 3285479]
37. Severson RK, Davis S: Increased incidence of primary gastric lymphoma. *Cancer* 66:1283, 1990 [PMID 2400976]
38. Lim FE, Hartman AS, Tan EGC, et al: Factors in the prognosis of gastric lymphoma. *Cancer* 39:1715, 1977 [PMID 322839]
39. Isaacson PG: Gastric lymphoma and *Helicobacter pylori* (editorial). *N Engl J Med* 330:1310, 1994
40. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al: *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 330:1267, 1994 [PMID 8145781]
41. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al: Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 342:575, 1993 [PMID 8102719]
42. Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al: Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 345:1591, 1995 [PMID 7783535]
43. Paulson S, Sheehan RG, Stone MJ, et al: Large cell lymphomas of the stomach: improved prognosis with complete resection of all intrinsic gastrointestinal disease. *J Clin Oncol* 1:263, 1983

44. List AF, Greer JP, Cousar JC, et al: Non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract: an analysis of clinical and pathologic features affecting outcome. *J Clin Oncol* 6:1125, 1988 [PMID 3392561]
45. Maor MH, Maddux B, Osborne BM, et al: Stages IE and IIE non-Hodgkin's lymphomas of the stomach: comparison of treatment modalities. *Cancer* 54:2330, 1984 [PMID 6208989]
46. Shimm DS, Dosoretz DE, Anderson T, et al: Primary gastric lymphoma: an analysis with emphasis on prognostic factors and radiation therapy. *Cancer* 52:2044, 1983 [PMID 6627215]
47. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al: Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 328:1433, 1993 [PMID 8479461]
48. Chow W-H, Gridley G, Nyren O, et al: Risk of pancreatic cancer following diabetes mellitus: a nationwide cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 87:930, 1995
49. Everhart J, Wright D: Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer: a meta-analysis. *JAMA* 273:1605, 1995 [PMID 7745774]
50. Cancer of the Pancreas Task Force: Staging of cancer of the pancreas. *Cancer* 47:1631, 1981
51. Perez MM, Newcomer AD, Moertel CG, et al: Assessment of weight loss, food intake, fat metabolism, malabsorption, and treatment of pancreatic insufficiency in pancreatic cancer. *Cancer* 52:346, 1983 [PMID 6305473]
52. Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM, et al: Diabetes and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 331:81, 1994 [PMID 8208269]
53. Moossa AR, Levin B: The diagnosis of "early" pancreatic cancer: the University of Chicago experience. *Cancer* 47:1688, 1981 [PMID 6168357]
54. Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C: Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 326:455, 1992 [PMID 1732772]
55. Gudjonsson B: Cancer of the pancreas: 50 years of surgery. *Cancer* 60:2284, 1987
56. Edis AJ, Kiernan PD, Taylor WF: Attempted curative resection of ductal carcinoma of the pancreas: review of Mayo Clinic experience, 1951-1975. *Mayo Clin Proc* 55:531, 1980 [PMID 6251320]
57. Moertel CT, Frytak S, Hahn RG, et al: Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6,000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4,000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + + 5-fluorouracil. *Cancer* 48:1705, 1981

58. Gastrointestinal Tumor Study Group: Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 59:2006, 1987
59. Cullinan S, Moertel CG, Wieand HS, et al: A phase III trial on the therapy of advanced pancreatic carcinoma: evaluations of the Mallinson regimen and combined 5-fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin. *Cancer* 65:2207, 1990 [PMID 2189551]
60. Lotze MT, Flickinger JC, Carr BI: Hepatobiliary neoplasms. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 4th ed. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, Eds. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1993, p 883
61. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, et al: Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 325:675, 1991 [PMID 1651452]
62. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al: Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 328:1797, 1993 [PMID 7684822]
63. Deugnier YM, Guyader D, Crantock L, et al: Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology* 104:228, 1993 [PMID 8419246]
64. Yu M-W, Chen C-J: Hepatitis B and C viruses in the development of hepatocellular carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 17:71, 1994
65. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, et al: Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 332:1463, 1995 [PMID 7739682]
66. Wands JR, Blum HE: Primary hepatocellular carcinoma (editorial). *N Engl J Med* 325:729, 1991 [PMID 1651454]
67. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al: Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22,707 men in Taiwan. *Lancet* 2:1129, 1981 [PMID 6118576]
68. Zaman SN, Melia WM, Johnson RD, et al: Risk factors in development of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: prospective study of 613 patients. *Lancet* 1:1357, 1985 [PMID 2861313]
69. Tabor E, Kobayashi K: Hepatitis C virus, a causative infectious agent of non-A, non-B hepatitis: prevalence and structure-summary of a conference on hepatitis C virus as a cause of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 84:86, 1992 [PMID 1346540]
70. Colombo M, Kuo G, Choo QL, et al: Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2:1006, 1989 [PMID 2572740]

71. Simonetti RG, Camma C, Fiorello F, et al: Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a case-control study. *Ann Intern Med* 116:97, 1992 [PMID 1309286]
72. Bruix J, Barrera JM, Calvet X, et al: Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet* 2:1004, 1989 [PMID 2572739]
73. Poynard T, Bedossa P, Chevallier M, et al: A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 332:1457, 1995 [PMID 7739681]
74. Ozturk M: p53 mutation in hepatocellular carcinoma after aflatoxin exposure. *Lancet* 338:1356, 1991
75. Forman D, Vincent TJ, Doll R: Cancer of the liver and the use of oral contraceptives. *Br Med J* 292:1357, 1986
76. Farrell GC, Joshua DE, Uren RF, et al: Androgen-induced hepatoma. *Lancet* 1:430, 1975 [PMID 48615]
77. McIntire KR, Waldmann TA, Moertel CG, et al: Serum alpha-fetoprotein in patients with neoplasms of the gastrointestinal tract. *Cancer Res* 35:991, 1975 [PMID 46783]
78. Regan LS: Screening for hepatocellular carcinoma in high-risk individuals: a clinical review. *Arch Intern Med* 149:1741, 1989
79. Margolis S, Homcy C: Systemic manifestations of hepatoma. *Medicine (Baltimore)* 51:381, 1972
80. Farmer DG, Rosove MH, Shaked A, et al: Current treatment modalities for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 219:236, 1994 [PMID 8147605]
81. Fan S-T, Lo C-M, Lai ECS, et al: Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 331:1547, 1994
82. Venook AP: Treatment of hepatocellular carcinoma: too many options? *J Clin Oncol* 12:1323, 1994
83. Diehl AK: Epidemiology of gallbladder cancer: a synthesis of recent data. *J Natl Cancer Inst* 65:1209, 1980
84. Fenoglio-Preiser CM, Hutter RVP: Colorectal polyps: pathologic diagnosis and clinical significance. *CA Cancer J Clin* 35:322, 1985 [PMID 3931866]
85. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, et al: The National Polyp Study: patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 98:371, 1990 [PMID 2403953]
86. Coutsoftides T, Lavery I, Benjamin SP, et al: Malignant polyps of the colon and rectum: a clinicopathologic study. *Dis Colon Rectum* 22:82, 1979 [PMID 428282]

87. Behringer GE: Changing concepts in the histopathologic diagnosis of polypoid lesions of the colon. *Dis Colon Rectum* 13:116, 1970
88. Shinya H, Wolff WI: Morphology, anatomic distribution and cancer potential of colonic polyps: an analysis of 7,000 polyps endoscopically removed. *Ann Surg* 190:679, 1979 [PMID 518167]
89. Correa P, Strong JP, Reif A, et al: The epidemiology of colorectal polyps: prevalence in New Orleans and international comparisons. *Cancer* 39:2258, 1977 [PMID 870171]
90. Kune GA, Kune S, Watson LF: History of colorectal polypectomy and risk of subsequent colorectal cancer. *Br J Surg* 74:1064, 1987 [PMID 3690237]
91. Simons BD, Morrison AS, Lev R, et al: Relationship of polyps to cancer of the large intestine. *J Natl Cancer Inst* 84:962, 1992 [PMID 1629917]
92. Muto T, Bussey HJR, Morson BC: The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 36:2251, 1975 [PMID 1203876]
93. Cannon-Albright LA, Skolnick MH, Bishop T, et al: Common inheritance of susceptibility to colonic adenomatous polyps and associated colorectal cancers. *N Engl J Med* 319:533, 1988 [PMID 2841598]
94. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al: Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 329:1977, 1993 [PMID 8247072]
95. Rickert RR, Auerbach O, Garfinkel L, et al: Adenomatous lesions of the large bowel: an autopsy survey. *Cancer* 43:1847, 1979 [PMID 445371]
96. Blackstone MO: Colorectal adenomas on follow-up colonoscopy: is the cancer risk unchanged? *Lancet* 345:1126, 1995
97. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J: Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 326:658, 1992 [PMID 1736104]
98. Neugut AI, Jacobson JS, Ahsan H, et al: Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas: a prospective study. *Gastroenterology* 108:402, 1995 [PMID 7835580]
99. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, et al: Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. *N Engl J Med* 328:901, 1993 [PMID 8446136]

100. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al: Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 319:525, 1988 [PMID 2841597]
101. . Forrester K, Almoguera C, Han K, et al: Detection of high incidence of *K-ras* oncogenes during human colon tumorigenesis. *Nature* 327:298, 1987 [PMID 2438556]
102. Goelz SE, Vogelstein B, Hamilton SR, et al: Hypomethylation of DNA from benign and malignant human colon neoplasms. *Science* 228:187, 1985 [PMID 2579435]
103. Kinzler KW, Nilbert MC, Vogelstein B, et al: Identification of a gene located at chromosome 5q21 that is mutated in colorectal cancers. *Science* 251:1366, 1991 [PMID 1848370]
104. Fearon ER, Cho KR, Nigro JM, et al: Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers. *Science* 247:49, 1990 [PMID 2294591]
105. Baker SJ, Preisinger AC, Jessup JM, et al: p53 gene mutations occur in combination with 17p allelic deletions as late events in colorectal tumorigenesis. *Cancer Res* 50:7717, 1990 [PMID 2253215]
106. Weisburger JH: Causes, relevant mechanisms, and prevention of large bowel cancer. *Semin Oncol* 18:316, 1991
107. Burkitt DP: Epidemiology of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 28:3, 1971
108. Boland CR, Kolars JC: Fiber and colon cancer: the weight of the evidence (editorial). *Gastroenterology* 103:1964, 1992 [PMID 1333430]
109. Wynder EL, Reddy BS: Dietary fat and colon cancer (editorial). *J Natl Cancer Inst* 54:7, 1975 [PMID 1113314]
110. Tornberg SA, Holm L-E, Carstensen JM, et al: Risks of cancer of the colon and rectum in relation to serum cholesterol and beta-lipoprotein. *N Engl J Med* 315:1629, 1986 [PMID 3785333]
111. Bayerdörffer E, Mannes GA, Richter WO, et al: Decreased high-density lipoprotein cholesterol and increased low-density cholesterol levels in patients with colorectal adenomas. *Ann Intern Med* 118:481, 1993 [PMID 8442619]
112. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, et al: Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 323: 1664, 1990 [PMID 2172820]
113. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz G, et al: Relationship of diet to risk of colorectal adenoma in men. *J Natl Cancer Inst* 84:91, 1992 [PMID 1310511]

114. Newmark HL, Wargovich MJ, Bruce WR: Colon cancer and dietary fat, phosphate, and calcium: a hypothesis. *J Natl Cancer Inst* 72:1323, 1984 [PMID 6587152]
115. Lipkin M, Newmark H: Effect of added dietary calcium on colonic epithelial-cell proliferation in subjects at high risk for familial colonic cancer. *N Engl J Med* 313:1381, 1985 [PMID 4058532]
116. Garland C, Shekelle RB, Barrett-Connor E, et al: Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. *Lancet* 1:307, 1985 [PMID 2857364]
117. Rustgi AK: Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med* 331:1694, 1994
118. Cottrell S, Bicknell D, Kaklamanis L, et al: Molecular analysis of *APC* mutations in familial adenomatous polyposis and sporadic colon carcinomas. *Lancet* 340:626, 1992 [PMID 1355210]
119. Lipkin M, Blattner WA, Gardner EJ, et al: Classification and risk assessment of individuals with familial polyposis, Gardner's syndrome, and familial non-polyposis thymidine labeling patterns in colonic epithelial cells. *Cancer Res* 44:4201, 1984 [PMID 6744330]
120. Becker JM, McGrath KM, Meagher MP, et al: Late functional adaptation after colectomy, mucosal proctectomy, and ileal pouch-anal anastomosis. *Surgery* 110:718, 1991 [PMID 1925961]
121. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, et al: Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 328:1313, 1993 [PMID 8385741]
122. Sarre RG, Frost AG, Jagelman DG, et al: Gastric and duodenal polyps in familial adenomatous polyposis: a prospective study of the nature and prevalence of upper gastrointestinal polyps. *Gut* 28:306, 1987 [PMID 3032754]
123. Powell SM, Petersen GM, Krush AJ, et al: Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 329:1982, 1993 [PMID 8247073]
124. Vasen HFA, Mecklin J-P, Khan PM, et al: The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG- HNPCC). *Dis Colon Rectum* 34:424, 1991
125. Fishel R, Lescoe MK, Rao MRS, et al: The human mutator gene homolog *MSH2* and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 75:1027, 1993 [PMID 8252616]
126. Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N, et al: Mutations of a *mutS* homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell* 75:1215, 1993 [PMID 8261515]

127. Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, et al: Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue *hMLH1* is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature* 368:258, 1994 [PMID 8145827]
128. Papadopoulos N, Nicolaides NC, Wei Y-F, et al: Mutations of a *mutL* homolog in hereditary colon cancer. *Science* 263:1625, 1994 [PMID 8128251]
129. Husmann DA, Spence HM: Current status of tumor of the bowel following ureterosigmoidostomy: a review. *J Urol* 144:607, 1990 [PMID 2201791]
130. Klein RS, Catalano MT, Edberg SC, et al: *Streptococcus bovis* septicemia and carcinoma of the colon. *Ann Intern Med* 91:560, 1979 [PMID 484953]
131. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al: A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in US men. *J Natl Cancer Inst* 86:183, 1994 [PMID 8283490]
132. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ, et al: A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in US women. *J Natl Cancer Inst* 86:192, 1994 [PMID 8283491]
133. Marnett LJ: Aspirin and the potential role of prostaglandins in colon cancer. *Cancer Res* 52:5575, 1992
134. Greenberg ER, Baron JA, Freeman DH Jr, et al: Reduced risk of large-bowel adenomas among aspirin users. *J Natl Cancer Inst* 85:912, 1993 [PMID 8492320]
135. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al: Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med* 121:241, 1994 [PMID 8037405]
136. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW Jr: Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 325:1593, 1991 [PMID 1669840]
137. Gann PH, Manson JE, Glynn RJ, et al: Low-dose aspirin and incidence of colorectal tumors in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 85:1220, 1993 [PMID 8331682]
138. Greenberg ER, Baron JA: Prospects for preventing colorectal cancer death. *J Natl Cancer Inst* 85:1182, 1993 [PMID 8331674]
139. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, et al: Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 333:609, 1995 [PMID 7637720]
140. Boyle P, Zaridze DG, Smans M: Descriptive epidemiology of colorectal cancer. *Int J Cancer* 36:9, 1985 [PMID 2991145]

141. Block G: Micronutrients and cancer: time for action? J Natl Cancer Inst 85:846, 1993
142. Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, et al: A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. N Engl J Med 331:141, 1994 [PMID 8008027]
143. Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, et al: Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. J Natl Cancer Inst 87:517, 1995
144. Newcomb PA, Storer BE: Postmenopausal hormone use and risk of large-bowel cancer. J Natl Cancer Inst 87:1067, 1995 [PMID 7616598]
145. St John DJB, McDermott FT, Hopper JL, et al: Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer. Ann Intern Med 118:785, 1993
146. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al: A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med 331:1669, 1994 [PMID 7969357]
147. Simon JB: Occult blood screening for colorectal carcinoma: a critical review. Gastroenterology 88:820, 1985
148. Ahlquist DA, Wieand HS, Moertel CG, et al: Accuracy of fecal occult blood screening for colorectal neoplasia: a prospective study using Hemoccult and HemoQuant tests. JAMA 269:1262, 1993 [PMID 8437303]
149. Toribara NW, Sleisenger MH: Screening for colorectal cancer. N Engl J Med 332: 861, 1995 [PMID 7870142]
150. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr, et al: Effect of fecal occult blood testing on mortality from colorectal cancer: a case-control study. Ann Intern Med 118:1, 1993 [PMID 8416152]
151. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al: Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. N Engl J Med 328:1365, 1993 [PMID 8474513]
152. Lang CA, Ransohoff DF: Fecal occult blood screening for colorectal cancer: is mortality reduced by chance selection for screening colonoscopy? JAMA 271:1011, 1994
153. Rhodes JB, Holmes FF, Clark GM: Changing distribution of primary cancers in the large bowel. JAMA 238:1641, 1977 [PMID 578250]
154. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr, et al: A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. N Engl J Med 326:653, 1992 [PMID 1736103]
155. Hawes R, Lehman GA, Hast J, et al: Training resident physicians in fiberoptic sigmoidoscopy: how many supervised examinations are required to achieve competence? Am J Med 80:465, 1986

156. Maule WF: Screening for colorectal cancer by nurse endoscopists. *N Engl J Med* 330:183, 1994
157. Atkin WS, Cuzick J, Northover JMA, et al: Prevention of colorectal cancer by once-only sigmoidoscopy. *Lancet* 341:736, 1993 [PMID 8095636]
158. Ransohoff DF, Lang CA: Sigmoidoscopic screening in the 1990s. *JAMA* 269:1278, 1993 [PMID 8437306]
159. Levin B, Murphy GP: Revision in American Cancer Society recommendations for the early detection of colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 42:296, 1992 [PMID 1515968]
160. Cohen AM, Minsky BD, Schilsky RL: Colon cancer. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 4th ed. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, Eds. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1993, p 929
161. Malcolm W, Olson RM, Perencevich NP, et al: Patterns of recurrence following curative resection of adenocarcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 45:2969, 1980
162. The Gastrointestinal Tumor Study Group: Adjuvant therapy of colon cancer-results of a prospectively randomized trial. *N Engl J Med* 310:737, 1984
163. Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM, et al: Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N Engl J Med* 229:448, 1978
164. Wolmark N, Fisher B, Wieand HS, et al: The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer: results from NSABP clinical trials. *Ann Surg* 199:375, 1984 [PMID 6370155]
165. Witzig TE, Loprinzi CL, Gonchoroff NJ, et al: DNA ploidy and cell kinetic measurements as predictors of recurrence and survival in stages B2 and C colorectal adenocarcinoma. *Cancer* 68:879, 1991 [PMID 1855188]
166. Jen J, Kim H, Piantadosi S, et al: Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 331:213, 1994 [PMID 8015568]
167. Wolmark N, Cruz I, Redmond CK, et al: Tumor size and regional lymph node metastasis in colorectal cancer: a preliminary analysis from the NSABP clinical trials. *Cancer* 51:1315, 1983 [PMID 6337699]
168. Batson OV: The role of vertebral veins in metastatic processes. *Ann Intern Med* 16:38, 1942
169. Posner MR, Mayer RJ: The use of serologic tumor markers in gastrointestinal malignancies. *Hematol Oncol Clin North Am* 8:533, 1994 [PMID 8707771]

170. Fletcher RH: Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 104:66, 1986
171. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al: An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA* 270:943, 1993 [PMID 8141873]
172. Mayer RJ, Garnick MB, Steele GD, et al: Carcinoembryonic antigen (CEA) as a monitor of chemotherapy in disseminated colorectal cancer. *Cancer* 42:1428, 1978 [PMID 709511]
173. Steele G Jr, Busse P, Huberman MS, et al: A pilot study of sphincter-sparing management of adenocarcinoma of the rectum. *Arch Surg* 126:696, 1991 [PMID 2039356]
174. Mohiuddin M, Marks G: Adjuvant radiation therapy for colon and rectal cancer. *Semin Oncol* 18:411, 1991 [PMID 1925630]
175. Gerard A, Buyse M, Nordlinger B, et al: Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer: final results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg* 208:606, 1988 [PMID 3056288]
176. Bentzen SM, Balslev I, Pederson M, et al: A regression analysis of prognostic factors after resection of Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid: does postoperative radiotherapy change the prognosis? *Br J Cancer* 58:195, 1988
177. Mayer RJ: Chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Cancer* 70:1414, 1992
178. Arbuck SG: Overview of clinical trials using 5-fluorouracil and leuco vorin for the treatment of colorectal cancer. *Cancer* 63(suppl 6):1036, 1989
179. The Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project: Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 10:896, 1992
180. Stagg RJ, Lewis BJ, Friedman MA, et al: Hepatic arterial chemotherapy for colorectal cancer metastatic to the liver. *Ann Intern Med* 100:736, 1984 [PMID 6231876]
181. van Ooijen B, Wiggers T, Meijer S, et al: Hepatic resections for colorectal metastases in the Netherlands: a multiinstitutional 10-year study. *Cancer* 70:28, 1992 [PMID 1606544]
182. Fuchs CS, Mayer RJ: Adjuvant chemotherapy for colon and rectal cancer. *Semin Oncol* 22:472, 1995
183. Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, et al: Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. *J Clin Oncol* 7:1447, 1989 [PMID 2778478]

184. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al: Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 122:321, 1995 [PMID 7847642]
185. Mayer RJ: Does adjuvant therapy work in colon cancer? (editorial). *N Engl J Med* 322:399, 1990
186. Stevenson HC, Green I, Hamilton JM, et al: Levamisole: known effects on the immune system, clinical results, and future applications to the treatment of cancer. *J Clin Oncol* 9:2052, 1991
187. NIH Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 264:1444, 1990
188. Gastrointestinal Tumor Study Group: Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 312:1465, 1985
189. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al: Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 324:709, 1991 [PMID 1997835]
190. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al: Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 331:502, 1994 [PMID 8041415]
191. Mitchell EP: Carcinoma of the anal region. *Semin Oncol* 15:146, 1988
192. Beahrs OH: Management of cancer of the anus. *AJR Am J Roentgenol* 133:790, 1979
193. Beckman AM, Daling JR, Sherman KJ, et al: Human papillomavirus infection and anal cancer. *Int J Cancer* 43:1042, 1989
194. Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, et al: Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med* 317:973, 1987 [PMID 2821396]
195. Gal AA, Meyer PR, Taylor CR: Papillomavirus antigens in anorectal condyloma and carcinoma in homosexual men. *JAMA* 257:337, 1987 [PMID 3025466]
196. Melbye M, Cote TR, Kessler L, et al: High incidence of anal cancer among AIDS patients. *Lancet* 343:636, 1994 [PMID 7906812]
197. Palefsky JM, Gonzales J, Greenblatt RM, et al: Anal intraepithelial neoplasia and anal papillomavirus infection among homosexual males with group IV HIV disease. *JAMA* 263:2911, 1990 [PMID 2160023]
198. Leichman L, Nigro N, Vaitkevicius VK, et al: Cancer of the anal canal: model for preoperative adjuvant combined modality therapy. *Am J Med* 78:211, 1985 [PMID 3918441]

199. Sischy B, Scotte Doggett RL, Krall JM, et al: Definitive irradiation and chemotherapy for radiosensitization in management of anal carcinoma: interim report on Radiation Therapy Oncology Group Study No. 8314. J Natl Cancer Inst 81:850, 1989

Figuras



Figura 1 Carcinoma esofágico: esofagograma Este esofagograma de un paciente con carcinoma esofágico revela irregularidades en la mucosa y disminución de la luz, lo cual es característico de la enfermedad.

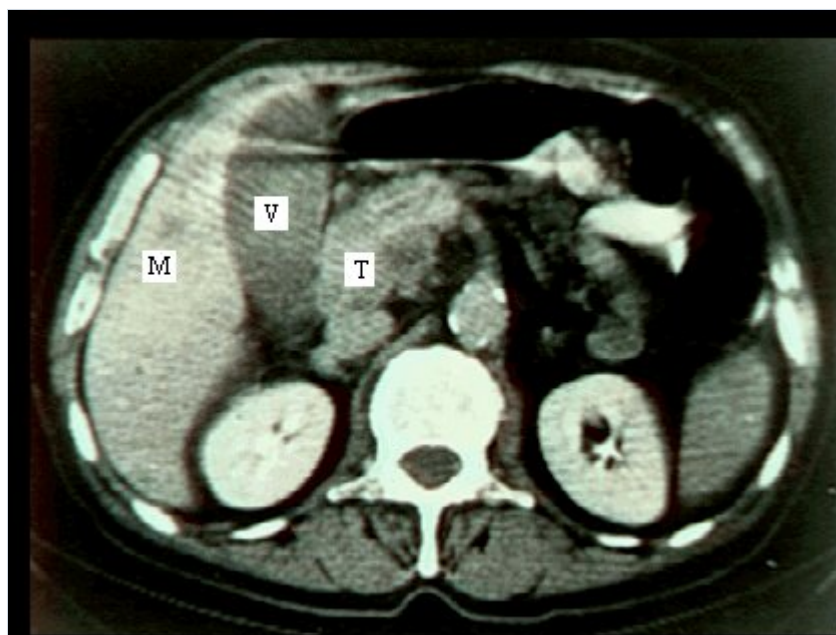


Figura 2 Cáncer de páncreas: TC La tomografía computarizada de un paciente con cáncer pancreático revela una masa tumoral (T) en la cabeza pancreática que ha producido dilatación de la vesícula biliar (V). También se observa una metástasis hepática (M).

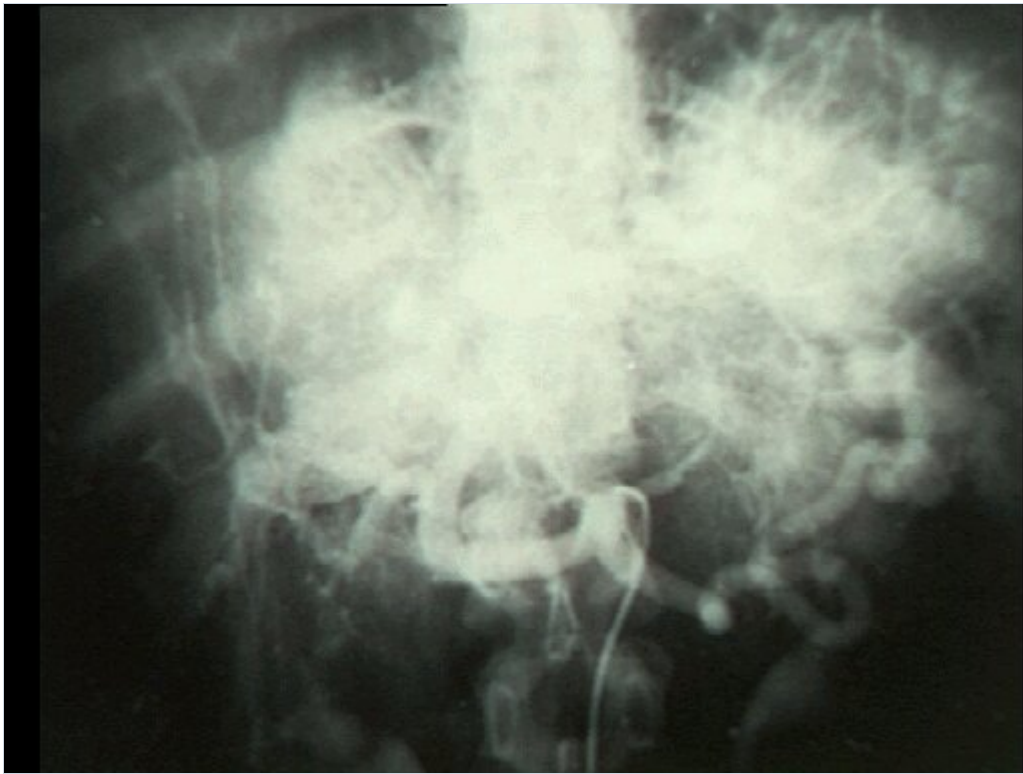


Figura 3 Hepatocarcinoma: angiografía Esta angiografía del tronco celíaco en un paciente con hepatocarcinoma primario revela un patrón hipervascular característico.

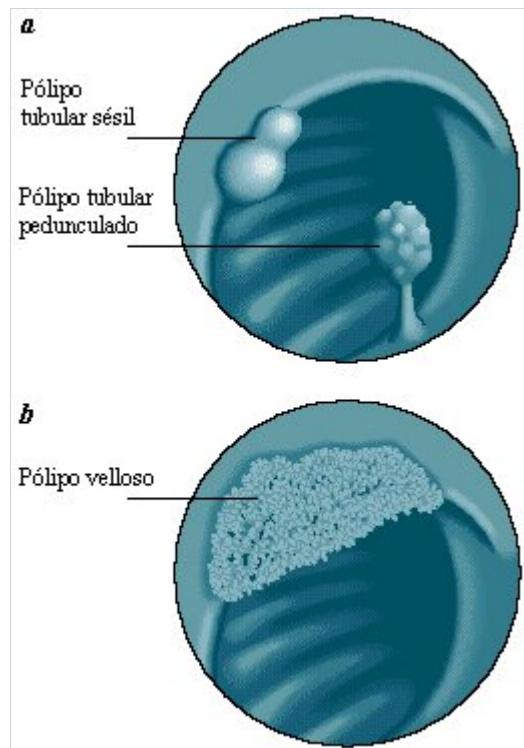


Figura 4 Pólipos adenomatosos Se piensa que la mayoría de los cánceres de colon y recto se originan de pólipos adenomatosos que pueden ser tubulares (pedunculados o sésiles [a]), vellosos (b) o túbulovellosos.

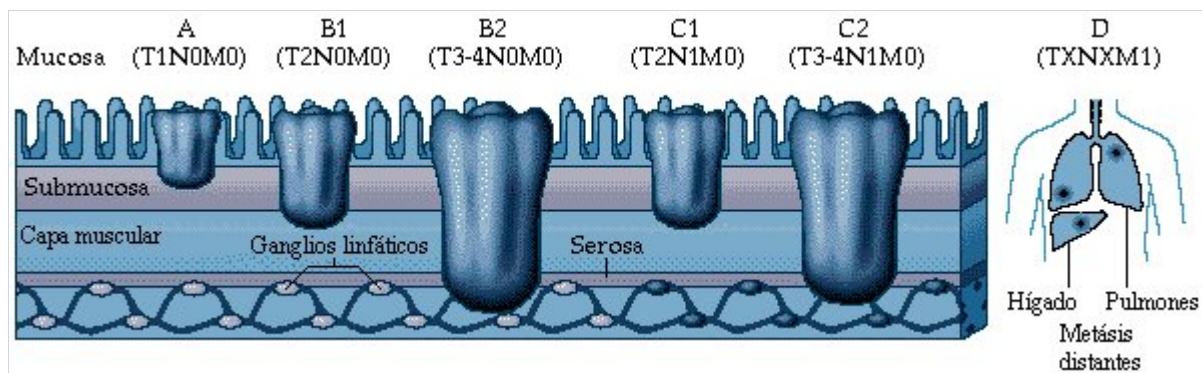


Figura 6 Estadificación del cáncer de colon y recto Un sistema de clasificación por etapas que incorpora varias modificaciones al sistema de Dukes es útil para valorar el cáncer de colon y recto. El tumor se clasifica de acuerdo al grado de infiltración de la pared intestinal y al hecho de si se ha diseminado a ganglios linfáticos o a órganos distantes como el hígado o los pulmones. La clasificación por etapas es importante para determinar el pronóstico.