



Universidad Abierta Interamericana

Sede regional Rosario

Facultad de medicina y ciencias de la salud

TRABAJO FINAL

Título: Estadios del cáncer de colon al momento del diagnóstico en el Laboratorio de Patología Clínico-Quirúrgica de Rosario. Comparación entre los bienios 2001-2002 y 2016-2017

Alumna: Kimey Nara Marcón

Tutor: Dr. Juan Carlos Picena

Co-tutor: Dr. Hernán Luis Chiesa

Email del tutorando: kimey_03@hotmail.com

Fecha de presentación: 21 de agosto del 2018

Índice

Resumen.....	4
Introducción.....	5
Marco teórico.....	7
Etiología y datos sobre las causas.....	7
Ácidos grasos poliinsaturados y cáncer.....	7
Ácidos biliares en el cáncer colorrectal.....	8
Fibras.....	8
Calcio y vitamina D.....	9
Factores de riesgo.....	9
Patogenia.....	10
Morfología.....	11
Características clínicas.....	11
Evolución natural y estadificación.....	12
Diagnóstico.....	13
Detección de sangre oculta.....	14
Endoscopia.....	14
Tratamiento.....	15
Problema.....	17

Objetivos.....	17
A. General	17
B. Específicos	17
Metodología.....	17
A. Diseño de estudio	17
B. Criterios de inclusión	18
C. Criterios de exclusión.....	18
D. Variables de estudio	18
1. Variables cuantitativas.....	18
2. Variables cualitativas.....	18
E. Análisis de datos.....	19
Resultados.....	20
Descripción de la población en estudio.....	20
Resolución de los objetivos.....	23
Objetivo 1	23
Objetivo 2	27
Objetivo 3	27
Objetivo 4.....	27
Objetivo 5	27
Discusión	28

Conclusión	31
Bibliografía	32
Anexo.....	37

Resumen

El cáncer colorrectal es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad por cáncer. Los principales factores de riesgo incluyen edad avanzada, historia familiar, sexo masculino y factores del estilo de vida. El cribado puede reducir las muertes por éste tipo de cáncer. Por lo tanto, prevención y detección temprana son cruciales para identificar y eliminar las lesiones preneoplásicas. Estudios complementarios tales como colonoscopia, sigmoidoscopia flexible y análisis de sangre oculta en materia fecal son herramientas establecidas para la detección.

A través de este estudio se busca evaluar el comportamiento del cáncer de colon al momento del diagnóstico en el Laboratorio de Patología Clínico-Quirúrgica de Rosario en los años 2001, 2002, 2016 y 2017; para ello se analizan 103 piezas de colectomía con diagnóstico de cáncer colorrectal. Además, se analiza si estos pacientes presentan colonoscopia previa al diagnóstico y si tenían como antecedente la presencia de adenomas.

Resultados: En nuestro estudio el año en el que se recolecto el mayor número de biopsias fue el 2002 con 47 piezas, seguido del 2001 con 29. En relación a la edad, en el primer bienio se presenta una media igual a 68,67 con un desvío estándar de 10,55 (55-80 años); y en el segundo bienio se encuentran valores iguales a 70,55 y 11,72 respectivamente (65-80 años). Los estadios tumorales (TNM) que menos se observan son T4 (11,65%), Tis (2,91%) y T1 (6,79%), mientras que los que con mayor frecuencia se encuentran son los de estadios T2 (33,98%) y T3 (44,66%).

En el primer bienio, los pacientes que tuvieron antecedentes de adenomas fueron 9 (8,73%) en total; mientras que en el segundo bienio fueron 5 (4,85%).

Conclusión: La edad de diagnóstico es similar en ambos bienios. No se obtuvo relación con el género y el riesgo de desarrollar cáncer de colon; tampoco se ha encontrado variaciones en el estadio tumoral al comparar los pacientes que presentaban colonoscopia previa al momento del diagnóstico con los que no presentaban dicho estudio, y tampoco se encontró relación con los que tenían adenomas.

Palabras claves: cáncer colorrectal, adenoma, estadio tumoral, colonoscopia

Introducción

El cáncer de colon y recto o cáncer colorrectal (CCR) es un tumor maligno que se desarrolla en la última parte del tubo digestivo (Gualdrini, Iummato, & Bidart, 2015).

El cáncer colorrectal no polipósico (CCRHNP), también conocido como síndrome de Lynch, fue descrito originalmente por su agrupación en una familia de cánceres, que presenta varias localizaciones como colorrectal, endometrio, estómago, ovario, uréteres, cerebro, intestino delgado, vías hepatobiliares y piel. El CCRHNP tiende a aparecer a edades más tempranas que el cáncer de colon esporádico y se localiza a menudo en el colon derecho (Kumar, Abbas, & Aster, 2015).

En la Argentina, se producen 13.500 nuevos casos cada año, de los cuales aproximadamente 7.200 son hombres y 6.300 mujeres. Sin distinción de sexo, es la tercer causa de muerte por cáncer (luego del cáncer de mama y del cáncer de próstata) y el segundo de mayor mortalidad (luego del cáncer de pulmón), con más de 7.000 fallecimientos anuales. Según sexo, los datos de incidencia de cáncer en la Argentina –estimados por la Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer en 2012- señalan que el cáncer de mayor incidencia en mujeres sería el de mama, seguido por el de cuello uterino y el colorrectal; y en los hombres, el de próstata, seguido por el de pulmón y colorrectal (Gualdrini, Iummato, & Bidart, 2015). Este tumor aparece con mayor frecuencia entre la quinta y séptima década de vida. En un pequeño porcentaje, el diagnóstico se efectúa en edades inferiores a los 40 años, habitualmente en el contexto de formas hereditarias (Borstnar & López, 2012).

Como el CCR se origina a lo largo de períodos prolongados como consecuencia de interacciones entre la predisposición genética y las agresiones ambientales, ha sido posible identificar mejor las tasas de supervivencia. La rápida evolución de los conocimientos sobre la patogenia de este tipo de cáncer, especialmente en grupos de alto riesgo, permite el desarrollo de nuevas herramientas para identificar a los pacientes que más se vean beneficiados con la vigilancia y el tratamiento oportuno (Feldman, Friedman, & Brandt, 2008).

Este estudio tiene como fin aportar datos, a través de la revisión de biopsias del Laboratorio de Patología Clínico-Quirúrgica de Rosario, sobre el estadio del cáncer de colon,

relacionándolo con el sexo, la edad de diagnóstico, antecedente de colonoscopia y presencia de adenomas respectivamente; ya que esta patología es responsable de 600,000 muertes anuales en todo el mundo.

Marco teórico

Etiología y datos sobre las causas

El CCR es un problema de salud pública en todo el mundo, tanto por la cantidad de mujeres y hombres afectados, como por las complejidades que impone su abordaje. En Argentina el 90% de los casos se producen en personas mayores de 50 años, razón por la cual el envejecimiento que se observa en la población representa un factor primordial a tener en cuenta para las próximas décadas (Gualdrini, Iummato, & Bidart, 2015). Actualmente, se busca relacionar cómo influyen los factores dietarios y ambientales en el desarrollo de este tipo de cáncer.

Ácidos grasos poliinsaturados y cáncer

En la actualidad bien se conoce que nuestro organismo no puede sintetizar los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), por lo que son considerados esenciales (Gil & Serra, 2013). Por otro lado, se han realizado estudios donde se demostró que estos ácidos inhiben la supervivencia de células de adenomas de colon y su efecto aumenta con el tiempo de tratamiento. Además, intervienen en la expresión de genes relacionados con el control del ciclo celular, apoptosis e inflamación. Hoy en día se conoce que el AGPI ω -3, modula la actividad del butirato de sodio (Hofmanová, Vaculová, Koubková, Hýzd'alová, & Kozubík, 2009), que tiene como función la inhibición de la proliferación, la inducción de la diferenciación celular y la inducción o represión de la expresión génica.

Se han propuesto distintos mecanismos para explicar el posible efecto preventivo de los AGPI ω -3 frente al riesgo de padecer cáncer. El mecanismo más relevante es su poder antiinflamatorio, ya que modifican la señal de la vía inflamatoria mediada por el NF- κ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) que controla la transcripción de una variedad de genes, dentro de los cuales se incluyen los relacionados con la producción de citoquinas inflamatorias. Es por ello, que hoy en día se considera que una dieta balanceada y rica en ω -3 tendría un efecto protector contra el cáncer colorrectal (Calder, 2012).

Ácidos biliares en el cáncer colorrectal

Los ácidos biliares secundarios no actúan como carcinógenos primarios, sino como potentes promotores de la carcinogénesis colónica. Se sabe poco sobre cómo los metabolitos de los lípidos y los esteroides promueven los tumores, pero se ha mostrado que tanto los ácidos biliares como los ácidos grasos libres lesionan la mucosa colónica y aumentan la actividad proliferativa de su epitelio. El consumo en la dieta de grandes cantidades de aceite de maíz y de grasa de vacuno aumenta la concentración colónica de ornitina descarboxilasa, la cual participa en el ciclo de la urea, y en el metabolismo del glutatión y de grupos aminos, que se asocian a una mucosa en proliferación rápida.

La activación de la proteína C quinasa por los ácidos biliares en la mucosa colónica también puede presentar un fenómeno intracelular importante mediante el cual los ácidos biliares provocan una respuesta proliferativa. Además, los ácidos biliares pueden inducir la liberación de araquidonato en la mucosa, lo que puede potenciar la proliferación celular (Feldman, Friedman, & Brandt, 2008).

Fibras

Las fibras se pueden clasificar como solubles, o insolubles. Las insolubles sólo se fermentan parcialmente, concentran el contenido luminal y aceleran el tránsito colónico, por lo tanto, pueden minimizar el tiempo de exposición del epitelio colónico a los carcinógenos ingeridos (Blaut, 2002). Las fibras solubles generalmente son fermentadas fácilmente por bacterias en el lumen del colon en ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y otros metabolitos con propiedades potencialmente beneficiosas (Cummings, Macfarlane, & Englyst, 2001).

Por otro lado, los recientes avances demuestran que la microbiota ejerce una influencia importante en la salud humana. La mayor exposición a microorganismos ocurre en el intestino, particularmente en el colon, y la acumulación de datos sugiere que la microbiota tiene un papel importante en la etiología de varios tipos de cáncer al influir en la inflamación, en el daño del ADN y la apoptosis (Louis, Hold, & Flint, 2014).

Diversos estudios demostraron que las fibras inducen un aumento dependiente de la dosis en la carga tumoral colónica; también afectan la microbiota cecal, lo cual se asocia a baja carga tumoral colónica (Hansen, y otros, 2015).

Calcio y vitamina D

Con respecto al CCR hay amplia evidencia que apoya los efectos preventivos del calcio y vitamina D (Tarraga Lopez, Albero, & Rodriguez-Montes, 2014). En pacientes con poliposis adenomatosa, altas dosis de calcio y vitamina D en la dieta reducen significativamente la tasa de formación de pólipos después de 6 meses (Holt, y otros, 2006). El calcio en la dieta causa altas fluctuaciones iónicas en las heces que afectan la tumorigénesis. Este catión en el intestino forma sales insolubles con ácidos biliares potencialmente cancerígenos, como el ácido desoxicólico y el ácido litocólico (Hobaus, Thiem, Hummel, & Kallay, 2013).

La acción conjunta de Ca^{2+} y $1,25\text{D}_3$ se debe al hecho de que ambos regulan algunos de los principales procesos implicados en el desarrollo de varios cánceres, como proliferación, diferenciación, apoptosis, migración e inflamación (Aggarwal & Kállay, 2016).

Factores de riesgo

En los países occidentales, el riesgo global de desarrollar CCR a lo largo de la vida es de 5%. Sin embargo, existen diversos grupos que presentan un riesgo incrementado debido a características epidemiológicas y patogénicas propias como:

- *Cáncer colorrectal hereditario no ligado a poliposis (CCHNP) o síndrome de Lynch.*
- *Poliposis adenomatosa familiar*
- *Antecedentes familiares de CCR*
- *Antecedentes familiares de adenoma colónico*
- *Enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Enfermedad de Crohn (EC) y Colitis Ulcerosa (CU)*
- *Antecedentes personales de CCR*
- *Antecedentes personales de adenoma colorrectal*
- *Antecedentes personales de otra neoplasia, entre ellas las de endometrio y ovario, posiblemente en el contexto del síndrome de Lynch.*

- *Edad*. El riesgo de padecer CCR antes de los 50 años es bajo. A partir de esta edad, el riesgo aumenta exponencialmente; la incidencia se duplica con cada década (Borstnar & López, 2012).

Patogenia

La combinación de episodios moleculares que conducen al adenocarcinoma de colon es heterogénea e incluye anomalías genéticas y epigenéticas. Se han descrito al menos dos vías genéticas diferenciadas. De forma simple, son la vía APC/b-catenina, que se asocia a WNT y secuencia clásica adenoma-carcinoma, y la vía de inestabilidad de los microsatélites, que se asocia a defectos de la reparación de los errores de apareamiento del ADN. Ambas vías implican la acumulación paulatina de varias mutaciones, pero los genes involucrados y los mecanismos por los cuales se acumulan las mutaciones son diferentes. Los episodios epigenéticos, el más frecuente de los cuales es el silenciamiento génico inducido por metilación, induce la progresión siguiendo ambas vías (Kumar, Abbas, & Aster, 2015).

- La *secuencia clásica adenoma-carcinoma*, que es responsable de hasta el 80% de los tumores de colon esporádicos, se refiere a la mutación APC al inicio del proceso neoplásico.
- En pacientes con deficiencia en la reparación de los errores de apareamiento del ADN (por la pérdida de genes de reparación de los errores de apareamiento) las mutaciones se acumulan en repeticiones de microsatélites, una situación denominada *inestabilidad de microsatélites o inestabilidad microsatelital*.
- También existe un tercer grupo de cánceres de colon con aumento de la metilación de los islotes CpG en ausencia de la inestabilidad de microsatélites (Lassmann, 2007).

Aunque la morfología no puede predecir con facilidad los episodios moleculares subyacentes que conducen a la carcinogénesis, se han encontrado algunas correlaciones con la deficiencia de la reparación de errores y la inestabilidad de los microsatélites. Esas alteraciones moleculares son frecuentes en los adenomas sésiles serrados. Además, los carcinomas invasivos con inestabilidad de los microsatélites sufren una diferenciación mucinosa prominente con infiltrados linfocíticos peritumorales (Kumar, Abbas, & Aster, 2015).

Morfología

Las características morfológicas macroscópicas del adenocarcinoma de intestino grueso dependen de la localización del tumor. Los carcinomas del colon proximal, particularmente los del ciego y los del colon ascendente, tienden a ser polipoides, grandes y voluminosos, y con frecuencia crecen más rápido que su vascularización y experimentan necrosis. En el colon más distal y en el recto, los tumores con más frecuencia afectan a una mayor circunferencia del intestino, produciendo una constricción anular o aspecto en <<servilletero>>. El estroma fibroso de estos tumores es responsable de la constricción y la estenosis de la luz intestinal, mientras que la disposición circular de los linfáticos del colon es responsable de su crecimiento anular. Estos tumores también se pueden ulcerar. De manera ocasional los tumores tienen un aspecto más plano, con una extensión predominantemente intramural; este último aspecto se ve con más frecuencia en el contexto de una EII. Las características morfológicas de los CCR tienen implicaciones clínicas, diagnósticas y pronósticas (Feldman, Friedman, & Brandt, 2008).

La mayoría de los tumores están formados por células cilíndricas altas que se parecen al epitelio displásico encontrado en los adenomas. El componente invasivo de esos tumores provoca una respuesta desmoplásica importante en el estroma que es responsable de su consistencia firme característica. Algunos tumores mal diferenciados forman pocas glándulas, otros producen abundante mucina que se acumula dentro de la pared intestinal, esto generalmente se asocia a un mal pronóstico. Los tumores también pueden estar formados por células en “anillo de sello” que son similares a las del cáncer gástrico. Otros muestran características de diferenciación neuroendocrina (Kumar, Abbas, & Aster, 2015).

Características clínicas

La disponibilidad de la detección selectiva endoscópica combinada con el reconocimiento de que la mayoría de los carcinomas surgen sobre adenomas, representa una oportunidad única para la prevención del cáncer. Por desgracia, los cánceres colorrectales evolucionan insidiosamente y, por lo tanto, pasa mucho tiempo antes de que sean detectados (Kumar, Abbas, & Aster, 2015). La forma de presentación varía según la localización del tumor. Los tumores del colon izquierdo se manifiestan en general en forma de rectorragia o cambios en

el ritmo deposicional (estreñimiento o falsa diarrea), condicionados por la reducción de la luz del colon. El crecimiento del tumor hasta ocluir la luz intestinal puede provocar un cuadro agudo de obstrucción intestinal con dolor cólico, distensión abdominal, vómitos y cierre intestinal (Borstnar & López, 2012). Los síntomas constitucionales (astenia, dificultad respiratoria, angina) secundarios a anemia hipocrómica microcítica puede ser la manifestación inicial principal de los tumores de colon derecho. Con menos frecuencia la sangre de los cánceres del colon derecho se mezcla con las heces y aparece como <<heces en caoba>>. A medida que el tumor crece, produce una molestia abdominal inespecífica o se manifiesta como una masa palpable. La obstrucción es infrecuente en estos tumores debido a los grandes diámetros de ciego y de colon ascendente, aunque los cánceres fecales pueden bloquear la válvula ileocecal y producir obstrucción del intestino delgado distal (Feldman, Friedman, & Brandt, 2008).

Evolución natural y estadificación

Los CCR comienzan como lesiones epiteliales intramucosas, y habitualmente se originan en pólipos o en glándulas adenomatosas. A medida que los cánceres crecen se hacen infiltrantes, penetrando en la muscular de la mucosa del intestino e invadiendo conductos linfáticos y vasculares hasta afectar a los ganglios linfáticos regionales, estructuras adyacentes y localizaciones alejadas. La mayoría de las veces tienen períodos prolongados de crecimiento silente, antes de producir síntomas intestinales (Feldman, Friedman, & Brandt, 2008).

Los cánceres de colon pueden producir invasión transmural hasta penetrar en la pared intestinal y afectar a los linfáticos regionales y después a ganglios alejados; el drenaje linfático generalmente es paralelo a la vascularización arterial de un segmento intestinal dado. El hígado es la localización más frecuente de diseminación hematógena por los tumores de colon a través del sistema de la vena porta. Las metástasis pulmonares del cáncer de colon se deben en general a metástasis hepáticas.

De acuerdo con observaciones de lo que se pensaba que era una progresión ordenada de la invasión locorregional por los cánceres rectales, Cuthbert Dukes propuso en 1929 una clasificación que desde entonces se ha modificado muchas veces en un intento de aumentar su utilidad pronóstica en cánceres de recto y de colon. La modificación más utilizada del

sistema de Dukes es la de Astler y Coller. Esta clasificación utiliza las siguientes denominaciones:

- A, tumores limitados a la mucosa
- B1, tumores que se extienden hacia la muscular propia, pero que no la atraviesan
- B2, tumores que penetran en la muscular propia, pero sin afectación de los ganglios linfáticos
- C, tumores con afectación de los ganglios linfáticos regionales

Los tumores en estadio C se subdividen en tumores primarios limitados a la pared intestinal (C1) y los que penetran más allá de la misma (C2). Por el contrario, en el sistema propuesto por el *Gastrointestinal Tumor Study Group*, lesiones C1 son aquellas en las que entre uno y cuatro ganglios linfáticos regionales contiene tumor, y las lesiones C2 son aquellas en las que contienen tumores más de cuatro ganglios linfáticos. Otras modificaciones, de Turnbull y cols., añadieron una categoría D que refiere a las metástasis a distancia.

En un intento de proporcionar una clasificación uniforme y ordenada de los CCR, el *America Joint Committee on Cancer* (AJCC) ha introducido la clasificación tumor-ganglio-metástasis (TNM) para el CCR (Cancer, American Joint Committee on, 2002). Este sistema clasifica la extensión del tumor primario (T), el estado de los ganglios linfáticos regionales (N) y la presencia o ausencia de metástasis a distancia (M). Los casos se asignan al mayor valor de TNM que describa toda la extensión de la enfermedad y se agrupan en cinco estadios (de 0 a IV). Los cinco estadios han adquirido importancia para aleatorizar de manera uniforme a los pacientes de CCR en estudio terapéutico y, en la mayoría de los casos, han sustituido a la clasificación de Dukes (ver anexo).

Diagnóstico

La modificación del estilo de vida, la identificación de individuos en riesgo y la eliminación de lesiones preneoplásicas son las medidas más importantes para la prevención del cáncer colorrectal (Rothwell, y otros, 2011).

Detección de sangre oculta

La morbilidad y la mortalidad relacionadas con el CCR pueden reducirse mediante programas de detección. Para ello se utilizan las pruebas de heces que detectan sangre oculta y sigmoidoscopia flexible. Las pruebas de heces no invasivas incluyen gFOBT (pruebas de sangre oculta en heces de guayaco) y FIT (pruebas inmunoquímicas fecales para hemoglobina). Estas pruebas detectan cantidades microscópicas de hemo (gFOBT) o globina humana (FIT) (Hewitson, Glasziou, Watson, & Towler, 2008). Por un lado, la prueba de gFOBT presenta un impacto limitado para el diagnóstico del CCR, ya que presenta una sensibilidad de 10-15% para detectar adenoma avanzado y un 30-35% para carcinoma. A diferencia de los gFOBT, los FIT son específicos para la globina humana y tienen una mayor sensibilidad para el adenoma avanzado y el cáncer.

Hasta la fecha, no hay ensayos controlados aleatorios disponibles que demuestren la superioridad de los FIT sobre los gFOBT en términos de la reducción de la mortalidad relacionada con el CCR. Sin embargo, considerando los hechos de que tanto FIT como gFOBT identifican componentes de eritrocitos, se ha demostrado que gFOBT reduce la mortalidad, y el rendimiento de varios FIT en términos de sensibilidad y especificidad es superior al gFOBT, es muy probable que el examen inmunoquímico fecal tenga un superior efecto sobre la detección y la disminución mortalidad por cáncer colorrectal (Tinmouth, Lansdorp-Vogelaar, & Allison, 2015).

Endoscopia

En la actualidad, se demostró que la sigmoidoscopia flexible redujo la incidencia (18-23%) y la mortalidad (22-31%) del CCR (Holme , y otros, 2015). La colonoscopia es el estándar de oro como una herramienta de diagnóstico para el colon y sirve como el método de elección para el análisis posterior de las pruebas de heces positivas y las sigmoidoscopías, tanto en los estudios como en la rutina clínica. Los estudios de cohortes han demostrado que la colonoscopia, en combinación con la polipectomía, es capaz de reducir la incidencia y la mortalidad por CCR, reduciendo la mortalidad un 68% (Zauber, y otros, 2012).

La aparición de “cánceres de intervalo” luego de una colonoscopia de detección inicialmente negativa es un tema importante. Los cánceres de intervalo son cánceres

colorrectales que se diagnostican dentro de los 5 años de la última colonoscopia con un resultado negativo o seguido de la eliminación de todos los adenomas. Existen tres razones principales para la aparición de cánceres de intervalo del colon: I) la colonoscopia omitió adenomas avanzados o cáncer; II) polipectomía incompleta; y III) carcinogénesis rápida de novo.

Se han desarrollado varias herramientas nuevas para el cribado del cáncer colorrectal que se están probando actualmente. Estos incluyen colonografía por tomografía computarizada (CTC), colonografía por resonancia magnética (MRC), endoscopia de cápsula de colon (CCE), heces moleculares y análisis de sangre (Frank Kolligs, 2016).

Tratamiento

El tratamiento de elección del CCR es la intervención quirúrgica. La resección con finalidad curativa debe incluir el segmento cólico afectado por la neoplasia, con ampliación de unos 4-5 cm de intestino sano en cada uno de los extremos, y los ganglios linfáticos regionales. El tipo de tratamiento quirúrgico varía según la localización tumoral y la presencia o ausencia de complicaciones asociadas (perforación, obstrucción). En los tumores situados en el ciego y el colon ascendente resulta obligado efectuar una hemicolectomía derecha con ileotransversostomía, mientras que en hemicolon izquierdo puede efectuarse una resección segmentaria del segmento afectado y la anastomosis terminoterminal es siempre la intervención deseable, lo cual depende de la distancia que separe el tumor del margen anal. Así, y aunque la seguridad de la anastomosis ha mejorado notablemente con el uso de suturas mecánicas, en ocasiones debe procederse a la amputación anal y a la instauración de una colostomía definitiva (operación de Miles).

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

La introducción de la cirugía laparoscópica ha permitido que la práctica total de la intervención mencionada pueda realizarse por esta vía de abordaje, con garantía de efectuar una resección oncológicamente adecuada. Así, se ha demostrado que la cirugía laparoscópica

se asocia a una menor morbilidad y menor estancia hospitalaria, y permite obtener una supervivencia y recuperación similar a la de la intervención convencional.

En los pacientes en los que la resección quirúrgica ha sido radical y no hay evidencia de diseminación a otros órganos es conveniente efectuar un tratamiento complementario con el fin de reducir la tasa de recidivas locales o a distancia y, consecuentemente, mejorar la supervivencia. El tratamiento complementario incluye quimioterapia y radioterapia (Borstnar & López, 2012).

Problema

¿Cuáles son los estadios del cáncer de colon al momento del diagnóstico en el Laboratorio de Patología Clínico-Quirúrgica de Rosario en los años 2001, 2002, 2016 y 2017?

Objetivos

A. General

Evaluar el comportamiento del cáncer de colon al momento del diagnóstico en el Laboratorio de Patología Clínico-Quirúrgica de Rosario en los años 2001, 2002, 2016 y 2017.

B. Específicos

- Determinar la edad y el sexo más frecuente en el momento del diagnóstico en la población en estudio
- Establecer si existen diferencias entre los estadios encontrados al momento del diagnóstico en los años 2001, 2002 con el de los años 2016, 2017
- Establecer si existe relación entre la edad de diagnóstico con el estadio tumoral
- Identificar cuál es el estadio más frecuente al momento del diagnóstico
- Analizar el porcentaje de pacientes que presentaban colonoscopia previa, y de ellos identificar los que fueron diagnosticados con adenomas
- Evaluar si existe relación entre la presencia de adenomas y el estadio tumoral

Metodología

A. Diseño de estudio

Se realizó un estudio de tipo observacional, analítico, retrospectivo y de corte transversal. Se relevaron los datos de registros de archivos de biopsias con diagnóstico de cáncer

colorrectal del Laboratorio de Patología Clínico-Quirúrgica de Rosario en los períodos 2001-2002 y 2016-2017.

Se analizó un número de 103 pacientes; los mismos cumplen con el criterio de inclusión del estudio y se encuentran en el rango de los períodos estudiados. El estudio utilizó la clasificación TNM para estadificar el cáncer colorrectal.

B. Criterios de inclusión

- Pacientes entre 20 y 90 años cuya pieza de colectomía presente cáncer de colon

C. Criterios de exclusión

- Pacientes sin diagnóstico de cáncer de colon
- Pacientes que no presenten pieza de colectomía
- Pacientes que hayan sido diagnosticados fuera de los períodos a analizar
- Pacientes menores de 20 años o mayores de 90 años

D. Variables de estudio

1. Variables cuantitativas

- Continuas: Edad en años cumplidos al momento del diagnóstico

2. Variables cualitativas

- Nominales dicotómicas:
 - Sexo: Femenino o Masculino
 - Colonoscopia previa: Si o No
 - Antecedente de adenoma: Si o No
- Nominales politómicas: Clasificación TNM

E. Análisis de datos

La información fue transcripta en una ficha de Microsoft Excel, en el cual cada paciente se representó por un número, de modo que se respetó el derecho a la confidencialidad de los datos de los pacientes, de acuerdo con lo dispuesto en la ley N° 26.529 inciso D.

Los resultados fueron expresados en tablas y/o gráfico. El análisis de los resultados se realizó mediante técnicas estadísticas descriptivas y se calcularon las unidades de resúmenes de tendencia central (media aritmética) y de dispersión (desvío estándar). En todos los casos se consideró un 95% de confianza.

Resultados

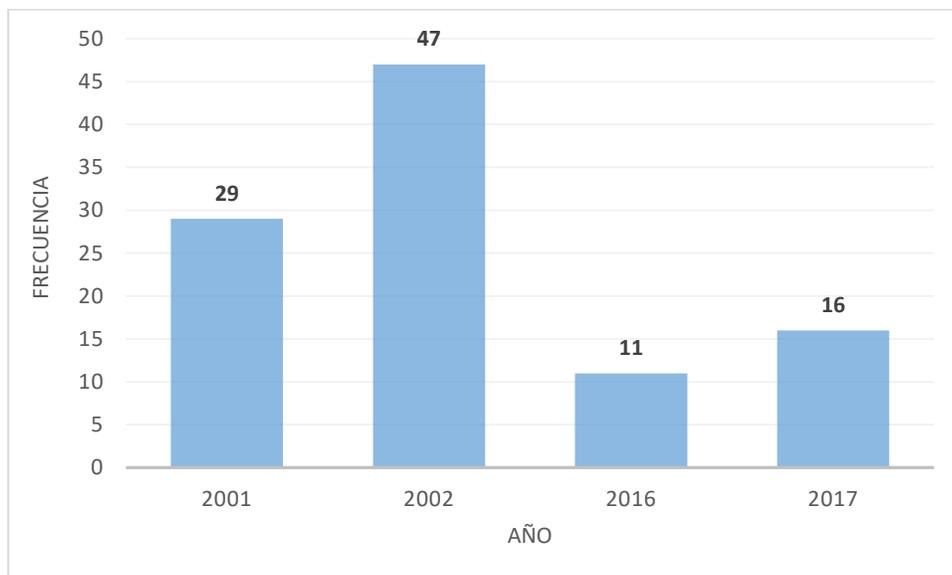
Descripción de la población en estudio

La población estudiada está compuesta por 103 pacientes diagnosticados con CCR que contaban con pieza de colectomía en el Laboratorio de Patología Clínico-Quirúrgica de Rosario en los años 2001, 2002, 2016 y 2017.

El año en el que se obtuvo el mayor número de pacientes con diagnóstico de CCR fue el 2002 con 47 biopsias, seguido del año 2001 en el cual se detectaron 29 caso. En los años 2016 y 2017 sólo se diagnosticaron 11 y 16 casos respectivamente. (Gráfico N°1)

En general, en el primer bienio (2001-2002) se estudiaron 76 pacientes con diagnóstico de CCR, y en el segundo (2016-2017) se obtuvieron 27 pacientes que presentaban dicho diagnóstico.

Gráfico N°1: Frecuencia de pacientes con cáncer de colon según el año en el que se realizó la biopsia en el Laboratorio de Patología Clínico-Quirúrgica de Rosario.



En la población en estudio, los estadios tumorales (TNM) que menos se observan son T4, Tis y T1, mientras que los estadios que con mayor frecuencia se recogen son T2 y T3.

En 2001 y 2002, de los 76 pacientes con CCR, 20 (19,41%) muestran estadio tumoral T2 sin ganglios positivos ni metástasis (T2N0MX); de los pacientes con estadio tumoral T3 11

(10,67%) no tienen ganglios positivos ni metástasis (T3N0MX), mientras que con este mismo estadio tumoral 14 (13,59%) tienen más de 4 ganglios positivos y no tienen metástasis (T3N2MX) y, 9 (8,73%) tienen menos de 4 ganglios positivos y no tienen metástasis (T3N1MX). Por otro lado, 6 (5,82%) de las 76 personas cuentan con un estadio tumoral Tis y T1, mientras que 8 (7,76%) presentan un estadio T4. (Gráfico N°2)

En el segundo bienio (2016-2017) 7 (6,79%) de los 27 pacientes que cumplieron los requisitos para ingresar al estudio, presentan estadio tumoral T2 sin ganglios positivos ni metástasis (T2N0MX); de los pacientes con estadio tumoral T3 7 (6,79%) no tienen ganglios positivos ni metástasis (T3N0MX). Además, hay 3 (2,91%) pacientes con estadio tumoral T4 y por otro lado, 4 (3,88%) con Tis y T1. (Gráfico N°3)

Gráfico N°2: Frecuencia de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon según el estadio TNM en los años 2001 y 2002.

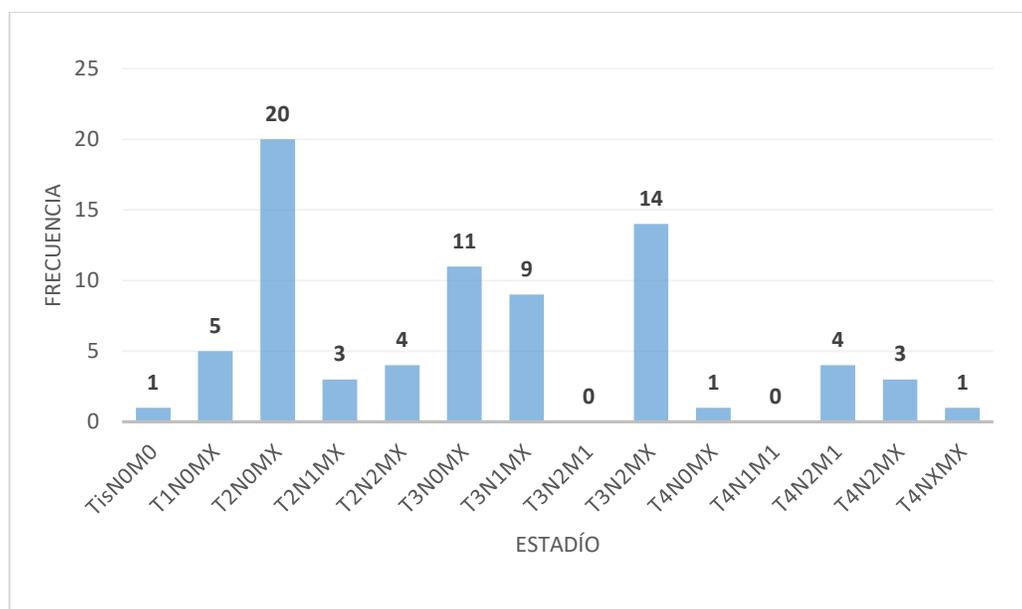
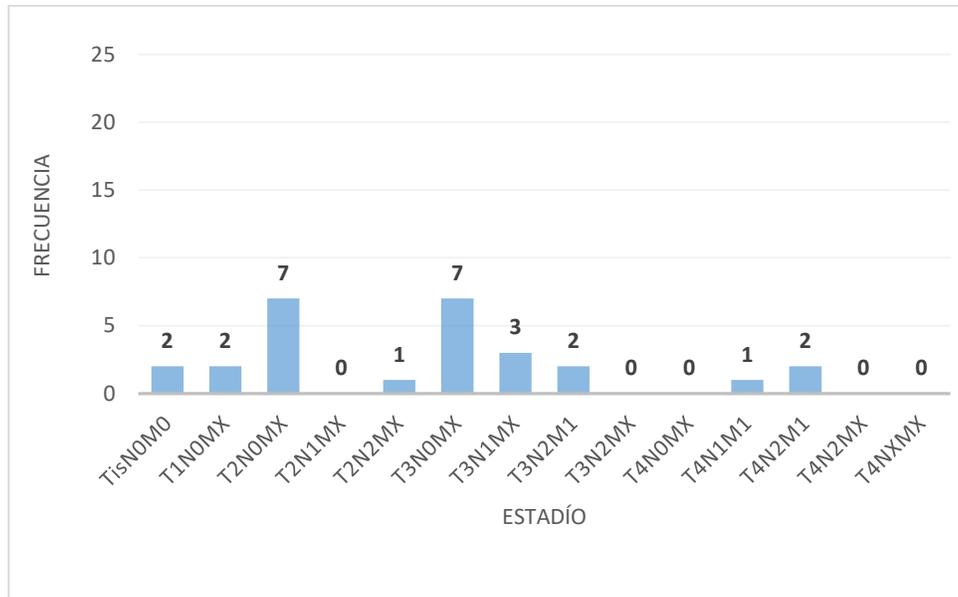


Gráfico N°3: Frecuencia de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon según el estadio TNM en los años 2016 y 2017.



La colonoscopia es una herramienta de diagnóstico y es utilizada como el método de elección para estudiar el colon. Además, a través de dicho estudio se puede identificar la presencia de pólipos y/o adenomas, que son lesiones que pueden predisponer a la aparición del CCR. Es por ello que se quiere analizar en la población en estudio si los pacientes presentaban adenomas previos a ser diagnosticados con CCR; para ello se realizan los gráficos N°4 y N°5.

En el primer gráfico se representa la población del primer bienio (2001-2002) y se observa que el 12% de los pacientes tienen adenomas previos y el 14% no. Por otro lado, en 2016-2017, el porcentaje de personas con dicho tumor benigno alcanza el 19%, mientras que un 44% corresponde a aquellas personas que no presentan adenomas.

El 74% y el 37% respectivamente de los pacientes mostraron no haberse realizado colonoscopia previa al diagnóstico del CCR, por lo cual no se puede conocer si éstos presentaban o no adenomas.

Gráfico N°4: Porcentaje de pacientes según si presentan o no adenomas previos al diagnóstico en los años 2001 y 2002.

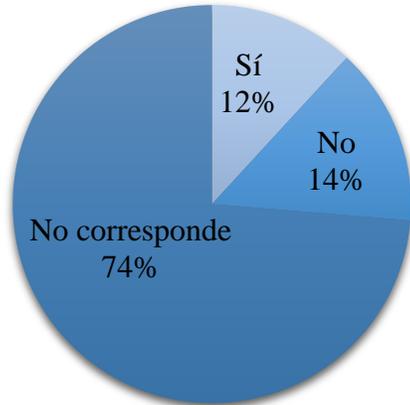
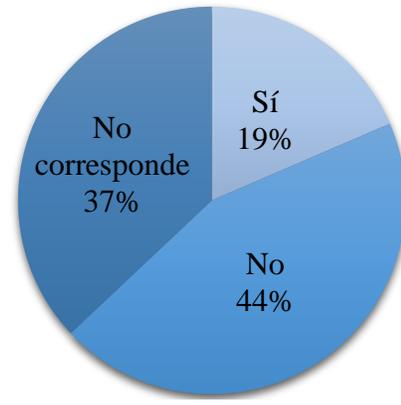


Gráfico N°5: Porcentaje de pacientes según si presentan o no adenomas previos al diagnóstico en los años 2016 y 2017.



Resolución de los objetivos

Objetivo 1

Como primer objetivo se desea conocer cuál es la edad y el sexo más frecuente al momento del diagnóstico del CCR en la población en estudio en los años 2001, 2002, 2016 y 2017.

Haciendo un análisis descriptivo de la variable edad se puede obtener que en el primer bienio presenta una media igual a 68,67 con un desvío estándar de 10,55; y en el segundo bienio se encuentran valores de 70,55 y 11,72 respectivamente.

En relación a la edad, se puede notar, a través de los gráficos N°6 y N°7, que los pacientes estudiados presentaban entre los 55 y 80 años en 2001-2002, mientras que para 2016-2017 los individuos tenían entre 65 y 80 años cuando fueron diagnosticados con CCR. La población menor de 55 años (para los años 2001-2002) y de 65 años (para los años 2016-2017) son los que presentaron en menor medida este tipo de cáncer.

Gráfico N°6: Porcentaje de los pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto según edad en los años 2001 y 2002.

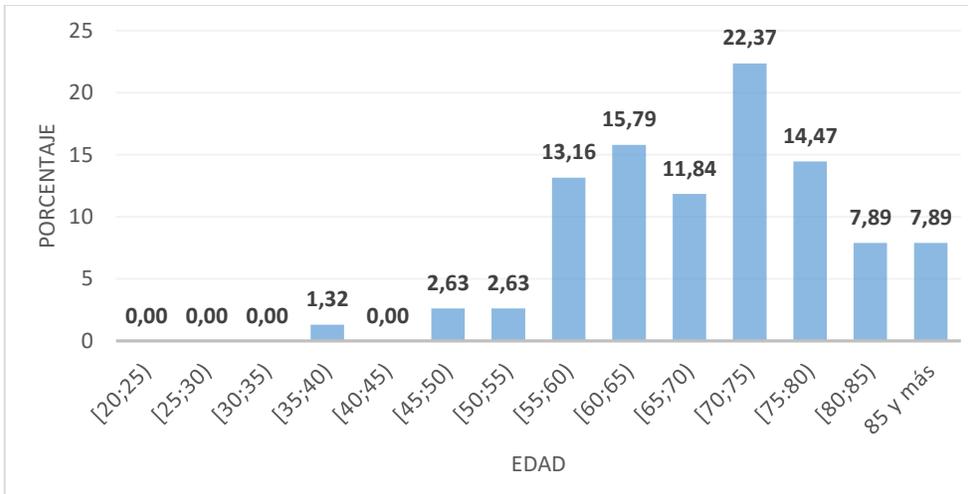
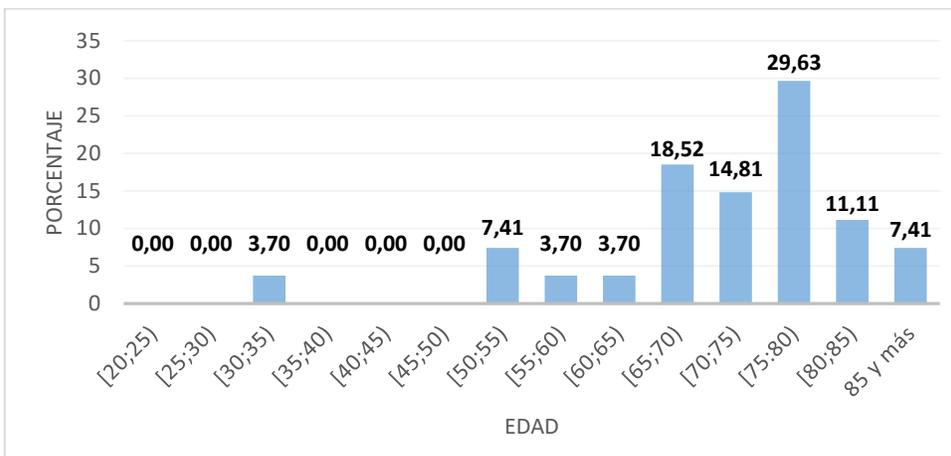


Gráfico N°7: Porcentaje de los pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto según edad en los años 2016 y 2017.



Con respecto al sexo, se puede observar que en el primer bienio (2001-2002), el porcentaje de pacientes con diagnósticos de CCR predomina en pacientes del sexo femenino (54%), éste valor no es tan distante del correspondiente al sexo masculino (46%). En el segundo bienio (2016-2017) ocurre lo contrario, más del 50% de los casos se dan en hombres (74%) (Gráficos N°8 y N°9).

Gráfico N°8: Porcentaje de pacientes diagnosticados con cáncer de colon según sexo para los años 2001 y 2002.

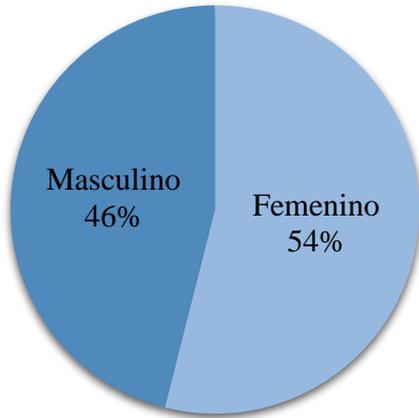
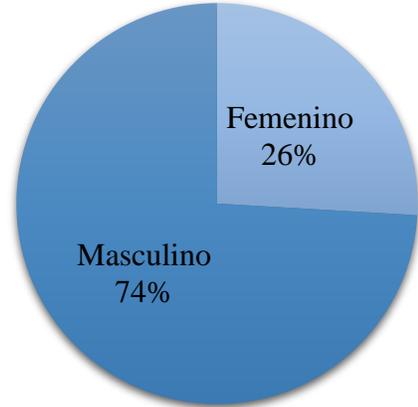


Gráfico N°9: Porcentaje de pacientes diagnosticados con cáncer de colon según sexo para los años 2016 y 2017.



Objetivo 2

Como segunda instancia se quiere probar si existe diferencia entre los estadios encontrados al momento del diagnóstico entre los bienios 2001-2002 y 2016-2017.

Para esto se recurre al test de homogeneidad de Kolmogorov-Smirnov y se obtiene un valor de la estadística igual a 0,069 (probabilidad asociada igual a 1) por lo que se puede concluir que, en base a la evidencia muestral y con un nivel de significación del 5%, no existen diferencias en los estadios encontrados en los pacientes al momento del diagnóstico del cáncer de colon entre los bienios 2001-2002 y 2016-2017, es decir que los estadios que arrojaron las biopsias realizadas en el Laboratorio de Patología Clínico-Quirúrgica de Rosario en los años 2001-2002 son similares a los de los años 2016-2017.

Objetivo 3

Se quiere analizar si existe relación entre la edad de los pacientes diagnosticados con CCR, con el estadio tumoral TNM para los años 2001-2002 y 2016-2017.

Para responder a dicho objetivo se utilizan coeficientes de correlación basados en rangos, más específicamente el coeficiente de correlación de Spearman. Se realiza la prueba para los años 2001-2002 y 2016-2017 y en ambos bienios se encuentra que, con un nivel de significación del 5% y en base a la evidencia muestral, ambas variables (edad y estadio) son independientes, lo que significa

que no hay asociación entre la edad de los pacientes y el estadio que cada uno de ellos presentó. Es decir, el hecho de tener una determinada edad no hace que los pacientes tengan determinado estadio tumoral.

En los años 2001-2002 se encontró un valor del coeficiente igual a 0,272 y para los años 2016-2017 el coeficiente fue igual a 0,118.

No hay que perder de vista que para los dos primeros años, el valor del coeficiente es muy cerca al valor del coeficiente tabulado, y que para los años 2016 y 2017, el tamaño de la muestra puede no ser útil.

Objetivo 4

Se intenta analizar el porcentaje de pacientes que presentaban colonoscopia previa, y de ellos identificar los que fueron diagnosticados con adenoma.

En el gráfico N°10 correspondiente a los años 2001-2002, se observa que el 74% de los pacientes no presentaban colonoscopia previa al momento del diagnóstico, mientras que el resto (26%) sí se la habían realizado.

Por otro lado, en 2016-2017 el 63% de los pacientes que fueron diagnosticados CCR en el Laboratorio de Patología Clínico-Quirúrgica de Rosario presentaban colonoscopia previa, mientras que el 37% restante de los 27 pacientes no contaban con dicho estudio al momento del diagnóstico (Gráfico N°11).

Gráfico N°10: Porcentaje de pacientes con colonoscopia previa al momento del diagnóstico en los años 2001 y 2002.

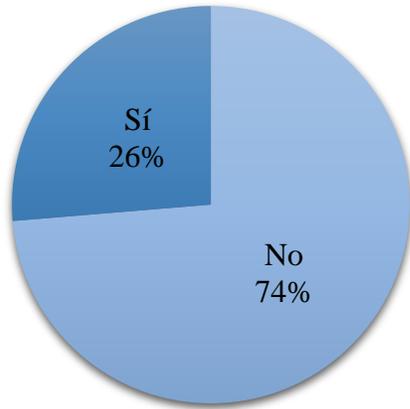
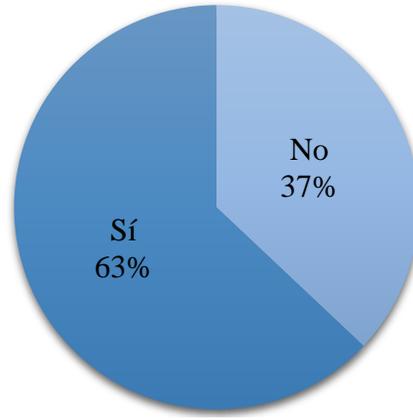


Gráfico N°11: Porcentaje de pacientes con colonoscopia previa al momento del diagnóstico en los años 2016 y 2017.



En el primer bienio de los 37 pacientes que en todo el estudio expusieron tener colonoscopia previa, 9 contaban con adenomas previos al diagnóstico y 11 no. En el segundo bienio 12 pacientes no tenían adenomas previos y 5 sí. (Tabla N°1)

Tabla N°1: Pacientes con colonoscopia previa según si presentaban adenomas previos al diagnóstico o no en los años 2001-2002 y 2016-2017.

Años	Adenoma		Total
	Sí	No	
2001-2002	9	11	20
2016-2017	5	12	17
Total	14	23	37

Objetivo 5

Por otro lado, se quiere analizar el estadio tumoral que presentaron al momento de ser diagnosticados con CCR los pacientes que presentaban adenomas previos.

Para ello se realiza la tabla N°2 en la cual se puede observar que, en 2001-2002, los pacientes que tenían adenomas previos fueron 9 en total; 1 de ellos presento el estadio Tis, 4 pacientes tuvieron T2, 3 T3 y sólo una persona presentó un estadio T4.

En los años 2016-2017 5 pacientes contaban con el antecedente de adenomas, de ellos 4 presentaron un estadio T3, mientras que un solo individuo tuvo un T2.

Tabla N°2: Pacientes con adenomas previos según el estadio tumoral que presentaban en los años 2001-2002 y 2016-2017.

Años	Estadio					Total
	Tis	T1	T2	T3	T4	
2001-2002	1	0	4	3	1	9
2016-2017	0	0	1	4	0	5
Total	1	0	5	7	1	14

Discusión

En el presente trabajo se analizaron 103 piezas de colectomía con diagnóstico de cáncer colorrectal del Laboratorio de Patología Clínica-Quirúrgica de Rosario, comparando los resultados obtenidos en los años 2001-2002 con 2016-2017.

Los datos indican que en relación a la edad, en el primer bienio se presenta una media igual a 68,67 con un desvío estándar de 10,55 (55-80 años); y en el segundo bienio se encuentran valores iguales a 70,55 y 11,72 respectivamente (65-80 años). Esto coincide con estudios realizados en Europa (Center, Jemal, & Ward, 2009), los cuales comunicaron que la edad media en el momento del diagnóstico del CCR es de 72 años en hombres y de 75 años en mujeres. Además, en dicho estudio se establece que los hombres presentan una mayor incidencia de la enfermedad en comparación con las mujeres. Según otros investigadores europeos, las prevalencias de CCR y adenomas avanzados son aproximadamente dos veces más altas en hombres que en mujeres (Niedermaier, Weigl, Hoffmeister, & Brenner, 2018). En nuestro trabajo este dato fue variable, ya que, en los dos primeros años (2001 y 2002) el 54% de los pacientes con cáncer de colon al momento del diagnóstico fueron mujeres, mientras que 46% fueron hombres. En el segundo bienio (2016 y 2017) ocurre lo contrario, 74% corresponden al sexo masculino y 36% al femenino.

En la población analizada, los estadios tumorales (TNM) que menos se observan son T4 (11,65%), Tis (2,91%) y T1 (6,79%), mientras que los estadios que con mayor frecuencia se constatan son T2 (33,0%) y T3 (44,6%). No se han encontrado estudios que analicen la frecuencia de los distintos estadios tumorales en poblaciones específicas pero bien sabemos que estos se encuentran influenciados por múltiples variables tales como factores genéticos, bajo nivel de actividad física, dieta alta en grasas, índice de masa corporal en el rango de sobrepeso u obesidad, así como por el consumo de alcohol y tabaco, por lo que asumimos que los resultados podrían fluctuar dependiendo de las características poblacionales.

En Europa desde el inicio de la pesquisa, el cribado del CCR reveló un aumento significativo en el diagnóstico de este tipo de cáncer que fue del 38,9% en 2000 y 82,7% en 2015. Las tasas más altas de detección se asociaron con una reducción del 25.5% en la incidencia anual entre 2000 y 2015, y una reducción de 52.4% en la mortalidad por CCR. Las tasas de incidencia de CCR en estadios avanzados disminuyeron un 36.2%, y las tasas de incidencia en etapa temprana

disminuyeron 14.5% (Levin, y otros, 2018). Aquí es donde se evidencia la importancia de estandarizar los protocolos de *screening* del CCR.

A través de nuestro análisis se recogió que en 2001-2002 74% de los pacientes no presentaban colonoscopia, mientras que un 26% sí; y en 2016-2017 63% contaban con dicho estudio y 37% no. Es de suma relevancia analizar cómo se invirtió positivamente el número de pacientes con colonoscopia, ya que esto posibilita a que el diagnóstico y el tratamiento se realicen en forma temprana, de todos modos debemos aclarar que al trabajar con biopsias hay datos con los cuales no contamos. Es decir, que debemos considerar la posibilidad de que más pacientes cuenten con colonoscopia previa al diagnóstico pero que simplemente no disponemos de esa información, ya que no consta en la boleta de remisión de la pieza quirúrgica.

Las pautas actuales de los Estados Unidos recomiendan iniciar el examen para hombres y mujeres asintomáticos a la edad de 50 años, usando un menú de opciones de detección. Se cree que la mayoría de los cánceres colorrectales surgen de lesiones precursoras llamadas adenomas. El objetivo principal del cribado debería ser la prevención mediante la detección y eliminación de adenomas asintomáticos. Las directrices recientes sobre el *screening* del CCR del *American College of Physicians* recomiendan que se realice en todos los adultos una evaluación de riesgos individualizada, para seleccionar una modalidad de cribado basada en su riesgo. Con base en su riesgo absoluto, los individuos podrían estratificarse en grupos de riesgo bajo o alto, y aquellos en el grupo de alto riesgo podrían tener prioridad para la realizarse una colonoscopia, mientras que aquellos en grupos de bajo riesgo se les puede ofrecer diversas modalidades menos invasivas (Shaukat, y otros, 2015). En EE. UU. se recomienda una colonoscopia a intervalos de 5 a 10 años para pacientes con 1 a 2 adenomas no avanzados, pero la decisión a menudo se deja a la discreción del médico, que debe analizar los factores genéticos y ambientales de cada persona individualmente. Por otro lado, las personas sin hallazgos adenomatosos en la colonoscopia se les recomienda regresar al cabo de 10 años.

A través de cuatro ensayos controlados aleatorios se ha demostrado que la sigmoidoscopia flexible es capaz de reducir la incidencia (18-23%) y mortalidad (22-31%) del CCR (Click, Pinsky, Hicke, Doroudi, & Schoen, 2018). En el estudio que aquí presentamos, de los 37 (35,92%) pacientes que en el primer bienio (2001-2002) mostraron tener colonoscopia previa, 9 (8,73%) presentaron antecedentes de adenomas y 11 (10,67%) no. En los años 2016-2017 12 (11,65%)

pacientes no mostraron antecedentes de adenoma y 5 (4,85%) sí. El desarrollo de un puntaje de estratificación de riesgo clínicamente útil es importante para mejorar nuestra capacidad de realizar un *screening* colonoscópico eficaz. Es por ello que se deben realizar análisis de costo-efectividad para determinar los umbrales apropiados de la colonoscopia; asimismo, se deben realizar estudios que permitan definir el intervalo de vigilancia más conveniente.

Conclusión

En nuestro estudio el año en el que se recolectó el mayor número de biopsias fue el 2002, seguido del 2001. Con respecto al sexo, se puede identificar que en el primer bienio el porcentaje de pacientes con diagnósticos de cáncer de colon predomina en pacientes femeninos, mientras que en el segundo bienio más del 50% de los casos se dan en los pacientes del sexo masculino.

La edad de los pacientes en 2001-2002 se hallaba entre 55 y 80 años, mientras que en 2016-2017 la edad más frecuente al momento del diagnóstico se encontraba entre 65 y 80 años. La población menor de 55 años son los que presentan cáncer de colon con menos frecuencia.

En la población en estudio, los estadios tumorales (TNM) que con mayor frecuencia se detectan son los de estadios T2 y T3. Pero un dato de suma relevancia es que en el primer bienio 14 (13,59%) pacientes presentaron un estadio T3N2MX, mientras que en el segundo bienio en ninguna pieza quirúrgica se observó este estadio. Por otro lado, al querer cruzar las variables edad y estadio tumoral, comprobamos que ambas variables son independientes, lo que significa que no hay asociación entre la edad de los pacientes de nuestra población y el estadio que cada uno de ellos presentó. Es decir, el hecho de tener una edad avanzada no se relaciona con un mayor estadio tumoral según nuestra población.

Además con los datos recogidos se puede observar que en el segundo bienio los pacientes presentan colonoscopías en una mayor proporción en comparación con los del primer bienio antes de ser diagnosticados con cáncer de colon. También, a muchos de estos pacientes que habrían sido sometidos a dicho estudio, habían sido diagnosticados con adenomas, lo cual aumenta el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal. Pero, a pesar de todo, no se encontró relación entre la colonoscopia y el antecedente de adenomas con el estadio tumoral. Es decir, que el estadio tumoral al momento del diagnóstico no presentó fluctuación entre los pacientes que presentaban colonoscopia con los que no, ni con los que tenían el antecedente de adenomas.

Bibliografía

- Aggarwal , A., & Kállay , E. (2016). Cross Talk between the Calcium-Sensing Receptor and the Vitamin D System in Prevention of Cancer. *Frontiers in Physiology*, 7: 451.
- Blaut, M. (2002). Relationship of prebiotics and foods with intestinal microflora. *European Journal of Nutrition*.
- Borstnar, C. R., & López, F. C. (2012). *Farreras- Rozman. Medicina Interna*. España: Elsevier.
- Calder, P. (2012). *Mechanisms of Action of (n-3) fatty acids*. J Nutr.
- Cancer, American Joint Committee on. (2002). *Manual for Staging of Cancer colon and rectum 6th ed*. New York: Springer-Verlag.
- Center, M., Jemal, A., & Ward, E. (2009). International Trends in Colorectal Cancer Incidence Rates. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*.
- Click, B., Pinsky, P., Hicke, T., Doroudi, M., & Schoen, R. (15 de Mayo de 2018). *Association of Colonoscopy Adenoma Findings*. Obtenido de JAMA: <https://scihub.tw/10.1001/jama.2018.5809>
- Cummings, J., Macfarlane, G., & Englyst, H. (2001). Digestion and prebiotic fermentation. *The American Journal of Clinical Nutrition*.
- Feldman, M., Friedman, L., & Brandt, L. (2008). *Enfermedades digestivas y hepáticas*. España: Elsevier.

- Frank Kolligs, T. (2016). Diagnostics and Epidemiology of Colorectal Cancer. *Visceral Medicine*. Obtenido de Diagnosis and epidemiology of colorectal cancer: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4945785/>
- Gil, A., & Serra, L. (2013). Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cancer. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*.
- Gualdrini, U., Iummato, L. E., & Bidart, M. L. (2015). *Guía para equipos de atención primaria de la salud*. Buenos Aires: Instituto Nacional del Cancer.
- Hansen, N., Avershina, E., Mydland, L., Naesset, J., Austbo, D., Moen, B., & col., y. (2015). The high availability of nutrients reduces the diversity and stability of equine equine microbiota. *Microbial Ecology in Health Disease*.
- Hewitson, P., Glasziou, P., Watson, E., & Towler, B. (2008). Obtenido de Cochrane screening for colorectal cancer using the fecal occult blood test (hemoccult): an update: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18479499>
- Hobaus, J., Thiem, U., Hummel, D., & Kallay, E. (2013). Role of Calcium, Vitamin D, and the Extrarenal Vitamin D Hydroxylases in Carcinogenesis. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. Obtenido de Role of calcium, vitamin D and extrarenal hydroxylases of vitamin D in carcinogenesis: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3826118/>
- Hofmanová, Vaculová, Koubková, Hýzd'alová, & Kozubík. (2009). *Human fetal colon cells and colon cancer cells respond differently to butyrate and PUFAs*. *Mol Nutr Food Res*.
- Holme, O., Løberg, M., Kalager, M., Bretthauer, M., Hernán, M., Aas, E., . . . Tveit, K. (2015). Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and

mortality: A randomized clinical trial. *JAMA*. Obtenido de Effect of flexible sigmoidoscopy detection on the incidence and mortality of colorectal cancer: a randomized trial: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4495882/>

Holt, P., Bresalier, R., Ma, C., Liu, K., Lipkin, M., Byrd, J., & y. c. (2006). Calcium plus vitamin D alters the preneoplastic characteristics of colorectal adenomas and rectal mucosa. *Cancer Death Rates Declined*. Obtenido de Calcium plus vitamin D alters the preneoplastic characteristics of colorectal adenomas and rectal mucosa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16353199>

Kumar, V., Abbas, A., & Aster, J. (2015). *Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional*. España: Elsevier.

Lassmann, S. (2007). Array CGH identifies distinct DNA copy number profiles of oncogenes and tumor suppressor genes in chromosomal- and microsatellite-unstable sporadic colorectal carcinoma. *J Mol Med*.

Levin, T., Corley, D., Jensen, C., Schottinger, J., Quinn, V., Zauber, A., . . . Doubeni, C. (2018). Effects of Organized Colorectal Cancer Screening on Cancer Incidence and Mortality in a Large, Community-based Population. *Elsevier*.

Louis, P., Hold, G., & Flint, H. (2014). The intestinal microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nature Reviews Microbiología*.

Niedermaier, T., Weigl, K., Hoffmeister, M., & Brenner, H. (2018). Flexible sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: implications of different colonoscopy referral strategies. *Springer*.

Rothwell, P., Fowkes, F., Belch, J., Ogawa, H., Warlow, C., & Meade, T. (2011). Effect of daily aspirin on the long-term risk of death from cancer: analysis of individual patient data from randomized trials. *THE LANCET*. Obtenido de Effect of daily aspirin on the long-term risk of death from cancer: analysis of individual patient data from randomized trials: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21144578>

Shaukat, A., Church, T., Shanley, R., Mills, G., Jordan, P., Allen, J., . . . Winawer, S. (Junio de 2015). *Development and Validation of a Clinical Score for Predicting Risk of Adenoma at Screening Colonoscopy*. Obtenido de Cancer Epidemiology, Biomarkers and prevention: <http://cebp.aacrjournals.org/content/24/6/913>

Tarraga Lopez, P., Albero, J., & Rodriguez-Montes, J. (2014). Primary and secondary prevention of colorectal cancer. *Insights Gastroenterol.*

Tinmouth, J., Lansdorp-Vogelaar, I., & Allison, J. (2015). Fecal immunochemical tests versus guaiac blind stool blood test: what doctors and organizers of the colorectal cancer screening program need to know. *BMJ*. Obtenido de Pruebas inmunoquímicas fecales versus prueba de sangre oculta en heces de guayaco: lo que los médicos y los organizadores del programa de detección del cáncer colorrectal necesitan saber: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26041750>

Zauber, A., Winawer, S., O'Brien, M., Lansdorp-Vogel, I., van Ballegooijen, M., Hankey, B., . . . Wayne, J. (2012). Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of deaths from colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. Obtenido de Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of deaths from colorectal cancer: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3322371/>

Zeng H, L. D. (2014). Obtenido de Mecanismos que vinculan la fibra dietética, la microbiota intestinal y la prevención del cáncer de colon:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3926973/>

Rosario, 13 de noviembre de 2017

Laboratorio de patología clínica-quirúrgica de Rosario

Sr. Director

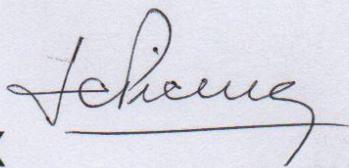
Dr. Hernán Luis Chiesa

De mi mayor consideración:

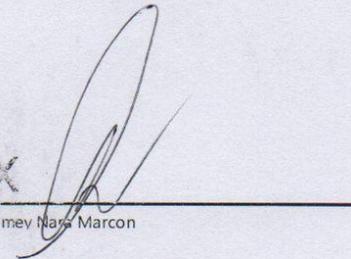
Por intermedio de la presente, me dirijo a Ud. a fin de solicitar su autorización para recabar datos contenidos en archivos de biopsias endoscópicas de pacientes asistidos por el Laboratorio de Patología Clínica-Quirúrgica de Rosario que usted dirige, a fin de poder realizar mi trabajo final para obtener el título de Médico.

Dicho trabajo tendrá por objetivo evaluar el estadio del cáncer de colon al momento del diagnóstico comparando los años 2001, 2002 con 2016 y 2017. La obtención de datos será supervisada por el Dr. Juan Carlos Picena, quien está a cargo de la tutoría, el mismo es requisito de la Universidad Abierta Interamericana para culminar mis estudios.

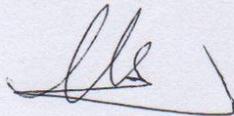
En espera a su respuesta a mi pedido aprovecho la oportunidad para saludarlo con mi consideración más distinguida.

X 

Dr. Juan Carlos Picena
Responsable Docente

X 

Kimey Nara Marcon



Dr. HERNAN CHIESA
MEDICO
ANATOMOPATOLOGO
MAT. 11829



Laboratorio de Patología
Clínico Quirúrgica

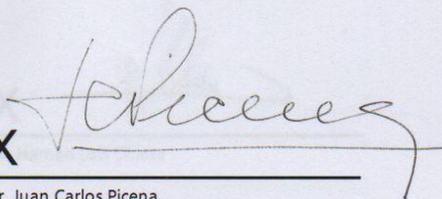
Rosario, 18 de junio del 2018

Dr. Guillermo Weisburd
Director de la carrera de medicina
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

De mi mayor consideración:

Quien suscribe, Dr Juan Carlos Picena, expreso por medio de la presente que siendo tutor del trabajo final de carrera titulado "Estadios del cáncer de colon al momento del diagnóstico en el Laboratorio de Patología Clínico-Quirúrgica de Rosario. Comparación entre los bienios 2001-2002 y 2016-2017", cuya autora es Kimey Nara Marcon, alumna de la carrera de medicina de la UAI. Autorizo su presentación para la evaluación correspondiente y me comprometo a acompañarla en el acto de defensa del mismo ante las autoridades del tribunal evaluador, según las reglas dispuestas por la facultad.

Sin otro particular, lo saludo atentamente

X 

Dr. Juan Carlos Picena

Rosario, 18 de junio del 2018

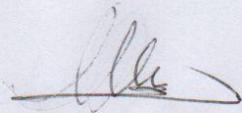
Dr. Guillermo Weisburd
Director de la carrera de medicina
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

De mi mayor consideración:

Quien suscribe, Dr Hernan Luis Chiesa, expreso por medio de la presente que siendo co-tutor del trabajo final de carrera titulado "Estadios del cáncer de colon al momento del diagnóstico en el Laboratorio de Patología Clínico-Quirúrgica de Rosario. Comparación entre los bienios 2001-2002 y 2016-2017", cuya autora es Kimey Nara Marcon, alumna de la carrera de medicina de la UAI. Autorizo su presentación para la evaluación correspondiente y me comprometo a acompañarla en el acto de defensa del mismo ante las autoridades del tribunal evaluador, según las reglas dispuestas por la facultad.

Sin otro particular, lo saludo atentamente

X



Dr. Hernán Luis Chiesa

Protocolo	Sexo	Edad	Estadios			Colonoscopia previa	Antecedente de adenoma
			TNM	Aster-Coller	Dukes		
2001-00036	M	57	T3N1MX	C1	C	No	-
2001-00060	M	46	T2N0MX	B1	A	No	-
2001-00174	M	73	T4N0MX	B2	B	No	-
2001-00327	F	80	T2N0MX	B1	A	No	-
2001-00383	F	61	T4N2MX	C2	C	No	-
2001-00938	F	60	T3N2MX	C2	C	No	-
2001-01140	F	78	T2N0MX	B1	A	No	-
2001-01143	F	60	T4NXMX	B2	B	No	-
2001-01165	F	85	T2N0MX	B1	A	No	-
2001-01186	M	77	T1N0MX	A	A	No	-
2001-02537	F	79	T3N2MX	C3	C	No	-
2001-02561	M	71	T4N2M1	C3	C	No	-
2001-02747	M	69	T2N1MX	C1	C	No	-
2001-02800	M	77	T3N0MX	B2	B	No	-
2001-02953	M	79	T1N0MX	B1	A	No	-
2001-03032	F	58	T2N0MX	B1	A	No	-
2001-03359	M	58	T3N0MX	B2	B	No	-
2001-03583	M	61	T3N1MX	C1	C	No	-
2001-03670	F	70	T3N0MX	B1	A	No	-
2001-03835	F	63	T3N2MX	C2	C	No	-
2001-03861	F	63	T3N0MX	B2	B	No	-
2001-03938	M	82	T4N2MX	C2	C	Si	Si
2001-04279	F	66	T2N0MX	B1	A	Si	No
2001-05062	F	51	T3N2MX	C2	C	No	-
2001-05107	M	63	T2N0MX	B1	A	Si	No
2001-05136	M	59	T2N0MX	B1	A	Si	No
2001-05231	F	72	T3N2MX	C2	C	No	-
2001-05371	M	83	T2N2MX	C1	C	No	-
2001-05409	F	85	T3N2MX	C2	C	Si	Si
2002-00129	M	75	T2N2MX	C2	C	No	-
2002-00278	F	77	T2N0MX	B1	A	No	-
2002-00381	F	80	TisN0M0			Si	Si
2002-00390	M	60	T3N0MX	B2	B	No	-
2002-00654	F	73	T2N0MX	B1	A	Si	Si
2002-00700	M	75	T2N0MX	B2	B	No	-
2002-00911	F	65	T2N0MX	B1	A	Si	No
2002-00985	F	85	T3N2MX	C3	C	No	-
2002-01093	M	73	T3N0MX	B2	B	No	-

2002-01170	M	59	T2N0MX	B1	A	Si	No
2002-01185	M	89	T2N0MX	B1	A	Si	Si
2002-01317	M	84	T3N2M1	C3	C	No	-
2002-01459	F	73	T3N2M1	C3	C	Si	Si
2002-01567	M	55	T2N0MX	B1	A	Si	No
2002-01841	M	61	T3N0MX	B1	B	No	-
2002-01879	F	52	T3N2MX	C3	C	No	-
2002-01996	F	56	T2N1MX	C1	C	No	-
2002-02041	F	78	T2N1MX	C1	C	No	-
2002-02065	F	71	T3N1MX	C1	C	No	-
2002-02081	F	74	T3N0MX	B1	B	No	-
2002-02171	M	72	T2N0MX	B1	A	Si	No
2002-2231	M	74	T3N0MX	B1	A	No	-
2002-02322	M	58	T3N2MX	C2	C	No	-
2002-2400	F	68	T4N2M1	C3	C	No	-
2002-02485	F	68	T3N2MX	C1	C	No	-
2002-02607	M	35	T3N1MX	C1	C	Si	Si
2002-02661	F	61	T4N2M1	C3	C	No	-
2002-02671	M	62	T1N0MX	A	A	Si	No
2002-02799	F	80	T3N1MX	C2	C	No	-
2002-03516	M	69	T1N0MX	A	A	Si	No
2002-03528	M	74	T2N2MX	C1	C	No	-
2002-03744	M	70	T2N0MX	A	A	Si	No
2002-04075	F	85	T2N0MX	A	A	Si	Si
2002-04398	F	67	T3N2MX	D	D	No	-
2002-04520	F	56	T1N0MX	B1	A	No	-
2002-04613	F	65	T3N1MX	C1	C	No	-
2002-04623	F	85	T3N1MX	C1	C	No	-
2002-04849	M	58	T2N0MX	B1	B	No	-
2002-4896	F	66	T3N1MX	C1	C	No	-
2002-04982	M	49	T4N2M1	C3	C	No	-
2002-05071	F	70	T3N1MX	C2	A	No	-
2002-05087	M	72	T2N0MX	A	A	Si	Si
2002-05124	F	62	T4N2MX	C2	C	No	-
2002-05196	M	70	T3N2MX	C1	C	No	-
2002-05221	F	75	T2N2MX	C1	C	No	-
2002-05426	F	77	T3N0MX	A	A	Si	No
2002-05520	F	70	T3N0MX	B2	B	No	-
2016-00084	M	83	T3N0MX	A	A	Si	Si
2016-00372	M	76	T4N1M1	C1	C	No	-
2016-01172	M	34	T2N0MX	A	A	Si	Si

2016-01622	F	77	T2N0MX	A	A	Si	No
2016-01871	M	56	T3N1MX	C1	C	No	-
2016-02250	M	68	T3N0MX	B2	B	Si	No
2016-02291	M	51	T3N1MX	C1	C	Si	Si
2016-02544	F	69	T2N0MX	B1	B	Si	No
2016-02875	M	80	T3N0MX	B2	B	No	-
2016-02975	F	60	T2N0MX	A	A	No	-
2016-03064	M	67	T3N0MX	B2	B	Si	No
2017-00025	M	77	T1N0MX	A	A	No	-
2017-00330	F	53	T3N1MX	C1	C	Si	No
2017-00371	M	69	T2N2MX	C1	C	No	-
2017-00402	M	78	T2N0MX	A	A	Si	No
2017-00663	M	74	T3N0MX	B2	B	Si	No
2017-00696	F	76	T3N0MX	B2	B	Si	No
2017-00982	M	82	T4N2M1	C3	C	No	-
2017-01079	F	71	T1N0MX	A	A	Si	No
2017-01365	M	85	T4N2M1	C3	C	No	-
2017-01461	M	76	T2N0MX	A	A	No	-
2017-01485	M	65	TisN0M0			Si	No
2017-01489	M	70	TisN0M0			Si	No
2017-01779	M	75	T3N2MX	C2	C	Si	Si
2017-02234	M	70	T2N0MX	A	A	Si	No
2017-3182	M	75	T3N2MX	C2	C	No	-
2017-3293	F	88	T3N0MX	B2	B	Si	Si

Tabla 1 Recolección de datos

Estadio	Dukes, 1932 (recto)	Gabriel, Dukes, Bussey, 1935 (recto)	Kirklin y cols., 1949 (recto+colon)	Astler-Coller, 1954 (recto+colon)	Turbull y cols., 1967 (colon)	Modificado e Astler-Coller (Gunderson, Sosin), 1974 (recto+colon)	GITSG, 1975 (colon+recto)
A	Limitado a la pared intestinal	Limitado a la pared intestinal	Limitado a la mucosa	Limitado a la mucosa	Limitado a la mucosa	Limitado a la mucosa	Limitado a la mucosa
B	Toda la pared intestinal	Toda la pared intestinal	—	—	Extensión del tumor a la grasa pericólica	—	—

B1	—	—	Hasta la muscular propia	Hasta la muscular propia	—	Hasta la muscular propia	Hasta la muscular propia
B2	—	—	Atraviesa la muscular propia	Atraviesa la muscular propia (y la serosa)	—	Atraviesa la serosa (m=microscópico; m+g=macroscópico)	Atraviesa la serosa
B3	—	—	—	—	—	Adherido a estructuras adyacentes, o las invade	—
C	Metastasis ganglionares regionales	—	Metastasis ganglionares regionales	—	Metastasis ganglionares regionales	—	—
C1	—	Metastasis ganglionares regionales cerca de la lesión primaria	—	Igual que B1+ metástasis ganglionares regionales	—	Igual que B1+ metástasis ganglionares regionales	1-4 ganglios regionales positivos
C2	—	Ganglio proximal afectado en el punto de ligadura	—	Igual que B2+ metástasis ganglionares regionales	—	Igual que B2+ metástasis ganglionares regionales	>4 ganglios regionales positivos
C3	—	—	—	—	—	Igual que B3+ metástasis ganglionares regionales	—
D	—	—	—	—	Metástasis a distancia (hígado, pulmón, hueso) o de organos adyacentes	—	—

Tabla 2 Clasificación de Dukes y sus modificaciones

Estadio	Criterio
0	Carcinoma <i>in situ</i> : intraepitelial o infiltración de la lámina propia (Tis N0 M0)
I	El tumor invade la submucosa (T1 N0 M0): Dukes A El tumor invade a muscular propia (T2 N0 M0)
II	El tumor invade a través de la muscular propia hasta la serosa o hasta los tejidos pericólicos o perirectales no recubiertos peritoneo (T3 N0 M0): Dukes B El tumor perfora el peritoneo visceral o invade directamente otros órganos o estructuras y/o perfora el peritoneo visceral (T4 N0 M0)
III	Cualquier grado de perforación de la pared intestinal con metástasis en los ganglios linfáticos regionales N1: metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales N2: metástasis en ≥ 4 ganglios linfáticos regionales Cualquier T N1 M0: Dukes C Cualquier T N2 M0
IV	Cualquier invasión de la pared intestinal con o sin metástasis ganglionares linfáticas, pero con datos de metástasis a distancia Cualquier T Cualquier N M1

Tabla 3 Sistema de estadificación TNM