

Hospital Provincial Docente "Saturnino Lora"

Cáncer de colon recurrente: intervalo libre de enfermedad y tratamiento adyuvante

Recurrent colon cancer: disease free interval and adjuvant treatment

MsC. Zenén Rodríguez Fernández,¹ Dr. Roswell Enrique González – Rodiles Heredia² y Dr. Arbelio Casaus Prieto³

Resumen

Objetivo: Determinar el "intervalo libre de enfermedad" y su relación con el tratamiento adyuvante aplicado con intención curativa a los pacientes operados de cáncer de colon. **Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, observacional y prospectivo sobre el "intervalo libre de enfermedad" en 68 pacientes después de intervenidos de cáncer de colon en el Hospital Provincial Docente "Saturnino Lora" de Santiago de Cuba desde 1990 hasta el 2008, que presentaron recurrencia tumoral, diagnosticada en consulta externa mediante un esquema de seguimiento posoperatorio durante un quinquenio o más. **Resultados:** La monoquimioterapia con 5- fluoruracilo como tratamiento adyuvante proporcionó mejores resultados en los pacientes que recibieron 6 ciclos terapéuticos, pues en este grupo, ninguno recidivó antes del año de operado, por cuanto es el único que alcanza un intervalo libre de enfermedad por más de cinco años. La localización anatómica no fue un factor influyente en el citado intervalo. **Conclusiones:** El tratamiento adyuvante adecuado con 5-fluouracilo guardó relación con el intervalo libre de enfermedad más prolongado. Se impone incrementar la vigilancia de los pacientes intervenidos de cáncer de colon con intención curativa en los 2 primeros años de seguimiento posoperatorio, porque durante ese bienio se produce la mayoría de las recurrencias en cualquier localización.

Descriptores: NEOPLASIAS DEL COLON; NEOPLASIAS DEL COLON/terapia; NEOPLASIAS DEL COLON/cirugía; RECURRENCIA LOCAL DE NEOPLASIA; QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Límites: HUMANO

Abstract

Objective: To determine the "disease free interval " and its relationship with the applied adjuvant treatment with healing intention to the operated patients of colon cancer. **Methods:** a descriptive, observational and prospective study was carried out on the "disease free interval " in 68 patients after having surgical treatment of colon cancer in "Saturnino Lora" Teaching Provincial Hospital of Santiago de Cuba from 1990 to 2008 that presented tumorous recurrence, diagnosed in outpatient department by means of a posoperative follow up outline during a five year period or more. **Results:** The monoquimiotherapy with 5 - fluoruracilo as adjuvant treatment provided better results in the patients that received 6 therapeutic cycles, because in this group, none repeated before the year of being operated, whereas is the only one that reaches a disease free interval for more than five years. The anatomical localization was not an influential factor in the mentioned interval. **Conclusions:** The appropriate adjuvant treatment with 5-fluouracilo kept relationship with the long lasting disease free interval. It is imposed to increase the surveillance of the operated patients due to colon cancer with healing intention in the first 2 years of posoperative follow up, because during that biennium most of the recurrences take place in any localization.

Subject heading: COLONIC NEOPLASMS; COLONIC NEOPLASMS/therapy; COLONIC NEOPLASMS/surgery; NEOPLASM RECURRENCE, LOCAL; CHEMOTHERAPY, ADJUVANT

Limits: HUMAN

La recurrencia tumoral es un problema vinculado al seguimiento de enfermos operados de cáncer de colon con intención curativa. Estos pacientes aparecen siempre dentro de un grupo más amplio de enfermos que fueron seguidos, pero que no mostraron evidencia de recurrencia durante el período que se evalúa. La mayoría de los autores sostienen que hasta 30 % de estos pacientes van a presentar recurrencia tumoral en algún momento de su seguimiento.^{1 - 3}

La variedad histológica en alrededor de 95 % de los pacientes con cáncer de colon primario es el adenocarcinoma, y por tanto, en las recurrencias es la más común, ya que el tipo histológico tiene que ser el mismo que el del tumor original, pues en caso contrario estaríamos en presencia de un nuevo tumor. No obstante, pueden aparecer otros neoplasmas como el carcinoma transicional, el carcinoide y el indiferenciado; todos en muy pequeña proporción.^{1, 2}

Tomando como referencia la definición de cáncer recurrente, formulada por el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCI por sus siglas en inglés), cáncer recurrente es aquel que reaparece luego de un período durante el cual no podía ser detectado, recurrencia es el regreso del cáncer al mismo sitio del tumor original (primario) o a otro lugar después de que había desaparecido, y recidiva es el regreso del tumor al mismo sitio de donde había sido resecado.² Es decir, recidiva es una modalidad de recurrencia, pero no todas las recurrencias son recidivas.

Esta definición de cáncer recurrente, al referirse a “un período de tiempo”, deja claro que no existe acuerdo unánime en cuanto a cuál es el tiempo mínimo que debe transcurrir entre el tratamiento quirúrgico, con intención curativa, y la aparición del tumor considerado como recurrencia.³ Durante este período “libre de enfermedad” no puede ser diagnosticado, hasta que comienza a dar manifestaciones clínicas o alteraciones en los exámenes complementarios. Por esa razón decidimos realizar este estudio con el objetivo de determinar el “intervalo libre de enfermedad” de los pacientes intervenidos de cáncer de colon, con intención curativa, mediante el seguimiento posoperatorio y su relación con el tratamiento adyuvante impuesto durante este.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, observacional y prospectivo sobre el “intervalo libre de enfermedad” en 68 pacientes después de intervenidos de cáncer de colon en el Hospital Provincial Docente “Saturnino Lora” de Santiago de Cuba desde 1990 hasta el 2008, que presentaron recurrencia tumoral, diagnosticada en consulta externa mediante un esquema de seguimiento posoperatorio durante un quinquenio o más.

El universo estuvo constituido 358 pacientes, de los cuales 47 fueron excluidos por haber sido operados con tumores irreseccables. Como resultado del seguimiento del resto de los enfermos, fueron detectados 68 con recurrencias, por lo que esta serie representa 21,9 % del total de operados por cáncer de colon con intención curativa.

Para detectar posibles recurrencias se tuvieron en cuenta determinados criterios de inclusión: que fueran pacientes operados, electivos o de urgencia, con tumor reseccable, sin evidencias de invasión metastásica en el momento de la intervención, así como aquellos que habían sido seguidos en consulta por no menos de 3 meses, con resultados normales en los estudios realizados.

Se implementó un protocolo de seguimiento ambulatorio para pacientes intervenidos de cáncer de colon primario en busca de recurrencias, en el cual se programó la primera consulta un mes después de la intervención para hacer la evaluación clínico humoral del enfermo y decidir el inicio de la monoquimioterapia adyuvante ambulatoria con 5-fluoruracilo (en dosis de 15 mg/Kg de peso corporal disuelto en 500 mL de agua para inyección, diario o en días alternos, durante cuatro u ocho días). Este tratamiento se repitió cada cuatro o seis semanas hasta completar seis ciclos, según la tolerancia del paciente, determinada mediante el hemograma y el coagulograma realizados al comenzar cada nuevo ciclo o signos de toxicidad, sobre todo gastrointestinales, anemia o trastornos de la coagulación.

La segunda, tercera y cuarta consultas se hacen a los 3, 6 y 12 meses después de la operación inicial y en ellas se van añadiendo una serie de exámenes complementarios, imagenológicos y endoscópicos según proceda, además del chequeo clínico y humoral indispensable, con el objetivo de detectar precozmente la recurrencia tumoral y de comprobar el cumplimiento y tolerancia del tratamiento adyuvante. Después del primer año, estas consultas se realizan con la periodicidad necesaria, en las que se indican los exámenes requeridos a cada enfermo hasta completar los cinco años o más de seguimiento.

Resultados

La recurrencia del cáncer de colon se presentó en 86,7 % de los enfermos durante los dos primeros años (intervalo libre de enfermedad) después de la resección del tumor primario, como se muestra en la **tabla 1** y la **figura** correspondiente.

Tabla 1. *Pacientes con cáncer de colon recurrente según intervalo libre de enfermedad.*

Intervalo libre de enfermedad	No.	%
Menos de un año	9	13,2
Entre uno y 2 años	50	73,5
Más de 2 hasta 3 años	8	11,8
Más de 5 años	1	1,5
Total	68	100,0



Figura. *Pacientes con cáncer de colon recurrente según intervalo libre de enfermedad*

Según la **tabla 2**, 22 pacientes (32,3 %) completaron seis ciclos de quimioterapia, pero luego de la operación inicial, 28 (41,2 %) cumplieron menos de seis y 18 (26,5 %) ninguno.

Tabla 2. *Pacientes con cáncer recurrente según cumplimiento de la quimioterapia adyuvante*

Número de ciclos de quimioterapia adyuvante luego de la operación del tumor primario	No.	%
6 ciclos	22	32,3
Menos de 6 ciclos	28	41,2
Ninguno	18	26,5
Total	68	100,0

La posible relación entre el cumplimiento de la quimioterapia e intervalo libre de enfermedad se aprecia en la **tabla 3**, donde se resalta que en el período entre uno y 2 años, 16 pacientes habían recibido 6 ciclos y 20 menos de 6.

Tabla 3. *Relación entre cumplimiento de la quimioterapia e intervalo libre de enfermedad*

Ciclos de quimioterapia	Intervalo libre de enfermedad				Total
	Menos de un año	Entre uno y 2 años	Más de 2 hasta 3 años	Más de 5 años	
6 ciclos	0	16	5	1	22
Menos de 6 ciclos	6	20	2	0	28
Ninguno	3	14	1	0	18
Total	9	50	8	1	68

La **tabla 4** muestra que en el intervalo libre de enfermedad entre uno y 2 años aparecen recurrencias tumorales en todos los sitios con predominio locorregional y hepático (19 y 15 enfermos, respectivamente).

Tabla 4. *Relación entre el sitio de recurrencia e intervalo libre de enfermedad*

Sitio de recurrencia	Intervalo libre de enfermedad				Total
	Menos de un año	Entre uno y 2 años	Más de 2 hasta 3 años	Más de 5 años	
Locorregional	6	19	0	0	25
Colon otro sitio*	0	2	3	0	5
Pulmón	0	1	1	0	2
Ovario	0	1	1	1	3
Pared abdominal	1	5	0	0	6
Diseminada	1	7	0	0	8
Hígado	1	15	2	0	18
Cerebro	0	0	1	0	1
Total	9	50	8	1	68

*Se refiere a afección metacrónica

Discusión

El pronóstico del cáncer del colon está claramente relacionado con el grado de penetración del tumor a través de la pared intestinal y la presencia o ausencia de toma o infiltración ganglionar en el momento de la cirugía; sin embargo, el pronóstico de la enfermedad recurrente no parece estar basado solo en estos dos indicadores. ⁴

La recurrencia del cáncer de colon después de la cirugía es un problema principal y a menudo la causa definitiva de muerte. Es obvio que las complicaciones de la neoplasia de colon (oclusión, perforación) determinan una intervención quirúrgica de urgencia que influye negativamente en los resultados obtenidos por la cirugía en estos pacientes e incrementan la posibilidad de recurrencia de la afección.⁵ Serían entonces los factores asociados al carácter de la primera intervención, y no las características del cáncer de colon por sí solas, los que nos permitirían elaborar un pronóstico más acertado para esperar recurrencias en estos enfermos.

Al evaluar el intervalo libre de enfermedad, nuestros resultados se superponen a los de otros estudios que se refieren a los dos primeros años del período posoperatorio como el de mayor posibilidad de recurrencias, aunque aún no ha podido ser establecida una explicación satisfactoria que justifique este fenómeno.^{1, 5-7} Nuestra serie muestra que 86,7 % de los enfermos presentó el cáncer recurrente durante los primeros dos años del seguimiento. No tuvimos pacientes libres de enfermedad entre más de tres y menos de cinco años. Estos resultados expresados de forma gráfica originan una curva ascendente que alcanza el máximo valor a los dos años del seguimiento, luego de operado el tumor primario, para descender bruscamente hasta los cinco años.

Este intervalo libre de enfermedad, síntomas o eventos, puede estar determinado por varios factores, algunos en relación con el propio paciente y su enfermedad, otros con la intervención quirúrgica sobre el tumor primario, y finalmente los que devienen del tratamiento adyuvante.

Es preciso señalar que debido a las dificultades con la disponibilidad de poliquimioterapia durante gran parte del período que abarca el estudio, el tratamiento adyuvante administrado en la mayoría de los pacientes fue mediante el uso del 5-fluoruracilo (5-Fu) como único quimioterápico. En la actualidad se acepta que la quimioterapia adyuvante para el cáncer de colon debe basarse en esquemas combinados dada su probada eficacia, los cuales han sido agrupados como de primera línea, como el FOLFOX (5-Fu + ácido folínico) y el FOLFIRI (adición de oxaliplatino al anterior) y de segunda línea como el que utiliza Xeloda o Irinotectan.⁸⁻¹¹

En cuanto al cumplimiento de la quimioterapia adyuvante indicada, llama la atención que del total de pacientes con recurrencias, 18 no habían podido recibir ningún ciclo y 28 no completaron los seis recomendados, es decir, 26,5 y 41,2 %, respectivamente, lo cual representa que 67,7% del total tuvieron dificultades con la administración de la quimioterapia adyuvante. Estos incumplimientos estuvieron relacionados, en el primer grupo, con la negativa de los enfermos, los familiares o ambos y en el segundo con la aparición de reacciones adversas durante la aplicación del medicamento (anemia, plaquetopenia, vómitos y diarreas, entre los más frecuentes), si bien a ello también contribuyó, en ambos casos, la falta o inestabilidad en la disponibilidad del citostático durante parte del período en que se realizó el estudio.

Al estudiar la posible relación del cumplimiento de la quimioterapia, luego de la operación del tumor primario con el intervalo libre de enfermedad, resulta de interés el hecho de que ningún paciente que recibió los seis ciclos establecidos presentó recurrencia antes del año de intervenido y es el único grupo que logró un intervalo libre de enfermedad de más de cinco años. Este resultado reafirma lo que ya se ha señalado sobre la importancia del tratamiento adyuvante de los enfermos operados de cáncer de colon primario.⁸⁻¹¹ Aunque en nuestros pacientes se utilizó la monoquimioterapia con 5-fluoruracilo, es posible apreciar diferencias significativas entre el grupo que realizó los ciclos recomendados y los que no pudieron completarlo, lo que resalta la probada eficacia como tratamiento adyuvante.^{9, 10}

Resulta importante señalar que en 36,8 % de nuestra casuística, la recurrencia se encuentra en una ubicación locorregional, que incluye, entre otras, la línea de sutura y las lesiones encontradas en el estoma de la colostomía, seguida del hígado (26,4 % del total).

Al analizar el comportamiento del intervalo libre de enfermedad, quedó demostrado que la mayoría de los pacientes presentó el cáncer recurrente durante los dos primeros años, luego de la operación inicial en diferentes sitios, con predominio locorregional y hepático. Por tanto, en nuestra casuística la localización anatómica de la recurrencia no fue un factor relacionado con el intervalo libre de enfermedad. Este resultado podría sugerir que la vigilancia de los pacientes durante los dos primeros años del período posoperatorio debe estar dirigida a detectar recurrencias en cualquier sitio anatómico, y que no debemos esperar la aparición de esta en una localización específica en relación con el intervalo libre de enfermedad de cada paciente.⁷

Una vez diagnosticada la recurrencia tumoral del cáncer de colon, conviene realizar algunas reflexiones acerca del tratamiento aplicado a estos enfermos, según las diversas localizaciones, que por lo general tiene fines paliativos y en el que la quimioterapia desempeña una función primordial.

En nuestra estudio, la cirugía fue el tratamiento de mayor número de pacientes para la localización locorregional, como informan otros autores,⁵⁻⁷ aunque también se utilizó en tres enfermas con recurrencia en ovarios, al tiempo que la quimioterapia paliativa fue la modalidad de tratamiento más aplicada a las recurrencias hepáticas. Es necesario considerar que las resecciones hepáticas solas o combinadas con quimioterapia tienen alta mortalidad y deben ser realizadas por un equipo quirúrgico con experiencia para garantizar que sean oncológicas. Existen otras alternativas: ablación con radiofrecuencia, embolización y radioterapia intersticial, no disponibles aún en nuestro medio. El valor de la quimioterapia paliativa en pacientes con recurrencia hepática mediante el uso de 5-Fu como único agente quimioterápico, ha sido evaluado por otros autores.⁸⁻¹¹ Sus resultados demuestran que no existe diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia mediana al comparar la terapia a base de 5-Fu sistémico solo contra floxuridina arterial hepática más 5-Fu y leucovorina sistémicos, además de señalar la elevada toxicidad de los esquemas combinados.

Ninguno de los dos pacientes con recurrencia pulmonar, del presente estudio, fue operado, razón por la que esta opción no fue valorada en su total dimensión.

La radioterapia paliativa, de escasa utilidad en estos enfermos, estuvo restringida a recurrencias como la locorregional y la metacrónica en segmentos relativamente fijos del intestino, requisito para este tipo de tratamiento en nuestro medio, inconveniente que se supera con el uso de un acelerador lineal. Aunque en ninguno de los pacientes con recurrencia hepática fue utilizado este método, está indicado en enfermos seleccionados, en centros con experiencia en su aplicación.¹²

No utilizamos otros tipos de tratamiento como son la terapia biológica o la inclusión de estos pacientes en algún ensayo clínico sobre cáncer de colon recurrente, pues ninguna de estas modalidades estuvo disponible durante el período de estudio.

Estos resultados hacen reflexionar que la recurrencia del cáncer de colon no es un fenómeno homogéneo, que aunque el término de recurrencia sirve para agrupar todas las posibilidades de reaparición del tumor primario, no refleja lo heterogéneo de estas. Es decir, no es posible considerar igual recurrencia la que aparece como local, que las halladas en sitios como el hígado, pulmón, o cerebro. Son precisamente los pacientes con recidiva local, y recurrencia ovárica, los que en nuestra serie tuvieron mayores posibilidades de nueva cirugía, al contrario de lo que sucedió con las otras localizaciones. Esta consideración refuerza la necesidad de una participación multidisciplinaria, tanto en el diagnóstico como a la hora de decidir el tipo de tratamiento a aplicar en estos pacientes.^{1, 12}

Referencias bibliográficas

1. Zinner MJ, Ashley SW. Tumors of the Colon. En: Maingot's abdominal operations. 11th. Access Surgery: McGraw-Hill, 2007.
2. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines<<http://www.nccn.org/>> [consulta: 19 febrero 2008].
3. Colon and rectum. In: American Joint Committee on Cancer. Cancer staging manual. 6 th. New York: Springer, 2002: 113-24
4. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. J Cancer Clin 2004; 54:295-308 [PubMed: 15537574].
5. Desch CE, Benson AB, Smith TJ. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2005; 17 (4): 1312.
6. Alves A, Panis Y, Mathieu P. Postoperative mortality and morbidity in French patients undergoing colorectal surgery: results of a prospective multicenter study. Arch Surg 2005;140:278-83 [PubMed: 15781793]
7. Phillips RK, Hittinger R, Blesovsky L. Local recurrence following curative surgery for large bowel cancer II. The rectum and sigmoid. J Br Surg 2004; 71:17-20.
8. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P.. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. J Br Cancer 2004; 90:1190-7.

9. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22:1209-14 [PubMed: 15051767].
10. Wasserman E, Kalla S, Misset JL. Oxaliplatin (L-OHP) and irinotecan (CPT11) phase I/II studies: results in 5 FU refractory (FR) colorectal cancer (CRC) patients. *American Society of Clinical Oncology* 2006; 18: 913.
11. Tournigand C, André T, Achilles E. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22 (2): 229-37.
12. McGinn CJ, Lawrence TS. Clinical results of the combination of radiation and fluoropyrimidines in the treatment of intrahepatic cancer. *Semin Radiat Oncol* 2007; 7 (4): 313-323.

MSc Zenén Rodríguez Fernández. Carretera del Morro No. 297, reparto Veguita de Galo, Santiago de Cuba

Dirección electrónica: zenen@medired.scu.sld.cu

¹ **Especialista de II Grado en Cirugía General. Máster en Informática en Salud. Profesor Auxiliar Hospital Provincial Docente "Saturnino Lora", Santiago de Cuba, Cuba**

² **Especialista de I Grado en Cirugía General. Instructor Hospital Provincial Docente "Saturnino Lora", Santiago de Cuba, Cuba**

³ **Especialista de II Grado en Cirugía General. Profesor Consultante Hospital Provincial Docente "Saturnino Lora", Santiago de Cuba, Cuba**

Recibido: 19 de marzo del 2008

Aprobado: 12 de junio del 2009

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Rodríguez Fernández Z, González – Rodiles Heredia RE, Casaus Prieto A. Cáncer de colon recurrente: intervalo libre de enfermedad y tratamiento adyuvante [artículo en línea]. *MEDISAN* 2009;13(6)<http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol13_6_09/san04609.htm>[consulta: día/mes/año].