

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado  
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

# Morbi-mortalidad perioperatoria en el manejo del cáncer colorrectal pT1 tras resección endoscópica

¿Es siempre necesaria una cirugía?

Egilea /Autor:  
MARIA MARTÍNEZ ETXEBERRIA  
Zuzendaria / Director:  
JESÚS MARÍA GÓMEZ ZABALA

© 2019, Maria Martínez Etxeberria

## RESUMEN

**Introducción:** los pólipos adenomatosos son uno de los hallazgos más habituales en las colonoscopias realizadas en el flujo del screening del CCR. Sin embargo, no existen guías para el manejo de las lesiones malignas halladas tras polipectomía endoscópica, teniendo que decidir entre manejo conservador y cirugía radical adicional.

**Objetivos:** estudiar la morbimortalidad de los pacientes sometidos a cirugía complementaria tras hallazgo de CCR pT1 tras polipectomía endoscópica. Analizar la literatura sobre alternativas terapéuticas y nuevos marcadores pronósticos para el manejo menos invasivo de estas lesiones.

**Material y métodos:** se incluyeron 50 pacientes diagnosticados de CCR estadio pT1 tras polipectomía endoscópica y sometidos a cirugía adicional posterior entre Enero de 2015 y Septiembre de 2018. Se estudió la incidencia de complicaciones relacionadas con la intervención quirúrgica y posterior evolución de la enfermedad.

**Resultados:** el 74% de las piezas quirúrgicas resultaron estar libres de lesión parietal y el 91% libres de afectación ganglionar linfática. Se encontraron complicaciones postquirúrgicas derivadas de la intervención en un 40% de los pacientes de la muestra, requiriendo reingreso hospitalario en 6 pacientes y reintervención quirúrgica en 3 casos. El 75% de los pacientes con complicaciones no presentaron tumoración ni invasión ganglionar en la pieza quirúrgica.

**Conclusiones:** actualmente, la actitud expectante con un seguimiento exhaustivo se puede considerar una alternativa válida para pacientes con CCR pT1 de bajo riesgo de metástasis linfática nodular. Sin embargo, es necesario buscar otros marcadores pronósticos que ayuden en la toma de decisiones terapéuticas, que deberán ser individualizadas para cada paciente, en consenso con equipos multidisciplinares y con el objetivo de obtener el mejor resultado oncológico con la menor morbilidad asociada posible.

**Palabras clave:** *pólipo, polipectomía endoscópica, cáncer colorrectal, carcinoma pT1, cirugía, cirugía segmentaria, cirugía radical, Watch and Wait*

## **ABREVIACIONES**

AP: Atención Primaria

ASA: American Society of Anesthesiologists

CEA: Antígeno Carcinoembrionario

CCR: Cáncer Colorrectal

ESMO: European Society for Medical Oncology

HUB: Hospital Universitario de Basurto

IARC: International Agency for Research on Cancer

IMC: Índice de Masa Corporal

LNM: Metástasis de Nódulos Linfáticos

PAPPS: Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud

PNI: Invasión Perineural

TAMIS: Transanal Minimally Invasive Surgery

TB: Tumor Budding

TSOH: Test de Sangre Oculta en Heces

TSOH-FIT: Test de Sangre Oculta en Heces Inmunohistoquímico Cuantitativo

UCPI: Unidad de Cuidados Polivalentes Intermedios

WHO: World Health Organization (Organización Mundial de la Salud)

WW: Watch and Wait

## ÍNDICE

Resumen.....	I
Abreviaciones.....	II
Índice.....	III
1.Introducción .....	1
1.1. El cáncer colorrectal.....	2
1.2. Screening del cáncer colorrectal .....	7
1.3. Cáncer colorrectal pT1.....	12
2. Hipótesis.....	23
3. Objetivos .....	24
4. Material y métodos.....	25
5. Resultados .....	27
5.1. Características del grupo de estudio.....	27
5.2. Resultados del manejo de las lesiones .....	28
5.3. Características de las muestras.....	31
5.4. Resultados de morbilidad.....	33
6. Discusión.....	38
7. Conclusiones .....	44
8. Bibliografía .....	45
Anexo 1. Estadificación TNM del cáncer colorrectal.....	A1
Anexo 2. Flujo de actuación del programa de screening de CCR de Euskadi.....	A2
Anexo 3. Clasificación Clavien-Dindo de las complicaciones postoperatorias.....	A3
Anexo 4. CEIC .....	A4

## 1.INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es una patología que ha adquirido una gran importancia en nuestro medio en los últimos años, tanto por el aumento de su incidencia, como por los avances que se han producido en el diagnóstico y en el tratamiento de este tipo de entidad.

Es actualmente el cáncer más frecuente y la segunda causa de mortalidad asociada a cáncer para ambos sexos. Gracias a la implantación de los programas de screening, a su detección precoz y a la constante innovación de las diferentes alternativas terapéuticas disponibles, se ha conseguido mejorar el pronóstico de esta enfermedad de manera notable.

El manejo terapéutico de este tipo de tumores, exige la participación imprescindible de un equipo multidisciplinar que engloba varias especialidades y, a menudo, supone un verdadero reto para los profesionales sanitarios. Una buena muestra de ello, son aquellas lesiones en estadios iniciales detectadas en las colonoscopias realizadas en el flujo del cribado, que en muchas ocasiones pueden ser extirpadas durante la misma exploración endoscópica. El comportamiento biológico de estas lesiones resulta a menudo impredecible y continúa siendo una incógnita en cuanto a su manejo se refiere dado que actualmente no existen guías de actuación específicas. Es por ello, que en estas situaciones resulta verdaderamente difícil la toma de decisiones, tanto para el cirujano como para el propio paciente, lo que constituye un auténtico problema sanitario cuyo debate continúa hoy en día. De modo que, ante un adenocarcinoma de colon diagnosticado en un estadio inicial y que ha sido extirpado por vía endoscópica previamente, deberemos elegir, en base a una serie de indicadores de riesgo que se expondrán a lo largo de este trabajo, entre un abordaje quirúrgico oncológico, con la morbilidad y secuelas que este tipo de intervenciones conllevan, o bien, mantener una actitud expectante, con una vigilancia intensiva, asumiendo el riesgo existente de persistencia o progresión de la enfermedad neoplásica.

## **1.1. EL CÁNCER COLORRECTAL**

### **1.1.1. EPIDEMIOLOGIA**

Según los datos de GLOBOCAN (IARC,WHO) del año 2018, el Cáncer Colorrectal es el tercer cáncer más frecuente en hombres (10,9% del total) y el segundo más frecuente en mujeres (9,5% del total) en el mundo. Existe una variación geográfica y por sexos de la incidencia, siendo esta más elevada en Asia (51,8% del total de casos) y en hombres (55,49% del total de casos) (1).

La mortalidad por CCR (9,2%) se sitúa en segundo lugar tras el cáncer de pulmón (18,4%) en cuanto a las muertes por cáncer en ambos sexos y en todas las edades en 2018. Sin embargo, estandarizando por sexos, el cáncer colorrectal supone la cuarta causa de muerte por cáncer en hombres (9%) y la tercera en mujeres (9,5%).

España, según esta misma fuente, se sitúa entre los 10 países europeos con mayor incidencia y mortalidad de Europa, estimándose 37.172 casos nuevos y 16.568 muertes por CCR en 2018. Además, el Cáncer Colorrectal sigue siendo el tumor más frecuente considerando ambos sexos, mientras que, estratificando los resultados, el CCR se situaría en segundo lugar en frecuencia en el grupo de hombres, tras el cáncer de próstata, así como en el de mujeres, tras el cáncer de mama. En cuanto a la mortalidad, el cáncer colorrectal (12,0 por 100.000) resulta ser la segunda causa de muerte por cáncer, detrás del cáncer de pulmón (21,2 por 100.000).

En la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV), el Cáncer Colorrectal también se posiciona como el cáncer más frecuente para ambos sexos, según datos del Registro de Cáncer de Euskadi (2017). Además, según el Registro Poblacional de Cáncer y el Registro de Mortalidad, la supervivencia relativa a cinco años de estos tumores aumenta en ambos sexos en la CAPV, siendo algo mayor en hombres. Por esta razón, la tasa de incidencia también va en aumento dado que con la disminución de la mortalidad y el aumento de diagnóstico temprano gracias a los programas de screening se detectan más casos con posibilidad de tratamiento (2).

### 1.1.2. FACTORES DE RIESGO

La incidencia varía mucho a nivel mundial y está estrechamente vinculada a elementos del llamado estilo de vida occidental. Esta incidencia es mayor en hombres que en mujeres y aumenta fuertemente con la edad, situándose la mediana en el momento del diagnóstico en aproximadamente los 70 años, en países desarrollados. A pesar de la existencia de un importante componente hereditario, la mayoría de los casos de cáncer colorrectal son esporádicos y se desarrollan lentamente a lo largo de varios años a través de la secuencia adenoma-carcinoma (3).

Los factores considerados de riesgo para el desarrollo del cáncer de colon se pueden clasificar en factores ambientales y genéticos, que a su vez engloban distintos elementos.

#### **-Factores ambientales**

##### Dieta

En lo referente a la dieta, hay varios aspectos considerados factores de riesgo en el desarrollo del CCR. Entre ellos destacan la obesidad (IMC>30) y la ingesta calórica total elevada, los cuales se comportan como agentes independientes.

Por otra parte, existen trabajos como los de Vieira AR., et al. (2017) o de Bamia C. et al. (2013), en los que se concluye que el riesgo de cáncer colorrectal es menor en aquella cohorte con una tasa más alta de adherencia a la dieta mediterránea. Por el contrario, ha sido descrita una asociación significativa entre el consumo de carne roja y procesada como factor de riesgo para el cáncer colorrectal en hombres. Sin embargo, siguen sin describirse estudios que respalden dicha asociación en mujeres (4,5).

##### Estilo de vida

Un estilo de vida sedentario, así como el consumo de alcohol por encima de 10gr. al día, y el tabaquismo por encima de 35 paquetes al año, han sido asociados al aumento del riesgo de padecer CCR (4,6).

Además, estudios recientes han demostrado que la diabetes asocia un mayor riesgo de cáncer colorrectal, siendo este aún mayor para aquellos pacientes en tratamiento con insulina (6).

### Fármacos

Diferentes estudios apoyan la asociación inversa entre el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) con los adenomas y el cáncer colorrectal. Por otro lado, los bifosfonatos han demostrado tener varios efectos antiproliferativos, antiangiogénicos, proapoptóticos y antiadhesivos en estudios preclínicos, suponiendo una potencial vía para la quimioprevención (6,7).

### Virus del Papiloma humano

El virus del papiloma humano (VPH) es más conocido por su implicación en el cáncer de cuello uterino y anogenital. Sin embargo, un creciente número de estudios han detectado el virus en muestras de adenocarcinoma de colon (8).

### Biomarcadores

Otro de los parámetros considerados para la valoración del riesgo del desarrollo del cáncer colorrectal, así como para su detección y control, es la medición de biomarcadores en sangre.

Actualmente, son muchas las líneas de investigación las que apuntan a la inflamación como factor de riesgo para el desarrollo del cáncer colorrectal. Así, personas afectadas por enfermedades intestinales inflamatorias crónicas, particularmente aquellas con colitis ulcerosa, poseen un mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, siendo el aumento del riesgo proporcional a la duración de la patología inflamatoria. Esto se explica por la conversión de células adenomatosas colónicas a células adenocarcinomas promovidas por la inflamación, hallazgo demostrado en estudios de laboratorio (9). Entre estos marcadores inflamatorios a valorar, se encuentran la proteína C reactiva (PCR) y el suero amiloide A, que encontrándose de manera elevada, conceden un aumento significativo del riesgo de cáncer de colon.

Por último, también se consideran factores predictivos de un mayor riesgo de CCR, el factor de crecimiento I similar a la insulina (IGF-1) y el factor de crecimiento II similar a la insulina (IGF-2) junto con el péptido C, marcador directo de hiperinsulinemia (6).

### **-Factores genéticos**

La mayoría de los cánceres colorrectales son esporádicos, siendo los factores hereditarios contribuyentes en un 35% de los casos. Menos del 5 % de los CCR se

asocian a un síndrome genético conocido (10). Sin embargo, la historia familiar confiere un mayor riesgo de por vida de CCR.

Los factores familiares influyen de manera importante en el riesgo de presentar un cáncer esporádico, dependiendo de la participación de familiares de primer o segundo grado y la edad de inicio de la enfermedad. Las evaluaciones de los grupos estudiados sugieren una susceptibilidad de herencia dominante a los adenomas colorrectales y al cáncer, lo que puede ocasionar la mayoría de los CCR esporádicos. Sin embargo, esta herencia puede ser variable en función del grado de exposición a los factores de riesgo ambientales mencionados anteriormente o los polimorfismos genéticos, que también pueden ser útiles para conocer la variación geográfica del CCR (6).

#### *Poliposis adenomatosa familiar*

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es una enfermedad autosómica dominante con penetrancia de casi el 100% y constituye el 1% de toda la incidencia del CCR. Esta enfermedad se caracteriza por el desarrollo de cientos a miles de pólipos de colon que se desarrollan en la juventud, hacia los 30 años. De no ser extirpado el colon de estos pacientes, el 100% de ellos evolucionan a un CCR. Una forma atenuada del PAF alberga hasta 100 pólipos de colon, siendo su desarrollo de la enfermedad neoplásica más tardía, entorno a los 50-60 años (6,10).

Los pacientes con PAF heredan una copia mutada del gen APC, que da lugar a una poliposis de inicio temprano. Después, con la inactivación de la copia de dicho gen, se acelera la progresión al cáncer.

#### *Cáncer colorrectal hereditario no polipoideo o Síndrome de Lynch*

El cáncer colorrectal hereditario no polipoideo (CCHNP) es también un trastorno autosómico dominante con una penetrancia del 80%. Se caracteriza por la presencia de genes de reparación de mal apareamiento, que codifican enzimas para la reparación de errores en el DNA que puedan ocurrir de manera espontánea o tras la exposición a un agente exógeno. Es el síndrome cancerígeno hereditario más común y supone un aumento del riesgo de cáncer colorrectal, siendo el causante del 1-3% de todos los casos. El riesgo de padecer un CCR a lo largo de la vida con este síndrome es del 15-70% (10).

Las pruebas genéticas para el CCHNP no son fáciles de realizar, tratándose de la secuenciación de los genes MLH, MSH2, MSH6 y PMS2. Así, en caso de encontrar una mutación germinal se pueden evaluar genéticamente a los miembros restantes de la familia en riesgo (6).

#### Síndromes de poliposis hamartomatosas

Dentro de estos síndromes, destaca el Síndrome de Peutz-Jeghers, enfermedad autosómica dominante asociada a pólipos hamartomatosos gastrointestinales, dado que el riesgo de cáncer de cualquier tipo estimado para este síndrome a lo largo de la vida es del 90%, siendo el 20% CCR (6,10). Junto a este síndrome destaca el Síndrome de poliposis juvenil, caracterizado por la presencia de pólipos hamartomatosos confinados al colon que comúnmente no poseen potencial maligno salvo que se asocien con un síndrome de Peutz-Jeghers (10).

Por último, relacionados con la inactivación de genes supresores de tumores, encontramos el Síndrome de Cowden, asociado a mutaciones del gen supresor de tumores PTEN, y el Síndrome de poliposis serrada, el cual produce la inactivación de dichos genes por mecanismos de hipermetilación (10).

### **1.1.3. DIAGNÓSTICO Y DETECCIÓN DEL CCR**

El diagnóstico de cáncer colorrectal se realiza histológicamente a partir de muestras de biopsia tomadas durante la endoscopia. La colonoscopia completa o la colonografía por TC es obligatoria para detectar los cánceres sincrónicos que están presentes en aproximadamente el 2-4% de los pacientes. Si esto no es posible antes de la operación, la visualización completa del colon debe realizarse dentro de los 6 meses posteriores a la resección curativa. Además, tanto para el cáncer de colon como para el de recto, habrá que descartar la existencia de metástasis a distancia, presentes en un 20% de los pacientes con cáncer colorrectal recién diagnosticado, siendo las ubicaciones más comunes el hígado y el pulmón. Por ello, se debe realizar un estudio de extensión mediante TAC que incluya tórax, abdomen y pelvis. Aunque las metástasis a distancia se pueden identificar en otros órganos, como el hueso y el cerebro, no hay evidencia que respalde la investigación de rutina de estos lugares (3).

#### **1.1.4. ESTADIFICACIÓN DEL CCR**

##### **-Clasificación TNM**

La clasificación TNM para los carcinomas de colon y recto (**Anexo 1**) proporciona más detalles que otros sistemas de estadificación que han sido utilizados clásicamente. En comparación con el sistema de Dukes, el TNM aporta una mayor precisión en la identificación de subgrupos de pronóstico. La estadificación TNM se basa en la profundidad de la invasión del tumor en o más allá de la pared del colorrecto (T), la invasión o adherencia a órganos o estructuras adyacentes (T), el número de ganglios linfáticos regionales involucrados (N) y la presencia o ausencia de metástasis a distancia (M). La clasificación TNM se aplica tanto a la estadificación clínica como a la patológica. La mayoría de los cánceres de colon y muchos cánceres de recto se clasifican después del examen patológico de una muestra reseca.

Actualmente, se prefiere la clasificación TNM para la estadificación del cáncer, debido a que este sistema, además, se puede aplicar a la evaluación preoperatoria de los pacientes, siendo una clasificación más significativa y útil para los clínicos (11).

#### **1.1.5. PRONÓSTICO**

El pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal ha mejorado de manera lenta pero constante durante las últimas décadas en muchos países, siendo el estadio en el momento del diagnóstico el factor pronóstico más importante (3).

Actualmente, según la base de datos SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), la tasa de supervivencia relativa a 5 años para las personas con cáncer de colon en estadio I es de alrededor del 92%, mientras que para aquellas en estadio IV disminuye hasta el 12% (12).

## **1.2. SCREENING DEL CÁNCER COLORRECTAL**

La experiencia en Europa ha demostrado que la detección temprana sistemática y el tratamiento de las lesiones colorrectales en estadios presintomáticos, tienen el potencial de mejorar la evolución de la enfermedad, sobre todo si estas acciones se encuentran integradas de manera efectiva en un programa de control del cáncer. Por este motivo, el objetivo del cribado del CCR será la detección precoz de la enfermedad

en su fase asintomática, en una población con características que la identifiquen con un posible riesgo de la enfermedad, para permitir un tratamiento más efectivo o más sencillo de aplicar.

### **-Pruebas**

En el caso del Cáncer Colorrectal, son varias las pruebas que pueden llevarse a cabo para realizar una detección precoz de la enfermedad o de las lesiones precancerosas.

Entre las pruebas no invasivas se encuentran el Test de Sangre Oculta en Heces (TSOH) y el estudio del DNA fecal, la cual requiere de una muestra mínima de 30gr. Ambas pruebas se basan en el hecho de que tanto los pólipos adenomatosos como los carcinomas, sangran de manera intermitente y están constantemente soltando a la luz del intestino grueso células que contienen DNA alterado. El TSOH ha demostrado una reducción significativa de la mortalidad de hasta un 33% (13).

Entre las pruebas de imagen, destacan la Tomografía Computerizada o Colonografía y la Colonoscopia. La Tomografía supone una ventaja en cuanto a que no necesita de sedación previa y se asocia con una muy baja incidencia de complicaciones relacionadas con la propia prueba. Sin embargo, requiere de una intensa preparación intestinal, posee una baja discriminación para lesiones menores de 6mm o lesiones serradas y su coste es muy elevado. La Colonoscopia, por otro lado, es considerada el Gold Standard del screening de CCR por su capacidad diagnóstica y terapéutica. Además, cualquier alteración detectada en el resto de pruebas de cribado llevan a la realización de una colonoscopia. Distintos estudios epidemiológicos y de cohorte han demostrado que la colonoscopia ha supuesto un 75% de descenso en la incidencia del CCR, lo que incluye un efecto protector de hasta 10 años en aquellos pacientes sin pólipos visibles o con un pólipo que se extirpe. Por su parte, la posibilidad de realizar polipectomías en la misma intervención supone un descenso del 53% en la mortalidad por CCR (13).

### **1.2.1. RECOMENDACIONES**

El Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) es un proyecto de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) que promueve este tipo de actuaciones en los centros de salud.

Actualmente, las recomendaciones de cribado del grupo de prevención del cáncer del PAPPS (2012), para la prevención del cáncer colorrectal incluyen la realización de un test de sangre oculta en heces inmunohistoquímico cuantitativo (TSOH-FIT) a las personas de 50-74 años con periodicidad bienal, además de una sigmoidoscopia cada 5 años, donde esté disponible, y la realización de una colonoscopia cada 10 años como prueba de cribado a personas de 50-74 años. En todo momento, los profesionales de Atención Primaria (AP) deben garantizar la adecuación y cumplimiento de las recomendaciones de las colonoscopias de seguimiento de pólipos (a los 10 años en los pólipos hiperplásicos, a los 5-10 años en los adenomas de bajo riesgo, a los 3 años en los de alto riesgo y a los 6 meses en casos excepcionales), y deben identificar a los pacientes con riesgo elevado de CCR y derivarlos a las unidades especializadas (14).

La Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud (2010), recoge la propuesta de realizar el cribado poblacional del CCR en los varones y mujeres de entre 50-69 años con periodicidad bienal mediante la prueba de TSOH, siendo este modelo organizativo del cribado poblacional uno de los determinantes de la participación (15).

### **1.2.2. ESTABLECIMIENTO ACTUAL EN LA CAPV**

El Programa de cribado de cáncer colorrectal de Euskadi (**Anexo 2**), aprobado por el Parlamento Vasco en 2008, se puso en marcha en 2009 con criterios similares a los propuestos por el PAPPS. Entre ellos, se incluye el carácter poblacional del programa, dirigido a mujeres y hombres entre 50 y 69 años de manera bienal mediante un TSOH-FIT. El punto de corte para el positivo de la prueba se establece en 20µg Hb/gr heces en 1 sola muestra, tras lo cual se realizará una colonoscopia con sedación en todos los casos que den un valor superior al establecido (17).

Resulta imprescindible la implicación de Atención Primaria, además de un sistema de información inter-operativo con la historia clínica y con bases de datos clínicos (registro de procedimientos, altas hospitalarias, registros de tumores hospitalario y poblacional y mortalidad), así como la coordinación centralizada a través de un equipo de trabajo y el sistema de calidad de los procesos. Junto a todo ello, los resultados que permiten monitorizar, además de evaluar, de forma sistemática y continuada indicadores preestablecidos acordes a las Guías de Práctica Clínica serán necesarios para poner en marcha medidas de mejora.

### **-Participación y beneficios del programa**

Las tasas de participación en el Programa han ido en aumento a lo largo del periodo 2009-2016, siendo estas mayores que las recomendadas por la Guía Europea (65%). Sin embargo, se siguen observando diferencias significativas entre mujeres y hombres, siendo éstos los que participan menos a pesar de tener un riesgo muy superior de tener lesiones pre-malignas y malignas.

En la CAPV, durante el periodo 2009-2015 (casos cerrados), se detectaron 2.520 casos de CCR por el programa, de los cuales el 65,7% fueron en hombres. El 69,5% se detectaron en estadios iniciales, siendo el colon izquierdo la localización más frecuente. Se observó que los datos detectados aumentaban con la edad, correspondiéndose con lo esperado en cuanto a la incidencia de este tumor. En cuanto al primer tratamiento, el 29% fue el endoscópico radical, realizado en los casos pT1 con márgenes de resección mayores de 1 mm (17).

### **1.2.3. MANEJO DE LESIONES DETECTADAS EN EL SCREENING**

Es crucial para cualquier programa de screening la disponibilidad de una guía basada en la evidencia que describa de manera comprensiva cada paso del proceso, incluyendo las técnicas de obtención de muestras, manejo de lesiones detectadas en el cribado, tratamientos, seguimiento y cualquier otro cuidado subyacente.

La guía de la European Commission (2010), se desarrolló mediante la colaboración de un amplio equipo de expertos europeos con el objetivo de asegurar la máxima efectividad, a todos los niveles, del programa de screening del cáncer colorrectal. Actualmente, se ha convertido en una guía indispensable para ello (18).

### **-Requerimientos generales**

El mejor manejo de la neoplasia colorrectal se consigue mediante un equipo multidisciplinar con experiencia en cirugía, endoscopia, patología, radiología, radioterapia, oncología médica, enfermería especialista, genética y cuidados paliativos junto con la estrecha colaboración del equipo de atención primaria.

Por otro lado, el intervalo entre el diagnóstico de la lesión detectada en el screening y el comienzo del manejo definitivo es un periodo de gran ansiedad para el paciente, que

supone, en caso de prolongarse, una oportunidad de progresión de la enfermedad. Por estas razones, para minimizar la espera, los estándares marcan los 31 días como el intervalo máximo (18).

### **-Manejo de lesiones colorrectales premalignas**

Hay grandes indicios de que los adenomas colorrectales son lesiones premalignas y es por ello que las lesiones encontradas durante una colonoscopia deben ser resecaadas, pero solo por endoscopistas con un adecuado entrenamiento en técnicas de polipectomía.

#### Lesiones pequeñas

En general, las lesiones con un diámetro menor a 5mm son eliminadas mediante fórceps de biopsia o asa fría, mientras que las lesiones entre 5mm y 1cm, se extirpan mediante enlazamiento del pólipo con el asa de polipectomía.

#### Adenomas/lesiones sésiles grandes

Ante lesiones sésiles colónicas grandes se puede optar por cirugía de resección de la parte de colon afecta o por resección endoscópica mediante colonoscopia, dependiendo de la habilidad del endoscopista y la disponibilidad de un centro de referencia donde se lleven a cabo técnicas endoscópicas avanzadas. Así, para adenomas sésiles menores de 20mm, la escisión completa es posible mediante electrocoagulación tras elevación submucosa con inyección de suero salino con o sin adrenalina. Para lesiones mayores de 20mm, se pueden aplicar técnicas similares, pero con escisión fragmentada y coagulación con argón para asegurar la destrucción de tejido adenomatoso residual.

Por otro lado, ante las lesiones sésiles rectales grandes, tanto el tamaño como la localización deben tenerse en cuenta para su manejo. Mientras que los adenomas de diámetro < 20mm deben ser tratados mediante electrocoagulación, las lesiones grandes deben ser manejadas con técnicas quirúrgicas de escisión transanal. Las lesiones bajas pueden tratarse con retractores especiales o microcirugía endoscópica transanal, pero cuando la lesión resulta muy extensa, es necesaria una proctectomía total con reconstrucción posterior por anastomosis colo-anal o bien una resección abdomino-perineal cuando la realización de una sutura no es posible.

### Recuperación de lesiones

Ante cualquier lesión reseada endoscópicamente, debe llevarse a cabo un estudio histológico de la muestra. Principalmente, para evaluar la completa escisión de la pieza y en segundo lugar, para confirmar la naturaleza benigna de la misma.

### Manejo de escisión endoscópica incompleta

En caso de duda de escisión completa en el momento de la polipectomía inicial o si la histopatología subsecuente muestra indicios de escisión incompleta, habrá que repetir la prueba endoscópica en un plazo menor de 3 meses. En una situación en la que el tejido adenomatoso residual sea imposible de erradicar, puede ser necesaria una resección quirúrgica de la parte afecta del colon (18).

### **-Manejo de la muestra**

El manejo de una muestra comienza con la obtención de la misma mediante el endoscopista y termina con el informe y diagnóstico histopatológico.

Cada lesión que se extirpe debe ir en un bote individual con su lugar de origen referido de manera precisa. La fijación se realizará mediante formol 10% tamponado, teniendo en cuenta que la muestra puede encoger y las medidas pueden diferir antes y después de dicha fijación.

El patólogo deberá verificar la escisión completa de la lesión neoplásica, asegurando los márgenes libres y la ausencia de invasión submucosa en la muestra de biopsia. La guía europea (2010) considera que 1mm de margen libre o menor indica afectación de los márgenes. En caso de escisión incompleta o dudas sobre la invasión submucosa, habrá que reflejarlo en el informe patológico, además del tamaño de la muestra en milímetros (18).

Una vez obtenidas todas las muestras, cada bloque deberá cortarse en 3 o más niveles y teñirse con hematoxilina-eosina para su evaluación.

### **1.3. CÁNCER COLORRECTAL pT1**

Se definen como cánceres pT1 aquellos tumores cuya invasión se limita a la submucosa, sin llegar a invadir la capa muscular propia del tubo intestinal.

### 1.3.1. EVALUACIÓN DEL GRADO DE INVASIÓN DEL pT1 EN EL CCR

Deben tenerse en consideración aquellos cánceres pT1 precoces que por estar mal clasificados son potencialmente sometidos a sobretamientos quirúrgicos. Es importante conseguir el balance óptimo entre la retirada completa de la enfermedad mediante resección y la minimización del daño causado. Por ello, hay varios aspectos a tener en cuenta a la hora de valorar la invasión de un adenocarcinoma pT1.

#### **-Atipia epitelial**

La atipia epitelial define el fenómeno de la aparición de epitelio adenomatoso de un pólipo en la submucosa. Se trata de una de las áreas más complejas del diagnóstico patológico en el screening de sangre oculta en heces. Los pólipos del colon sigmoide son particularmente susceptibles a inflamación, fenómeno que suele conllevar la presencia de cambios neoplásicos. Este hecho asociado a la atipia epitelial, hace que el potencial de tener un falso positivo en el diagnóstico aumente de manera exponencial. Por este motivo, siempre hay que interpretar el tejido junto con sus características circundantes (18).

#### **-Adenocarcinoma pT1 de alto riesgo**

El manejo de los tumores pT1, supone un verdadero reto para los profesionales sanitarios y a menudo es motivo de debate dentro del programa de screening, ya que la evidencia actual para su manejo es escasa y basada en pacientes sintomáticos. En relación a la correlación entre los resultados clínicos y la patología tumoral, se observa un mayor riesgo de enfermedad residual, metástasis linfática, metástasis hematógena y mortalidad, en aquellos tumores con escisión incompleta, mala diferenciación histológica, invasión linfática y venosa y budding tumoral, observada tras la polipectomía endoscópica y cirugía complementaria. Características patológicas como el budding tumoral o la invasión linfática y venosa, parecen ser factores pronósticos de riesgo de metástasis linfática. Sin embargo, actualmente no se pueden establecer unas guías con unas directrices claras (18).

#### Sub-estadiaje

En los tumores pT1, según la clasificación de Kikuchi (**Figura 1.**) la frecuencia de metástasis linfática guarda una relación directa con el grado de profundidad de la

lesión, siendo del 2% en los tumores que afectan al tercio externo de la submucosa, 8% en los que afectan 2/3 de la misma y del 23% en aquellos tumores que afectan hasta el tercio interno.

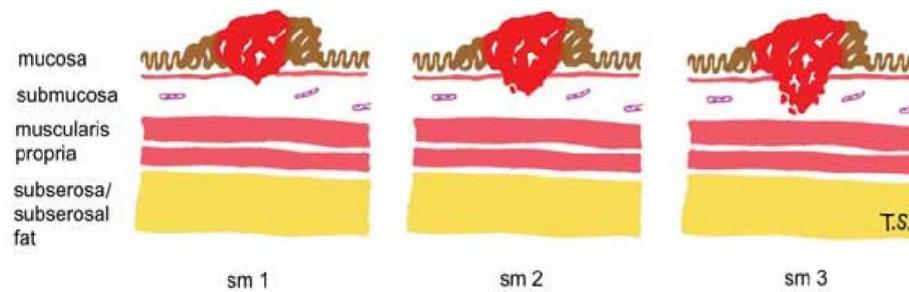


Figura 1. Niveles de infiltración de la submucosa de Kikuchi modificados por Nascimbeni et al.

En las lesiones polipoideas pediculadas, Haggitt (**Figura 2.**) identifica el nivel de invasión del tallo como factor predictor pronóstico y describe así 4 niveles. En el nivel 4 se encuentra la extensión del tumor por el tallo hasta la submucosa sin invadir la capa muscular propia, considerado factor desfavorable.

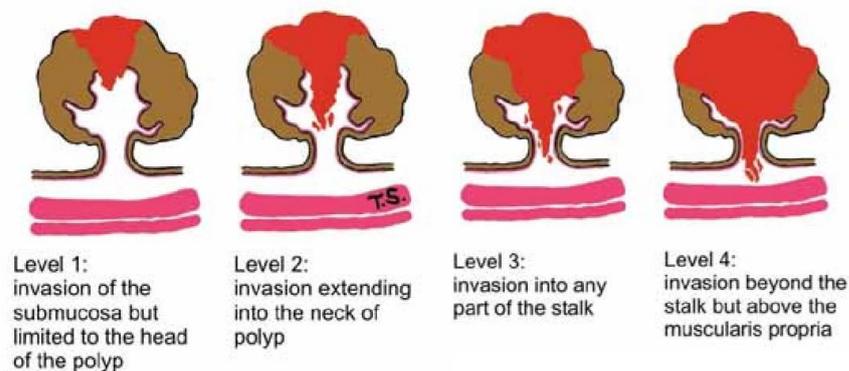


Figura 2. Niveles de invasión en carcinomas polipoideos de Haggitt

Sin embargo, estos dos sistemas de estadiaje resultan difíciles de aplicar en la práctica clínica, sobre todo cuando la muestra se recoge fragmentada o con una orientación poco óptima del tejido.

En Japón, se propuso una nueva aproximación más objetiva teniendo en cuenta las medidas de profundidad y amplitud de la invasión a través de la submucosa. De esta manera, el potencial de metástasis linfática es del 2,5% vs 18,2% cuando la amplitud de invasión submucosa es de  $< 4000\mu\text{m}$  o  $> 4000\mu\text{m}$ , respectivamente; y de 3,9% vs 17,1% cuando la profundidad de invasión de la submucosa es de  $< 2000\mu\text{m}$  o  $> 2000\mu\text{m}$ , respectivamente.

Actualmente, sigue existiendo una falta de consenso que impide la realización de una recomendación clara sobre qué método utilizar para evaluar la invasión local.

#### Grado tumoral en lesiones pT1

Los carcinomas mal diferenciados se identifican por la presencia de túbulos distorsionados, pequeños o irregularmente plegados, o la ausencia de cualquier formación tubular además de la presencia de pleomorfismo citológico. En ausencia de clara evidencia y en las lesiones pT1 con presencia de cualquier área considerada mal diferenciada, se recomienda aplicar un grado tumoral de mala diferenciación.

#### Invasión linfovascular en adenocarcinomas pT1

La invasión endotelial de los espacios vasculares en la submucosa se considera un factor de riesgo significativo para invasión linfática o metástasis a distancia. En ocasiones, los artefactos alrededor del tumor pueden dificultar su valoración por lo que esta deberá ser interpretada en un comité multidisciplinar junto con el resto de características histológicas. Marcadores inmunohistoquímicos como el CD34 pueden ser de utilidad para diferenciar reacciones artefactadas de propagación linfática o capilar.

#### Importancia del margen en los adenocarcinomas pT1

Es importante reflejar si el margen de resección basal o el margen de resección lateral están afectados por invasión tumoral, dado que de ser así habrá que realizar una cirugía adicional o una ampliación de la escisión local, respectivamente.

La guía europea (2010), considera que un margen igual o menor a 1mm indica afectación del margen, y es por ello que siempre debe retirarse endoscópicamente todo aquel resto visible tras la escisión del pólipo (18).

### Budding tumoral en adenocarcinomas pT1

El tumor budding (TB) consiste en la presencia de células tumorales, aisladas o en pequeños grupos, situadas en el frente infiltrante del tumor. Actualmente, falta evidencia sobre la reproductibilidad de los numerosos métodos para su medición. Sin embargo, se recomienda su utilización, y su hallazgo en alto grado ha sido propuesto como un factor de mal pronóstico independiente del cáncer colorrectal.

### Localización

El lugar de origen de cada pieza debe ser identificado individualmente por el clínico y referido al patólogo en el volante para la evaluación histopatológica mediante la distancia en centímetros desde el ano y mediante la situación en cuanto a segmento colónico. La importancia de esta información recae sobre la diferencia de riesgo de afectación ganglionar de los adenocarcinomas pT1 dependiendo de su localización y tamaño.

### Invasión perineural (PNI)

Se describe como un factor de riesgo independiente del cáncer colorrectal, asociado significativamente con los estadios altos, el grado tumoral y las metástasis. También sirve como predictor independiente de supervivencia libre de enfermedad. Tumores con invasión perineural positiva, conllevan una mayor posibilidad de resección incompleta y mayor facilidad de progreso de la enfermedad tras tratamiento quimioterápico, en comparación con aquellos tumores PNI-negativos (18).

### **-Marcadores pronósticos**

En el CCR, al igual que en otros cánceres, el pronóstico depende en gran parte del estadio, además de las características anteriormente mencionadas. Sin embargo, para aquellos cánceres en estadios precoces (I/II), se han ido investigando test más sofisticados que puedan ayudar a predecir el pronóstico de la enfermedad y tomar una decisión sobre cuál es el tratamiento idóneo para cada paciente.

Una de las clasificaciones es la basada en la morfología, mencionada anteriormente. En ella se incluyen el estadio T y la invasión linfaticovascular, además del budding tumoral. Esta clasificación es capaz de discriminar 3 grupos pronósticos en estadios I/II, independientemente de otros factores de riesgo. Actualmente, se ha incluido

también la escasez de ganglios linfáticos mayores de 5mm (LN5v1) como factor pronóstico positivo para el establecimiento del pronóstico de infiltración linfática tumoral en estadios precoces del CCR (19).

Dentro de los marcadores determinados por inmunohistoquímica, se encuentra la densidad de linfocitos T-CD3 y CD8 positivos en el centro y frente tumoral, prueba que ha demostrado, según sus autores, un valor pronóstico superior al de la clasificación TNM estándar (19).

Rammer M., et al. (2017), correlacionan el estadio tumoral y sobre todo, la metástasis linfática con la expresión de ciertos patrones de microRNA. Aunque cuanto más profunda es la invasión tumoral, más posible es la presencia de metástasis linfática, hay casos en los que tumores localizados con bajo potencial de malignidad ya infiltran nódulos linfáticos. En este estudio, comparando muestras de CCR con y sin invasión linfática, no se detectaron expresiones significativas de patrones de microRNA concretos, por lo que no resultan útiles para decidir entre una alternativa terapéutica u otra. Sin embargo, en cuanto al comparativo entre estadios T de CCR, se encontró una expresión significativamente inferior de miR-18a-5p, miR20a-5p (cuyos valores elevados se asocian con la progresión de adenomas a carcinomas) y miR21-5p en las muestras de T1. Este último microRNA, supone un importante biomarcador como objetivo terapéutico, ya que se encuentra involucrado con genes supresores de tumores como el PTEN, el BCL2 regulador de apoptosis o el regulador de muerte celular PDCD4, entre otros (20).

Dentro de los factores asociados al riesgo de recurrencia de enfermedad residual, se encuentran la resección endoscópica incompleta y las características histológicas de alto grado. En ese segundo apartado, cabría esperar que un carcinoma mucoso o un carcinoma de células en anillo de sello, tuviese un pronóstico más desfavorable que el de un adenocarcinoma convencional. Sin embargo, Bao-Rong Song, et al. (2017), demostraron con su estudio descriptivo que el pronóstico de los tres tipos de CCR es similar, mientras que los carcinomas mucosos y los de células en anillo de sello sí presentaban una mayor incidencia de metástasis linfovascular en comparación con un adenocarcinoma convencional (21).

En lo que se refiere a la recurrencia, dentro de los parámetros para decidir si una terapia adyuvante, como la quimioterapia, puede ser beneficiosa, se encuentra el estudio de alteraciones moleculares. Esta determinación se realizaría con intención de determinar si el CCR precoz del paciente se trata de un cáncer de alto riesgo de recurrencia. Así, Galizia G., et al (2004), estudiaron mediante inmunohistoquímica distintos marcadores moleculares involucrados en la regulación del ciclo celular (p27 y p53), la apoptosis (p27 y p53) y la neoangiogénesis tumoral (p53 y VEGF). Cada uno de los marcadores mostró mejores previsiones de supervivencia y tasas de recurrencia que los estadios pronósticos de Dukes. Aquellos cánceres con una baja expresión de p27 y alta expresión de p53 y VEGF mostraron un 100% de tasa de recurrencia en 4 años, demostrando así que estos tres marcadores son indicadores pronósticos específicos de enfermedad y supervivencia libre de enfermedad (22).

### **1.3.2. MANEJO DEL CÁNCER pT1**

Todos los aspectos descritos anteriormente han de tenerse en cuenta ante el hallazgo de un adenocarcinoma pT1, dado que para su manejo habrá que decidir cuál es la mejor opción terapéutica, que consistirá en una escisión local o una cirugía oncológica.

En un epitelio columnar resulta difícil definir el comienzo de un carcinoma invasivo y distinguirlo de manera segura de una neoplasia intraepitelial de alto grado. La discusión en cuanto a la definición de invasión en estos casos recae sobre el potencial sobretratamiento en los adenocarcinomas precoces pT1 que frecuentemente son detectados en los programas de screening. Sin embargo, el manejo clínico de una lesión con invasión de lámina propia no difiere de una lesión con cambios de alto grado limitados a la glándula. Por esta razón, el aumento de morbimortalidad debido a la ausencia de criterios establecidos en las lesiones detectadas con y sin el programa de screening, puede ser reducido de manera más eficaz mediante equipos y comités multidisciplinarios involucrados en el manejo de estas lesiones, basándose en las características citológicas de cada tumor. En cualquier caso, la decisión en la mayoría de las ocasiones se basará en la predicción pronóstica y de riesgo de metástasis linfática.

Los cánceres pT1 pueden ser categorizados en lesiones de bajo riesgo y de alto riesgo dependiendo de la posibilidad de asociarse a metástasis linfáticas (LNM). Las lesiones

de bajo riesgo se caracterizan por estar bien o moderadamente diferenciadas y sin invasión linfovascular, siendo así su tasa de metástasis linfática <5%. En cambio, las lesiones de alto riesgo, son lesiones mal diferenciadas y/o con invasión linfovascular, aumentando su tasa de metástasis linfática hasta aproximadamente un 35% (18).

### **-Manejo primario**

El manejo primario de un cáncer pT1 es, por definición, idéntico al manejo de un adenoma. Aspectos que pueden hacer sospechar de la existencia de un cáncer sobre un pólipo, son las lesiones con un tamaño mayor de 20mm, las lesiones ulceradas y las lesiones inusualmente duras, aunque el diagnóstico definitivo será histológico.

Uno de los problemas que se pueden dar cuando es necesaria una cirugía complementaria, es la identificación del lugar de la polipectomía previa para decidir qué región anatómica reseca. Para ayudar a esta localización, se puede inyectar tinta china en la submucosa de la zona de resección del pólipo con sospecha de cáncer pT1 (18).

### **-Cirugía complementaria**

La decisión de cuándo se debe realizar una resección quirúrgica por un pólipo que contiene un carcinoma invasivo, conlleva la incertidumbre de predecir y valorar los riesgos de la intervención y las consecuencias de la enfermedad. El objetivo de conseguir una cura definitiva y una mejor calidad de vida, debe ser siempre considerado a la hora de tomar las decisiones.

Los pacientes con cáncer pT1 de bajo riesgo confirmado histológicamente y resecado por completo, no necesitan cirugía adicional, al existir una escasa probabilidad de presentar metástasis linfáticas. En el caso de los cánceres polipoideos de alto riesgo pero con márgenes libres (R0), la decisión a tomar será consensuada en equipos multidisciplinares que decidirán si es recomendable realizar una cirugía complementaria que conlleve una resección colónica con linfadenectomía radical. En caso de ser ésta la recomendación, habrá que realizar otro examen por otro patólogo distinto que reevalúe y confirme la clasificación de alto riesgo.

Ante la sospecha de que un posible cáncer pT1 no haya sido completamente resecado, no se puede garantizar la ausencia de invasión más allá de la submucosa y, por tanto,

aunque la lesión este bien o moderadamente diferenciada sin invasión linfovascular, es necesario un tratamiento complementario mediante cirugía, aunque en algunas situaciones una reintervención endoscópica puede ser posible y apropiada.

Actualmente, se considera necesario realizar una cirugía complementaria en aquellos cánceres pT1 de alto riesgo que además presenten mala diferenciación, infiltración a 1mm del margen de resección o invasión linfovascular evidente en la pieza reseçada (18).

Según las recomendaciones de la ESMO (European Society for Medical Oncology) (2013), el manejo de la enfermedad local y locoregional se llevará a cabo teniendo en cuenta los distintos factores pronósticos mencionados anteriormente. Así, para pólipos pedunculados con presencia de adenocarcinoma confinados a la cabeza sin otros factores desfavorables (Haggit 1) y para los casos en los que el carcinoma invade el tallo del pólipo, pero no presenta márgenes afectos ni características histológicas desfavorables (Haggit 3), se considera adecuado el tratamiento mediante polipectomía endoscópica con un seguimiento apropiado posterior. Los pólipos sésiles con carcinoma confirmado se deberán tratar con los mismos criterios que un carcinoma nivel 4 de invasión de Haggit (invasión de la submucosa) (23).

En todos los casos, el objetivo de la cirugía es la resección del segmento de intestino implicado junto con su drenaje linfático. La extensión de la resección se determina mediante el suministro de sangre y distribución local de los nódulos linfáticos implicados. Además, la resección deberá incluir un mínimo de 5cm a cada lado del tumor, aunque en muchas ocasiones se utilicen márgenes más amplios por la necesidad de ligar vasos sanguíneos (23).

La naturaleza de la cirugía dependerá de la localización del cáncer pT1. Según Nivatvongs S. (2000), se clasifican 3 zonas en el intestino grueso que incluyen: el colon y parte alta del recto, el recto medio (7-10cm desde el margen anal) y el recto bajo (menos de 7cm desde el margen anal). Para la primera localización, la polipectomía endoscópica o una resección estándar sería la mejor opción en caso de un pT1 de bajo grado, reservando la resección radical para aquellos casos de alto grado. En cuanto a los carcinomas pT1 del recto medio, tanto la escisión colonoscópica, como la aproximación transanal y la microcirugía transrectal endoscópica son válidas, siendo

la opción radical para esta localización la resección baja anterior con anastomosis coloanal y bolsa o reservorio en J. Finalmente, para los carcinomas del recto bajo pT1 menores de 3cm una escisión de espesor total sería la intervención a realizar, mientras que para lesiones con factores de riesgo y carcinomas invasivos, se deberá emplear la resección abdominoperineal. Además, existe la posibilidad de utilizar quimiorradioterapia complementaria en estos casos de alto riesgo (24).

En cuanto a las técnicas empleadas para las resecciones, el abordaje por laparoscopia es el más apoyado hoy en día, siempre que sea factible. Las ventajas de la laparoscopia respecto a las intervenciones clásicas recaen en la disminución del dolor, estancia hospitalaria y duración del íleo postoperatorios.

En resumen, actualmente según la ESMO (2013) para aquellos Cánceres colorrectales que no invadan la submucosa, la escisión local o la polipectomía son, junto con la resección segmentaria en bloque de la lesión, las mejores opciones, mientras que, para aquellos cánceres con invasión de la submucosa, la amplia resección quirúrgica con anastomosis resulta ser más apropiada, ya que permite valorar de manera más precisa la afectación de márgenes y la profundidad de la lesión, aunque con una gran morbilidad asociada (23). La escisión local por su parte, está demostrando ser una alternativa para las escisiones completas, mostrando ventajas en cuanto a preservación de la función anal, menos complicaciones y una menor estancia hospitalaria. Sin embargo, como procedimiento curativo, la escisión local es inferior a la resección radical tanto en resultados oncológicos como en la adecuada retirada de nódulos linfáticos regionales (20).

En definitiva, todo este conjunto de variables, los subtipos y las características histológicas, los grados de diferenciación, los límites del margen de resección y los biomarcadores disponibles, deberían tenerse en consideración para la toma de decisiones en cada caso, y así poder elegir entre una escisión local o una resección radical. En este sentido, un alto riesgo de metástasis linfática debería excluir la escisión local como alternativa.

### **-Seguimiento**

Tras la escisión de un cáncer pT1 debe llevarse a cabo un seguimiento estandarizado. Así, en aquellos pT1 de bajo riesgo, se considera apropiado realizar el mismo seguimiento que se realiza en aquellos adenomas de alto riesgo.

Para aquellos pT1 de alto riesgo en los que se ha realizado cirugía complementaria, la guía Europea (2010) sugiere la realización de inspecciones endoscópicas trimestrales de la zona de resección durante 1 año y de manera bianual en los siguientes 2 años. Tras ello, se puede realizar el seguimiento de igual manera que en los adenomas de alto riesgo. Sin embargo, en aquellos cánceres pT1 de alto riesgo sin cirugía adicional, dado el aumento de riesgo de recurrencias extramurales, resulta apropiado realizar de manera bienal durante 3 años un estudio de imagen transversal del abdomen (18).

Por otro lado, la ESMO (2013) recomienda la realización de un seguimiento intensivo en todos los pacientes con CCR. Entre sus recomendaciones, se encuentran la realización de historia clínica, examen físico y determinación de CEA cada 3-6 meses durante 3 años y cada 6-12 meses el 4º y 5º año post-intervención. Además, debe realizarse una colonoscopia al año y cada 3-5 años posteriormente en busca de adenomas metacrónicos y cáncer. En pacientes con alto riesgo de recurrencia, puede considerarse la realización de un TC toraco-abdominal cada 6-12 meses durante los primeros 3 años, y en algunas ocasiones, la ecografía con realce de contraste podría sustituir al TC. Otras pruebas radiológicas y de laboratorio deberán restringirse a pacientes con síntomas de sospecha ya que no han demostrado beneficios adicionales (23).

## **2. HIPÓTESIS**

En base a la revisión de resultados en estudios previos, se formulan las siguientes hipótesis para este trabajo:

- 1-. El tratamiento quirúrgico oncológico puede evitarse en gran parte de los pacientes intervenidos tras el diagnóstico de un cáncer colorrectal pT1 que ha sido resecado por vía endoscópica previamente.
- 2-. La vigilancia intensiva es una alternativa válida en el manejo terapéutico de pacientes con tumores de colon pT1 que se han resecado por vía endoscópica.
- 3-. Es necesaria la búsqueda de nuevos marcadores pronósticos que ayuden en la toma de decisiones, para llevar a cabo un manejo terapéutico idóneo del cáncer colorrectal pT1 diagnosticado tras una polipectomía endoscópica.

### **3. OBJETIVOS**

Una vez planteadas las hipótesis, los objetivos marcados para este estudio son los siguientes:

- 1-. Revisar el estudio anatomopatológico de aquellos pacientes sometidos a cirugía oncológica en tumores pT1 que han sido resecados por vía endoscópica con anterioridad, para comprobar la presencia o ausencia de neoplasia en la pieza.
- 2-. Estudiar la morbi-mortalidad perioperatoria de los pacientes intervenidos quirúrgicamente por este tipo de tumores.
- 3-. Analizar las posibles alternativas terapéuticas a las recomendaciones actuales en el tratamiento de este tipo de pacientes.

#### 4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo, en el que se analizan los datos de 50 pacientes sometidos a cirugía adicional, como consecuencia del hallazgo de un carcinoma colorrectal pT1 tras haber sido sometidos a una polipectomía endoscópica, entre Enero de 2015 y Septiembre de 2018.

La selección de sujetos a incluir en el estudio descriptivo se ha realizado mediante la revisión de las actas del Comité de Tumores del Hospital Universitario de Basurto (HUB). Se ha empleado como criterio de inclusión el hallazgo de un carcinoma pT1 tras polipectomía endoscópica ante el cual se decide realizar una cirugía adicional, debido a la existencia de alguno de los factores de riesgo mencionados previamente, de persistencia o recidiva de la lesión, que hacen que sea recomendable llevar a cabo una cirugía oncológica en base a las recomendaciones de las guías actuales.

La base de datos se ha creado a partir de los informes de alta, partes de quirófano, informes de anestesia, evolutivos del paciente y resultados de anatomía patológica del HUB de cada sujeto seleccionado, a través de los programas Clinic y Osabide Global. Los datos recogidos de cada paciente incluyen sexo, edad en el momento de intervención, ASA, antecedente de cirugía abdominal previa, localización de la lesión, neoadyuvancia, procedimiento quirúrgico, fecha de intervención, adyuvancia, grado histológico de la lesión, TNM preoperatorio, TNM postoperatorio, número de ganglios infiltrados/aislados, días de estancia postcirugía, complicaciones, reintervenciones, reingresos hospitalarios y manejo de las complicaciones.

Todas estas variables han sido recogidas y analizadas mediante una base de datos en formato Excel, codificando la información de cada paciente de manera que los datos resulten anónimos, de acuerdo con el artículo 10 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD) y cumpliendo el compromiso de confidencialidad firmado al comenzar el cuarto curso académico del Grado en Medicina en la Unidad Docente del HUB.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario de Basurto (**Anexo 4**).

Por último, se ha realizado una búsqueda en la literatura mediante el motor de búsqueda PubMed para determinar posibles alternativas terapéuticas a la cirugía radical y el análisis de marcadores pronósticos óptimos, que ayuden en la determinación de la probabilidad de metástasis linfática (LNM) y/o recidiva tumoral, con el fin de plantear una actitud terapéutica idónea para cada paciente.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE ESTUDIO

En el periodo de Enero 2015 a Septiembre 2018, fueron 50 los pacientes sometidos a cirugía adicional ante el hallazgo de un carcinoma colorrectal pT1 tras una polipectomía endoscópica. Dentro de este grupo, 31 fueron hombres (62%) y 19 mujeres (38%) (**Figura 3**), siendo la edad media en el momento de la intervención quirúrgica de 63,7 años. Únicamente 3 (6%) de los pacientes estudiados tenían menos de 50 años y solo 4 (8%) de ellos más de 80, encontrándose la mayoría en el rango de edad comprendida entre los 50-65 años (26 pacientes, 52% del total) (**Figura 4**).

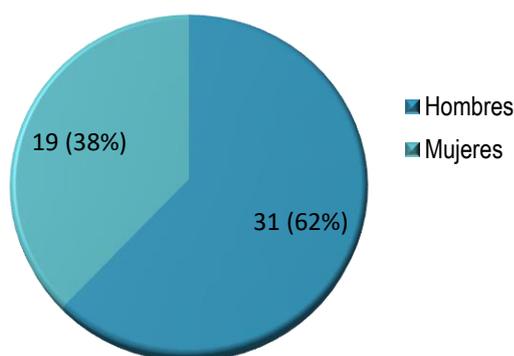


Figura 3. Distribución de pacientes por sexo.

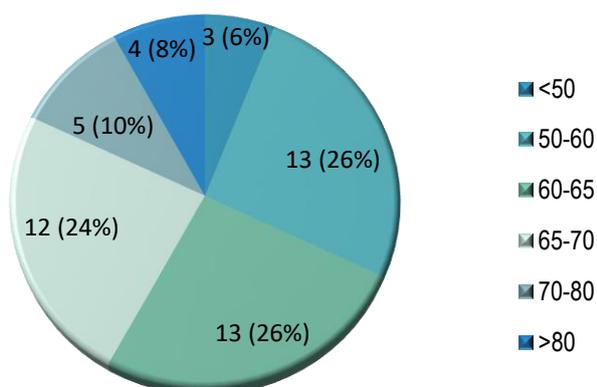
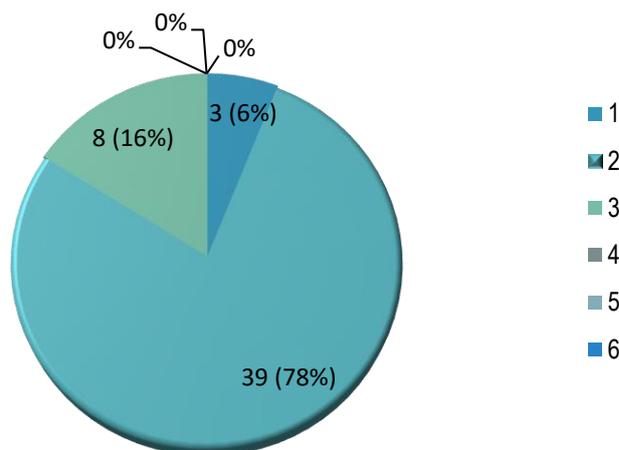


Figura 4. Distribución de pacientes por edad

En cuanto a su clasificación según establece la ASA (**Figura 5**), todos los pacientes se encontraban por debajo de la categoría 3 (pacientes con enfermedad sistémica severa), concentrándose el 78% de la muestra (39 pacientes) en la categoría 2 de esta clasificación, es decir, la mayoría de la muestra se trataba de pacientes con patología leve sin limitaciones funcionales.



**Figura 5. Distribución de pacientes según la clasificación ASA**

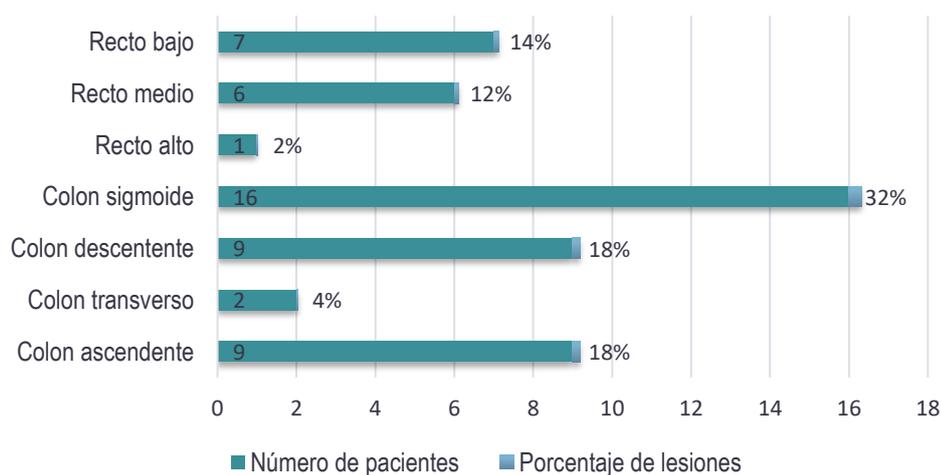
De todos los pacientes analizados, 24 (48%) se habían sometido previamente a alguna cirugía abdominal, siendo la más repetida la apendicectomía (8 pacientes, 16% del total). Además de esta, las cirugías practicadas que se encontraron con mayor frecuencia en nuestro grupo de estudio fueron la hernia inguinal (5 pacientes, 10%), la cirugía colorrectal previa (5 pacientes, 10%) y la cesárea (4 pacientes, 8%).

## **5.2. RESULTADOS DEL MANEJO DE LAS LESIONES**

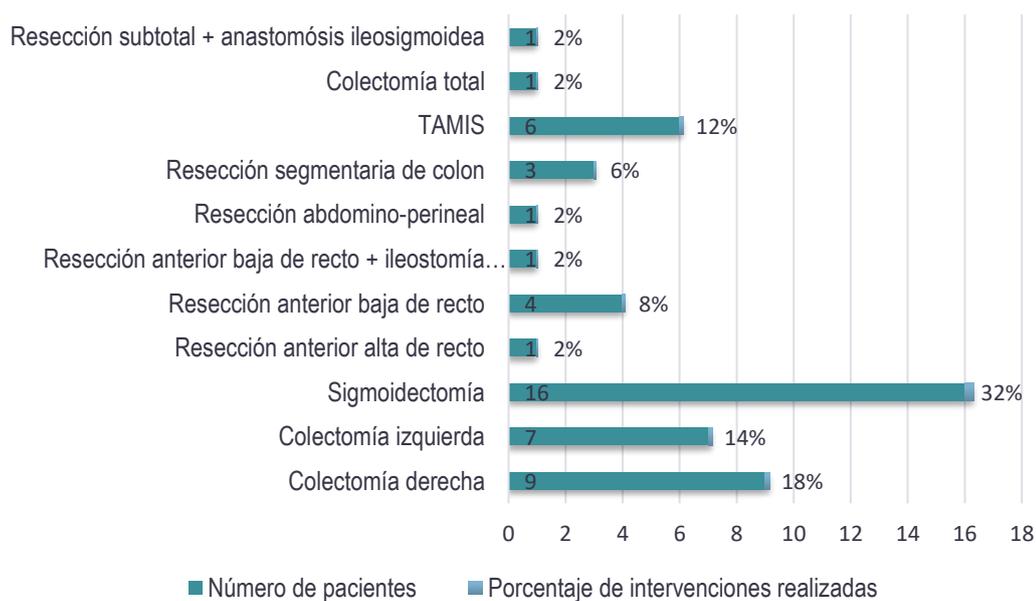
En los 50 carcinomas pT1 aislados y sometidos a cirugía adicional, la localización más frecuente fue el colon sigmoide (16 pacientes; 32% del total), seguido del colon ascendente (9; 18%) y colon descendente (9; 18%). Entre los cánceres localizados en el recto (14; 28%), la mayoría corresponden al recto bajo (7; 14%), muy seguido por el recto medio (6; 12%) (**Figura 6**).

En cuanto al procedimiento quirúrgico llevado a cabo (**Figura 7**), en la mayoría de las ocasiones coinciden la localización de la lesión y la técnica seleccionada para su

escisión segmentaria. En todos los casos, la cirugía se consiguió completar mediante un abordaje laparoscópico. Por lo tanto, las técnicas más empleadas fueron la sigmoidectomía, realizada a 16 pacientes (32% del total), y la colectomía derecha, realizada a 9 pacientes (18%). En tercer lugar, la colectomía izquierda fue practicada en 7 pacientes (14%), dado que, para aquellas lesiones localizadas en el colon descendente, y sobre todo en el ángulo esplénico, se optó también por la resección segmentaria de colon, en 3 pacientes (6%) de nuestra serie. Para los cánceres localizados en el recto medio y bajo, la técnica más empleada fue la resección local laparoscópica transanal o TAMIS (Transanal Minimally Invasive Surgery), la cual se realizó en 6 pacientes (12%), muy seguida de la resección anterior baja de recto, a la que se sometieron 4 pacientes (8%). Otras técnicas empleadas para el manejo de las lesiones localizadas en el recto fueron la resección anterior alta de recto, la resección anterior baja de recto con ileostomía lateral y la resección abdómino-perineal de Miles, que fueron llevadas a cabo en un paciente cada una (2% cada intervención). Por último, como técnicas más invasivas se emplearon la resección subtotal con anastomosis ileosigmoidea en un paciente (2%), y la colectomía total, a la cual también fue sometida un único paciente (2%).

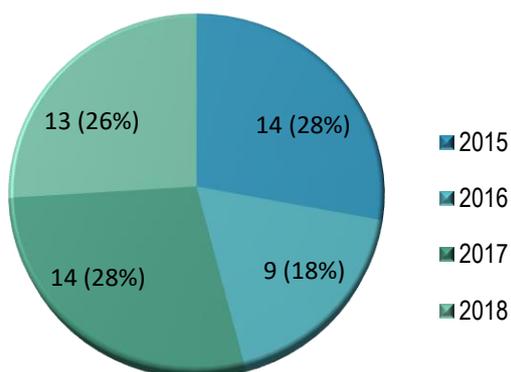


**Figura 6. Localización de las lesiones.**



**Figura 7. Procedimientos quirúrgicos empleados.**

Estas intervenciones fueron realizadas durante el periodo 2015-2018, siendo el volumen de intervenciones parecidas en cada uno de los 4 años analizados (**Figura 8**). Así, 13 (26%) de las intervenciones analizadas fueron realizadas en 2018, 14 (28%) en 2017, 9 (18%) en 2016 y las 14 (28%) restantes en 2015.



**Figura 8. Distribución de intervenciones realizadas por año.**

Por otro lado, el uso de neoadyuvancia con quimiorradioterapia solo fue necesario en 4 pacientes (8% del total), siendo en todos los casos cuando la lesión se localizaba en el recto.

El tratamiento adyuvante, también fue necesario en 4 pacientes (8%), ya que en estos casos, al analizar la pieza quirúrgica, se objetivó la existencia de al menos una adenopatía infiltrada por tumor (N1). En estos enfermos la lesión estaba localizada a nivel del colon sigmoides en 2 de ellos (4%), y en el recto medio en los otros 2 (4%).

### 5.3. CARACTERÍSTICAS DE LAS MUESTRAS

De las muestras obtenidas mediante polipectomía endoscópica, los tumores pT1 presentaban en un 88% de los casos un grado de diferenciación tumoral bajo (G1 o G2), mientras que el 12% restante fueron clasificados como lesiones de alto grado (G3) (**Figura 9**). De todos ellos, solo en uno de los casos no se pudo valorar el grado de afectación ganglionar preoperatorio, siendo negativo en el resto de las muestras. En cuanto a la permeación linfática y vascular, fueron 2 las lesiones que mostraron indicios de invasión, siendo esta doble únicamente en uno de los casos. En ninguno de los tumores se evidenció la presencia de invasión perineural.

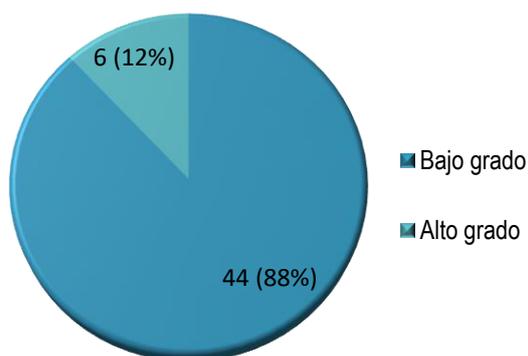
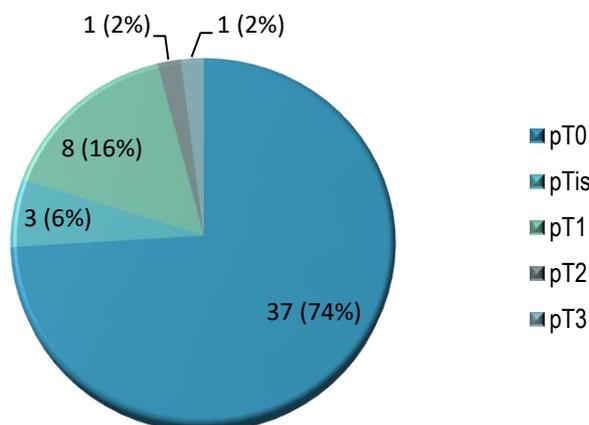


Figura 9. Distribución de las lesiones según el grado histológico de diferenciación tumoral.

Del total de piezas obtenidas tras la intervención quirúrgica, cabe destacar que 37 de ellas (74%) se clasificaron como pT0, es decir, el patólogo no encontró evidencia de lesión tumoral en la pared del colon. En cambio, en 8 piezas (16%) se objetivó la existencia de una lesión tumoral pT1. Por lo tanto, 3 de cada 4 pacientes que fueron

sometidos a una cirugía adicional no presentaban ninguna lesión mucosa. En cuanto al resto, 3 piezas (6%) fueron descritas como carcinomas in situ (Tis), una (2%) como lesión pT2 y otra como lesión pT3 (2%) (**Figura 10**).



**Figura 10. Resultados anatomopatológicos de las piezas obtenidas para lesión parietal (pT).**

En cuanto a la afectación ganglionar (**Figura 11**), de todos los ganglios linfáticos aislados, un total de 524, con un promedio de 12 ganglios por paciente, únicamente 4 resultaron ser positivos en 4 pacientes distintos, de los cuales 3 recibieron tratamiento adyuvante adicional. Es decir, tras la intervención, 4 (9%) pacientes en los que se practicó la linfadenectomía mostraron adenopatías positivas (N1), mientras que en 40 de ellos (91%) no se evidenciaron ganglios infiltrados (N0) (**Figura 12**). En este sentido, puede observarse que 9 de cada 10 pacientes a los que se les practicó la linfadenectomía en el contexto de una cirugía oncológica, no presentaron datos de infiltración linfática. No se ha estudiado la afectación ganglionar de aquellos pacientes que fueron sometidos a una intervención transanal mínimamente invasiva (TAMIS), dado que en la misma no se realiza linfadenectomía oncológica al contrario que en el resto de cirugías radicales, ya que se trata de una técnica quirúrgica que realiza resecciones locales a nivel rectal cuando se trata de tumoraciones pT1 en los que no existe una sospecha de afectación ganglionar a ese nivel.

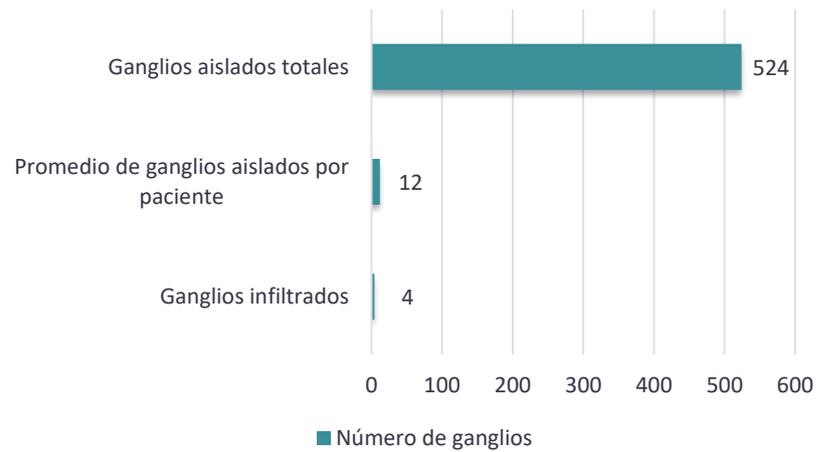


Figura 11. Número de ganglios aislados/infiltrados.

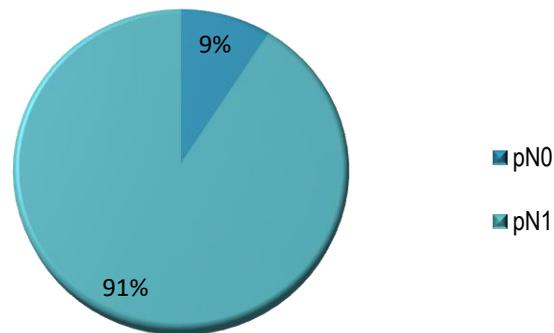
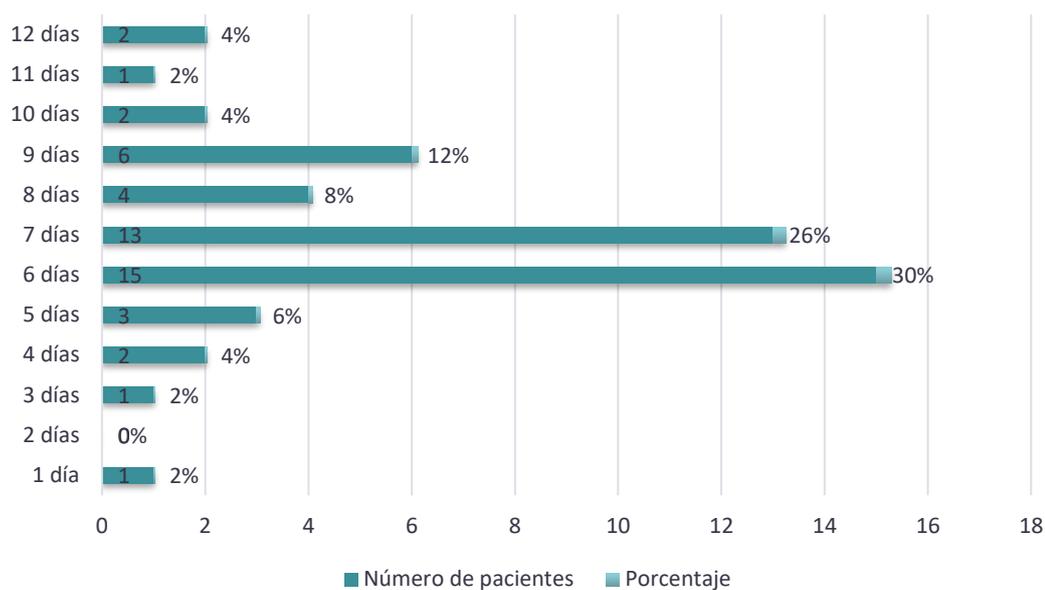


Figura 12. Distribución de pacientes en función de la afectación ganglionar.

#### 5.4. RESULTADOS DE MORBILIDAD

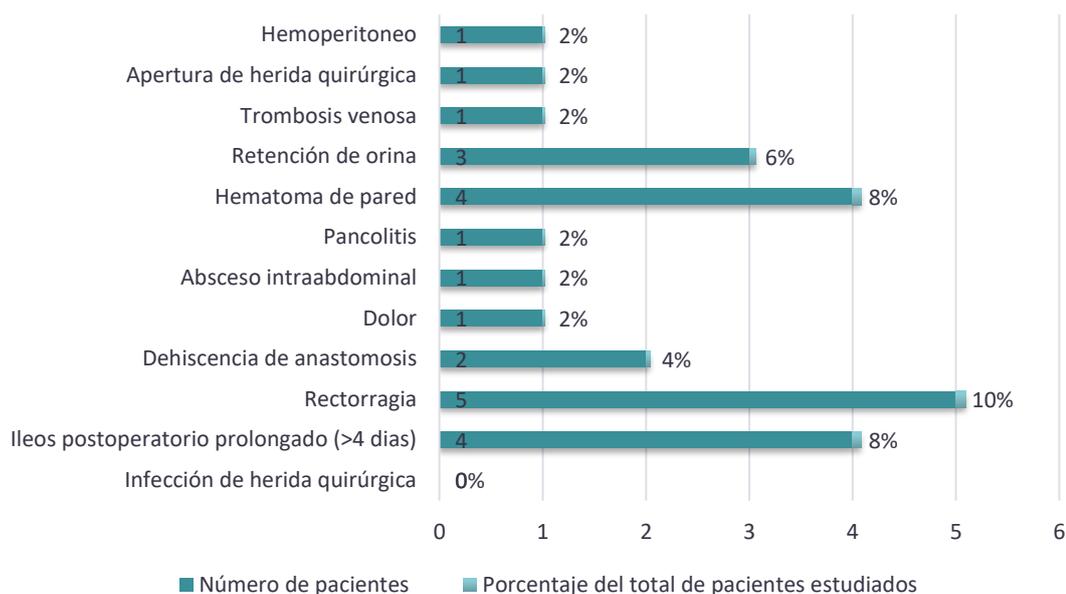
La estancia media hospitalaria postcirugía (**Figura 13**) fue de 6,98 días, siendo de tan solo 1 día (1 paciente; 2% del total) el periodo de estancia más corto y de 12 (2; 4%) el más largo. La mayoría de los pacientes seleccionados tuvieron una estancia de 6 o 7 días (30% y 26%, respectivamente).



**Figura 13. Estancia media postoperatoria.**

En cuanto a las complicaciones derivadas de las intervenciones quirúrgicas, 20 (40%) de los 50 pacientes estudiados presentaron algún tipo de complicación postoperatoria. En algunos casos, estos enfermos tuvieron más de una complicación a la vez. Es importante destacar que, en 15 de estos 20 pacientes, es decir, en el 75% de los enfermos en los que aparecieron complicaciones postoperatorias, no se objetivó la presencia de tumoración ni invasión ganglionar en la pieza quirúrgica.

Entre las complicaciones más frecuentes (**Figura 14**) destacan la rectorragia, presentada en 5 pacientes (10% del total de pacientes estudiados), el hematoma de pared, observado en 4 pacientes (8%), y el íleo postoperatorio prolongado, visto en otros 4 pacientes (8%). Otras de las complicaciones más destacables fueron la retención aguda de orina, presentada en 3 pacientes (6%) y la dehiscencia de anastomosis, en otros 2 pacientes (4%). Por último, también se encontraron complicaciones como el dolor, la apertura de herida quirúrgica, un hemoperitoneo, una trombosis venosa, una pancolitis y un absceso intraabdominal. En ninguno de los casos se constató la presencia de una infección de la herida quirúrgica, que se define como una de las complicaciones postoperatorias más frecuentes.



**Figura 14. Complicaciones postoperatorias observadas.**

Para el manejo de las complicaciones postoperatorias inmediatas, en la mayoría de los casos se optó por técnicas conservadoras. En las rectorragias, el manejo fue diferente dependiendo de cada caso: 1 no precisó de ninguna maniobra terapéutica, ya que la hemorragia cedió de forma espontánea, 3 de ellos requirieron de 2 transfusiones de concentrado de hematíes, de los cuales 1 tuvo que ser ingresado en la UCPI, y el quinto tuvo que ser reintervenido quirúrgicamente para la colocación de clips de hemostasia a nivel de la anastomosis rectal. La sonda nasogástrica junto con la dieta absoluta fue la terapia aplicada para el íleo postoperatorio prolongado, y el sondaje vesical en los casos de retención urinaria. Entre los 4 pacientes que presentaron hematoma de la pared abdominal, únicamente uno de ellos requirió la retirada de grapas quirúrgicas, mientras que los otros 3 fueron tratados mediante vendajes compresivos de manera conservadora. En cuanto al paciente que presentó un hemoperitoneo durante el postoperatorio inmediato, fue necesaria una reintervención quirúrgica para el control del foco hemorrágico. Entre otras técnicas terapéuticas aplicadas, se encuentran el uso de antibioticoterapia junto con sueroterapia, antieméticos y analgesia, como en el caso de la pancolitis.

En definitiva, 3 (6%) de los pacientes tuvieron que ser reintervenidos quirúrgicamente debido a las complicaciones postoperatorias. En el caso del paciente con el

hemoperitoneo la intervención quirúrgica se realizó para revisar la cavidad abdominal y conseguir el control del foco hemorrágico. Uno de los pacientes con dehiscencia de la anastomosis requirió la evacuación y desbridamiento de un absceso pélvico y la colocación de un drenaje transrectal. Por último, el tercer paciente con necesidad de manejo quirúrgico, se trató mediante la colocación endoscópica de clips de hemostasia para el control de una rectorragia a nivel de la anastomosis rectal.

Del total de pacientes de nuestra serie, hubo 6 que requirieron reingreso hospitalario (12% del total). El motivo más frecuente de reingreso fue la dehiscencia de anastomosis, presente en 2 de ellos, de los cuales uno tuvo que ser reintervenido y el otro fue tratado de manera conservadora con antibioticoterapia por la presencia de un absceso intraabdominal. Otro de los pacientes que requirió ingreso también presentaba una afectación inflamatoria a modo de pancolitis, que se trató de forma conservadora mediante antibioticoterapia además de dieta absoluta, sueroterapia, analgesia y antieméticos. También se trató de manera conservadora el paciente con necesidad de reingreso por dolor. El quinto paciente de este grupo, mostró una trombosis de la vena mesentérica superior que requirió de tratamiento anticoagulante con heparina y control ecográfico posterior.

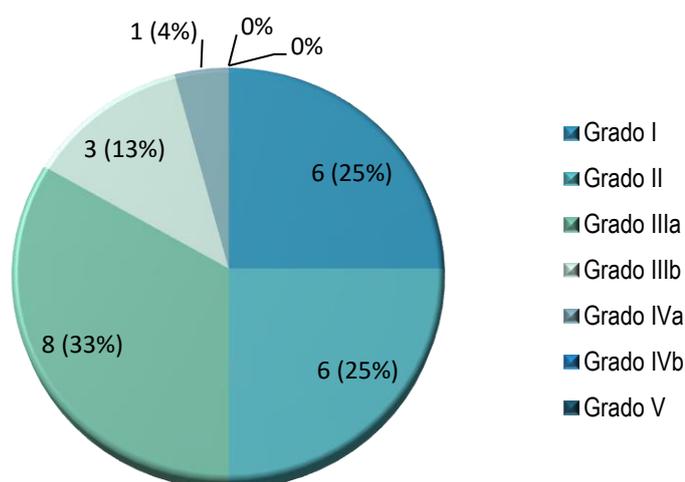
Por último, el sexto paciente que requirió reingreso hospitalario fue el único de todos los pacientes estudiados que presentó una recidiva de la enfermedad en forma de metástasis hepáticas en relación con el carcinoma colorrectal.

Siguiendo la clasificación de Clavien-Dindo (25,26), las complicaciones se clasifican de manera objetiva y reproducible en base a la terapia empleada para la corrección de cada complicación. Así, se definen 5 grados, que incluyendo las subclases pueden alcanzar un total de 7 grados:

- Grado I: cualquier alteración del curso normal postoperatorio sin necesidad de tratamiento farmacológico o intervenciones quirúrgicas, endoscópicas y radiológicas. Están permitidos en este grupo los regímenes terapéuticos con antieméticos, diuréticos, electrolitos, fisioterapia y curas de infecciones de herida quirúrgica.
- Grado II: requerimiento de tratamiento farmacológico con medicamentos distintos a los incluidos en el grado I. Se incluyen aquí las transfusiones de sangre y la nutrición parenteral total.

- Grado III: requerimiento de intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica. Se divide en subclases: IIIa, sin anestesia general; IIIb, bajo anestesia general.
- Grado IV: complicación potencialmente mortal. Requerimiento de manejo en UCI. Se incluyen complicaciones del SNC. Se divide en subclases: IVa, disfunción de un solo órgano; IVb, disfunción multiorgánica.
- Grado V: complicación que acabe con la vida del paciente.

De esta manera, las complicaciones observadas en la muestra se dividen, como se describe en la Tabla 1 (**anexo 3**), en base a su manejo terapéutico, valorando de manera objetiva su gravedad, y ajustándose a su grado de clasificación de Clavien-Dindo para complicaciones postoperatorias (**Figura 15**).



**Figura 15.** Distribución de las complicaciones postoperatorias según la Clasificación de Clavien-Dindo.

## 6. DISCUSIÓN

Con la introducción generalizada de los programas de screening poblacionales para el cáncer colorrectal, ha aumentado de manera notable el número de CCR tempranos diagnosticados.

Según las guías actuales (Guía Europea, 2010; ESMO, 2013) ante un carcinoma colorrectal pT1 hallado tras una polipectomía endoscópica y con características macroscópicas, endoscópicas y/o histopatológicas desfavorables, es recomendable la realización de una colectomía radical. Esta indicación se basa en el hecho de ser la mejor alternativa para prevenir la recidiva de la enfermedad por escisión incompleta de nódulos linfáticos o por persistencia de lesión residual (18,23).

Diversos estudios observacionales como el de La Torre M., et al. (2014), Bosch L., et al (2013), y Ptok H., et al (2007), muestran cómo la resección limitada o segmentaria de colon puede ser una alternativa segura y efectiva comparándola con la resección radical, ofreciendo mejores resultados a corto plazo y garantizando unos resultados oncológicos seguros y comparables a largo plazo. Al comparar la morbimortalidad, recurrencia local de enfermedad y supervivencia global y libre de enfermedad, se concluye que, en comparación con la cirugía radical, la cirugía limitada o segmentaria asocia menores complicaciones postoperatorias generales (trombosis, complicaciones urinarias, pulmonares, fallo multiorgánico, etc.) y específicas (complicaciones hemorrágicas, íleo mecánico, dehiscencia de anastomosis, abscesos intraabdominales y retrocecales, etc.). Clínicamente, el tratamiento local es especialmente relevante en el cáncer de recto, ya que las consecuencias de la cirugía radical en el tratamiento de esta patología a menudo resultan en una colostomía, además de problemas de disfunción sexual y urinaria e incontinencia fecal. Por todo ello, las técnicas menos radicales suponen menos días de estancia hospitalaria y una mejor calidad de vida, debido a una menor repercusión funcional en los pacientes sometidos a dicha intervención (27-29). Sin embargo, esta resección más conservadora asoció, en el estudio de Ptok H., et al (2007), una tasa de recurrencia de la enfermedad mayor a los 5 años, en comparación con la intervención radical (6% vs 2%), siendo igual en ambos casos la supervivencia libre de enfermedad (29).

En este trabajo, los 50 pacientes sometidos a cirugía adicional tras el hallazgo de un carcinoma pT1 en el HUB, fueron tratados mediante resecciones segmentarias oncológicas independientemente del grado de diferenciación tumoral, a excepción de los 6 pacientes (12%) tratados mediante TAMIS. A corto plazo, un 40% de la muestra presentó complicaciones postoperatorias, observándose una evolución favorable en la mayoría de los casos, siendo tan solo un 6% del total de pacientes los que precisaron una reintervención por complicaciones derivadas de la propia cirugía. En cuanto a la evolución a largo plazo, un único paciente mostró una recidiva tumoral con aparición de metástasis hepáticas. Este paciente había sido tratado mediante una colectomía subtotal con anastomosis ileosigmoidea, para tratar dos lesiones localizadas a nivel de colon descendente y sigma. Es decir, únicamente uno de los pacientes sometidos a cirugía oncológica de la muestra estudiada mostró metástasis hepáticas en el seguimiento, resultando ser el paciente en cuya intervención más cantidad de intestino grueso se había extirpado. Esto apoyaría las afirmaciones de La Torre M., et al (2014) y Bosch L., et al (2013), quienes afirman que no por someter a estos pacientes a una cirugía más agresiva, con resecciones extensas, se reducen las tasas de invasión tumoral, pues como ya se ha visto anteriormente, esto sobre todo se correlaciona con la metástasis de nódulos linfáticos (LNM) (27,28).

Las principales limitaciones de este estudio son el número reducido de la muestra (n=50) y el corto periodo de tiempo observacional desde el momento de la intervención, el cual varía desde 4 años a menos de 1 año de evolución. Por todo ello, un estudio prospectivo de la muestra sería necesario para valorar con más detenimiento la evolución del proceso oncológico y las posibles recidivas tumorales.

Sin embargo, resulta muy llamativo que en nuestra serie el 74% de las piezas quirúrgicas resultaron estar libres de lesión mucosa y en el 91% de los pacientes con linfadenectomía, libres de afectación ganglionar linfática, demostrando así la ausencia de tumor en una gran parte de las piezas quirúrgicas estudiadas. Es decir, en 3 de cada 4 pacientes sometidos a cirugía adicional tras la polipectomía, no se observó tumor y en 9 de cada 10 pacientes en los que se llevó a cabo una linfadenectomía, tampoco se encontró afectación ganglionar. Estos resultados no hacen sino confirmar la necesidad de plantear tratamientos alternativos a la cirugía oncológica recomendada por la mayor parte de autores hasta la fecha, dado que existe un gran número de pacientes en los que

al analizar las piezas quirúrgicas no se objetivó la existencia de lesión tumoral, y que, por otro lado, sí asociaron complicaciones postoperatorias no siempre fáciles de corregir. En este estudio concretamente, 15 de los 20 pacientes que tuvieron algún tipo de complicación postoperatoria, no presentaban lesión tumoral ni ganglionar en las piezas quirúrgicas y de linfadenectomía obtenidas. Por otro lado, de las 13 (26%) muestras en las que sí se objetivaron lesiones tumorales en la pieza quirúrgica, la mayoría resultaron ser tumores pT1, con un total de 8 (16%) casos, seguidos de tumores in situ, con 3 (6%) casos, cuyo pronóstico es aún mejor que el de los pT1. Esta circunstancia nos debe hacer pensar que es posible que un número importante de pacientes puedan ser tratados únicamente mediante una ampliación de la resección de la pared del colon, sin necesidad de llevar a cabo una cirugía oncológica estándar, con las implicaciones que todo ello supone (menor riesgo para el paciente, procedimientos más sencillos, menor estancia hospitalaria, etc). Corroborando así las afirmaciones que plantean en sus trabajos La Torre M., et al. (2014) y Bosch L., et al. (2013) (27,28).

Por otro lado, el tratamiento adyuvante a esta cirugía, solo resultó necesaria en 4 pacientes (8% del número total de paciente estudiados).

Sobre estos tratamientos adyuvantes, en la literatura se pueden encontrar estudios como el de Borstlap WA., et al. (2016) o Suzuki T. et al. (2018), donde se muestra cómo tras una escisión local con evidencia de carcinoma pT1 de alto riesgo, la quimioradioterapia adyuvante puede ser una alternativa segura a la cirugía radical, con mejoras potenciales en cuanto a morbilidad, resultados funcionales y de calidad de vida (30,31). Balyasnikova S. et al (2017) añaden además el uso de la Resonancia Magnética para el seguimiento de la enfermedad tras el tratamiento adyuvante para excluir cualquier enfermedad residual o recurrente, intra o extramural, debido al hecho de que ésta resulta superior a la endoscopia en el análisis de la cicatriz quirúrgica y monitorización abdomino-pélvica (32).

En cualquier caso, habrá que estimar el riesgo de recidiva o recurrencia tumoral antes de decidir entre una terapia radical o conservadora, siendo de utilidad para ello todas las características mencionadas en el apartado de evaluación del grado de invasión del pT1 en el CCR. Así, en base a los marcadores pronósticos de la lesión entre los que se incluyen la localización de la lesión, su estadio (TNM), la atipia celular, el grado de

diferenciación tumoral, el margen de resección libre de enfermedad (>1mm), el budding tumoral, así como la inmunohistoquímica, puede determinarse el riesgo de invasión y extensión linfática del CCR, sin olvidar la aparición de los nuevos marcadores de microRNA, marcadores linfáticos y moleculares, cuya aplicación y eficacia se encuentran todavía en estudio. La información obtenida de todos estos parámetros, junto con el análisis de las características histológicas del tumor, pueden ayudar a determinar la evolución natural del proceso oncológico y así decidir cuál es la actitud terapéutica ideal a aplicar en cada caso para el control del mismo, obteniendo de este modo el mejor balance riesgo-beneficio y conservando la calidad de vida de cada paciente lo máximo posible.

Por otro lado, los factores relacionados con el paciente, como la edad y la comorbilidad, son también primordiales a la hora de decidir si realizar o no una resección radical para el CCR temprano. En este sentido, en los pacientes con buen estado de salud con carcinoma pT1, la intención curativa es absoluta, por lo que se suele ser más agresivo a la hora de indicar una intervención quirúrgica. En estos casos, la extirpación local resulta una opción atractiva de tratamiento. Sin embargo, esta opción solo resulta segura, en términos oncológicos, en ausencia de metástasis de los ganglios linfáticos (LNM) (28).

Un enfoque alternativo al tratamiento quirúrgico convencional, sería el denominado “Watch and Wait” (WW), es decir, el concepto de no operar y realizar una vigilancia activa de la patología oncológica. Diversas publicaciones como las de Mera-Velasco S. (2018) y On J. y Aly EH. (2018), describen y facilitan datos prometedores sobre esta opción terapéutica. Esta estrategia resulta aplicable ante diagnósticos de respuesta clínica completa tras neoadyuvancia, en la que no se detecta tumoración tras reevaluación clínica, endoscópica y radiológica. Sobre todo, resulta aplicable a las lesiones de localización rectal, donde una regresión tumoral en respuesta a tratamiento neoadyuvante se relaciona con un buen pronóstico a largo plazo y puede evitar incluso la necesidad de cirugía. Este concepto de observar y esperar resulta de la estimación que se hace tras la primera cirugía, donde entre un 15-25% de las piezas de recto no tienen tumor residual (en nuestro estudio 11 de las 13 piezas rectales, el 84%, no presentaban tumor). Sin embargo, una remisión clínica completa no significa una remisión patológica completa. Por ello, para valorar la posibilidad de plantear este tipo

de actitud terapéutica, habrá que comprobar la remisión completa tras la neoadyuvancia, con datos clínicos, radiológicos o analíticos con valores de marcadores tumorales. Las características exigibles para considerar que nos encontramos ante una remisión completa se consideran la ausencia de nodularidad, ulceración, estenosis o una masa residual, junto con la existencia de una mucosa lisa, sin irregularidades y con presencia de telangiectasias o zonas blanquecinas, además de biopsias negativas y ausencia de masa o nódulo linfático sospechoso en RMN. Tras comprobar dicha remisión se procedería al WW con seguimientos trimestrales durante el primer año con determinación de marcadores tumorales y endoscopia y una RMN cada 6 meses. Durante el segundo año este seguimiento se realizaría cada 4 meses y a partir del tercer año y hasta cumplir 5, cada 6 meses. Sin embargo, el papel de la biología molecular junto con los marcadores será fundamental para decidir en qué pacientes será posible realizar esta técnica de WW y en base a ello determinar el mejor plan de seguimiento para cada caso (33,34). Como recogen On J. y Aly EH (2018), actualmente no existen criterios definidos para la selección de pacientes que puedan ser candidatos al WW, pero sí hay dos grupos que pueden beneficiarse de esta práctica clínica. Estos grupos son, por un lado, los pacientes con un cáncer precoz y deseo de preservación de órgano, y por otro, los pacientes con enfermedad localmente avanzada y tumoración de localización baja. Según la base de datos internacional del Watch and Wait (IWWD), tras la aplicación de esta técnica terapéutica hubo una regeneración tumoral local del 25%, de las cuales el 84% tuvo lugar en los primeros 2 años de seguimiento, siendo la supervivencia global a tres años del 91% en todos los pacientes y del 87% en pacientes con recaída local. En cualquier caso, la metástasis a distancia no es común en los grupos bajo el WW, siendo un 10% aproximadamente los pacientes que tras remisión completa presentan diseminación a distancia. Por último, hay que resaltar que esta alternativa de WW está basada en estudios no aleatorizados y, en la mayoría de los casos, prospectivos. A pesar de que la heterogeneidad de los trabajos no permita extraer aún conclusiones firmes, la evidencia que apoya el “Watch and Wait” está creciendo cada día (34).

Recapitulando, actualmente no existe una guía definitiva para el tratamiento y manejo de los carcinomas colorrectales pT1 hallados tras polipectomía endoscópica, ya sea durante el flujo de los programas de screening o de manera casual en una endoscopia

realizada por otro motivo. Por ello, la decisión entre cirugía segmentaria o cirugía radical sigue resultando una decisión a tomar de manera conjunta por equipos multidisciplinares teniendo en cuenta multitud de variables que ayuden a estimar la probabilidad de recidiva tumoral en base a la invasión linfática.

En definitiva, deben establecerse estándares para las características histológicas y niveles de corte apropiados para los múltiples factores predictivos de metástasis de nódulos linfáticos (LNM), mencionados anteriormente, con el fin de mejorar la reproductibilidad. Aunque la invasión linfática es un factor predictivo fuerte y reproducible para el LNM, especialmente cuando se determina mediante tinción de anticuerpos específicos por inmunohistoquímica, la combinación con la presencia de invasión vascular representa un riesgo relativo intermedio, que no es lo suficientemente informativo para las decisiones de tratamiento clínico (28). Hasta ahora, ningún predictor de los analizados permite una selección óptima de pacientes de bajo riesgo por sí mismo, por no ser lo suficientemente sensibles o específicos. Por ello, deberán evaluarse aquellos modelos de estratificación de riesgo que aplican una combinación de factores, para establecer la combinación óptima de dichos factores predictivos de LNM y poder formular algoritmos de identificación de pacientes de bajo riesgo. Así, estas recomendaciones pueden llevar al desarrollo de un modelo de actuación que incorpore varios factores de riesgo para la predicción del LNM, lo que podrá ayudar a la selección de pacientes en los que se pueda evitar la resección radical, y prevenir una cirugía innecesaria con una gran morbilidad asociada, con grandes repercusiones funcionales y de calidad de vida, sin comprometer, en ningún momento, la seguridad oncológica de los mismos.

## 7. CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta los objetivos marcados al inicio de este estudio y tras analizar los resultados obtenidos, podemos establecer las siguientes conclusiones:

- 1-. En base a los resultados anatomopatológicos obtenidos de las piezas quirúrgicas, en 3 de cada 4 pacientes no se objetivó la presencia de neoplasia, y, por lo tanto, podría haberse evitado la cirugía.
- 2-. En un total de 15 pacientes han aparecido complicaciones y secuelas como consecuencia de un tratamiento quirúrgico que podría haberse evitado.
- 3-. La actitud expectante con un seguimiento exhaustivo se puede considerar una alternativa válida para este tipo de pacientes con bajo riesgo de metástasis linfática nodular.
- 4-. Son necesarios más trabajos de investigación con un tamaño muestral mayor y un seguimiento más prolongado, para un análisis exhaustivo de morbi-mortalidad y resultados oncológicos de las terapias alternativas a la cirugía radical.
- 5-. Es necesario buscar otros marcadores pronósticos que ofrezcan más información sobre el comportamiento biológico de estos tumores y ayuden en la toma de decisiones terapéuticas para un manejo correcto de este tipo de lesiones.
- 6-. En todos los casos la decisión terapéutica tendrá que ser individualizada para cada paciente, tomada en consenso por parte de equipos multidisciplinares y con el consentimiento del propio paciente.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [05 January 2019].
2. Departamento de Sanidad y Consumo. Incidencia del cáncer en la comunidad autónoma de Euskadi 2013. Registro de Cáncer de Euskadi. Servicio de Registros e información Sanitaria; Enero 2017.
3. Brenner, H., Kloor, M., Pox, CP. Colorectal cancer. *The Lancet*. 2014; 383(9927): 1490–1502.
4. Vieira AR., Abar L., Chan DSM., et al. Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project. *Annals of Oncology*. 2017;28(8):1788-1802.
5. Bamia C., Lajiou P., Buckland G., et al. Mediterranean diet and colorectal cancer risk: results from European cohort. *European Journal of Epidemiology* 2013;28:317-328.
6. Libutti SK., Saltz LB., Willet CG., Levine RA. Cáncer de colon. En: DeVita V., Hellman S., Rosenberg S. editores. *Cáncer Principios y práctica de oncología*. Vol 1. 10th ed. Caracas: Amolca; 2017. p. 768-812.
7. Rothwell PM., Wilson M., Elwin CE., et al. Long-Term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality; 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010;376:1741-1750.
8. Damin DC., Ziegelmann PK., Damin AP. Human papillomavirus infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2013;15:420-428.
9. Erlinger TP., Platz EA., Rifai N., Helzlsouer KJ. C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer. *JAMA*. 2004;291:585-590.

10. Byrne RM., Tsikitis VL. Colorectal polyposis and inherited colorectal cancer syndromes. *Annals of Gastroenterology*. 2018;31:24-34.
11. Compton CC., Greene FL. The Staging of Colorectal Cancer: 2004 and Beyond. *CA Cancer J Clin*. 2004;54:295-308.
12. Survival Rates for Colorectal Cancer, by Stage [Internet]. Cancer.org. 2018 [last revised 9 July 2018; cited 13 January 2019]. Available from: [https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html#written\\_by](https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html#written_by)
13. Macaron C., Burke CA. Colorectal Cancer Screening and Surveillance. En: Fazio VW., Church JM., Delaney CP., Kiran RP. Current therapy in colon and rectal surgery. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p267-272.
14. Grupo de expertos del PAPPS. Marzo-Castillejo M., Bellas-Beceiro B., Vela-Vallespín C., et al. Recomendaciones de prevención del cáncer. Atención Primaria. 2012;44:23-35.
15. Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010.
16. Edge SB., Byrd DR., Compton CC., Fritz AG., Greene FL., Trotti A., editors. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010. p 143-164.
17. Centro Coordinador del Programa de Cribado. Programa de cribado de cáncer colorrectal de Euskadi. Versión 8.0. Bilbao: Dirección general de Osakidetza; 2017.
18. Segnan N., Patrick J., Von Karsa L., editors. European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis. 1st. ed. Belgium: European Union; 2010.
19. Märkl B., Märkl M., Schaller T., et al. A new simple morphology-based risk score is prognostic in stage I/II colon cancers. *Cancer Medicine*. 2016;5(7):1492-1501.

20. Rammer M., Webersinke G., Haitchi-Petnehazy S., et al. MicroRNAs and their role for T stage determination and lymph node metastasis in early colon carcinoma. *Clinical and Experimental Metastasis*. 2017;34:431-440.
21. Bao-Rong Song, Chang-Chun Xiao, Zhao-Kun Wu. Predictors of lymph node metastasis and prognosis in pT1 colorectal cancer patients with signet-ring cell and mucinous adenocarcinomas. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2017; 41: 1753-1765.
22. Galizia G., Ferraraccio F., Lieto E., et al. Prognostic value of p27, p53 and vascular endothelial growth factor in Dukes A and B colon cancer patients undergoing potentially curative surgery. *Diseases of the colon and rectum*: 2004; 47: 1904-1914.
23. Labianca R., Nordlinger B., Beretta GD., et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013; 24 (supplement 6): 64-72.
24. Nivatvongs S. Surgical management of early colorectal cancer. *World Journal of Surgery*. 2000; 24 (9): 1052-1055.
25. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240(2):205-213.
26. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009; 250(2):187-196.
27. La Torre M., Nigri G., Mazzuca F., et al. Standard versus Limited Colon Resection for High Risk T1 Colon Cancer. A Matched Case-Control Study. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*: 2014; Vol. 23 No 3: 285-290.
28. Bosch S., Teerenstra S., de Wilt J., et al. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. *Endoscopy*. 2013; 45(10):827–841.
29. Ptok H., Marusch F., Meyer F., et al. Oncological outcome of local vs radical resection of low-risk PT1 rectal cancer. *Arch surg*. 2007;142(7):649-655.

30. Borstlap WA., Tanis PJ., Koedam TW., et al. A multi-centred randomized trial of radical surgery versus adjuvant hemoradiotherapy after local excision for early rectal cancer. *BMC Cancer*. 2016;16:513.
31. Suzuki T., Sadahiro S., Tanaka A., et al. Outcomes of local excision plus chemoradiotherapy in patients with T1 rectal cancer. *Oncology*. 2018;95:246-250.
32. Balyasnikova S., Read J., Tait D., et al. The results of local excision with or without postoperative adjuvant chemoradiotherapy for early rectal cancer among patients choosing to avoid radical surgery. *Colorectal Dis*. 2017 Feb; 19(2):139-147.
33. Mera Velasco S. "Watch & Wait" o esperar y ver en el cancer de recto. *Cir Andal*. 2018;29(4):525-29.
34. On J., Aly EH. "Watch and wait" in rectal cancer: summary of the current evidence. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33:159-1168.

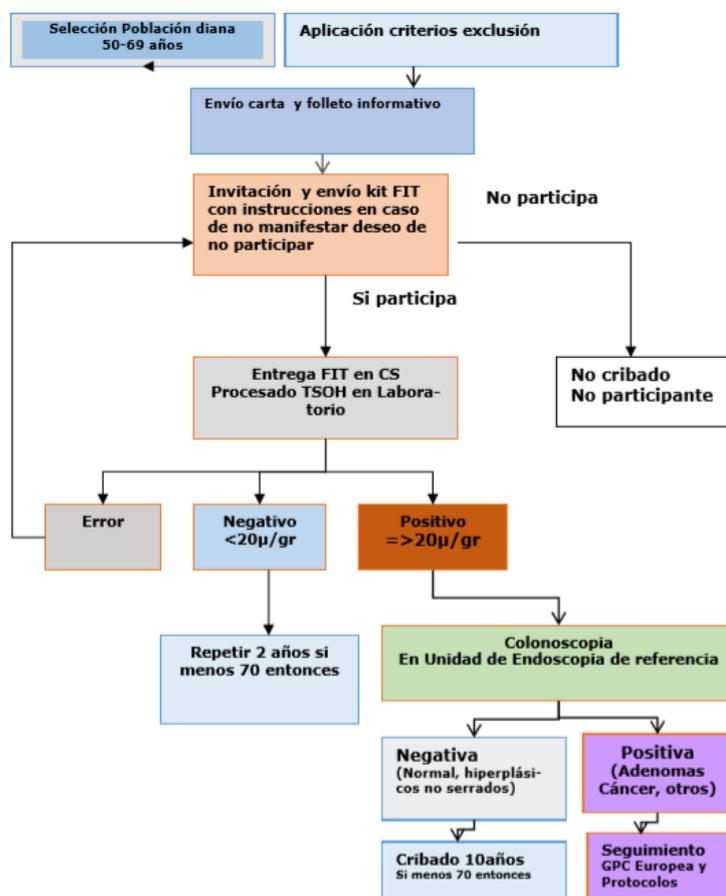
## Anexo 1. Estadificación TNM del Cáncer Colorrectal.

<b>Primary Tumor (T)</b>		<b>ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS</b>					
TX	Primary tumor cannot be assessed	<b>Stage</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Dukes*</b>	<b>MAC*</b>
T0	No evidence of primary tumor	0	Tis	N0	M0	–	–
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial or invasion of lamina propria*	I	T1	N0	M0	A	A
T1	Tumor invades submucosa		T2	N0	M0	A	B1
T2	Tumor invades muscularis propria	IIA	T3	N0	M0	B	B2
T3	Tumor invades through the muscularis propria into pericorectal tissues	IIB	T4a	N0	M0	B	B2
T4a	Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum**	IIC	T4b	N0	M0	B	B3
T4b	Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures**,**	IIIA	T1–T2	N1/N1c	M0	C	C1
			T1	N2a	M0	C	C1
		IIIB	T3–T4a	N1/N1c	M0	C	C2
			T2–T3	N2a	M0	C	C1/C2
			T1–T2	N2b	M0	C	C1
		IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
			T3–T4a	N2b	M0	C	C2
			T4b	N1–N2	M0	C	C3
		IVA	Any T	Any N	M1a	–	–
		IVB	Any T	Any N	M1b	–	–
<b>Regional Lymph Nodes (N)</b>							
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed						
N0	No regional lymph node metastasis						
N1	Metastasis in 1–3 regional lymph nodes						
N1a	Metastasis in one regional lymph node						
N1b	Metastasis in 2–3 regional lymph nodes						
N1c	Tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolic or perirectal tissues without regional nodal metastasis						
N2	Metastasis in four or more regional lymph nodes						
N2a	Metastasis in 4–6 regional lymph nodes						
N2b	Metastasis in seven or more regional lymph nodes						
<b>Distant Metastasis (M)</b>							
M0	No distant metastasis						
M1	Distant metastasis						
M1a	Metastasis confined to one organ or site (e.g., liver, lung, ovary, nonregional node)						
M1b	Metastases in more than one organ/site or the peritoneum						

Figura A1. Estadificación TNM del Cáncer Colorrectal. AJCC 2010

Edge SB., Byrd DR., Compton CC., Fritz AG., Greene FL., Trotti A., editors. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010. p 143-164.

## Anexo 2. Flujo de actuación del programa de screening de CCR de Euskadi.



**Figura A2. Esquema de flujo de actuación del Cribado. Osakidetza 2017.** Tras la selección de la población diana comprendida entre los 50-69 años de edad se aplican los criterios de exclusión y se envían las cartas con los folletos informativos a los seleccionados. Más tarde se envía la invitación para participar en el programa de screening junto con instrucciones y el kit para la prueba TSOH-FIT. En caso de participación, se entregará la muestra en el centro de salud correspondiente y se realizará su análisis en laboratorio. El resultado puede ser erróneo y habrá que volver a enviar una invitación; puede ser negativa con  $<20\mu\text{/gr}$  y por lo tanto se repetirá el proceso en 2 años hasta cumplir los 70; o puede ser positiva con  $\geq 20\mu\text{/gr}$  en cuyo caso se realizará una colonoscopia en el centro de referencia. En caso de resultar esta prueba negativa se incluirá de nuevo al paciente en el cribado en 10 años y en caso de ser positiva se seguirán los protocolos establecidos por las guías actuales.

Centro Coordinador del Programa de Cribado. Programa de cribado de cáncer colorrectal de Euskadi. Versión 8.0. Bilbao: Dirección general de Osakidetza; 2017.

### Anexo 3. Clasificación Clavien-Dindo de las complicaciones postoperatorias.

GRADO DE CLASIFICACIÓN	COMPLICACIÓN	TRATAMIENTO RECIBIDO
<b>GRADO I</b>	Dolor	Analgesia convencional
	Íleo postoperatorio prolongado (>4 días)	Dieta absoluta
	Hematoma de pared (x3)	Vendaje compresivo
	Rectorragia	Tratamiento observacional
<b>GRADO II</b>	Rectorragia (x2)	Trasfusión de 2 concentrados de hematíes
	Absceso intraabdominal	Suero fisiológico y antibioticoterapia
	Pancolitis	Dieta absoluta, sueroterapia, antieméticos analgesia y antibioticoterapia
	Trombosis de la vena mesentérica superior	Anticoagulantes
<b>GRADO IIIa</b>	Íleo postoperatorio prolongado (>4 días) (x3)	Sonda nasogástrica
	Retención de orina (x3)	Sondaje vesical
	Hematoma de pared abdominal	Retirada de grapas de sutura
	Apertura de herida quirúrgica	Nueva sutura
<b>GRADO IIIb</b>	Dehiscencia de anastomosis	Cirugía reparadora
	Rectorragia	Rectoscopia y colocación de clips de hemostasia
	Drenaje sangrante de herida quirúrgica	Cierre
<b>GRADO IVa</b>	Rectorragia	Trasfusión de 2 concentrados de hematíes e ingreso en UCPI
<b>GRADO IVb</b>	-	-
<b>GRADO V</b>	-	-

Tabla 1. Clasificación de complicaciones observadas según la clasificación Clavien-Dindo.