

ARTÍCULO ORIGINAL

Intervalo libre de enfermedad en pacientes con cáncer de colon recurrente

Interval free of disease in patients with recurrent colon cancer

Dr. Zenén Rodríguez Fernández, Dr. Bens Jean-Louis, Dr. Arbelio Casaus Prieto, Dr. Germán Joubert Álvarez y Dr. Gilberto Carlos Falcón Vilariño

Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo de 37 pacientes operados de cáncer de colon con intención curativa y que presentaron recurrencia tumoral, atendidos en el Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", de Santiago de Cuba, durante el período 2006-2012, con vistas a identificar los factores asociados al intervalo libre de enfermedad luego de la cirugía inicial. En la casuística predominaron los afectados mayores de 65 años, del sexo femenino; el tumor primario localizado en el colon derecho con estadificación posoperatoria III y II, la recurrencia locorregional como la de mayor frecuencia y el tumor palpable como el más común. El método clínico, la ecografía y la radiografía de colon por enema fueron determinantes para el diagnóstico. El tratamiento exerético del cáncer de colon asociado a la quimioterapia adyuvante garantizó un intervalo libre de enfermedad más prolongado, si bien el diagnóstico de la recurrencia se correspondió con la detección temprana durante el período posoperatorio, la cirugía fue esencialmente paliativa.

Palabras clave: cáncer de colon recurrente, recurrencia o recidiva, seguimiento posoperatorio, cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, intervalo libre de enfermedad, atención secundaria de salud.

ABSTRACT

A descriptive study of 37 operated patients of colon cancer with healing intention and who presented tumoral recurrence, assisted in "Saturnino Lora Torres" Teaching Clinical Surgical Provincial Hospital, in Santiago de Cuba was carried out during the period 2006-2012, aimed at identifying the factors associated with the interval free of disease after the initial surgery. The affected patients older than 65 years, female sex; a primary tumour located in the right colon with postoperative stage III and II, local-regional recurrence as that of greater frequency and a palpable tumour as the most common, prevailed in the case material. The clinical method, echography and colon x-ray for enema were decisive for the diagnosis. The exeresis of the colon cancer associated with the adjuvant chemotherapy guaranteed a longer interval free of disease, although the diagnosis of recurrence was in correspondence with the early detection during the postoperative period, the surgery was essentially palliative.

Key words: recurrent colon cancer, recurrence or relapse, postoperative follow up, surgery, chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy, interval free of disease, secondary health care.

INTRODUCCIÓN

La recurrencia tumoral está vinculada al seguimiento de enfermos operados de cáncer de colon con intención curativa, los cuales aparecen siempre dentro de un grupo más amplio de pacientes que fueron seguidos, pero sin evidenciarse recurrencia durante el período evaluado. La mayoría de los autores sostienen, que hasta 30 % de estos afectados presentarán recurrencia tumoral en algún momento de su seguimiento posoperatorio.¹⁻⁴

Sobre la base de lo formulado por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, cáncer recurrente es el que reaparece luego de un período de tiempo durante el cual no puede ser detectado. Cabe aclarar que recurrencia significa la reproducción del tumor en el mismo sitio donde se originó (recidiva) o en otro lugar de la anatomía después de haber aparentemente desaparecido,^{5,6} y recidiva es una modalidad de recurrencia, pero no todas las recurrencias son recidivas.

Ambas definiciones, al referirse a un período de tiempo, dejan claro que debe transcurrir un intervalo no bien establecido entre el tratamiento con intención curativa y la reaparición de la tumefacción neoplásica, para que ese proceso sea considerado como recurrencia. Durante este período "libre de enfermedad" el cáncer no puede ser diagnosticado hasta que, en los exámenes complementarios, se comienzan a observar manifestaciones clínicas o alteraciones.^{7,8}

En alrededor de 95 % de los pacientes con cáncer de colon primario la variedad histológica es el adenocarcinoma, por tanto, en las recurrencias es la más común, pues el tipo histológico tiene que ser el mismo que el del tumor original ; en caso contrario, sería un nuevo tumor. No obstante, pueden aparecer otros neoplasmas, entre los cuales figuran: carcinoma transicional, carcinoide y el indiferenciado, todos en muy pequeña proporción.^{7,8}

La recurrencia del cáncer de colon no es un fenómeno homogéneo, pues aunque el término engloba todas las posibilidades de reaparición del tumor primario, solo refleja en parte su heterogeneidad, lo cual significa que no puede considerarse del mismo modo la recurrencia local que la producida en regiones, tales como hígado, pulmón o cerebro; valoración que refuerza la necesidad de una participación multidisciplinaria en el momento de decidir el tipo de tratamiento que se aplicará en cada caso.⁹⁻¹¹

Aunque universalmente no existe un modelo definido de seguimiento para los pacientes con cáncer de colon primario y recurrente, e incluso en muchos casos hasta se cuestiona su validez,¹²⁻¹⁴ no se puede negar la importancia de estas evaluaciones periódicas en consulta externa, si bien restaría por precisar la periodicidad, utilidad diagnóstica y costos de las pruebas requeridas; pero algo más importante aún quedaría por aclarar: establecer el tiempo que debe seguirse a dichos pacientes para decidir su alta médica, con la seguridad de su curación.

Todo lo expuesto justifica la realización del presente estudio, para identificar algunos factores asociados al intervalo libre de enfermedad durante el seguimiento posoperatorio de los pacientes con cáncer de colon recurrente.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo, longitudinal y retrospectivo de 37 pacientes operados de cáncer de colon con intención curativa y que presentaron

recurrencia tumoral, diagnosticada en consulta externa del Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", de Santiago de Cuba, durante el período 2006-2012, con vistas a identificar los factores asociados al intervalo libre de enfermedad luego de la cirugía inicial.

Fueron incluidos los pacientes operados electivamente o de urgencia, con tumor resecable y sin muestras de invasión metastásica en el momento de la intervención, seguidos en consulta durante no menos de 3 meses y con resultados normales en los exámenes efectuados al respecto.

El dato primario se obtuvo de las historias clínicas de los afectados y los informes de las biopsias realizados por el departamento de Anatomía Patológica, el cual fue registrado en una base de datos computarizados. Para el análisis de las variables cualitativas se utilizaron el porcentaje y la razón de producto cruzado como medidas de resumen; para el de las cuantitativas, la mínima, la media, la máxima y la mediana. Además, se utilizó el programa estadístico SPSS^R para Windows versión 12.0.

RESULTADOS

En la casuística (figura), el intervalo libre de enfermedad recurrente resultó menor de un año en 27 pacientes (73,0 %) y entre uno y 2 años en 10 (27,0 %).

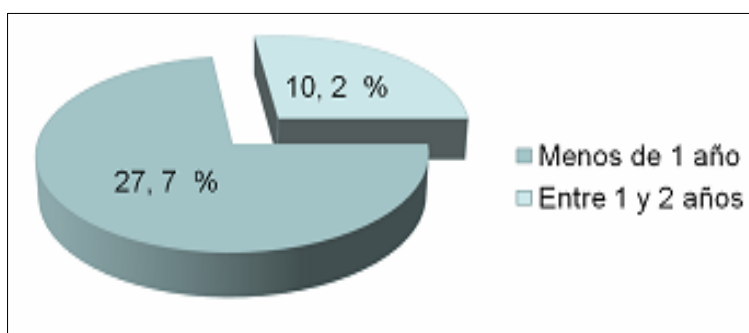


Fig. Pacientes según intervalo libre de enfermedad

El análisis de la posible relación del cumplimiento de la quimioterapia posoperatoria con el intervalo libre de enfermedad (tabla 1) reveló que quienes recibieron un solo ciclo fueron los pacientes con mayor número de recurrencias en menos de un año; sin embargo, los 10 (27,0 %) que estuvieron libres de manifestaciones clínicas de cáncer entre uno y 2 años, habían completado 5 ciclos del tratamiento adyuvante.

Tabla 1. Relación entre cumplimiento de la quimioterapia e intervalo libre de enfermedad

No. de ciclos	Intervalo libre de enfermedad		Total	
	Menos de 1 año No.	De 1 a 2 años No.	No.	%
1	17		17	46,0
3	10		10	27,0
5		10	10	27,0
Total	27	10	37	100,0

En la tabla 2, donde se exponen los sitios de recurrencias en esta serie, es significativo que 45,9 % de los afectados se encontraron en una ubicación locorregional, la cual incluía la línea de sutura y el estoma de la colostomía, entre otras, así como 35,2 % otro sitio anatómico del colon (cáncer metacrónico). Además, correspondió a 27 pacientes (59,4 %) el intervalo libre de enfermedad menor de un año.

Tabla 2. Relación entre el sitio de la recurrencia y el intervalo libre de enfermedad

Localización del tumor recurrente	Intervalo libre de enfermedad			
	Menos de 1 año	De 1 a 2 años	Total	
	No.	No.	No.	%
Locorregional	10	7	17	45,9
Colon (metacrónico)	12	1	13	35,2
Hígado	3		3	8,1
Ovario		2	2	5,4
Otro órgano	2		2	5,4
Total	27	10	37	100,0

Véase en la tabla 3 que solo 15 (40,5 %) integrantes de la serie se beneficiaron con la cirugía más nueva quimioterapia adyuvante, y a los restantes, (59,5 %) se les aplicó quimioterapia paliativa.

Tabla 3. Modalidad de tratamiento aplicado según localización de las recurrencias

Tipo de tratamiento	Sitio de la recurrencia					Total	
	Locorregional	Colon	Hígado	Ovario	Otro órgano	No.	%
Nueva cirugía más quimioterapia adyuvante	7	5	1	2		15	40,5
Quimioterapia paliativa	10	8	2		2	22	59,5
Total	17	13	3	2	2	37	100,0

DISCUSIÓN

En esta casuística, el intervalo libre de enfermedad recurrente resultó menor de un año en 73,0 % de los afectados y entre uno y dos años en 27,0 %, es decir, esos fueron los períodos de tiempo transcurridos entre la cirugía con intención curativa, por un lado, y la aparición de los síntomas y signos de la recurrencia y el diagnóstico confirmado mediante las pruebas de rigor, por otro.

Al considerar el intervalo libre de enfermedad, los resultados expuestos se superponen a los de otros estudios^{7, 8, 12-14} donde se asegura que es en los 2 primeros años del período posoperatorio cuando se produce el mayor número de recurrencias; sin

embargo, a pesar de esos hallazgos, aún no se dispone de una explicación satisfactoria que justifique este fenómeno de incidencia, por lo cual se debe continuar la investigación en tal sentido.

Por otra parte, casi la totalidad de los integrantes de esta serie experimentaron la recurrencia del tumor durante los 21 primeros años del seguimiento posoperatorio, pues en ninguno ocurrió en los períodos comprendidos entre más de un bienio y menos de un lustro de haberse realizado la operación inicial.

Se sabe que el intervalo libre de eventos clínicos puede estar determinado por varios factores, en primer lugar relacionados con el propio paciente y su enfermedad, en segundo con la intervención quirúrgica para extirpar el tumor primario y en tercero con el tratamiento adyuvante; este último abordado seguidamente.

Llama la atención que del total de pacientes con recurrencias, ninguno recibió los 6 ciclos de quimioterapia recomendados y 17 (46,0 %) alcanzaron solamente el primero. El abandono o rechazo del tratamiento adyuvante se correspondió en la mayoría de los casos con la falta o inconstancia en la disponibilidad del medicamento, la intolerancia a su aplicación, así como la negativa del afectado y/o sus familiares.

Es preciso aclarar que debido a las dificultades para garantizar la poliquimioterapia durante gran parte del tiempo que abarcó el estudio, el tratamiento oncológico administrado se basó, en casi la totalidad de los pacientes, en el uso de 5-fluoruracilo (5-Fu) con ácido folínico (leucovorín) como única combinación posible.

Actualmente se acepta que la quimioterapia adyuvante para tratar a personas con cáncer de colon debe sustentarse en esquemas combinados, dada su probada eficacia, que han sido agrupados como de primera línea, entre los que se encuentran el FOLFOX (5-Fu + ácido folínico) y el FOLFIRI (adición de oxaliplatino al esquema anterior); y de segunda, el empleo de xeloda o irinotecán.^{15,16}

El análisis de la posible relación del cumplimiento de la quimioterapia posoperatoria con el intervalo libre de enfermedad mostró que quienes recibieron uno solo ciclo fueron los pacientes con mayor número de recurrencias en menos de un año; sin embargo, los que estuvieron libres de manifestaciones clínicas de cáncer entre uno y 2 años, habían completado 5 ciclos del tratamiento adyuvante.

Sin lugar a dudas, este resultado confirma lo que ya se ha señalado sobre la importancia de la quimioterapia adyuvante en el tratamiento de los pacientes operados de cáncer de colon primario, por cuanto se obtuvieron diferencias significativas a favor de los que asistieron a más ciclos terapéuticos respecto a quienes no los recibieron en igual medida por las razones anteriormente expuestas. Asimismo, los datos mostrados resaltan indirectamente el valor de la terapia combinada con 5-fluoruracilo y ácido folínico, de acreditada eficacia en estos casos, sin restar trascendencia a la utilización de esquemas con más combinaciones.

El análisis previo del intervalo libre de enfermedad puso de manifiesto que el cáncer recurrió en la mayoría de los pacientes durante los 2 primeros años posteriores a la operación inicial. En cuanto a los sitios de recurrencias en esta serie, es significativo que 45,9 % de los casos se encontraron en una ubicación locorregional, la cual incluía la línea de sutura y las lesiones en el estoma de la colostomía, entre otras. Este resultado está directamente asociado a la rigurosidad con que se extirpe el tumor primario y, visto aisladamente, a quizás alguna deficiencia técnica.

De todos modos, es válido recordar que aunque la operación se realizó con urgencia en un determinado número de pacientes (37,8 %), el carácter de la intervención inicial, no pareció influir por sí solo en la aparición global de recurrencias, pues ese tipo de acto quirúrgico se efectúa cuando ya existe un marcado deterioro local y general del cuadro clínico, a lo cual se añaden los trastornos que genera la propia complicación.

En estos casos, el cirujano actuante debe cumplir 2 criterios esenciales: por un lado, operar rápidamente y, por otro, reseca lo suficiente en términos oncológicos; pero como no siempre es posible ejecutar ambas acciones a la vez, la balanza suele inclinarse en favor del primero. Cabe entonces reafirmar aquí la sentencia del Dr. Madden al respecto, citada textualmente en la bibliografía consultada¹⁷ y repetida ahora: "La afirmación de que el paciente está tan enfermo que solo puede soportar procedimientos mínimos de urgencia quirúrgica, debe ser sustituida por la de que el paciente está tan enfermo que solo una resección adecuada puede recuperarlo".

Por otra parte, 2 féminas (5,4 % del total) con recurrencia en ovarios no fueron beneficiadas con la ooforectomía durante la primera operación; técnica de cirugía complementaria muy recomendada en mujeres intervenidas a causa de cáncer primario, sobre todo en hemicolon izquierdo, por la elevada reaparición tumoral en esta localización.^{10,11}

En esta casuística se observó que el sitio anatómico de la recurrencia no fue un factor relacionado con el intervalo libre de enfermedad, pues siempre esta se presentó en los 2 primeros años del seguimiento posoperatorio, con independencia de su localización. De acuerdo con ello, durante ese tiempo debe insistirse en detectar la recurrencia de cualquier tipo aunque todo parezca indicar que no se ha producido, antes que esperar su aparición -- si ocurriera -- en un lugar específico de la anatomía, como también se plantea en otras series.¹²⁻¹⁴

Con relación a la modalidad de tratamiento aplicado cuando recurrió el cáncer de colon, del total de integrantes de la serie diagnosticados, solo 15 (40,5 %) se beneficiaron con la cirugía más nueva quimioterapia adyuvante, consistente en la combinación de 5-fluoruracilo y ácido polínico; sin embargo, aunque lejos de ser considerado ideal, este resultado supera los pronósticos admitidos por otros autores,^{10,11} según los cuales, apenas 20 % de los pacientes con recurrencia tumoral podrán ser operados. Entre las causas que impidieron realizar una nueva intervención con fines curativos, figuraron: enfermedad extendida, mal estado físico del paciente, afección crónica asociada con elevado riesgo quirúrgico, así como negativa del enfermo y/o familiares, entre otras.

Una vez diagnosticada la recurrencia tumoral del cáncer de colon, el tratamiento aplicado a estos pacientes, según las diversas localizaciones, por lo general tiene fines paliativos y en el que la quimioterapia desempeña una función primordial. En esta investigación, la cirugía fue el tratamiento de mayor número de pacientes para la localización locorregional, como informan otros autores,¹⁸ aunque también se utilizó en 2 afectadas con recurrencia en ovarios, al tiempo que la quimioterapia paliativa fue la modalidad de tratamiento más aplicada a las recurrencias hepáticas. Es necesario considerar que las resecciones hepáticas solas¹⁰ o combinadas con quimioterapia tienen alta mortalidad y deben ser realizadas por un equipo quirúrgico con experiencia para garantizar que sean oncológicas. Existen otras alternativas, tales como ablación con radiofrecuencia, embolización y radioterapia intersticial,^{19,20} no disponibles aún en este medio. En cuanto a la quimioterapia paliativa en pacientes con recurrencia

hepática, no existió diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia mediana al comparar la terapia a base de 5-Fu sistémico solo contra floxuridina arterial hepática más 5-Fu y leucovorina sistémicos, además de señalar la elevada toxicidad de los esquemas combinados.^{15,16}

En este estudio, el único paciente con recurrencia pulmonar no fue operado, razón por la que esta opción no fue valorada en su total dimensión.

La radioterapia paliativa, de escasa utilidad en estos pacientes, está restringida a recurrencias como la locorregional y la metacrónica en segmentos relativamente fijos del intestino, inconveniente que se supera con el uso de un acelerador lineal.¹² No fue utilizado otro tipo de tratamiento como la terapia biológica o la inclusión de estos pacientes en algún ensayo clínico sobre cáncer de colon recurrente, pues ninguna de estas modalidades estuvo disponible durante la realización de este estudio.

Estos resultados permiten reiterar que la recurrencia del cáncer de colon no es un fenómeno homogéneo, pues aunque el término engloba todas las posibilidades de reaparición del tumor primario, solo refleja en parte su heterogeneidad, lo cual significa que no puede considerarse del mismo modo la recurrencia local que la producida en regiones como hígado, pulmón o cerebro. En esta serie, sus integrantes con recidiva local y recurrencia ovárica fueron precisamente quienes tuvieron mayores oportunidades para una nueva cirugía, contrariamente a lo que sucedió con las otras localizaciones; valoración que refuerza la necesidad de que haya una participación multidisciplinaria a la hora de decidir el tipo de tratamiento que se aplicará en cada caso.

Aunque universalmente no existe un modelo definido de seguimiento para los pacientes con cáncer de colon primario y recurrente, e incluso en muchos casos hasta se cuestiona su validez,^{7, 8,12-14} los resultados de la presente investigación avalan la importancia de estas evaluaciones periódicas en consulta externa, si bien restaría por precisar la periodicidad, utilidad diagnóstica y costos de las pruebas requeridas, así como el tiempo de seguimiento a los mismos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hano García OM, Wood Rodríguez L, Villa Jiménez OM. Caracterización clínico-epidemiológica y endoscópica en pacientes con cáncer colorrectal. *Rev Cubana Med.* 2010; 49(1): 7-16.
2. Gómez A, Serrano R, Aranda E. Cáncer de colon. *Rev Med.* 2005; 9(25):1621-7.
3. García Gutiérrez A. Enfermedades quirúrgicas del abdomen. Cáncer de colon y recto. En: García Gutiérrez A, Pardo Gómez G, Abraham Arap JF, Adefna Pérez RI, Arce Bustabad S, Barrero Soto R, et al. *Cirugía.* t3. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2007. p. 1277-1318.
4. Rovelo Lima JE, Rodríguez Wong U, Badillo Bravo A, Meza Sánchez JC. Escrutinio en el cáncer de colon y recto. *Rev Mex Coloproctol.* 2007; 13(1):20-3.

5. Greene FL, Compton CC, Fritz AG. Colon and rectum. In: Cancer Staging Atlas. American Joint Committee on Cancer. New York: Springer; 2006:107-17.
6. Cancer Guidelines. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). National Cancer Institute (NCI) 2005 [citado 28 Mar 2012].
7. González-Rodiles Heredia RE, Rodríguez Fernández Z, Casaus Prieto A. Cáncer de colon recurrente: diagnóstico y tratamiento. Rev Cubana Cir. 2009 [citado 8 Ene 2010]; 48(1).
8. Rodríguez Fernández Z, González-Rodiles Heredia RE, Casaus Prieto A. Cáncer de colon recurrente: consideraciones actuales. Rev Cubana Cir. 2009 [citado 8 Ene 2010]; 48(1).
9. NIH Consensus Conference Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. JAMA. 1990; 264(11):1444-50.
10. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Gall FP. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. Surgery. 1991;110(1):13-29.
11. Wagman LD, Kemeny MM, Leong L. A prospective, randomized evaluation of the treatment of colorectal cancer recurrence. J Clin Oncol. 2000;8(11):1885-93.
12. Marcuello E. Seguimiento postoperatorio de los pacientes con cáncer colorrectal. Gastroenterol Hepatol. 2000; 15:66-76.
13. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, Van Houwelingen HC, Habbema JD, Van de Velde CJ. Follow-up of patients with colorectal cancer A meta-analysis. Ann Surg. 1994; 219(2):174-82.
14. Heidenreich A. Seguimiento postoperatorio en el carcinoma colorrectal. Rev Argent Coloproctol. 2001; 12(1):55-7.
15. Tournigand C, André T, Achille E. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol. 2004; 22(2):229-37.
16. Rothenberg ML, Oza AM, Burger B. Final results of a phase III trial of 5-FU/leucovorin versus oxaliplatin versus the combination in patients with metastatic colorectal cancer following irinotecan, 5-FU, and leucovorin. Proc Am Soc Clin Oncol. 2003; 22:A-1011.
17. Martínez Ramos D, Escrig Sos J, Miralles Tena JM, Rivadulla Serrano MI, Dároca José JM, Salvador Sanchís JL. Influencia de la especialización del cirujano tras cirugía por cáncer de colon Utilidad de los índices de propensión. Rev Esp Enferm Dig. 2008; 100(7):387-92.
18. Phillips RK, Hittinger R, Blesovsky L, Fry JS, Fielding LP. Local recurrence following curative surgery for large bowel cancer: I. The overall picture. Br J Surg. 1984; 71(1):17-20.

19. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, Ierace T, Meloni F, Dellanoce M, et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology*. 2001; 221(1):159-66.
20. Ravikumar TS. Interstitial therapies for liver tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 1996; 5(2):365-77.

Recibido: 23 de marzo de 2014.

Aprobado: 2 de abril de 2014.

Zenén Rodríguez Fernández. Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", avenida Libertadores s/n, entre calles 4ta y 6ta, reparto Sueño, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: zenen@medired.scu.sld.cu