

## INVASIÓN VENOSA EXTRAMURAL

UEL CCR utiliza el drenaje linfático y venoso de la pared intestinal para diseminarse a los ganglios linfáticos y a órganos distantes.

La invasión venosa extramural - IVE- (EMVI por su sigla en inglés) se caracteriza por la presencia de células neoplásicas en vasos sanguíneos peritumorales, más allá de la muscular propia. El vaso tiene que penetrar en la pared del recto en la zona de infiltración tumoral.<sup>1</sup>

Es un factor independiente de pobre pronóstico para el cáncer del recto<sup>2</sup> y está asociado a un riesgo aumentado a recurrencia local y metástasis a distancia con 50% de posibilidades con IVE positiva y sólo 12% con IVE negativa.<sup>3</sup>

Se ve en el 50% de los tumores T3 y T4 y podría ser la progresión natural de una diseminación vascular intramural.<sup>4</sup>

Hay una amplia dispersión en los porcentajes del diagnóstico con cifras que oscilan entre el 10 y el 89%<sup>5</sup> probablemente por los diferentes criterios para la identificación o debido a una selección de pacientes. Otros factores a considerar están vinculados a la cantidad de cortes histológicos que se realicen y a la experiencia del patólogo. Todos estos diferentes conceptos pueden llevar a un subregistro de la invasión venosa y determinar una estadificación incorrecta.

La literatura es confusa, y así hay trabajos que no separan invasión de los vasos linfáticos de los venosos<sup>6,7</sup> o no refieren si la invasión es intramural o extramural o si el tumor primario es del colon o del recto.<sup>8</sup>

El uso de técnicas de tinción especiales (además de la clásica hematoxilina - eosina) o marcadores inmunohistoquímicos, de las células endoteliales, facilitan considerablemente la detección de invasión vascular.<sup>5,9,10,11</sup>

El ultrasonido no puede diagnosticar vasos normales de los que están infiltrados por tumor; en cambio la RMN muestra la extensión tumoral en los vasos de la grasa perirrectal, con una característica imagen de contorno irregular, o dilatación nodular. La IVE se

puede observar cuando hay una intensidad de señal intravascular intermedia, similar al tumor, asociada a mínima expansión del vaso. Con una dilatación vascular y el contorno nodular, la sensibilidad y especificidad diagnóstica de la RMN para una IVE es del 62 y 88% respectivamente.<sup>12</sup>

El grupo de Brown<sup>4</sup> elaboró una estadificación de IVE en base al diagnóstico por RMN (Cuadro 1).

A diferencia de lo que ocurre con los vasos venosos extramurales, los intramurales son de paredes más finas, de menor calibre y con menos fibras de elastina. También son más frecuentemente obliterados por el tumor y por ello se hace más dificultosa su identificación histológica, sobre todo en los preparados estándar con hematoxilina-eosina.

La detección de la invasión venosa es dos veces mayor cuando se utilizan tinciones especiales para la elastina y el diagnóstico también es mayor cuando la evaluación la realizan patólogos especializados gastrointestinales.<sup>12</sup>

En una comunicación reciente, el College of American Pathologists (CAP) incluyen en el listado de verificación, como ítem único la "invasión linfovascular" a pesar de reconocer la importancia pronóstica superior de la EMVI.<sup>13</sup>

## RESUMEN Y CONCEPTOS DESTACABLES

1. Por definición la IVE debe estar asociada con tumores al menos de estadio T3. Los tumores T1 y T2, potencialmente no pueden invadir los vasos extramurales
2. Cuando un tumor se visualiza estrechadamente cercano a un vaso, se debe considerar la posibilidad del compromiso por IVE.
3. Los signos sugestivos de IVE son: a) presencia de señal de intensidad tumoral dentro de una estructura vascular, b) vasos dilatados y c) expansión tumoral a través y más allá de la pared tumoral con alteración del borde vascular.
4. Si hay sospecha de IVE se debe evaluar la posibilidad de compromiso de MCR.

CUADRO 1: CLASIFICACIÓN DE LA INVASIÓN VENOSA EXTRAMURAL POR RMN

RMN - IVE Puntuación	IVE Estado	Descripción
0	Negativo	No hay vasos adyacentes al área de penetración tumoral
1	Negativo	Cambios mínimos pero alejados de los vasos.
2	Negativo	Cambios cercanos a los vasos pero no hay señal tumoral definida.
3	Positivo	Señal intermedia dentro de vasos ligeramente dilatados.
4	Positivo	Contorno irregular de los vasos con señal tumoral definida.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Chand M. y Brown G.: Pre-operative staging of rectal cancer: MRI or ultrasound? *Seminars in Colon and Rectal Surgery* 2013;24:114-118
2. Dressen RC. Local recurrence in rectal cancer can be predicted by histopathological Factors. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:1071-1077
3. Talbot IC., Ritchie S., Leighton MH., y col.: The clinical significance of invasión of veins by rectal cancer. *Br J Surg* 1980;67: 439-442
4. Smith NJ., Barbochano Y., Norman AR. Y col.: Prognostic significance of magnetic resonance imaging- detected extramural vascular invasión in rectal cancer *Br J Surg* 2008;95:229-236
5. Stemberg A., AmarM., Alfici R. y col.: Conclusions from a study of venous invasión in Stage IV colorectal adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 2002;55:17-21
6. Compton CC. y Greene FL.: The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 2004;54: 295:308
7. Compton CC.: Colorectal carcinoma:diagnostic, prognostic and molecular features. *Mod. Pathol.* 2003;16: 376-388
8. Minsky BD. y Cohen AM.: Blood vessel invasion in colorectal cancer- an alternative to TNM staging? *Ann Surg Oncol* 1999;6:129-130
9. Kingston FF, Goulding H. y Bateman AC.: Vascular invasion is under-recognized in colorectal cancer using conventional hematoxylin and eosin staining. *Dis Colon Rectum* 2007;50: 1867-1872
10. Inoue T.,Mori M.,Shimono R. y col. Vascular invasion of colorectal carcinoma readily visible with certain stains. *Dis Colon Rectum* 1992;35: 34-39
11. Kirsch R., Messenger DE., Riddell RH. y col.: Venous invasion in colorectal cancer. Impact of an elastin stain on detection and interobserver agreement among Gastrointestinal and nongastrointestinal pathologists. *Am J Surg Pathol* 2013;37:200-210
12. Smith NJ., Shihab O., Arnaut A. y col.: MRI for detection of extramural vascular Invasion in rectal cancer. *Am J Roentgenol.* 2008;191: 1517-1522
13. Washington KBK., Branton P., Burgart L. y col.: Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. February 1, 2011. Available at: [http:// www. cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer\\_protocols/2011/Colon\\_11protocol.pdf](http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2011/Colon_11protocol.pdf). Accessed March 5,2012

**BROTOS TUMORALES (TUMOUR BUDDING)**

Se denomina así a la presencia de células tumorales libres o agrupadas (no más de cinco células) en el frente invasivo del tumor (Fig. 3). También se denomina “desdiferenciación focal”.<sup>1</sup> Se visualiza con alta magnificación y debe hacerse el diagnóstico diferencial con la configuración del borde tumoral (infiltrativo o de empuje) que se ve con baja magnificación<sup>2</sup>

El concepto es que el brote tumoral ingresa al tejido conectivo peritumoral, evadiendo las defensas del huésped y finalmente invade los vasos linfáticos y sanguíneos con la consecuente posibilidad de metástasis local y a distancia.

Actualmente se lo considera un factor de pobre pronóstico independiente del estadio patológico.<sup>3</sup>

Recientemente se han descrito en forma similar la presencia de células tumorales libres dentro del cuerpo tumoral principal, y se ha sugerido denominarla brotes intratumorales (“intratumoural budding”, ITB por su sigla en inglés) para diferenciarlas de los clásicos brotes peritumorales, (“peritumoural budding”,

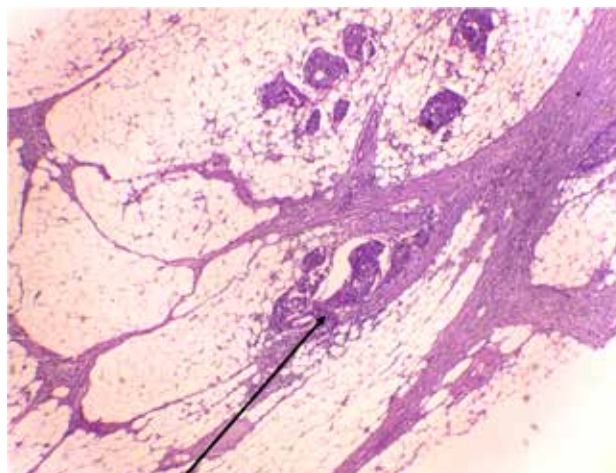


Figura 3: Brotes Tumorales

PTB).<sup>4</sup> También es un factor de pobre pronóstico. Una ventaja del ITB es que la muestra la provee la biopsia colonoscópica y se puede anticipar el pronóstico a la cirugía. De todos modos, aún no hay consenso entre los patólogos para estandarizar un sistema de clasificación.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Ueno H., Murphy J., Jass JR. Y col.: Tumor “budding” as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer. *Histopathology* 2002;40:127-132
2. Lugli A., Karamitopoulou E. y Zlobec I.: Tumour budding: a promising parameter in colorectal cancer *Br J Cancer* 2012;106: 1713-1717
3. Compton CC., Tanabe KK. y Savarese DMF.: Pathology and prognostic determinants of colorectal cancer. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
4. Lugli A., Vlajnik T., Giger O. y col.: Intratumoral budding as a potential parameter of tumor progression in mismatch repair-proficient and mismatch repair-deficient colorectal cancer patients. *Hum Pathol* 2011;42:1833-1840

## IMPORTANCIA DE LA ESTADIFICACIÓN DEL GANGLIO APICAL

Dukes<sup>1</sup> en 1932 introdujo el concepto de estadificación del cáncer del recto y sosteniendo que el ganglio apical centinela (GLC) al estar metastatizado es un factor de mal pronóstico y de pobre sobrevida.

Ang y col.<sup>2</sup> reenfatan esos criterios en 2011, y mostraron una evolución similar en los pacientes estadificados como Dukes C con metástasis en el GLA y en los Dukes D. Además reafirmaron que el pronóstico es más pobre cuando el ganglio linfático apical es positivo. También los enfermos con GLA positivo tienen más probabilidad de tener el margen de resección comprometido e invasión vascular extramural.

En un análisis multivariado<sup>3</sup> se mostró que después de las metástasis a distancia, las metástasis ganglionares son la segunda causa de mal pronóstico.

Por ello, la ligadura alta de la arteria mesentérica inferior es aconsejable, porque permite colectar mayor cantidad de ganglios y en consecuencia posibilita una mejor estadificación tumoral. Además es un indicador de buena calidad quirúrgica.

Newland y col. a través de varios trabajos sostienen que más que el número, la localización de los ganglios positivos es el factor pronóstico de más importancia. Por ello, si el hallazgo de un ganglio apical positivo es un indicador de enfermedad avanzada, se deberían implementar terapias más agresivas y seguimientos más estrechos para detectar recurrencias más tempranas.<sup>4,5,6</sup>

Por el contrario, Suzuki y col.<sup>7</sup> reportaron que el número de ganglios positivos y no la localización tiene valor pronóstico positivo.

En base a trabajos de la literatura, el panel de expertos de la NCCN (J Natl Compr Netqw 2012;<sup>10</sup>:1524-1564) recomienda que actualmente, el uso del ganglio centinela, así como la detección de células neoplásicas por inmunohistoquímica, sólo debería considerarse para estudios de investigación y los resultados deberían ser usados con precaución en la toma de decisiones clínicas.

En un trabajo reciente Vaccaro y col.<sup>8</sup> demostraron que tiene mayor importancia pronóstica la proporción de ganglios positivos que el número absoluto de los mismos

### BIBLIOGRAFÍA

1. Dukes CE.: The classification of cancer of the rectum. J Pathol Bacteriol 1932;32:323
2. Ang CW., Tweedle EM., Campbell F. y col.: Apical node metastasis independently predicts poor survival in Dukes C colorectal cancer. Colorectal Disease 2011;13:526-531
3. Chapuis PH., Dent OF., Fisher R. y col.: A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. Br J Surg 1985;72:698-702
4. Newland RC., Chapuis PH. y Pheils MT.: The relationship of survival to staging and grading of colorectal carcinoma: a prospective study of 503 cases. Cancer 1981;47:1424-9
5. Newland RC., Chapuis PH. y Smith EJ.: The prognostic value of

substaging colorectal carcinoma. A prospective study of 1117 cases with standardized pathology. Cancer 1987;60:852-7

6. Newland RC., Dent OF., Lyttle MN. Y col.: Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases, A multivariate analysis of 579 patients. Cancer 1994;73:2076-82
7. Suzuki O., Sekishita Y., Shiono T. y col.: Number of lymph node metastases is better predictor of prognosis than level lymph node metastases in patients with node-positive colon cancer. J Am Coll Surg 2006;202:732-736
8. Vaccaro CA., Im V., Rossi GL. y col.: Lymph node ratio as prognosis factor for colon cancer treated by colorectal surgeons. Dis Colon Rectum 2009;52:1244-50

### RESUMEN Y CONCEPTOS DESTACABLES

1. La progresión metastásica ganglionar es un factor de mal pronóstico y el compromiso del ganglio apical influye negativamente en la sobrevida.
2. La ligadura alta de la arteria mesentérica superior posibilita una recolección mayor de ganglios (incluido el apical) y en consecuencia una mejor estadificación.
3. Son motivo de controversias como factores predictivos de pronóstico el número de ganglios positivos, su localización y la proporción de positivos con respecto al total recolectado

extensión anatómica del carcinoma del recto, no tratado previamente. El valor predictivo se basa en los datos obtenidos de los resultados del tratamiento de los mismos.

Esto no ocurre con el tumor residual que usa los mismos parámetros para la estadificación.

Se denomina así al tumor que persiste luego de la resección quirúrgica, por compromiso de los márgenes proximal, distal y/o circunferencial.<sup>1</sup> Desde 1977 la AJCC recomendó la utilización de una clasificación auxiliar (clasificación R) porque tiene un valor pronóstico de importancia y actualmente sigue sostenida en la 7ª edición del TNM.<sup>2</sup>

### TUMOR RESIDUAL. CLASIFICACIÓN "R":

Por definición, la estadificación TNM, describe la

Se agrupa en 4 grados:

- **Rx:** No puede ser evaluada la presencia de un tumor residual.

- **R0:** La resección es completa, los márgenes histológicamente son negativos y no hay tumor residual (ni tumor primario ni ganglios linfáticos metastásicos).
- **R1:** La resección es incompleta, los márgenes histológicos están comprometidos, hay presencia de tumor microscópico (como tumor primario o como ganglios metastásico).
- **R2:** La resección es incompleta, los márgenes están macroscópicamente comprometidos o hay enfermedad macroscópica después de la resección (por ej. tumor primario, ganglios regionales o metástasis hepáticas).

Esta estadificación auxiliar evalúa la eficacia del tratamiento primario, influye en el tratamiento a seguir y se correlaciona con el pronóstico.<sup>3</sup>

Recientemente, algunos patólogos propusieron que la clasificación detallara el compromiso específico del margen circunferencial y crearon subgrupos. El resultado fue complejizar el tema y además no tuvo mayor

difusión.<sup>4</sup>

El tumor residual es un fuerte predictor de los resultados post-tratamientos y los estadios R1 Y R2 son factores pronósticos adversos.

Por todo ello, para el patólogo es de suma relevancia, la evaluación histológica de los márgenes de resección radial circunferencial, distal y proximal, porque posibilitan ésta estadificación.

Es necesario destacar, como dice Compton<sup>5</sup> “que está ampliamente aceptado por convención, que cuando el margen de resección en la pieza anatómica, está afectado por tumor, es probable que haya infiltración tumoral en el sitio opuesto del margen, es decir, dentro del tejido correspondiente al sitio de resección en el paciente”. Sin embargo, se debe señalar que el estadio R0, evaluado en los márgenes locales, no debe indicar ausencia absoluta de tumor en cualquier tejido del organismo, que debe descartarse si se presupone con otras metodologías de evaluación.<sup>6</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hermanek P. Colorectal carcinoma: Histopathological diagnosis and staging. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1989;3 :511-529.
2. AJCC Cancer Staging Manual-American Joint Committee on Cancer 7<sup>o</sup> Edition 2010, Springer.
3. Wittekind C., Compton CC., Greene F. y col. TNM residual tumor classification revisited *Cancer* 2002; 94: 2511-2516

4. Wittekind C., Compton CC., Quirke P. y col. A uniform residual tumor (R) classification. Integration of the R classification and the circumferential margin status. *Cancer* 2009; 115: 3483-3488
5. Compton CC. Key issues in reporting common cancer specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130: 318-324
6. Wittekind C., Compton CC. y Sobin LH. Residual tumor classification revisited. *Cancer* 2002;94: 2511-2516

## ESTADIFICACIÓN DE LOS CARCINOMAS MÚLTIPLES

Para la estadificación de los cánceres múltiples sincrónicos se consideran el colon y recto como un solo órgano. El carcinoma primario es el que tiene la estadificación T más alta y la cantidad se indica con el número o la letra m colocados entre paréntesis después del pT del tumor dominante (por ej. pT3<sup>2</sup> o pT3 (m)).

Los tumores sincrónicos pueden incluir:

- Cánceres múltiples no invasivos.
- Cánceres múltiples invasivos.
- Combinación de ambos.

Si un cáncer nuevo se diagnostica dentro de los dos primeros meses del primer diagnóstico, éste nuevo carcinoma se considera sincrónico bajo el criterio sustentado por el programa SEER (Surveillance, Epidemiology and Results Program of the National Cancer Institute).<sup>1</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. SEER Program: Code Manual. NIH Publication N°92-1999

Bethesda, Md: National Cancer Institute, 1992

## TUMOR RECURRENTE

PSe designa así al que reaparece luego de un tiempo (intervalo libre de enfermedad), durante el cual no pudo detectarse. Ese tiempo por consenso es 6 meses después de la resección. Puede reaparecer en el sitio del tumor primario (recaída local) o en otro sitio del organismo. La recidiva es la recaída en el mismo sitio. Es decir es una modalidad de recurrencia, pero no todas las recurrencias son una recidiva. La variedad his-

tológica de la recurrencia debe ser la misma del tumor primario. En caso contrario sería un nuevo tumor.

## MIGRACIÓN DE ESTADÍO

Se describe así a un cambio en la distribución del estadio en una población con un cáncer en particular, inducido por un cambio en el sistema de estadificación mismo o un cambio en la tecnología que permite una detección de la diseminación tumoral con mayor

sensibilidad y especificidad.

Esto se conoce como fenómeno de Will Rogers, comediante estadounidense (1879-1935) que dijo “Cuando un ciudadano de Oklahoma se va a California, la inteligencia media de ambos estados aumenta”. El fenómeno es una paradoja aparente que ocurre

cuando se desplaza un elemento de un conjunto (elemento que está por debajo de la media en ese conjunto) a otro conjunto, donde ese elemento desplazado tenga un valor por encima de la media. De ésta manera crece la media de ambos conjuntos, tras el cambio.

# CAPÍTULO 10

## Factores pronósticos en el carcinoma del recto

Es útil considerar los factores pronósticos y los factores predictivos.

Los factores pronósticos se refieren a los datos que suministran información sobre la evolución de la enfermedad y permiten definir con mayor precisión su historia natural.

Los factores predictivos son los datos que permiten seleccionar las mejores terapéuticas para cada paciente.

Hay factores asociados al paciente (como el sexo, la edad y los síntomas), otros asociados a la cirugía, otros inherentes al tumor y otros que se conocen como factores moleculares. La mayoría se han referido en otras secciones de éste Relato y los restantes se especificarán a continuación.

Hay una serie de factores que tienen importancia pronóstica en el carcinoma del recto y que no están incorporados en la estadificación TNM. Sin embargo, la AJCC en su última edición (2010), recomienda la recolección de sus datos, por su significancia clínica.

Ellos son los siguientes:

1. Antígeno carcinoembrionario (CEA) preoperatorio o pretratamiento
2. Depósitos Tumorales
3. Margen de resección circunferencial
4. Invasión perineural
5. Evaluación del gen K-ras
6. Grado de regresión tumoral postneoadyuvancia (se desarrolla en el capítulo 11)
7. Inestabilidad microsatelital

### ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO (CEA)

El antígeno carcinoembrionario fue descubierto en 1965 por Gold y Freedman<sup>1</sup> y es una glucoproteína que recibe ese nombre porque es posible encontrarla en el endoderma primitivo y está ausente en la mucosa normal del adulto<sup>2</sup>. Es un antígeno que se utiliza como marcador tumoral del carcinoma colo-rectal, pero no es específico para éste carcinoma y se encuentra elevado en otros tumores y en afecciones neoplásicas como cirrosis hepática y en los fumadores<sup>2,3,4,5</sup>. Aunque la determinación del CEA tiene poca utilidad para la detección precoz del carcinoma, por su baja sensibilidad (39 %) y especificidad<sup>6,7,8</sup> es útil para la evaluación pronóstica y para la determinación de

la respuesta al tratamiento<sup>9,10,11</sup>. Los niveles del CEA preoperatorio tienen valor pronóstico ya que los niveles elevados son indicadores de mal pronóstico. Además cuanto más altos sean mayor es la probabilidad que el cáncer sea localmente avanzado y generalmente se asocia a un mayor riesgo de recidiva<sup>12,13</sup>. Sin embargo, en el estudio holandés<sup>14,15</sup> a pesar que los niveles preoperatorios fueron normales en la mayoría de los enfermos, se incrementaron en un 50% en pacientes con recurrencia. Por ello puede considerarse de utilidad, sobre todo para el seguimiento.

Los niveles preoperatorios altos deben normalizarse luego de la resección. La falta de normalización sugiere una resección incompleta o metástasis no detectadas. Por ello debe insistirse que la elevación luego de la normalización postoperatoria es una fuerte sugerencia de recurrencia y de ahí la utilidad en el seguimiento de controles seriados del marcador.<sup>16</sup>

Cabe destacar que la importancia del CEA preoperatorio como factor pronóstico independiente ha sido demostrado en numerosos trabajos.<sup>6,8,12,17,18</sup>

La incidencia y grado de elevación de un marcador tumoral puede ser un factor dependiente de la extensión tumoral, del tamaño tumoral y del grado de diferenciación.

Para el CEA esto es real en cuanto la extensión a través de la pared rectal eleva los índices en 30-40% de los casos poco avanzados (T1) mientras que los más avanzados alcanza el 70-80%.<sup>5</sup> El tamaño tumoral y el grado de diferenciación no muestra una asociación clara con el CEA preoperatorio y podría considerarse que el tamaño dependería de la invasión tumoral más que del volumen tumoral.

El grado de diferenciación también es un aspecto controvertido y algunos trabajos sugieren que los carcinomas pobremente diferenciados tendrían menor capacidad de producir CEA<sup>12,19</sup> y otros afirman lo contrario.<sup>6,8</sup> Tal vez pueda vincularse a diferentes criterios anatómo-patológicos usados para estadificar la diferenciación.

Con respecto a la evaluación del CEA post-neoadyuvancia, se ha referido que un nivel bajo con respecto al nivel pretratamiento se corresponde como respuesta al tratamiento.<sup>20,21</sup> Sin embargo, no debe considerarse como un único determinante y sí incluirse como uno de los factores pronósticos que recomienda el AJCC.<sup>22</sup>

Por otra parte, hay que destacar que los carcinomas

pobrementemente diferenciados elevan poco el CEA y entonces un nivel normal del marcador en éste grado

histológico no debe hacer presuponer un pronóstico favorable.<sup>23</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

- Gold P. y Freedman. Demonstration of tumor specific antigen in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965;121:434-462
- Pokorny RM., Hunt LE. Y Galandiuk S. What's new with tumor markers for colorectal cancer. *Dig Surg* 2000;17:209-15
- Abel ME., Rosen L., Kodner IJ. y col. :Task Force, American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice Parameters for the treatment of rectal carcinoma. Supporting documentation. *Dis Colon Rectum* 1993;36:991-1006
- Slentz K., Senagore A., Hibbert J. y col. Can preoperative and postoperative CEA predict survival after colon cancer resection? *Am Surg* 1994;60:528-32
- Northover J. Carcinoembryonic antigen and recurrent colorectal cancer. *Gut* 1986;27:117-22
- Bannura G., Cumsille MA., Contreras J. y col. Antígeno carcinoembrionario preoperatorio como factor pronóstico independiente en cáncer de colon y recto. *Rev Med Chile* 2004;132:691-700
- Carriguiry LA. y Piñeyro A. : Should carcinoembryonic antigen be use in the management of patients with colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 1999;42:921-9
- Wang I., Tang R. y Chiang JM. Value of carcinoembryonic antigen in the management of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994;37:272-7
- Abir M., Alva S., Longo WE. y col: La vigilancia postoperatoria de los pacientes con cáncer del colon y cáncer rectal. *Am J Surg* 2006;199:100-108
- Goldstein MI. y Mitchell EP. Antígeno carcinoembrionario en la estadificación y seguimiento de los pacientes con cáncer colorectal. *Cancer Invest* 2005;23:338-351
- Das P., Skribber JM., Rodriguez-Bigas MA. y col. Factores predictivos de respuesta tumoral y la reducción de grado en los pacientes que recibieron quimiorradioterapia preoperatoria para el cáncer rectal. *Cancer* 2007;109:1750-1755
- Moertel CG., O'Fallon JR., Val L. y col. The preoperative carcinoembryonic antigen test in the diagnostic, staging and prognosis of colorectal cancer. *Cancer* 1986;58:603-610
- Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 1986;104:66-73
- Kapiteijn E., Kranenberg EK., Steup WE. y col. Exéresis total del mesorecto (TME) con o sin radioterapia preoperatoria en el tratamiento del cáncer primario del recto. Ensayo aleatorio prospectivo con operativo estándar y técnicas histopatológicas. Grupo de cáncer colorectal holandés. *Eur J Surg* 1999;165:410-420
- Grossmann I., de Back GH., Meershack K. y col. Antígeno carcinoembrionario (CEA) con medición para el seguimiento del carcinoma rectal. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:183-188
- Arnaud JP., Koehl C. y Adloff M. Carcinoembryonic antigen (CEA) in diagnosis and prognosis of colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1980;23:141-144
- Herrera MA., Chu TM. y Holyoke ED. Carcinoembryonic antigen (CEA) as a prognostic and monitoring test in clinically complete resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1976;183:5-9
- Li Destri G., Greco S., Rinzivillo C. y col. Monitoring carcinoembryonic antigen in colorectal cancer: Is it still useful? *Jpn J Surg* 1998;28:1233-6
- Staab HJ., Anderer FA., Brummendorf T. y col. Prognostic value of preoperative serum CEA level compared to clinical staging. *Br J Cancer* 1981;44:652-662
- Jang NY., Kang SB., Kim DW. y col. The role of carcinoembryonic antigen after neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2011;54:245-252
- Perez RO., Sao Juliao GP., Habr-Gama A. y col. the role of carcinoembryonic antigen in predicting response and survival to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009;52:1137-1143
- AJCC Cancer Staging Manual (American Joint Committee on Cancer) 7<sup>o</sup> Edition 2010, Springer
- Steele G. y Zamcheck N. The use of carcinoembryonic antigen in the clinical management of patients with colorectal cancer. *Cancer Detect Prev* 1985;8:421-427

## DEPÓSITOS TUMORALES:

Los depósitos tumorales (Tumor deposit – TD por su versión en inglés) son focos de tumor separados (desunidos) encontrados en la grasa pericolónica o perirectal o en el mesenterio contiguo (grasa mesocolónica) alejados del borde principal del tumor y sin evidencia de tejido ganglionar residual pero dentro del área linfática de drenaje del carcinoma primario (Figs. 1,2). Se producen por diseminación discontinua por vía venosa o perineural.

Su identificación puede ser macroscópica o microscópica, y el tamaño puede ser variable y la forma es redondeada. Pueden representar un ganglio linfático totalmente reemplazado.

No fueron reconocidos hasta 1997 con la 5<sup>a</sup> edición del T.N.M. pero el concepto fue cambiándose, tanto en la 6<sup>o</sup> como en la 7<sup>o</sup> edición.

En la 5<sup>o</sup> Edición (1997) fue introducida la “regla de

los 3 mm” donde la clasificación se basaba exclusivamente en el tamaño, independientemente de la histología. Así, toda colección celular tumoral en la grasa perivisceral se consideraba como extensión del tumor primario si tenía 3 mm o menos de diámetro (categoría pT) y si era mayor de 3 mm se consideraba como metástasis ganglionar (categoría pN).

Esta subdivisión no tenía sustentos en trabajos publicados y se abandonó en la 6<sup>o</sup> edición

En la 6<sup>o</sup> Edición (2002) se desconsideró el tamaño como criterio de clasificación y se reemplazó por uno basado en la forma : “regla de la forma y el contorno”

Estas dos reglas se basan en criterios morfológicos y no tienen fundamentos biológicos.

Los nódulos tumorales en la grasa peri-rectal o pericolónica sin evidencias histológicas de tejido linfático residual son clasificados como metástasis (ganglio re-



emplazado por tumor), si el nódulo tiene la forma y el contorno liso de un ganglio linfático.

Si el depósito tumoral tiene contornos irregulares, sin evidencia de tejido linfático residual y se halla dentro del drenaje linfático del carcinoma primario se considera como extensión extramural discontinua, sino existen metástasis en ganglios linfáticos regionales. La mayoría de éstos son ejemplos de invasión linfovascular o más raramente invasión perineural.

En la 7ª Edición (2009) se incorpora la “regla de juicio del patólogo” (the pathologists discretion` rule”). Se crea una nueva categoría (N1c) que incluye todos los depósitos tumorales en pT1 y pT2 para ubicarlos en Estadío III (antes Estadío I). No hay evidencia de los efectos de éste cambio. La categoría N1c es para la presencia de TDs, pero aparentemente sólo en T1 y T2, ya que no se especifica como se clasificaría la presencia de TDs en T3 y T4.

La existencia de depósitos tumorales no cambia el estadío T y el concepto de la regla del contorno permanece en el estadío N. “Presumiblemente, ocurran discrepancias interobservador, cuando se deba decidir como considerar un contorno liso y sea difícil determinar si un nódulo redondeado es o no un ganglio totalmente reemplazado”.<sup>1</sup>

En la clasificación actual de T.N.M. (año 2009) se los designa como subestadío N: pN1c y en ésta categoría se excluye otra metástasis ganglionar. Tampoco es aplicable a los focos tumorales que pueden observarse en las piezas quirúrgicas post-neoadyuvancia, que en realidad son restos viables del tumor y su significación está en relación a la respuesta tumoral frente a ésta terapéutica.

La importancia de éstos DT está vinculada a los casos en que no se identifican metástasis en los ganglios linfáticos. Tienen valor pronóstico negativo pero no están suficientemente categorizados en la estadificación TNM porque un tumor con una sola metástasis ganglionar tiene la misma categoría que uno sin me-

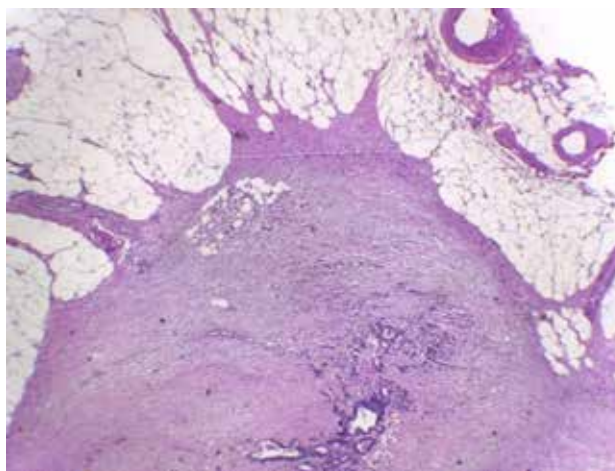


Figura 1: Depósitos tumorales. pN1c

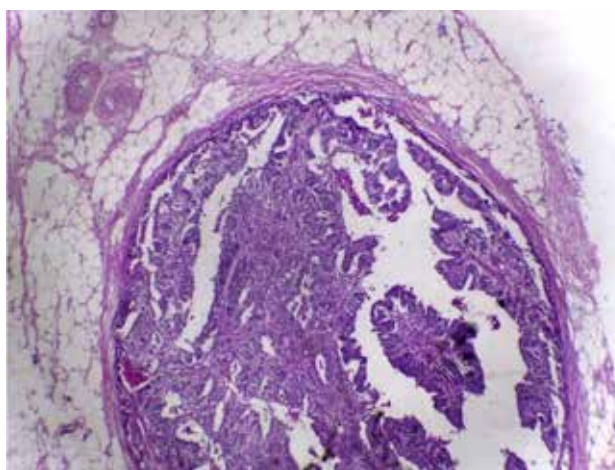


Figura 2: Depósitos tumorales. En discontinuidad con el tumor principal. En ausencia de metástasis ganglionares pN1c

tástasis ganglionar pero con uno o más depósitos tumorales.

Se ha criticado<sup>2,3</sup> la poca claridad conceptual de ésta subclasificación, porque la variabilidad interobservador puede hacer interpretar un ganglio supuestamente reemplazado por tumor como DT y en realidad el reemplazo no es total.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ueno H., Mochizuki H., Shirouzu K. y col. Multicenter study for optimal categorization of extramural tumor deposits for colorectal cancer staging. *Ann Surg* 2012;255:739-746
2. Ratto C. y Ricci R. : Potential pitfalls concerning colorectal cancer

classification in the seventh edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *Dis Colon Rectum* 2011;54:e32

3. Chapuis PH., Chan CH. y Dent OF. Clinicopathological staging of colorectal cancer: Evolution and consensus- an Australian perspective. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26 Suppl. 1. 58-64

## ESTADIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DE LA GRASA PERI-RECTAL (MESO-RECTO)

La exéresis oncológica del recto requiere una adecuada disección peri-rectal. El plano de disección correcto, anatómicamente se halla entre la fascia rectal y la

fascia pelviana (disección perimesorectal)

Una disección que involucre la grasa atravesándola (disección intramesorectal) o incluso que exponga a la muscular propia es inapropiada oncológicamente y condiciona recidivas locales y a distancia.

Con el objetivo de auditar la calidad de la resección quirúrgica de la grasa perirectal se diseñó un siste-



ma de gradación en tres categorías<sup>7</sup> aunque aún no ha sido ampliamente incorporado en los informes anatómopatológicos.

- Grado 3: meso-recto completo. Plano de disección con mesorecto intacto, con mínimas irregularidades en la superficie y defectos en la grasa peri-rectal que no superan los 5 mm de profundidad.
- Grado 2: meso-recto casi completo. Defectos en la grasa peri-rectal superiores a los 5 mm pero sin exposición de la muscular propia.
- Grado 1: meso-recto incompleto. El plano de disección quirúrgica expuso la muscular propia o hay un margen radial circunferencial muy irregular. Esta situación indica que parte de la grasa peri-rectal no ha sido resecada y permanece en la cavidad pelviana y que el pronóstico es pobre aún cuando el margen radial circunferencial sea negativo.<sup>7</sup>

En el estudio Mercury<sup>19</sup> participaron 27 cirujanos con una experiencia quirúrgica entre 7 y 30 años. La técnica referida fue con resección total del meso-recto. Sin embargo, los resultados anátomo-patológicos mostraron una técnica inapropiada en el 24% de los pacientes.

De acuerdo a la clasificación referida más arriba las cifras fueron:

- |            |                      |
|------------|----------------------|
| 1. Grado 3 | 266 pacientes (62%)  |
| 2. Grado 2 | 81 pacientes (19%)   |
| 3. Grado 1 | 23 pacientes (5%)    |
|            | 58 pacientes (14%)   |
|            | no fueron informados |

Es importante en la cirugía del recto distal, evitar la disección del mesorecto en forma de cono ("coning in") porque ello incrementa el riesgo de recurrencia pelviana, posiblemente por dejar grasa perirectal in situ con inclusión de ganglios.

La indemnidad del meso-recto en la disección quirúrgica, posibilita el estudio de todos los ganglios contenidos en él, dependiendo la cantidad obtenida, de la meticulosidad del patólogo. La cantidad será obviamente menor si la resección es casi completa o incompleta, aún con una técnica de reclutamiento adecuada. También es menor en los rectos irradiados e incluso con negativización ganglios por efecto radioquimioterápico.

## MARGEN DE RESECCIÓN CIRCUNFERENCIAL

Con respecto al margen de resección circunferencial,

está ampliamente reconocido que un tumor histológicamente demostrado sobre la línea de resección o muy próximo a ella, en un cáncer del recto, tiene alta probabilidad de recurrencia y un pobre pronóstico de sobrevivencia.<sup>8,9,10</sup>

El compromiso del margen oscila entre el 1-33%<sup>11</sup> y hay una estrecha correlación con los estadíos TNM, estableciéndose una mayor posibilidad de infiltración cuanto más alto sea el estadio.<sup>3,10,11,12,13,14,15,16</sup>

La patogenia de ese compromiso puede estar vinculada a varios factores:<sup>8,5</sup>

- 1º Diseminación tumoral en continuidad
- 2º Diseminación tumoral discontinua
- 3º Metástasis ganglionar linfática
- 4º Invasión venosa
- 5º Invasión linfática
- 6º Diseminación tumoral perineural

En el 30% de los casos el mecanismo fisiopatogénico es combinado.<sup>11</sup>

El riesgo de recurrencia local depende del nivel de compromiso del margen radial. Para Birbec<sup>5</sup>, la recurrencia cuando el margen de transección está comprometido es del 55%, cuando está entre 0.1 y 1.0 mm la misma es del 28 % y cuando el la infiltración está entre 1.1 y 2.0 mm , la recurrencia será del 5%. Para Nategaal y col.<sup>3</sup> esos valores son 30.7%, 7.9% y 14.9% .

Tomar el MRC comprometido sólo como una medida de control de calidad quirúrgica es conflictivo y puede ser una fuente de sesgo importante.<sup>16</sup>

Hay varios factores de riesgo para la recurrencia, vinculados al paciente, a la técnica y a la histología.

1. Dependientes del paciente y de la técnica
  - Tumor perforado
  - Operación no restaurativa
  - Tumor adherido a otros órganos
  - Técnicas no estandarizadas
  - Radioterapia preoperatoria
  - Sexo masculino (pelvis estrecha y dificultad técnica)
2. Factores histológicos
  - Estructuras adyacentes comprometidas
  - Alto grado histológico
  - Invasión venosa

Estos dos últimos ítems indican tumor biológicamente más agresivo.

También se deben considerar el tipo de series analizadas (prospectivas o retrospectivas), el tiempo de seguimiento, el diagnóstico histológico de recurrencia y el método de análisis estadístico.<sup>17</sup>

La RMN es indudablemente útil para el diagnóstico del MCR, aunque no lo valide histológicamente. Pero

el paciente con margen positivo en la RMN, correctamente tratado, debería tener un margen negativo en la resección.<sup>18</sup>

## RESUMEN Y CONCEPTOS DESTACABLES

1. Se define un margen positivo cuando la infiltración tumoral está al menos dentro de un mm de la fascia rectal

2. También puede ser definido por la presencia de depósitos tumorales, invasión vascular extramural y presencia de ganglios sospechosos

3. En el plano anterior la grasa perirectal es escasa y el recto puede estar apoyado sobre el MCR. En ésta situación un tumor debe estar, al menos, en estadio T3 para correlacionarlo con un compromiso del margen. Por ello, son irrelevantes en estas circunstancias los tumores T1 y T2.

## BIBLIOGRAFÍA

- Chan KW., Boey J. y Wong SKC. : A method of reporting radial invasión and surgical clearance of rectal carcinoma. *Histopathology* 1985; 9:1319-1327
- Quirke P. y Dixon MF. The prediction of local recurrence in rectal adenocarcinoma by histopathological examination. *Int J Colorectal Dis* 1988;3:127-131
- Nagtegaal ID., Marijnen CAM., Klein Kranenbarg E. y col. Circunferencial margin is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma : Not one milimeter but two milimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002;26: 350-357
- Brown G., Radcliffe AG., Newcombe RG. y col. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg* 2003;90:355-364
- Birbeck KF., Macklin CP., Tiffin NJ. y col. : Rates of circumferencial resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2002;235: 449-457
- Maughan NJ, y Quirke P. Modern management of colorectal cancer. A pathologist's view. *Scand J Surg.* 2003;92: 11-19
- Nagtegaal ID., van de Velde CJH., van der Wrop E. y col. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen : Clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 2002; 20:1729-1734
- Quirke P. Durdey P. Dixon MF. Y col. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection: Histopathological study of lateral tumor spread and surgical excision. *Lancet* 1986;2 :996-999
- Wiggers T. y van de Velde CJ. The circumferencial margin in rectal cancer. Recommendations based on the Dutch Total Mesorectal Excision Study. *Eur J Cancer* 2002; 38:973-996
- Wibe A., Rendedal PR., Svensson E. y col. : Prognostic significance of the circumferencial resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002;89:327-334
- Nagtegaal ID y Quirke P. : What is the role of circumferencial margin in the modern treatment of rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26: 303
- Ng IOL., Luk ISC., Yuen ST. y col. :Surgical lateral clearance in resected rectal carcinomas. *Cancer* 1993; 71:1972-1976
- Macadam R., Yeomans N., Wilson J. y col. Factors affecting morbidity, mortality and survival in patients undergoing surgery for rectal cancer in a district general hospital. *Ann R Coll Surg Engl* 2005;87 :334-338
- de Hass-Kock DFM., Baeten CG., Jager JJ. y col. Prognostic significance of radial margin of clearance in rectal cancer. *Br J Surg* 1996;83:781-785
- Tekkis PP., Heriot AG., Smith J. y col. Comparison of circumferencial margin involvement between restorative and nonrestorative resection for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2005;7:369-374
- Chapuis PH., Lin BP., Chan C. y col. Risk factors for tumor present in a circumferencial line of resection after excision of rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 973:860-865
- Dent OF., Haboubi N., Chapuis PH. y col. Assessing the evidence for an association between circumferencial tumor clearance and local recurrence after resection of rectal cancer. *Colorectal Dis* 2007;9:112
- Dent OF., Chapuis PH., Haboubi N. y col. Magnetic resonance imaging cannot predict histological tumor involvement of a circumferencial margin in rectal cancer. *Colorectal DIS* 2011;13:97
- Mercury Study Group. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the Mercury Study. *Radiology* 2007;243:132-139

## OTROS DETALLES SOBRE EL MARGEN DE RESECCIÓN RADIAL O CIRCUNFERENCIAL (MRC)

La evaluación preoperatoria y postoperatoria del MRC tiene un doble fundamento. La estadificación preoperatoria es necesaria para establecer una táctica de tratamiento (neoadyuvancia como primera etapa o cirugía primaria). La estadificación, postoperatoria o postneoadyuvancia, es necesaria para indicar tratamientos complementarios (oncológicos o radioterápicos) y cumplimentar las pautas de seguimiento.

La RMN de alta resolución, posibilita (sola o asociada a la ultrasonografía) el diagnóstico en ambos períodos con una alta seguridad diagnóstica, como se deta-

lla en la sección correspondiente.

El margen de resección radial o circumferencial es el límite anatómico que se establece siguiendo la línea de exéresis más externa de la grasa perirectal, cuando se extirpa un carcinoma del recto. Corresponde solamente al segmento de la grasa no cubierta por peritoneo. Por ello la evaluación del margen de resección circumferencial se puede hacer solamente en los cánceres del recto medio y del recto inferior (ambos segmentos subperitoneales) y la localización perimetral es anterior, posterior y lateral izquierdo o derecho. El margen se mide entre la zona de infiltración más profunda del tumor y el borde más externo de la grasa perirectal.

Hay discrepancias en el criterio del compromiso in-

filtrativo del margen, situación que se denomina “margen positivo” y las variantes son básicamente tres:

1. Infiltración del propio borde marginal (transected tumour)<sup>1</sup>
2. Infiltración tumoral hasta 1 mm del borde marginal<sup>2</sup>
3. Infiltración tumoral hasta 2 mm del borde de resección<sup>3</sup>

Es necesario destacar que el criterio de margen positivo se aplica a cualquier forma de extensión tumoral (directa, vascular o a través de ganglios linfáticos) y Brown y col.<sup>4</sup> mostraron 92% de concordancia entre la predicción por RMN y la histología del margen circunferencial resecado.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Chan KW., Boey J. y Wong SK. A method of reporting radial invasion and surgical clearance of rectal carcinoma. *Histopathology* 1985;9:1319-1327
2. Quirke P. y Dixon MF. The prediction of local recurrence in rectal adenocarcinoma by histopathological examination. *Int J Colorectal Dis* 1988;3:127-131
3. Nagtegaal ID., Marijnen CAM., Kranenbarg EK. y col. Circunferencial margin involvement is still an important predictor

#### INVASIÓN PERINEURAL

La invasión perineural es un factor de mal pronóstico de sobrevida. Ueno y col.<sup>1</sup> establecieron un sistema de estadificación en grados, en base a la intensidad de la propagación y de la profundidad de la penetración tumoral en la pared rectal:

- Grado 0: sin invasión perineural
- Grado 1: menos de 5 focos y menos de 10 mm de penetración

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Ueno H., Hase K. y Mochizuki H. Criteria for extramural

#### EVALUACIÓN DEL GEN K-RAS

La mutación del gen K-ras supone una importante alteración genética relacionada con la patogenia del CCR. Mas de 1/3 de los pacientes con CCR presentan mutaciones activadoras del gen K-ras. Los genes Ras codifican una proteína G, la cual está relacionada con el acoplamiento de señales de transducción de receptores de superficie<sup>1</sup> como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr) que está vinculado a procesos como angiogénesis, proliferación, migración

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Plesec T. y Hunt J. K-ras mutation testing in colorectal cancer. *Adv Anat Pathol* 2009; 16:196-203

Estos conceptos están estrechamente vinculados a la técnica de resección total del mesorecto. Para lograr la indemnidad del mesorecto la disección debe ser cortante y dirigirse a través del llamado por Heald, el plano sagrado (“holy plane”) que anatómicamente está por fuera de la fascia rectal, que tapiza la grasa perirectal.

No respetar ese plano puede significar una técnica de resección inadecuada y la posibilidad de reseca sobre una zona infiltrada por tumor.<sup>5</sup> La integridad anatómica del meso-recto se valora en patología macroscópicamente al observarse su superficie lisa y sin desgarros. La tinción con tinta china de esa superficie así como los cortes secuenciales y transversales permiten estudiar el margen circunferencial.

- of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:350-7
4. Brown G., Radcliffe AG., Newcombe RG. y col. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg* 2003;90:355-364
5. Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ. y col. Rates of circumferencial resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2002;235:449-457

- Grado 2: con 5 o más focos y más de 10 mm de penetración

La sobrevida a 5 años referida en correlación a la invasión perineural fue 74%, 50%, y 22% para los grados 0, 1 y 2 respectivamente. La recurrencia local fue 43 % en el grado 2 y 9% en el grado 0 y 1. Esa estadificación anátomo-patológica no solo refleja el pronóstico adverso de la invasión perineural, sino que en casos seleccionados sugiere realizar una adyuvancia postoperatoria intensa.

- perineural invasion as a prognostic factor in rectal cancer. *Br J Surg* 2001;88:994-10007

y adhesión celular.<sup>2</sup> El factor de crecimiento epidérmico se expresa en un alto porcentaje de casos (85% en las lesiones metastásicas y 65% en los tumores primarios) y su expresión se relaciona con la progresión de la enfermedad. El tratamiento del CCR se ha centralizado en el uso de anticuerpos monoclonales anti-EGFr, como el cetuximab y el panitumumab). Sin embargo, la mutación del gen K-ras supone un factor predictivo negativo de respuesta a esta terapéutica.

2. George B. y Kapetz S. Predictive and prognostic markers in colorectal cancer. *Curr Oncol Rep* 2011;13:206-215

## INESTABILIDAD MICROSATELITAL (IMS)

Los microsatélites son repeticiones múltiples de 1 a 5 nucleótidos que están distribuidos en todo el genoma. Debido a su estructura repetitiva, los microsatélites son susceptibles a errores durante el proceso de replicación. La inestabilidad en microsatélites se origina como consecuencia de una deficiencia en el mecanismo post-replicativo de apareamientos erróneos.

Se conocen varios genes cuyos productos están involucrados en este mecanismo y que están mutados en el cáncer colo-rectal hereditario no polipoideo (síndromes de Lynch). Para determinar inestabilidad en microsatélites, en pacientes portadores, se emplean diversas técnicas principalmente inmuno-histoquímicas. La inestabilidad es por lo tanto un fenómeno complejo que ocurre por una función celular deficiente. La alteración de genes que han mutado constituyen una desregulación que conduce a la formación de cáncer. El análisis de la IMS facilita el diagnós-

tico clínico del CCHNP en familias potencialmente portadoras de defectos genéticos. Hay que considerar que sólo el 15% de los carcinomas esporádicos presentan IMS, mientras que en los pacientes con síndromes de Lynch ocurre en un 90% de los casos. Esto es importante para el asesoramiento genético de los familiares de riesgo. Existen tres formas principales de CCR de acuerdo al tipo de transmisión (esporádico, familiar y hereditario). La proporción de los casos hereditarios varía de 5-10%. Se dividen en dos síndromes: Poliposis múltiple familiar y síndrome de Lynch<sup>1,2,3</sup>. Los microsatélites polimórficos son aquellos que muestran diferencias estables y heredables dentro de la población y son excelentes marcadores genéticos. La inestabilidad de microsatélites es una situación en que la longitud del microsatélite ha aumentado o disminuido en la línea germinal y lleva a un error en la replicación del ADN que conduce a la tumorigénesis.<sup>4</sup>

### BIBLIOGRAFÍA

1. Cruz-Bustillo, D. Genética molecular del cáncer colo-rectal. Rev Esp Enfer Dig 004;96 .48-590.
2. Mecklin JP. Frequency of hereditary colorectal cancer. Gastroenterology 1987;93:1021-5.
3. Lynch HT, Lanspa S, Smyrk T. y col. Cancer (Lynch síndromes I and II), genetics, pathology, natural history and cancer control. Cancer Genet Cytogenet 1991;53:43-60.
4. Ionov Y., Peinado MA., Malkoshyan S. y col. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequence reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. Nature 1993; 363: 558-61