

# Factores pronósticos de supervivencia y recurrencia en cáncer colorrectal

## *Prognostic factors for survival and recurrence in colorectal cancer*

**Pablo Salomón Montes-Arcón\***

*Universidad de Cartagena, Facultad de Medicina. Cartagena, Colombia.*

### RESUMEN

El cáncer colorrectal es una entidad que cada día cobra una mayor importancia epidemiológica en América Latina. Se han descrito múltiples factores que ayudan a predecir el pronóstico de los pacientes y a determinar el tratamiento de los mismos.

**Palabras clave:** Carcinoma colorrectal; Inestabilidad microsatelital; Histopatología; Factores pronósticos.

### ABSTRACT

Colorectal cancer is an entity that has been gaining greater epidemiological importance in Latin America on a daily basis. Multiple factors have been described that help predict the prognosis of patients and determine their treatment.

**Keywords:** Colorectal carcinoma; Microsatellite instability; Histopathology; Prognostic factors.

### Señor editor:

Luego de realizar una lectura interesada y analítica del artículo "Tratamiento quirúrgico del cáncer de colon en el Hospital Militar Central de las Fuerzas Armadas. Periodo febrero 2017 a febrero 2019". Es indiscutible que las lesiones neoplásicas del colon han presentado recientemente un aumento en su incidencia en la consulta médica tanto ambulatoria como de urgencia; actualmente la aplicación de métodos diagnósticos permiten determinar el estado de la enfermedad en cuanto a compromiso local o diseminación a otras estructuras, lo que ayuda a establecer planes de manejo oncológico basados en cirugía asociada a terapia adyuvante y neoadyuvante, con lo que se prolonga el intervalo libre de enfermedad y prolongando la supervivencia de los pacientes. [1] Los autores, aunque mencionan la presencia de ayudas diagnósticas novedosas y factores pronósticos no las incluyeron en su estudio a pesar de tener un volumen considerable de pacientes. El análisis de estos datos hubiera sido interesante si se tiene en cuenta el cáncer colorrectal (CCR) es la cuarta causa de muerte a nivel mundial relacionada con cáncer, con una marcada predilección en cuanto a mortalidad e incidencia en

pacientes masculinos. Epidemiológicamente alrededor de 77/1000 pacientes mueren al año por esta causa a nivel mundial. En Colombia es la tercera causa de mortalidad por cáncer, seguida por los carcinomas de próstata y pulmón. [2]

Dentro de los principales factores pronósticos evaluables mediante nuevas tecnologías existentes para determinar el riesgo de recurrencia de la enfermedad y la sobrevida global de los pacientes destacan:


- Hallazgos histológicos: Compromiso de los márgenes de resección, compromiso del margen radial (Principalmente en cáncer de recto), alta actividad mitótica, alto grado histológico, morfología de células en anillo de sello, invasión linfocelular y/o perineural, perforación tumoral macroscópica, implantes tumorales en la cavidad abdominal; todos estos factores intrínsecos de la lesión determinan un pronóstico más desfavorable en aquellos pacientes que los presentan. [3]
- Infiltrado inflamatorio linfocitario intratumoral: La presencia de un recuento alto de linfocitos infiltrantes de tumores (TILs) se establece como un factor pronóstico positivo en muchas neoplasias malignas, incluido el carcinoma colorrectal; En 2014, el Grupo de trabajo internacional de TIL (ITWG) propuso una metodología estandarizada para evaluar los TIL, inicialmente en el contexto del cáncer de mama. El sistema ITWG para evaluar la densidad de los TIL estromales se clasifica en 3 grupos de acuerdo a su recuento: bajo (0% a 10%), intermedio (15% a 50%) y alto (55% a 100%). La supervivencia incrementa conforme es mayor el recuento linfocitario, con una media fue de 53, 67 y 75 meses, respectivamente en cada uno de los subgrupos. [4]
- Mutación del KRAS/NRAS: La vía de señalización RAS, también llamada vía de inestabilidad cromosómica, muestra una desregulación en al menos un gen en más del 70 % de los carcinomas colorrectales, se encontró

\* Residente de segundo año de patología

**Autor correspondiente:** Dr. Pablo Salomón Montes-Arcón

Correo electrónico: pmontesarcon@gmail.com - Dirección: Manzana B Lote 21 Urbanización Villa Sandra 2; Cartagena, Bolívar; Cod. postal 13004

Fecha de recepción: 22/03/2022 - Fecha de aprobación: 05/05/2022

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons

mutaciones activadoras de Kras en 30 a 40 %, asociadas con una respuesta deficiente a las terapias anti-EGFR en enfermedad primaria o metastásica. El estado de la mutación del KRAS/NRAS modifica el manejo de los pacientes, las Directrices de práctica clínica actualizadas de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) en oncología recomiendan que los tumores de todos los pacientes con enfermedad en estadio IV se analicen para detectar el gen KRAS y solo los pacientes cuyos tumores tienen Kras normal (de tipo salvaje) deben recibir cetuximab y panitumumab. [5]

- Inestabilidad microsatelital: No es despreciable que en pacientes con cáncer colorrectal el componente hereditario y la asociación con defectos en la reparación génica conocido como inestabilidad microsatelital se acompaña de mayor predisposición a desarrollar carcinoma colorrectal y algunos extracolónicos, por mutaciones en los genes encargados (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2). El estudio de e la inestabilidad se realiza a través de inmunohistoquímica y de PCR; las mutaciones más frecuentes son las de MSH2 y MLH1 con una frecuencia de 40% a 60% y de 40% a 50 %, respectivamente, los otros dos genes tienen porcentajes menores dados por MSH6 (10-20%) y PMS2 (2%) Aproximadamente 80% de los CCR con inestabilidad se deben a la hipermetilación del MLH1, mientras que 20% se

asocia con mutaciones germinales de los genes MMR (Mismatch repair). [6]

Los pacientes que presentan inestabilidad microsatelital han demostrado tener un mejor pronóstico frente aquellos que no la presentan, sobre todo gracias a la terapia dirigida contra el receptor PD-1 (Nivolumab, pembrolizumab), con buenas tasas de tiempo libre de enfermedad residual a los 12 meses postratamiento; sin embargo en aquellos pacientes que presentan pérdida de alguno de los microsatélites debe estudiarse la mutación del BRAF puesto que van a tener una menor respuesta terapéutica al tratamiento dirigido al receptor de crecimiento epidérmico (EGFR). [7]

Considerando lo anterior el análisis de estas variables en los pacientes afectados por cáncer colorrectal pudiera predecir el pronóstico de los mismos, así como también orientar el tratamiento y las conductas a seguir en el abordaje integral de los mismos; se requieren estudios locales donde se evalúen estos factores, para determinar el comportamiento en nuestro medio de esta entidad y así se lograr establecer estrategias de salud pública para afrontar esta enfermedad que cada vez alcanza una mayor importancia epidemiológica. Por lo que se sugiere la inclusión en próximos estudios de estas variables.

**Declaración del autor:** el trabajo es inédito y de propia autoría, y no se poseen conflictos de intereses. No existió financiación externa para la realización del trabajo

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguilera P, Fretes-Alvarenga D, Insrán S, Lezcano R, Verdecchia C. Tratamiento quirúrgico del cáncer de colon en el Hospital Militar Central de las Fuerzas Armadas. Periodo febrero 2017 a febrero 2019. *Cir parag.* 2021; 45(1): 16-19. DOI: <https://doi.org/10.18004/sopaci.2021.abril.16>
2. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, et al. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA oncology.* 2015; 1(4): 505-27. Epub 2015/07/17.
3. Chen JH. Histopathology of locally advanced colorectal carcinoma, with emphasis on tumor invasion of adherent peritoneal membranes. *Pathol Res Pract.* 2018; 214(6):902-906. DOI: 10.1016/j.prp.2018.03.024.
4. Fuchs TL, Sioson L, Sheen A, Jafari-Nejad K, Renaud CJ, Andrici J, Ahadi M, Chou A, Gill AJ. Assessment of Tumor-infiltrating Lymphocytes Using International TILs Working Group (ITWG) System Is a Strong Predictor of Overall Survival in Colorectal Carcinoma: A Study of 1034 Patients. *Am J Surg Pathol.* 2020; 44(4): 536-544. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001409.
5. Harbison CT, Horak CE, Ledine JM, Mukhopadhyay P, Malone DP, O'Callaghan C, Jonker DJ, Karapetis CS, Khambata-Ford S, Gustafson N, Trifan OC, Chang SC, Ravetto P, Iv GA. Validation of companion diagnostic for detection of mutations in codons 12 and 13 of the KRAS gene in patients with metastatic colorectal cancer: analysis of the NCIC CTG CO.17 trial. *Arch Pathol Lab Med.* 2013; 137(6): 820-7. DOI: 10.5858/arpa.2012-0367-OA.
6. Baracaldo Ayala RL, Peña Carvajalino LF, Gómez Rodríguez O, Nieto JFP, López Correa P, Medina RP. Características histopatológicas del carcinoma colorrectal con inestabilidad microsatelital (IMS). *Repert Med Cir.* 29(1): 32-40. DOI:<https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.v29.n1.2020.172>.
7. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, Desai J, Hill A, Axelson M, Moss RA, Goldberg MV, Cao ZA, Ledine JM, Maglente GA, Kopetz S, André T. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017; 18(9): 1182-1191. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9.