



CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia



Editorial

Dehiscencia de anastomosis y recurrencia del cáncer colorrectal: una asociación que refuerza el valor pronóstico del cirujano en el resultado oncológico

Anastomotic dehiscence and recurrence of colorectal cancer: an association that strengthens the prognostic value of the surgeon in the oncological outcome

Aunque en los últimos años la mortalidad por cáncer colorrectal muestra una tendencia a la disminución, la supervivencia media en España y en Europa a los 5 años es sólo del 52,5% y del 54%, respectivamente¹. El principal factor determinante de supervivencia en aquellos pacientes en los que es posible realizar una cirugía con intención curativa es la recurrencia tumoral, local y a distancia, que en conjunto oscila entre un 30 y un 40%. A su vez, la recidiva del tumor depende fundamentalmente de la afectación ganglionar. Sin embargo, además del estadio tumoral existen otras variables con valor pronóstico que influyen en el resultado oncológico como determinadas características patológicas del tumor primario, la administración de tratamiento adyuvante y, por supuesto, la calidad de la cirugía. Se ha demostrado extensamente que la técnica quirúrgica, como una adecuada exéresis total del mesorrecto, es uno de los factores pronósticos más importantes en la cirugía del cáncer de recto² y probablemente desempeñe un papel no menos importante en la cirugía del cáncer de colon^{3,4}.

Una de las complicaciones más importantes en la cirugía del cáncer colorrectal es la dehiscencia de anastomosis. La incidencia varía en diferentes series entre un 0,5 y un 30%, dependiendo de la localización del tumor y de la definición de dehiscencia⁵. Esta complicación es más frecuente tras la cirugía del cáncer de recto y se asocia a una considerable morbilidad y mortalidad⁶. Varios estudios de cohortes y casos-contrroles publicados en los últimos años sugieren que la dehiscencia de anastomosis y la consiguiente infección peritoneal se asocian con porcentajes más elevados de recurrencia y con una mayor mortalidad relacionada con el cáncer⁷⁻¹⁰. En un estudio sobre 1.722 pacientes intervenidos de forma consecutiva de cáncer de colon y recto se observó que la supervivencia global a los 5 años en aquellos pacientes

que habían presentado una dehiscencia fue del 45% en comparación con un 64% en aquellos en los que no ocurrió esta complicación⁷. Además, la dehiscencia de anastomosis presentó una asociación independiente negativa con la supervivencia relacionada con el cáncer. Más recientemente, Ptok et al encontraron que aquellos pacientes con una dehiscencia que precisaron tratamiento quirúrgico tenían un porcentaje de recurrencia local a los 5 años mayor y una supervivencia libre de enfermedad menor que los pacientes sin dehiscencia en una serie de 1.741 pacientes intervenidos por cáncer de recto¹⁰. Aunque no confirmada por otros autores¹¹, son numerosos los estudios que han demostrado la influencia de la dehiscencia de anastomosis y peritonitis sobre el resultado oncológico. Esta misma asociación se ha observado también cuando la infección peritoneal ocurre tras la resección de metástasis hepáticas¹². Se ha sugerido incluso que la influencia negativa sobre el resultado oncológico a largo plazo no se limita a las infecciones peritoneales sino que incluye también otras complicaciones infecciosas¹² y no infecciosas^{13,14} después de diferentes intervenciones en pacientes con cáncer gastrointestinal. Aunque la mayoría de los estudios que apoyan esta asociación han sido publicados en los últimos años, es interesante destacar como ya en 1983 Nowacki y Szymendera observaron que la fiebre post-operatoria que se prolongaba más de dos días era el factor pronóstico más desfavorable en una serie de 224 pacientes intervenidos por cáncer colorrectal¹⁵.

Se han propuesto diferentes hipótesis que permitan explicar los mecanismos responsables de la asociación entre dehiscencia de anastomosis, infección y recurrencia. Se ha sugerido que la respuesta inflamatoria, mayor en pacientes con una infección post-operatoria, inactiva la apoptosis favoreciendo la

proliferación de células tumorales implantadas y de metástasis ocultas⁷. Otros investigadores han sugerido que la dehiscencia podría favorecer la implantación de células exfoliadas depositadas fuera de la luz intestinal en la pelvis⁸. Sin embargo, estas hipótesis no han sido demostradas por lo que otros factores implicados en el crecimiento tumoral deben ser investigados.

Un componente esencial para la recurrencia tumoral y el desarrollo de metástasis es la angiogénesis. En ausencia de angiogénesis, los tumores no pueden crecer más de 1-2 mm¹⁶. El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es la citoquina angiogénica más potente; estimula la proliferación de las células endoteliales y favorece la permeabilidad microvascular. Se ha observado que un aumento de la angiogénesis y valores elevados de VEGF en el suero se asocian con un menor tiempo libre de enfermedad y una menor supervivencia global en pacientes con cáncer colorrectal¹⁷. Uno de los principales inductores de la angiogénesis es la respuesta inflamatoria a la agresión quirúrgica, respuesta que se incrementa en presencia de una infección peritoneal. Aunque la activación de la angiogénesis durante el post-operatorio debe ser considerada como parte del proceso de curación de las heridas, una respuesta amplificada podría tener un efecto negativo en pacientes con cáncer. En un modelo experimental combinado de cáncer de colon e infección intra-abdominal, realizado por nuestro grupo de investigación, no sólo se ha confirmado que la infección post-operatoria induce una mayor recurrencia tumoral sino que también se asocia a una mayor angiogénesis y expresión de VEGF¹⁸. Resultados preliminares de un estudio clínico de cohortes con controles apareados en pacientes con cáncer colorrectal confirman que una mayor angiogénesis post-operatoria está implicada en los mayores porcentajes de recurrencia que presentan los pacientes con una dehiscencia¹⁹.

La asociación entre dehiscencia de anastomosis, infección peritoneal y recurrencia refuerza el valor pronóstico del cirujano en los pacientes intervenidos de cáncer colorrectal y obliga, todavía más si cabe, a que la morbilidad post-operatoria se mantenga dentro de los estándares de calidad exigidos²⁰. Por otra parte, las evidencias existentes del impacto que esta complicación tiene sobre el resultado oncológico parecen ser suficientes como para que se considere la indicación de tratamiento adyuvante en estos pacientes independientemente del estadio tumoral. Finalmente, un conocimiento más profundo de los mecanismos implicados en esta asociación podría facilitar la elección de tratamientos dirigidos, como los anticuerpos y fármacos antiangiogénicos, que permitieran disminuir el riesgo de recurrencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Bielska-Lasota M, Coebergh JW, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EUROCARE-4 study. *Lancet Oncol.* 2007;8:773-83.
- Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer. The Basingtoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg.* 1998;133:894-9.
- West NP, Hohenberger W, Weber K, Perrakis A, Finan PJ, Quirke P. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces and oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol.* 2010;28:272-8.
- García-Granero E. Evaluación de la calidad de la cirugía en el cáncer de colon. "Del mesorrecto al mesocolon". *Cir Esp.* 2010;87:131-2.
- Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, Russell EM, Park KG. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg.* 2001;88:1157-68.
- Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, Michel P, Saric J, Parneix M. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg.* 1998;85:355-8.
- Walker K, Bell S, Rickard MJ, Mehanna D, Dent OF, Chapuis PH, et al. Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg.* 2004;240:255-9.
- Merkel S, Wang WY, Schidt O, Dworak O, Wittekind Ch, Hohenberger W, et al. Locoregional recurrence in patients with anastomotic leakage after anterior resection for rectal carcinoma. *Colorectal Dis.* 2001;3:154-60.
- Law WI, Choi H, Lee Y, Ho JW, Seto CL. Anastomotic leakage is associated with poor long-term outcome in patients after curative colorectal resection for malignancy. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:8-15.
- Ptok H, Marusch F, Meyer F, Schubert D, Gastinger I, Lippert H, Study Group Colon/Rectum Carcinoma (Primary Tumour). Impact of anastomotic leakage on oncological outcome after rectal cancer resection. *Br J Surg.* 2007;94:1548-54.
- Eriksen MT, Wibe A, Norstein J, Haffner J, Wiig JN, Norwegian Rectal Cancer Group. Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients. *Colorectal Dis.* 2005;7:51-7.
- Farid SG, Aldouri A, Morris-Stiff G, Khan AZ, Toogood GJ, Lodge JP, et al. Correlation between postoperative infective complications and long-term outcomes after hepatic resection for colorectal liver metastasis. *Ann Surg.* 2010;251:91-100.
- Ito H, Are C, Gonen M, D'Angelica M, Dematteeo RP, Kemeny NE, et al. Effect of postoperative morbidity on long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg.* 2008;247:994-1002.
- Lerut T, Moons J, Coosemans W, Van Raemdonck D, De Leyn P, Decaluwé H, et al. Postoperative complications after transthoracic esophagectomy for cancer of the esophagus and gastroesophageal junction are correlated with early cancer recurrence: role of systematic grading of complications using the modified Clavien classification. *Ann Surg.* 2009;250:798-807.
- Nowacki MP, Szymendera JJ. The strongest prognostic factors in colorectal carcinoma. Surgicopathologic stage of disease and postoperative fever. *Dis Colon Rectum.* 1983;26:263-8.
- Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell.* 1996;86:353-64.
- Cascinu S, Staccioli M, Gasparini G, Giordani P, Catalano V, Ghiselli R, et al. Expression of vascular endothelial growth factor can predict event-free survival in stage II colon cancer. *Clin Cancer Res.* 2000;6:2803-7.

18. Bohle B, Pera M, Pascual M, Alonso S, Mayol X, Salvado M, et al. Postoperative intra-abdominal infection increases angiogenesis and tumor recurrence after surgical excision of colon cancer in mice. *Surgery*. 2010;147:120-6.
19. Alonso S, Pascual M, Salvans S, Gil MJ, Courtier R, Grande L, et al. Postoperative peritoneal infection and recurrence of colorectal cancer: the postoperative inflammatory response and angiogenesis as mechanisms responsible for this association. *Colorectal Dis*. 2010 Sept. [Epub ahead of print].
20. Pera M, Pascual M. Estándares de calidad de la cirugía del cáncer de recto. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:417-25.

Miguel Pera^{a,b}

^aSección de Cirugía Colorrectal, Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital del Mar, Barcelona, España

^bGrupo de Investigación en Cáncer Colorrectal, Programa de Cáncer, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona, España

Correo electrónico: mpera@parcdesalutmar.cat

0009-739X/\$ – see front matter

© 2010 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:[10.1016/j.ciresp.2010.09.010](https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2010.09.010)