

## ONCOLOGÍA

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE CÁNCER DE COLON (Contenido de Especialidad de Cirugía Oncológica)

Erick Montenegro Quesada\*

Leslyn Andrés Brenes Coto\*\*

### SUMMARY

Colon cancer is the most common cancer condition of the digestive tract and a major cause of death. In terms of incidence, colorectal cancer is the fourth in frequency in men and third in women. This cancer is the result of accumulation of genetic alterations that lead to the transformation of the normal glandular epithelial to adenocarcinoma.

### DISCUSIÓN

Para entender el cáncer colorrectal se debe conocer el modelo de adenoma-cáncer. La mayoría de los cánceres colorrectales, derivan de pólipos adenomatosos <sup>7</sup>. Los

pólipos se pueden clasificar en: hamartoma no neoplásico (pólipo juvenil), proliferación hiperplásica de la mucosa (pólipo hiperplásico) o pólipo adenomatoso <sup>2</sup>. Menos del 1% de los pólipos llegan a ser malignos. Se han descrito alteraciones moleculares que se cree, representan un proceso de múltiples etapas en la evolución de la mucosa del colon normal al carcinoma invasor<sup>10</sup>. Estas mutaciones puntuales en el protooncogén K-ras; hipometilación del ADN que conduce a la activación de genes 10; pérdida de ADN en el lugar de un gen supresor de tumores (el gen de la poliposis adenomatosa del colon) APC

localizado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q21); pérdida de alelos en el lugar del gen supresor de tumores localizado en el cromosoma 18q (también llamado gen delecionado del cáncer colorrectal "DCC") y pérdida de alelos en el cromosoma 17p, que se asocia con mutaciones en el gen supresor de tumores p53 <sup>2</sup>. Así, el patrón proliferativo alterado de la mucosa del colon, que evoluciona a pólipo y después a carcinoma, puede implicar la activación de un oncogén por mutación, seguida por la pérdida de genes que normalmente suprimen la génesis tumoral <sup>2</sup>. Histológicamente, los pólipos adenomatosos pueden ser tubulares, vellosos o

\* Médico General Área de Salud Curridabat

\*\* Médico General

túbulovellosos. Los adenomas vellosos, en su mayoría sésiles, se malignizan con una frecuencia tres veces superior<sup>2</sup>. La probabilidad de que una lesión polipoidea evolucione a cáncer se relaciona con el tamaño del pólipo, siendo insignificante (<2%) en lesiones menores de 1.5 cm, intermedia (2% a 10%) en lesiones de 1.5 a 2.5 cm de tamaño y alta (10%) en lesiones mayores a 2.5 cm<sup>2</sup>. Tras la detección de un pólipo adenomatoso, se debe estudiar, por endoscopia o por métodos radiográficos todo el intestino grueso, ya que existe la probabilidad de 2 a 5% de los tumores son sincrónicos<sup>11</sup>. Los pólipos adenomatosos necesitan más de 5 años de crecimiento antes de ser clínicamente significativos; por lo que no es necesario repetir las colonoscopias con una frecuencia inferior a tres años. Se recomienda cada 5 años<sup>9</sup>. Casi todos los casos se diagnostican en mayores de 50 años y la frecuencia de la enfermedad aumenta de manera progresiva después de esta edad. Por lo que se recomienda iniciar el tamizaje con colonoscopia a partir de esa edad<sup>8</sup>. La probabilidad de que se desarrolle cáncer colorectal, desde el nacimiento hasta los 70 años de edad, es del 4%. Las formas familiar y hereditaria de la afección se inician a una edad mucho más temprana, típicamente alrededor del tercer decenio. Hay correlación directa entre el cáncer

colorectal y el consumo de calorías, proteínas de la carne, grasa y el aceite de la dieta<sup>11</sup>, se ha sugerido que la ingestión de grasas animales origina un aumento en la proporción de anaerobios en la microflora intestinal, que causan la transformación de los ácidos biliares normales en carcinógenos<sup>2</sup>. Otro teoría sugiere que la fibra dietética acelera el tránsito intestinal, lo que reduce la exposición de la mucosa colónica a posibles carcinógenos y que el mayor volumen de las heces los diluye. Las neoplasias parecen estar asociadas a la enfermedades inflamatorias del intestino y con más frecuencia en la colitis ulcerosa. El riesgo de cáncer colorectal en un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal es relativamente pequeño durante los primeros 10 años de la enfermedad, pero después parece que aumenta aproximadamente, a razón de 0.5% a 1.5 % por año<sup>2</sup>. Hasta un 25% de pacientes con cáncer colorectal pueden tener antecedentes familiares, lo que sugiere una predisposición genética. Los cánceres hereditarios del intestino grueso se pueden dividir en dos grupos principales: los síndromes con poliposis, y los síndromes sin poliposis. La poliposis del colon (poliposis familiar del colon) se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos adenomatosos en todo el intestino grueso. Se transmite

en forma autosómica dominante. Los estudios moleculares han relacionado la poliposis del colon con una delección en el brazo largo del cromosoma 5 (que incluye el gen APC) tanto en células neoplásicas (mutación somática) como en células normales (mutación de la línea germinal). El síndrome de Gardner es la presencia de tumores de tejidos blandos, tumores óseos y ampulomas asociados a los pólipos del colon, la aparición de tumores malignos del sistema nervioso central se conoce como síndrome de Turcot. El síndrome de Cronkhite-Canada es una poliposis gastrointestinal generalizada, no neoplásica y no hereditaria asociada con alopecia, oncodistrofia e hiperpigmentación de la piel. En los trastornos hereditarios los pólipos suelen ser evidentes en torno a los 25 años de edad y si no se trata quirúrgicamente se desarrollará cáncer en casi todos los pacientes antes de los 40 años de edad. El uso de antiinflamatorios no esteroideos durante periodos prolongados de tiempo reducen los índices de adenomas y de carcinomas colorectales disminuye el número y el tamaño de los pólipos aunque este efecto es solo temporal indica un papel patogénico de la ciclooxigenasa. El análisis de sangre oculta en heces es una técnica de detección inadecuada

ya que en solo en el 5 % de los cánceres es positiva. Un método todavía experimental, es analizar el ADN de células mononucleares de la sangre periférica para detectar la presencia de un gen APC mutante. El cáncer de colon hereditario sin poliposis (CCHSP), también conocido como síndrome de Lynch, es otro trastorno que se hereda de forma autosómica dominante. La presentación precoz de un cáncer colorectal (45 años), presencia de tres o más familiares con diagnóstico histológico de cáncer colorectal, uno de los cuales es un familiar de primer grado de los otros dos; uno o más casos en la familia de cáncer colorectal antes de los 50 años de edad; y cáncer colorectal que afecta al menos a dos generaciones. El CCHSP se asocia con una frecuencia extremadamente alta de cáncer en la parte proximal del intestino grueso. La mediana de edad de aparición de un adenocarcinoma está por debajo de los 50 años, la asociación de cáncer colorectal con carcinomas de ovario o de endometrio es especialmente significativo en las mujeres.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La localización menos frecuente del cáncer colorectal es el colon derecho (21.90%), y la más común fue el colon distal y el

recto (40.7 y 37.5%)<sup>7,11</sup>. Las neoplasias del ciego y del colon ascendente pueden llegar a ser bastante grandes, produciendo una estenosis importante de la luz intestinal. Las lesiones del colon derecho suelen ulcerarse, causando una pérdida de sangre crónica e insidiosa sin modificar el aspecto de las heces. Menos del 1% de los pacientes con cáncer colorectal presentan hemorragias masiva<sup>5</sup>. Sin embargo como el cáncer puede sangrar de forma intermitente, una prueba realizada al azar para detectar sangre oculta en heces puede ser negativa. La incidencia que se describe de cáncer perforado, varía entre un 1,2 a 10%. El 65% presentaba perforación a la altura del tumor, mientras que un 35% sufrieron perforación proximal al tumor obstruido<sup>5</sup>. Tumores en colon transversal y el colon descendente, pueden originar dolor abdominal tipo cólico, a veces obstrucción e incluso perforación intestinal. En casos raros ocurre la perforación hacia un órgano vecino por lo general vejiga o vagina y se manifiesta por neumaturia, fecaluria o drenaje vaginal feculento. Las neoplasias localizadas en el rectosigma se asocian frecuentemente con hematoquecia, tenesmo y disminución del diámetro de las heces; no obstante la anemia es un hallazgo infrecuente. Desafortunadamente, es posible

que los primeros signos de cáncer de colon dependan de una enfermedad metastásica. Las metástasis hepáticas masivas pueden causar prurito e ictericia. La presencia de ascitis, ovarios crecidos y depósitos diseminados en los pulmones en una radiografía de tórax pueden deberse a cáncer de colon por otra parte asintomático.

### DIAGNÓSTICO Y VALORACIÓN

La exploración física revela pruebas del síndrome de Peutz-Jeghers (pigmentación mucocutánea y hamartomas de músculo liso intestinal en todo el tubo digestivo, tumores de tejidos blandos que hagan sospechar síndrome de Gardner o la posibilidad del síndrome de Muir (de Torre) (adenocarcinomas epidermoides en órganos concomitantes con múltiples quistes sebáceos). El tacto rectal revela la presencia de un tumor de implantación baja o de enfermedad perianal o pélvica. En pacientes con síntomas que sugieren cáncer de colon, el diagnóstico definitivo suele establecerse por endoscopia (sigmoidoscopia o colonoscopia flexible) o enema de bario. Se requieren otros estudios para valorar la extensión de la enfermedad y buscar metástasis. Los exámenes de colon con bario pueden mostrar la lesión primaria y descubrir un cáncer sincrónico

en alguna otra parte del colon (que ocurre en un 3% a 5 % de los pacientes). El propósito de una valoración completa de colon y recto en pacientes con cáncer de intestino grueso es descartar carcinomas y pólipos sincrónicos. Es necesario tomar sistemáticamente una radiografía de tórax para descartar metástasis pulmonares. La tomografía computada (TC) del abdomen se utiliza cada vez con mayor frecuencia. Las pruebas de función hepática, que incluyen fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica (LDH), bilirrubina y transaminasas (AST), si están elevadas pueden sugerir metástasis hepáticas. Estos estudios son útiles en la vigilancia postoperatoria y si muestra valores aumentados pueden indicar la necesidad de un estudio de TC para buscar metástasis hepáticas. En la valoración de pacientes con cáncer colorectal es importante el valor sérico del antígeno carcinoembrionario (ACE). El aumento del ACE tiene una correlación alta con la recurrencia del tumor y la presencia de metástasis de cáncer colorectal. Se clasifican de alto riesgo a los pacientes con un CEA preoperatorio mayor a 10,0 ug/L, se describen mayores concentraciones en pacientes con tumor mejor diferenciados <sup>6</sup>. Cuando la valoración del ACE se utiliza aislada tiene una precisión de 70% para predecir el desarrollo

de metástasis hepáticas en el transcurso de un año; combinada con estudios de TC aumenta hasta en un 90 %. La ultrasonografía endoscópica del colon proporciona una valoración ultrasonográfica intraluminal de las enfermedades colorrectales. Este método será importante en lo futuro para la planificación de procedimientos quirúrgicos de invasión mínima ya que proporciona mejores criterios de clasificación para la selección de los casos de carcinoma colónico susceptibles de resección laparoscópica.

### TRATAMIENTO

La magnitud patológica real de la enfermedad puede definirse solo después de la resección y el examen del espécimen con la valoración de la etapa o el estadio. El carcinoma de colon y recto se extiende por cualquiera de seis vías: 1. extensión intramucosa, 2. invasión directa de estructuras adyacentes, 3. diseminación linfática, 4. diseminación hematógena, 5. diseminación intraperitoneal y 6. implantación anastomótica. Al decidir la extirpación quirúrgica apropiada deben considerarse los mecanismos y vías de diseminación, para proporcionar el mayor índice de curación y definir la etapa precisa de avance. Por tanto, en cualquier método quirúrgico moderno para tratar el cáncer colorectal es necesario

considerar los márgenes de resección y la ablación en bloque del tejido linfático drenante. Además, se deben considerar las vías alternativas por las cuales se disemina el tumor, como la extensión neural, venosa, implantación peritoneal y la directa.

### TÉCNICA QUIRÚRGICA

El carcinoma de colon derecho se trata con hemicolectomía derecha, que incluye extirpar unos 10 cm de íleon terminal. Se anastomosa el íleon con el colon transversal izquierdo. La hemicolectomía derecha laparoscópica es menos invasiva y muestra mejores resultados a corto plazo que un procedimiento abierto <sup>3,4</sup>. El carcinoma del ángulo hepático o de colon transversal derecho se trata prolongando la hemicolectomía para incluir la arteria cólica media junto a su rama izquierda y carcinoma de colon transversal medio se trata prolongando la hemicolectomía incluso más y practicando la anastomosis entre íleon y colon descendente proximal. De igual forma en el tratamiento quirúrgico del cáncer de colon izquierdo se incluye la resección de las arterias y el mesenterio correspondiente. Es necesario que un patólogo estudie de inmediato el espécimen resecado para valorar los bordes

quirúrgicos. Es ideal un margen de 5 cm de intestino normal a cada lado del tumor; sin embargo, pueden ser satisfactorios márgenes de 2 cm del borde del tumor si el mesenterio adecuado se reseca con el espécimen. En un carcinoma mal diferenciado o anaplásico se requieren bordes más anchos.

### **DETERMINACIÓN DEL ESTADIO Y FACTORES PRONÓSTICOS**

Cuando no existe enfermedad metastásica obvia solo es posible determinar la etapa precisa del cáncer colorectal después de la resección quirúrgica y el análisis histopatológico. A diferencia de otros tumores sólidos, el tamaño de la lesión primaria tiene poca influencia en el pronóstico del cáncer de colon. Los factores que se relacionan más estrechamente con el resultado final son: a) profundidad de penetración del tumor en la pared intestinal, b) ganglios linfáticos regionales afectados c) metástasis distantes presentes d) Tumor que atraviesa la pared intestinal e) Escasa diferenciación histológica f) Perforación g) Adherencia del tumor a órganos vecinos h) Invasión venosa y i) Elevación preoperatoria del CEA ( $> 5.0$  ng / ml) La mayoría de las recidivas tras la extirpación quirúrgica de un cáncer de intestino grueso sucede en los 4 años siguientes

a la operación; esto determina que el límite de 5 años sea un indicador fiable de curación <sup>2</sup>. El hígado es la localización visceral más frecuente de la metástasis casi 1/3 en los pacientes con recidivas y 2/3 de los pacientes las tienen al momento de su muerte. En general, el cáncer colorectal de metástasis raramente en pulmones, ganglios linfáticos supraclaviculares, hueso o cerebro sin hacerlo previamente en el hígado. La supervivencia media después de la detección de metástasis a distancia puede variar entre 6 a 9 meses (hepatomegalia, alteraciones hepáticas) y 24 a 30 meses (nódulo hepático pequeño identificado inicialmente por la elevación del nivel de CEA y TC posterior)

### **RADIOTERAPIA**

Se identificaron tres situaciones en las que la radioterapia local aportaba cierto beneficio: a) en los estadios T4 N0 M0, T4 N1-2 M0, b) en los estadios T4 N0 M0 con perforación intestinal o fístula al diagnóstico; en estos dos grupos el tratamiento radioterápico mejora el control local y el tiempo libre de enfermedad; c) en los casos de cirugía subóptima con enfermedad residual.

### **QUIMIOTERAPIA**

El Ca de colon se considera un tumor poco sensible a la

quimioterapia, con tasas de respuesta bajas y escaso impacto en la supervivencia (6 frente a 12 meses). La base racional del tratamiento quimioterápico adyuvante se basa en la posibilidad de eliminar, después de una cirugía potencialmente curativa la enfermedad microscópica residual o las posibles micrometástasis. El NCCTG (North Central Cancer Treatment Group) y la Clínica Mayo demostraron con el esquema de quimioterapia 5FU y levamisol (5FU 450 mg /m<sup>2</sup> /día por 5 días, seguido a los 28 días de 5FU 450 mg /m<sup>2</sup> / semana por 52 semanas y levamisol 150 mg por tres días cada dos semanas por un año) un beneficio en términos de supervivencia y de intervalo libre de progresión para los pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de colon estadio III. Se ha descrito que estadios II quienes tienen factores de riesgo se pueden beneficiar de esta terapia <sup>1</sup>.

### **RESUMEN**

El cáncer de colon es la afección cancerosa más común del tubo digestivo y una importante causa de muerte. En términos de incidencia, el cáncer colorectal es el cuarto en frecuencia en hombres y tercero en mujeres<sup>2</sup>. Este cáncer es el resultado de acumulo de alteraciones genéticas que llevan a la transformación



del epitelio glandular normal a adenocarcinoma <sup>10</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dotan Efrat, Cohen Steven J. Challenges in the management of stage II colon cancer. National Institutes of Health Semin Oncol. 2011 August; 38(4): 511–520. doi: 10.1053/j.seminoncol.2011.05.005
2. Gómez N, Gaibor J. Cancer de colon. Libros virtuales Intramed, 2009,1-24.
3. Jung Hoon Cho, Dae Ro Lim, Hyuk Hur, Byung Soh Min, Seung Hyuk Baik, Kang Young Lee, Nam Kyu Kim. Oncologic Outcomes of a Laparoscopic Right Hemicolectomy for Colon Cancer: Results of a 3-Year Follow-up. Journal of the Korean Society of Coloproctology 2012;28(1):42-48
4. Kennedy Gregory, Rajamanickam Victoria, O'Connor Erin, Loconte Noelle, Foley Eugene, Levenson Glen, and Heise Charles, Optimizing Surgical Care of Colon Cancer in the Older Adult. Population. National Institutes of Health. Ann Surg. 2011 March ; 253(3): 508–514.
5. LOPEZ Javier, MARIANGEL Pablo, CARDENAS Natalia et al. Cáncer colorectal complicado. Cuad. cir. (Valdivia), dic. 2004, vol.18, no.1, p.11-20.
6. LOPEZ Javier, HORNIG Alvaro, MOLT C, Fernando et al. Antígeno carcinoembrionario preoperatorio y riesgo de metástasis en el cáncer colorectal. Cuad. cir. (Valdivia), 2005, vol.19, no.1, p.22-26.
7. Meljem José Luis, Sánchez Jaime, Peraza Felipe, Irineo s Ana, Quintero Benjamín, Trujillo Samuel. Frecuencia de cáncer colorrectal en pacientes con cirugía de colon. Rev Esp Méd Quir 2012;17(1):24-28.
8. Sang Su Lee, Woon Tae Jung, Cha Young Kim, Chang Yoon Ha, Hyun Ju Min, Hyun Jin Kim, Tae Hyo Kim. The Synchronous Prevalence of Colorectal Neoplasms in Patients with Stomach Cancer. Journal of the Korean Society of Coloproctology 2011;27(5):246-251.
9. Smith Andrew P., Chiu Yanek S. Y., and M. Lee Nancy. Towards Universal Screening for Colon Cancer: A Cheap, Reliable, Noninvasive Test Using Gene Expression Analysis of Rectal Swabs. International Scholarly Research Network ISRN Gastroenterology Volume 2012, Article ID 170210, 8 pages doi:10.5402/2012/170210
10. Valinluck Victoria, Grady William. Epigenetics and Colorectal Cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. ;8(12):686–700.
11. Vilches Natalia, Luévano Arturo, Barboza Oralia, Garza Raquel, Ancer Jesús , Flores Juan Pablo. Carcinoma colorrectal: comparación histopatológica entre pacientes mayores y menores de 51 años. Revista Latinoamericana de patología. 2010;48(1):12-17