



Cáncer de colon.

Autor:

AJ. Zarate, J. Schmitz

Universidad Finis Terrae.

Introducción.

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de las principales 5 causas de muerte en el mundo. En Sudamérica en países como Chile y Brasil, los estudios de Zarate et al⁽¹⁾ y Souza et al⁽²⁾, evidencian que el cáncer de colon (CC) está en significativo aumento. Un panorama de aumento de la mortalidad e incidencia se ha estimado para centro y Sudamérica ⁽³⁾.

En su génesis existen factores genéticos y medioambientales, siendo estos últimos muy relevantes, principalmente los factores asociados a la occidentalización de la población. Esto último se relaciona con la dieta rica en carnes rojas y alimentos con uso de preservantes; bajo consumo de frutas y verduras. Respecto de la vida diaria, un aumento del sedentarismo, obesidad y hábito tabáquico.

El CC depende también de la edad. Así, desde la quinta década de vida en adelante se agrega un mayor riesgo de desarrollar el CC ⁽⁴⁾.

Por lo tanto es importante tener en cuenta estos dos grandes factores implicados en la patogenia de la enfermedad, tanto la occidentalización como el aumento de la esperanza de vida.

En la actualidad, ambos factores son de riesgo para el incremento en la incidencia de enfermedad.

El tratamiento se basa en la resección, la que puede ser vía endoscópica o quirúrgica. Posterior a la resección y análisis histopatológico a algunos pacientes se les indicará terapia complementaria con quimioterapia.

Epidemiología.

A nivel mundial según el reporte de datos de GLOBOCAN en el cual incluyó a 185 países, el CCR alcanzó el segundo lugar en mortalidad y el tercero en incidencia ⁽⁵⁾.

Uno de los mejores análisis más completos por país es el reportado en EEUU en el artículo del año 2019, de Siegel et al ⁽⁶⁾. En el se evidencia que en años previos el cáncer es la segunda causa de muerte en ese país. Al analizar la incidencia de cáncer, se observa que tanto en hombres como en mujeres el CCR alcanza el tercer lugar. En tanto en la mortalidad el CCR es el tercero en ambos sexos. Lo anterior varía levemente al analizar a la población mayor de 85 años en ese mismo país ⁽⁷⁾.

En este grupo etario la incidencia del CCR alcanza el segundo lugar en mujeres y el cuarto en hombres. En términos de mortalidad se mantiene como el tercero tanto en hombres como en mujeres. En EEUU en la población hispana/latina el CCR es el segundo cáncer más frecuente en incidencia entre hombres y el cuarto en las mujeres. En la mortalidad alcanza al tercer lugar ⁽⁸⁾.

En Chile en un artículo que analizó 26 años desde 1983, se evidenció que la mortalidad por CCR había aumentado significativamente, y esta era basado en el aumento significativo del CC ⁽¹⁾. En el mismo artículo se hace referencia a que con el aumento de edad hay estadísticamente más probabilidades de morir tanto por CC como por cáncer de recto. Esta posibilidad es mayor al vivir en zonas urbanas, en comparación con zonas rurales.

Fisiopatología.

El CC se ha descrito que en la mayoría de los casos corresponde a la progresión desde una lesión tipo pólipo (Figura 1 y 2) a un cáncer.



Figura 1. Imagen endoscópica de un pólipo de colon.

Desde el punto de vista de la genética-molecular se ha determinado que el CC es una enfermedad con múltiples alteraciones, las cuales ocurren a nivel genético y epigenético.

Se ha descrito que el CCR se desarrolla y progresa por la alteración de 3 vías:

- La inestabilidad microsatelital (MSI).
- La inestabilidad cromosómica (CIN).
- El fenotipo metilador (CIMP).

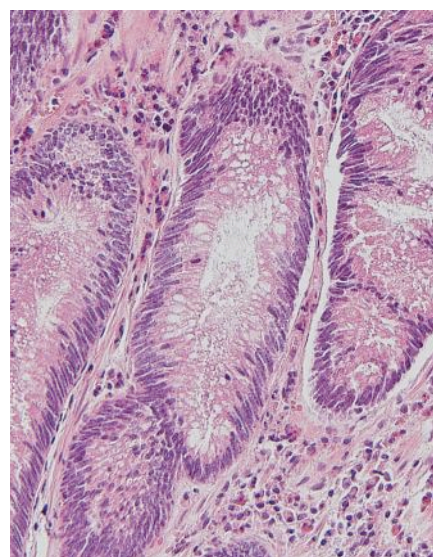


Figura 2. Imagen histológica de adenoma tubular (del pólipo).

La MSI se observa en aproximadamente el 15% de los casos de CC esporádico.

La MSI es causada por la incapacidad de la célula cancerígena en corregir deleciones o inserciones en regiones repetitivas del DNA por el complejo de reparación "mismatch repair" (MMR).

Lo anterior es debido a la ausencia de un sistema de reparación de ADN ⁽⁹⁾.

La vía CIN, se ha descrito en un 70% aproximadamente de los pacientes con CCR esporádico.



Esta vía permite identificar alteraciones cromosomales y rearrreglos estructurales. Estos promueven la carcinogénesis, a través, de la pérdida de genes supresores de tumores o aumento de copias de protooncogenes. Una de las formas descritas para evaluar la vía CIN es a través de la pérdida de heterocigosidad (LOH).

La vía CIMP se ha identificado en el 20% de los pacientes con CCR aproximadamente. Esta vía presenta una hipermetilación de los islotes CpG en los promotores de genes supresores de tumores. De esta forma se estos genes se inactivación.

Posterior al desarrollo de una lesión neoplásica en la mucosa del colon, esta puede metastizar hacia otros órganos, siendo los más frecuentemente afectados el hígado y el pulmón ⁽¹⁰⁾.

Diagnóstico.

Es importante destacar que en los estadios iniciales el paciente con CC puede ser asintomático.

En los pacientes que presentan síntomas, los principales son:

- Alteración del tránsito intestinal que se acentúa de forma progresiva.
- Cambio de las características de las deposiciones, haciéndose por lo general de menor calibre (“acintadas”).
- Presencia de restos hemáticos en las deposiciones.
- Dolor abdominal, que se intensifica en el tiempo.
- Síndrome anémico.
- Baja de peso.

- Compromiso de estado general.
- Anorexia.

Otras presentaciones menos frecuentes comprenden por ejemplo el desarrollo de trombosis venosa profunda como primera presentación.

También pueden producirse síntomas como manifestación de la invasión local a otros órganos, como es el caso de tumores de colon sigmoides que desarrollan una fístula a la vejiga.

Hay que considerar que al ser sintomáticos los pacientes, por lo general, se encuentran en estadios avanzados.

En la evaluación de pacientes sintomáticos, estos se deben evaluar con una colonoscopia total (Figura 3).



Figura 3. Imagen endoscópica de un tumor de colon izquierdo, parcialmente estenosante.

En la colonoscopia se examina bajo sedación al paciente, realizándole una inspección desde el canal anal hasta el ciego visualizando la válvula ileocecal. Es importante la realización de una colonoscopia total ya que pueden haber lesiones tumorales sincrónicas.

Al evidenciar una lesión tumoral se le debe realizar una biopsia endoscópica para confirmar el diagnóstico de forma histológica.

Estadificación de los pacientes.

Luego de obtener una colonoscopia e histología confirmatoria, a los pacientes con CC se les debe estadificar. Por lo que se les solicita:

Tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis.

Estos exámenes revelan las metástasis más frecuentes de estos pacientes, que son a linfonodos intra-abdominales, hígado y pulmón. Otros sitios de metástasis son huesos, cerebro, peritoneo.

Si bien, no está dentro de los exámenes de estadificación clásica, se recomienda la realización de un antígeno carcinoembrionario (CEA) plasmático, previo a la cirugía. Este examen está descrito que sirve en el seguimiento de los pacientes con CC, ya que se elevaría de forma anticipada a la evidencia radiológica de lesiones metastásicas en los órganos descritos previamente.

Otro examen útil es el PET-CT, el cual actualmente se realiza en caso de sospechar enfermedad diseminada susceptible de resección sincrónica. Por ejemplo, si un paciente con CC presenta metástasis hepáticas, se indica la realización de un PET-CT para definir de mejor forma la magnitud de las metástasis y presencia de imágenes sospechosas de metástasis no visualizadas en la tomografía computada.

Desde el punto de la clasificación del estadio se utiliza generalmente la de *American Joint Committee on Cancer* (Séptima edición).

Esta se sintetiza en la sigla TNM, que se resume en la tabla 1.

Factor	Análisis
T	Invasión en la pared colónica del tumor primario
N	Compromiso linfonodal
M	Metástasis

Tabla 1. Clasificación TNM AJCC del cáncer de colon.

Al ser cTNM se refiere a la clasificación clínica y TNM a la clasificación anatomopatológica ⁽¹¹⁾.

Los estadios propuestos son:

0, I, II, III, IV.

El 0 es el estadio en el cual el tumor solamente presenta un carcinoma in situ. El I y II, presentan invasión (más profundo que el in situ) sin presentar compromiso linfonodal ni metastásico a distancia.

El III presenta compromiso linfonodal, sin metástasis a distancia. El estadio IV independiente del estado T y N, presenta metástasis a distancia.

Tratamiento del CC.

Lo principal en el tratamiento de pacientes con CC es la resección de la lesión tumoral.

Esta puede ser realizada vía endoscópica en lesiones polipoideas complejas con tumores incipientes (Figura 4 y 5).



Por otra parte en tumores avanzados la resección quirúrgica es lo clásicamente realizado.

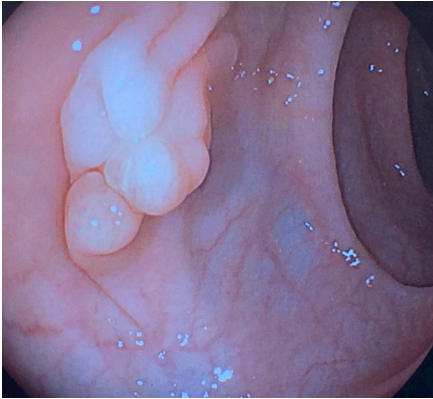


Figura 4. Imagen endoscópica de lesión polipoidea compleja.

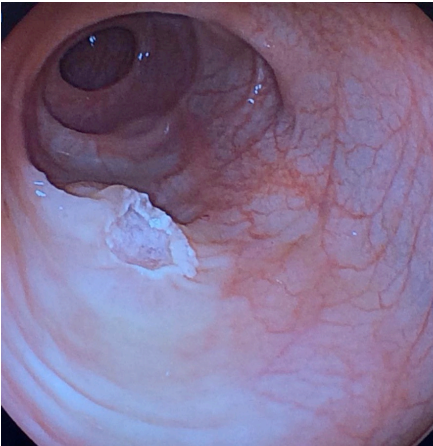


Figura 5. Imagen endoscópica posterior a resección de lesión polipoidea compleja.

La cirugía comprende la resección completa del tumor, con los bordes de sección del colon alejados del tumor, para permitir márgenes libres de tumor. Además la cirugía debe reseca los linfonodos asociados a la localización del tumor, esta resección linfonodal, debe realizarse hasta la base de los territorios vasculares relacionados.

Como parámetro de seguridad oncológica deben researse al menos 12 linfonodos.

Hay que hacer notar que si bien la cirugía sigue siendo la principal terapia, una opción válida para tumores iniciales es la resección endoscópica, como la disección submucosa endoscópica (ESD) (12).

A continuación de resume el tratamiento quirúrgico de los CC según su localización.

Cáncer de colon derecho.

Hemicolectomía derecha. Resección del colon derecho y ángulo hepático del colon. La resección secciona y reseca el territorio de la arteria ileocólica, la cólica derecha.

Cáncer del ángulo hepático del colon.

Hemicolectomía derecha extendida.

Es decir, resección del colon derecho (y vasos correspondientes) y del colon transverso incluyendo el territorio irrigado por la cólica media, la cual se liga en su base. Esta resección también se aplica para los tumores del colon transverso proximal.

Cáncer de ángulo esplénico del colon.

Hemicolectomía derecha extendida. Se reseca el colon derecho, transverso y parte del colon izquierdo, con lo cual se incluye en la resección el ángulo esplénico. Luego de la resección se realiza una ileo-descendo anastomosis. En este caso se puede seccionar la arteria cólica izquierda. Esta resección también se aplica para los tumores del colon transverso distal.

Otra opción es realizar una hemicolectomía izquierda, resecaando el ángulo esplénico y la zona zona vascular afectada.

Cáncer de colon izquierdo.

Hemicolectomía izquierda y anastomosis de colorrectal. Resecando el territorio linfonodal de la mesentérica inferior.

Cáncer de colon sigmoides.

Sigmoidectomía, con ligadura de los vasos en la base y anastomosis de colorrectal.

En pacientes a los cuales se les realiza una cirugía programada se realiza una anastomosis luego de la resección del segmento comprometido. En los casos electivos la realización de una ostomía no es la regla. El abordaje de los pacientes puede ser mediante una laparotomía o mediante acceso laparoscópico.

Cirugía laparoscópica en pacientes con CC.

Desde inicios de la década de los 90, se iniciaron los reportes de cirugía laparoscópica de colon, sin embargo, por diversas razones como posible implante de células tumorales en los sitios de inserción de trócares, significativo mayor tiempo quirúrgico y mayor costo entre otros, la progresión y adaptación de esta técnica no fue rápida.

A fines de la década de los 90 la publicación de estudios prospectivos, evidenciaron la seguridad en términos de parámetros oncológicos de la pieza quirúrgico y parámetros oncológicos en el seguimiento.

Además, se describieron algunas ventajas en cuanto a la recuperación en el postoperatorio (menor dolor, alta hospitalaria más pronta).

Hoy en día ya existen trabajos que muestran la seguridad quirúrgica y oncológica a largo plazo en pacientes operados vía laparoscópica por CC.

Alguno de los puntos a considerar al operar a los pacientes mediante esta vía de acceso son:

Marcar la ubicación del tumor, mediante tinta inyectada (dos marcaciones a 180°) en un sitio adyacente al tumor. Esto se realiza vía endoscópica previo a la cirugía.

El sitio de extracción de la pieza operatoria (que incluye el tumor) es en general por una minilaparotomía la cual se cubre con elementos de protección para evitar el contacto directo.

A su vez al finalizar la cirugía la extracción del neumoperitoneo se realiza a través de los trócares.

Respecto de la incorporación de este acceso en los diversos grupos quirúrgicos, en general se promueve la incorporación gradual bajo protocolos quirúrgicos⁽¹³⁾. En Chile también se han realizado estudios caso-control que han evidenciado similares resultados quirúrgicos en pacientes con cáncer de sigmoides⁽¹⁴⁾.



Casos especiales de resección.

En pacientes con CC con sospecha de invasión local (10% de los pacientes aproximadamente) a órganos vecinos o pared abdominal, se debe realizar una resección "en block".

Es decir, resecar el segmento de colon comprometido junto al órgano vecino comprometido (Figura 6). Esto ya que en estos casos, se describe un compromiso del órgano vecino en un 50% de los casos, aproximadamente.

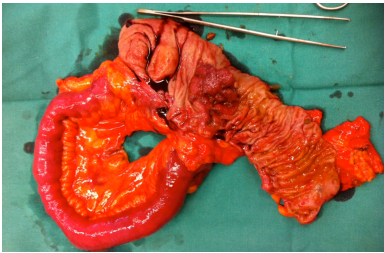


Figura 6. Pieza operatoria de tumor de colon derecho, con posible invasión local del ileon distal.

Pacientes con cáncer de colon obstructivo.

Este cuadro representa por lo general a un grupo de pacientes con CC avanzado, entre un 10 a 15% de los pacientes se presenta de esta forma.

El cuadro clínico corresponde al de un íleo mecánico, es decir, falta de eliminación de deposiciones y gases vía anal, asociado a distensión abdominal progresiva y dolor abdominal. El estudio inicial puede ser con radiografía de abdomen, pero se preferirá una tomografía computada de abdomen y pelvis, en lo posible con contraste endovenoso.

El tratamiento dependerá de la zona de obstrucción:

Cáncer de colon derecho obstructivo.

En general, se realizará una estabilización general del paciente y una cirugía resectiva con anastomosis ileo transversa en zona no inflamada.

Si el colon no estuviera en condiciones de una anastomosis se propone una ileostomía y fístula mucosa. Un manejo medico-quirúrgico parecido, se propone a los tumores obstructivos del colon transverso.

Cáncer de colon izquierdo obstructivo.

Existen varias alternativas, una de ellas es la desobstrucción mediante la instalación endoscópica de una prótesis, para posteriormente realizar una cirugía resectiva con anastomosis.

Otra opción es la realización de una operación tipo Hartmann, que en general corresponde a la resección del segmento de colon comprometido, con colostomía a proximal y cierre del muñón rectal a distal. Después de un posible tratamiento adyuvante se puede plantear la reconstitución del tránsito, no obstante se ha reportado que en alrededor del 50% de los casos no se llega a reconstituir el tránsito intestinal. La presencia permanente de una ostomía puede asociarse a una alteración de la calidad de vida ⁽¹⁵⁾.

Pacientes con cáncer de colon perforado.

Este tipo de presentación se observa en pacientes con CC avanzado y comprende a menos del 5% de las presentaciones del CC.

La presentación clínica es la manifestación de un cuadro de peritonitis de diversos grados, según sea el grado de perforación y el tiempo de presentación del cuadro clínico.

En pacientes con perforación tumoral y peritonitis se realizará la resección del segmento comprometido, además por lo general se realiza una ostomía a proximal.

En pacientes con CC con tumores sincrónicos.

En estos casos es de alta importancia evaluar al paciente y su potencial cuadro hereditario (aparte de la edad, comorbilidad y experiencia quirúrgica del equipo), para tomar una mejor decisión. En estos casos desde el punto de vista quirúrgico, se debe decidir entre resecciones segmentarias múltiples (con anastomosis y posible ostomía de protección) o una colectomía (sub)total.

En los casos de pacientes con cáncer de colon y metástasis a distancia, se debe analizar en conjunto con un equipo multidisciplinario, cual será el mejor tratamiento tanto del tumor primario de colon como de las metástasis. Existen variadas opciones, la mayor parte de las cuales incluyen procedimientos quirúrgicos y quimioterapia adyuvante.

En los casos de pacientes sin metástasis a distancia, la decisión de administrar una quimioterapia posterior a la cirugía dependerá en gran medida del análisis de la pieza quirúrgica por el equipo de anatomía patológica.

En un resumen a los pacientes quienes posean un estadio III se les indicará (dependiendo del análisis multidisciplinario de cada paciente) quimioterapia adyuvante. En los pacientes con estadio II, la administración de quimioterapia será solamente en casos especiales.

Esto comprende a los pacientes con factores de alto riesgo en el análisis de clínico y anatomopatológico ⁽¹⁶⁾.

Pronóstico.

El pronóstico de los pacientes con CC depende en gran medida de la estadificación. Es así como la sobrevida a 5 años es de 95%, 80%, 65% y 10% según sea estadio I, II, III y IV, respectivamente.

Por otra parte el programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results* ⁽¹⁷⁾, agrupa a los pacientes con CC en 3 grupos. La sobrevida se muestra en la tabla 2.

Grupo	Sobrevida
Localizado	90%
Regional	71%
Distante	14%

Tabla 2. Sobrevida de pacientes según *Surveillance, Epidemiology, and End Results*.

Puntos importantes a recordar

- El CCR es una de las principales causas de muerte por neoplasias a nivel mundial.
- En Chile la mortalidad por CC ha aumentado de forma significativa.
- El tratamiento del CC tiene como pilar principal la cirugía resectiva.



Referencias.

- 1.- Zarate AJ, Alonso FT, Garmendia ML, López-Köstner F. Increasing crude and adjusted mortality rates for colorectal cancer in a developing South American country. *Colorectal Dis* 2013; 15: 47-51.
- 2.- Souza DL, Jerez-Roig J, Cabral FJ, de Lima JR, Rotalira MK, Costa JA. Colorectal cancer mortality in Brazil: predictions until the year 2025 and cancer control implications. *Dis Colon Rectum* 2014; 57: 1082-9.
- 3.- Sierra MS, Soerjomataram I, Antoni S, Laversanne M, Piñeros M, de Vries E, Forman D. Cancer patterns and trends in Central and South America. *Cancer Epidemiol* 2016; 44 Suppl 1:S23-S42.
- 4.- Viñes JJ, Ardanaz E, Arrazola A, Gaminde I. Population-based epidemiology of colorectal cancer: causality review. *An Sist Sanit Navar* 2003; 26: 79-97.
- 5.- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68: 394-424.
- 6.- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. **Cancer statistics, 2019.** *CA Cancer J Clin.* 2019; 69: 7-34.
- 7.- DeSantis CE, Miller KD, Dale W, Mohile SG, Cohen HJ, Leach CR, Goding Sauer A, Jemal A, Siegel RL. **Cancer statistics for adults aged 85 years and older, 2019.** *CA Cancer J Clin.* 2019 Aug 7.
- 8.- Miller KD, Goding Sauer A, Ortiz AP, Fedewa SA, Pinheiro PS, Tortolero-Luna G, Martinez-Tyson D, Jemal A, Siegel RL. **Cancer Statistics for Hispanics/Latinos, 2018.** *CA Cancer J Clin.* 2018; 68: 425-45.
- 9.- Zarate AJ, Alvarez K, Villarroel C, Wielandt AM, Kronberg U, Cavada U, Simian D, Contreras L, Lopez-Kostner F. **Caracterización del infiltrado linfocitario (Cd3, CD4, CD8, CD45Ro y FOXP3) e inestabilidad microsatelital en pacientes con cancer colorectal.** *Rev Chil Cir* 2015; 67: 43-50.
- 10.- Hurtado C, Encina G, Wielandt AM, Zárata AJ, Castro M, Carrillo K, Kronberg U, López-Köstner F. **KRAS gene somatic mutations in Chilean patients with colorectal cancer.** *Rev Med Chil* 2014; 142: 1407-14.
- 11.- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. **AJCC cancer staging manual (7th ed).** New York, NY: Springer; 2010.
- 12.- Ferreira J, Akerman P. **Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection: Past, Present, and Factors Impacting Future Dissemination.** *Clin Colon Rectal Surg.* 2015; 28: 146-51.
- 13.- F. López, G. Soto, A. Zárata, G. Pinedo, G. Pérez, R. Avendaño, I. García-Huidobro, L. Ibáñez. **Protocolo de cirugía laparoscópica intestinal.** *Rev Chil Cir* 2003; 55: 225-31.
- 14.- AJ. Zárata, F. López-Köstner, C. Loureiro, G. Pinedo, M. Molina, U. Kronberg, P. Viviani. **Resultados y eventos adversos de la sigmoidectomía por cáncer: laparoscopia versus laparotomía.** *Rev Chil Cir* 2008; 60: 29-34.
- 15.- F. Valdivieso, Zarate AJ. **Calidad de vida en pacientes con cáncer de recto.** *Rev Med Clin Condes* 2013; 24: 714-8.
- 16.- Meyers BM, Cosby R, Queresby F, Jonker D. **Adjuvant systemic chemotherapy for stages II and III colon cancer after complete resection: a clinical practice guideline.** *Curr Oncol* 2016; 23: 418-424.
- 17.- Consultado: ser.cancer.gov