

Cáncer de colorrectal.

Autores:

Alejandro J. Zarate.

Josefina 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 y Souza et al, evidencian que el CCR está en significativo aumento ^{1, 2}. En nuestro país ha aumentado en más de un 100% en los últimos 26 años.

En su génesis existen factores genéticos y medioambientales, siendo estos últimos considerados como importantes, principalmente los factores asociados a la occidentalización de la población. Esto último implica respecto de la dieta que esta sea 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.

Es de importancia mencionar que en la génesis del CCR no solamente están involucrados factores de riesgo modificables como los mencionados anteriormente, si no que un factor importante corresponde a la edad avanzada, correspondiendo a un punto hoy en día en la génesis del CCR debido al aumento en la esperanza de vida en la población. Así, desde la quinta década de vida en adelante se agrega un riesgo entre 1,5 y 2 veces (anualmente) de desarrollar esta patología ³.

De esta manera es de importancia 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, debido a que ambos presentan una tendencia al aumento y con ello un incremento en la incidencia de enfermedad neoplásica.

Además de los anterior las bases genéticas en el CR son uno de los factores que hoy en día se están tomando en cuenta para dirigir terapias personalizadas y mejorar la sobrevida posterior a una cirugía.

Etiopatogenia.

La principal vía descrita para el desarrollo del CCR es la progresión desde una lesión tipo pólipo (Figura 1) con crecimiento progresivo hasta constituir un cáncer. No obstante hay otra vía que es el desarrollo *de novo* del CCR.

Desde el punto de vista de la genética y la biología molecular, se han caracterizado distintas vías en el desarrollo del CCR tales como:

- La inestabilidad microsatelital.

- La metilación.

- La inestabilidad cromosómica.

La inestabilidad microsatelital se observa en aproximadamente el 15% de los casos de CCR, y es un reflejo de la incapacidad de las células cancerosas de corregir las deleciones e inserciones en regiones del ADN que son repetitivas (microsatélites). Lo anterior es debido a la ausencia de un sistema de reparación de ADN ⁴.

Desde el punto de vista de las vías y receptores uno de las vías más importantes es la del receptor del factor de crecimiento epidermal (EGFR). Esta vía tiene un rol importante en la patogénesis del CCR ya que al ser activada promueve procesos claves como la transcripción, migración, angiogénesis, crecimiento celular y apoptosis ⁵.

Diagnóstico.

El CCR presenta una incidencia y mortalidad relativamente similar para hombres y mujeres. El diagnóstico se realiza entre la quinta y séptima década de vida.

Los síntomas principales son una alteración del tránsito intestinal que se acentúa de forma progresiva, asociado a la presencia de restos hemáticos en las deposiciones, cambio de las características de las deposiciones (“acintadas”). A esto se puede asociar un síndrome anémico o síntomas abdominales como

dolor abdominal o presencia de masa palpable. Otras presentaciones más raras comprenden por ejemplo el desarrollo de trombosis venosa como primera presentación. Al ser sintomáticos los pacientes, por lo general, ya se encuentran en estadios avanzados.

Al presentar los pacientes los síntomas descritos, se le debe indicar un estudio endoscópico bajo, es decir, una colonoscopia. En este procedimiento se examinará bajo sedación al paciente, realizándole una biopsia endoscópica a la lesión tumoral, para confirmar el diagnóstico de forma histológica.

Estadificación del CCR.

Luego de tener una colonoscopia e histología, a los pacientes con CCR, se les debe estadificar. Esta estadificación difiere si es un paciente con cáncer de colon (CC) o de recto (CR).

En los casos de CC se solicita:

Tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis.

En los casos de CR se solicita:

Tomografía computada de tórax, abdomen y resonancia de 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 CCR, ya que se elevaría previo a la presencia de metástasis descrita en los exámenes radiológicos.

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.

Tratamiento del CCR**Tratamiento electivo del CC.**

Lo principal en el tratamiento del CCR es la resección quirúrgica. Esto es lo más importante en el CC. En el CR si bien el tratamiento quirúrgico es lo principal, también están descritos hay otras opciones terapéuticas, como la quimioradioterapia y seguimiento, en pacientes seleccionados ⁶.

En el CC 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.

A continuación se resume el tratamiento 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 y la rama derecha de la cólica media.

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-descenso 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, reseca el ángulo esplénico.

Cáncer de colon izquierdo.

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

Cáncer de colon sigmoides.

Sigmoidectomía 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 según lo descrito previamente. En los casos electivos la realización de una ostomía no es la regla.

El abordaje de los pacientes puede ser mediante una laparotomía o una por laparoscopia.

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 implantación en sitio de inserción de trócares, significativo mayor tiempo quirúrgico y mayor costo entre otros, la progresión y adaptación no fue rápida. A fines de la década de los 90 la publicación de estudios prospectivos, evidenciaron la seguridad en términos de pieza quirúrgica y parámetros oncológicos, además de 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 interesantes de contemplar al operar a los pacientes mediante esta vía de acceso, son:

Considerar marcar la ubicación del tumor, mediante tinta inyectada 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 ⁷. En Chile también se han realizado estudios caso-control que han evidenciado similares resultados quirúrgicos en pacientes con cáncer de sigmoides ⁸.

Casos especiales de resección.

En pacientes con CC con sospecha de invasión local (que es un 10% de los pacientes aproximadamente) a órganos vecinos o pared abdominal, se debe realizar una resección “en block”, es decir, reseca el segmento de colon comprometido junto al órgano vecino comprometido (Figura 2). Esto ya que en estos casos, se describe un compromiso del órgano vecino en un 50% de los casos, aproximadamente.

Pacientes con cáncer de colon obstructivo:

Este cuadro en general representa 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. 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 íleo transversa. Un manejo médico-quirúrgico similar, se propone a los tumores obstructivos del colon transversal.

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 (o Hartmann clásico según sean los detalles técnicos), que en general corresponde a la resección del segmento de colon comprometido, con colostomía a proximal y cierre del muñón rectal a distal. Con esta última alternativa el paciente queda con una ostomía la cual se ha asociado a alteración de la calidad de vida ⁹. Un hecho no menor, es que se ha reportado que en alrededor del 50% de los casos no se llega a reconstituir el tránsito intestinal.

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 y por lo general se dejará la zona proximal como ostomía.

En pacientes con CC con tumores sincrónicos.

Se trata a pacientes con dos o más tumores en el mismo momento, a resecar en la misma cirugía. 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 o una colectomía total.

Síndromes hereditarios en CCR.

Los síndromes hereditarios asociados a poliposis ¹⁰ que se relacionan con el desarrollo de CCR, se pueden esquematizar de la siguiente forma:

Poliposis adenomatosas.

- Poliposis adenomatosa familiar clásica y atenuada

- Síndrome de Gardner

- Síndrome de Turcot

Poliposis hamartomatosa.

- Peutz-Jeghers

- Poliposis juvenil

- Poliposis asociada a PTEN

Síndrome de poliposis mixta hereditaria

CCR asociado a MutYH

Síndromes de poliposis serradas.

Poliposis adenomatosa familiar (PAF).

La PAF clásica se caracteriza por la presencia de 100 o más pólipos adenomatosos en el colon y recto. Corresponde a una patología autosómica dominante con mutación en el gen APC.

Presenta además manifestaciones extracolónicas, como tumores periampulares, pancreáticos, hepáticos, desmoides. También otro tipo de manifestaciones como anomalías dentales.

El tratamiento de la patología colorrectal comprende la extirpación completa del colon y el recto (panproctocolectomía) en la cual se realiza un reservorio ileal con anastomosis reservorio-ileal.

En casos seleccionados se puede realizar una resección total del colon (colectomía total) con preservación del recto y anastomosis colorrectal. Esto se considera en pacientes con escasos pólipos rectales y que el paciente pueda tener un seguimiento endoscópico periódico.

La cirugía se plantea en la juventud alrededor de los 20 años.

Síndrome de Lynch

El síndrome de Lynch, presenta un riesgo aumentado de CCR (a edades menores que el promedio general. Además presenta una frecuencia mayor de otros tumores en otros órganos (endometrio, estómago, ovario, intestino delgado, tracto hepatobiliar, pelvis renal, uréter, piel y cerebro). A nivel genético se caracteriza por mutaciones en la línea germinal de los genes MLH1, MSH2 y MSH6, entre otros ¹¹.

El tratamiento de un paciente con CC y síndrome de Lynch, debe considerar la colectomía total. Lo anterior en orden a la alta frecuencia de tumores colorrectales metacrónicos (hasta 40% en el seguimiento a largo plazo).

Esta cirugía debe considerar factores como la funcionalidad y riesgo quirúrgico de cada paciente. No obstante un factor muy relevante al momento de decidir la extensión de la resección es la posibilidad de seguimiento periódico clínico-endoscópico.

Un punto a recordar es que el poseer el síndrome de Lynch sin un CCR, no implica directamente la realización inmediata de una colectomía.

Puntos importantes a recordar

El CCR es una de las principales causas de muerte por neoplasias a nivel mundial.

En Chile la mortalidad ha aumentado de forma significativa.

El tratamiento del CCR tiene como pilar principal la cirugía resectiva

Existen síndromes que aumentan significativamente el riesgo de desarrollar CCR.

Los programas de tamizaje a nivel poblacional basados en TSOD y colonoscopia han permitido disminuir la mortalidad en algunos países desarrollados.

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 Sep;57(9):1082-9.
- 3.- Viñes JJ, Ardanaz E, Arrazola A, Gaminde I. Population-based epidemiology of colorectal cancer: causality review. *An Sist Sanit Navar*. 2003 Jan-Apr;26(1):79-97.
- 4.- 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 colorrectal. *Rev Chil Cir* 2015; 67: 43-50.
- 5.- Hurtado C, Encina G, Wielandt AM, Zárate 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.
- 6.- Smith FM, Rao C, Oliva Perez R, Bujko K, Athanasiou T, Habr-Gama A, Faiz O. Avoiding radical surgery improves early survival in elderly patients with rectal cancer, demonstrating complete clinical response after neoadjuvant therapy: results of a decision-analytic model. *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 159-71.
- 7.- F. López, G. Soto, A. Zárate, G. Pinedo, G. Pérez, R. Avendaño, I. García-Huidobro, L. Ibáñez. Protocolo de cirugía laparoscópica intestinal. *Rev Chil Cir* 2003; 55: 225-31.

8.- A. Zárate, 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.

9.- F. Valdivieso, Zarate AJ. Calidad de vida en pacientes con cáncer de recto. Rev Med Clin Condes 2013; 24: 714-8.

10.- F. López, AJ. Zarate, C. Heine, C. Hurtado, K. Alvarez, E. Pinto. Caracterización clínica y genética de las poliposis intestinales hereditarias. Rev Argent Coloproct 2012; 23: 69-77.

11.- Zárate A, Alvarez K, Wielandt AM, Hevia M, De la Fuente M, Carvallo P, López-Köstner F. Hereditary non-polyposis colorectal cancer. Report of four siblings. Rev Med Chil. 2008 Jun; 136: 757-62.

Figura 1. Imagen endoscópica de pólipo de colon



Figura 2.- Pieza operatoria de tumor de colon derecho, con posible invasión local del ileon distal.

