



Oncología 111

5

Guías Diagnósticas **2013**

Cáncer de Colon

Versión 1.2013



	Incidencia	%	Lugar	M†	%	Lugar		Globocan Mundial
♂	663,904	10	3	320,397	7.6	4	PD/PnD	60% PD
♀	571,204	9.4	2	288,654	8.6	3	IF	
Total	1,235,108	9.8	3	609,051	8	4	P	3,260,890 (11%)

	Incidencia	%	Lugar	M†	%	Lugar		Globocan México
♂	3,189	5	5	2,017	5.3	6	PD/PnD	
♀	3,158	5.7	5	1,192	3.6	8	IF	
Total	6,347	5	6	4,009	5.2	8	P	15,912 (5.4%)

Epidemiología

◆ Mundial

El Cáncer de Colorectal (CCR) ocupa el 3er lugar en incidencia y el 4to en mortalidad a nivel mundial.¹ Según el SEER² (E.U.) la tasa de incidencia es de 46/100,000, una media de edad de aparición de 69 años, sobrevivida a 5 años de 64% y un riesgo acumulado de 5% (es decir, 1 de cada 20 estadounidenses lo padecerá a lo largo de su vida). El 39% de los pacientes tiene enfermedad localizada al diagnóstico.

◆ México

El GLOBOCAN 2008¹ reporta una incidencia de 6,437 casos (5%) y una mortalidad 4,009 casos (5.2%) Cuadro 1. El INEGI³ reportó 74,685 muertes por cáncer en 2010 (13% de las muertes en México) de las cuales 5.4% son por CCR.

Factores de Riesgo

Factores Demográficos

- Edad. Factor demográfico + importante.
- Patrón Migratorio. Adoptan incidencia al migrar de zona de bajo riesgo a alto riesgo (ej. Asiáticos hacia EU).

Factores Biológicos

- Cambio Anatómico. Mayor frecuencia del lado derecho: multifactorial (longevidad, carcinógenos, genética).
- Adenomas: RR 1.8 (2.6 si se detecta <60^a). Pero sometido al estímulo ambiental. Prevalencia +50a: 0.5%-2%: Cáncer invasor. 1 – 1.6%: in situ. 7-10%: adenoma (>1 cm).

Factores Ambientales

- Dieta. Carne roja (Frita/procesada) RR 6.3.
- Estilo de vida. Sedentarismo aumenta RR mientras que el ejercicio disminuye incidencia e inclusive mortalidad/recurrencia después del diagnóstico de CCR EC I-III.
- Alcoholismo. 2/día > 2 veces Riesgo de incidencia.
- Tabaquismo. 20–35 cajetillas al año ◊ CCR RR 3.
- Ingesta de café. Contiene sustancias antimutagénicas y disminuye el tiempo de contacto de la mucosa con los agentes mutagénicos.
- AINES. Protector RR 0.49: La duración y el tipo de AINE no tiene relación.

Factores Genéticos: Síndromes Polipósicos

Poliposis Adenomatosa Familiar

- 1% CCR: 100% progresa a CCR.
- Trastorno Autosómico Dominante con 100% de penetrancia.
- Gen responsable: APC (30% tiene mutaciones *de novo*).
- Condiciones extracolónicas:

Benignas: ostemas mandibulares, quistes epidérmicos, adenomas adrenales, tumores desmoides.

Malignas: Ca tiroides, polipos intestinales – 5-10% AdCa duodeno, Sx Turcot: Tumor cerebral (meduloblastoma/GbM) + poliposis.

- Test genético: *APC protein truncating test*.

Se recomienda a los familiares de primer grado iniciar la detección a los 12 a 15 años con sigmoidoscopias anuales. Si los resultados son normales continuar anualmente hasta los 30 años. Si los resultados son negativos se pueden realizar cada 2 a 3 años.

Cáncer Colorectal No Polipósico Hereditario (HNPCC)

- 3% CCR: +100 pólipos (predominante en colon proximal).
- Trastorno Autosómico Dominante con 80% penetrancia.
- Mutación: Genes reparadores del DNA (mismatch repair genes) 60% mutación germinal en hMLH1/hMSH2.
- 2 tipos: Tipo I (colon - Lynch) y tipo II (extra colónico).
- Riesgo 80% CCR 40% endometrio 10% otros.

- Test genético: Aquellos que cumplan Criterios de Amsterdam (Cuadro 1). Realizar Inestabilidad microsateletal en el tumor, si es positiva, secuenciar hMLH1/hMSH2, si es positiva realizar a toda la familia.

Síndromes Poliposis Hamartomatosos

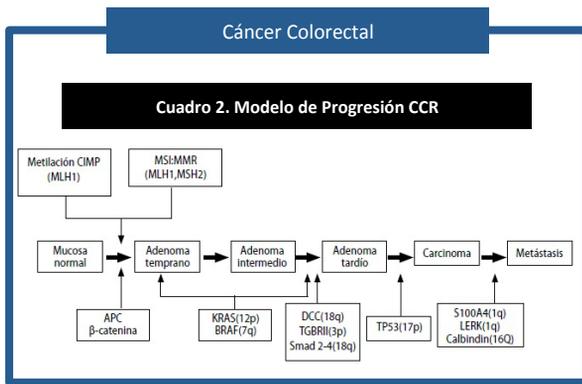
<1% CCR: Población adolescente y pediátrica.

Peutz-Jeguers. Gen LKB1: Pólipos GI/colónicos, lesiones pigmentadas en mucosa oral, periorbitarios y dedos. 5% t cordones sexuales, AdCa páncreas y pulmón. Poliposis Juvenil. Poligénica (PTEN, SMAD4, BMPR1): Pólipos colónicos sin enfermedad extracolónica.⁶

Cáncer Colorectal	
Cuadro I. Criterios Diagnósticos HNPCC	
Amsterdam	Bethesda
Al menos 3 afectados con CCR.	Cáncer en familias con Criterios de Amsterdam.
1 afectado debe ser de 1er. Grado.	2 Ca relacionados CCHNP
Al menos 2 generaciones sucesivas deben estar afectadas.	(incluyendo CCR ó extracolónico). CCR ó Ca endometrio <45 años.
1 caso CCR <50 años.	CCR derecho, G3 <45 años.
Debe excluirse PAF.	CCR con células en anillo de sello <45 años.
Se debe verificar histológicamente.	Adenoma <40 años.

Patogénesis

Existen dos modelos de carcinogénesis en el CCR: la vía supresora (clásica) y la vía mutadora (alternativa). La vía Supresora también se le conoce como vía de la inestabilidad cromosómica, así como a la vía Mutadora la vía de la inestabilidad microsatelital. La vía clásica es el modelo de progresión Adenoma – Carcinoma descrito por Fearon y Vogelstein en 1990, el cual ocurre en el 80% del CCR esporádico (Cuadro 2).⁸ En la vía mutadora, hay mutaciones en los genes de reparación del DNA que condicionan como fin último inestabilidad microsatelital, se presenta en 20% del CCR esporádico y 80% CCR hereditario. Las mutaciones más frecuentes son: APC 60%, p53 70%, DCC 70%, KRAS 40% y BAX 50%.⁷



Historia Natural

Lesión Premaligna

Pólipo: Proyección de la superficie de la mucosa intestinal, con tipo histológico específico: el más frecuente es el hiperplásico (inflamatorio). 34-52% hombres y 29-45% mujeres > 50 años.

Adenoma: Lesión benigna más frecuente. *Su capacidad de transformación maligna es dependiente de su histología y tamaño.*

Macroscópico: Pedunculados y sésiles.

Histológico:

- Tubular: 60-80% (<5% malignidad), pedunculado.
- Tubulovelloso: 10-25% (20-25% malignidad).
- Velloso: 5-10% (35-45% malignidad), sésil.

Tamaño: La mayoría de las lesiones tienen < 1cm.

- <1cm. = 1.3% Displasia alto grado.
- 1-2 cm. = 19%
- >2cm. = 46%

60% adenoma simple y 40% adenoma múltiple, 60% se localizan distal al angulo esplénico. El 24% de los pacientes con pólipos no tratados desarrollarán CCR en 20 años.⁶

Adenocarcinoma

El 85-90% son AdCa sin características morfológicas especiales. El Dx diferencial del CCR incluye carcinoide, linfoma, tumores estromales o metastásicos. La progresión del CCR es: Hematógena (hígado 38-60%, pulmonar 38%, cerebro 8%, hueso 10%), Continuidad (Pared abdominal 28%) y Linfática 39%.⁷

Cuadro Clínico

Colon derecho: Dolor 80%, masa 70%, sangrado 20%, diarrea 40%, pérdida ponderal 50%, vómito 30%, obstrucción 5%.

Colon izquierdo: Dolor 60%, masa 40%, sangrado 20%, pérdida ponderal 15%, vómito 10%.

Etapificación (AJCC 2010)

Tumor Primario

- T1. Invasión de Submucosa.
- T2. Invasión de Muscular propia.
- T3. Invasión de la muscular en los tejidos pericólicos.
- T4a. Invasión de peritoneo visceral.
- T4b. Invasión directa ó adherente de órganos vecinos.

Ganglios Regionales

- N0. Sin metástasis ganglionares.
- N1a. N+ 1.
- N1b. N+ 2-3.
- N1c. Depósitos subserosos, mesentéricos ó tejidos no peritonizados.
- N2a. N+ 4-6.
- N2b. N+ 7+.

Metástasis a distancia

- M0. Sin metástasis a distancia.
- M1a. Metástasis confinada a 1 órgano ó sitio.
- M1b. Metástasis múltiple ó peritoneal.

Estadios AJCC Cáncer Colorectal

Estadio	TNM
I	T1-T2 N0M0
IIA	T3N0M0
IIB	T4aN0M0
IIC	T4bN0M0
IIIA	T1-T2N1M0, T1N2aM0
IIIB	T3-T4aN1M0, T2-3N2aM0, T1-2N2bM0
IIIC	T4aN2aM0, T3-T4aN2bM0, T4bN1-2M0
IVA	M1a
IVB	M1b

Diagnóstico

El estudio diagnóstico angular es la colonoscopia con toma de biopsia. La NCCN recomienda la revisión de la pieza de patología, estudios de rutina, ACE, TC tóraco-abdomino-pélvica. El PET-CT no está indicado de rutina.

Es importante catalogar en carcinoma resecable no obstruyente, resecable obstruyente, irresecable y metastásico, que a su vez se debe de valorar si es resecable la metástasis o no.⁵

Tratamiento

En base a los escenarios mencionados el procedimiento quirúrgico es la Colectomía radical, es decir: Colectomía del segmento involucrado con márgenes >5cm., Linfadenectomía hasta la raíz del vaso nutriente (mínimo 12N), biopsia ganglionar sospechosa fuera del campo de resección (se considera R2 al dejar N+).

Los estudios CLASSIC COLOR y COST validan el uso de la cirugía laparoscópica como un abordaje seguro y equivalente a la cirugía abierta. La NCCN recomienda sea realizada por un cirujano con experiencia, no en enfermedad rectal, NO en pacientes perforados y/o obstruidos.⁵

◆ Terapia Adyuvante & Paliativa

En los pacientes con enfermedad no metastásica: 1) EC I no requiere QT adyuvante, 2) EC II sin factores de riesgo (T4, G3, ILV, perforado/obstruido, márgenes positivos ó <12N) se pueden dejar en observación ó Esquema Mayo (LV/5FU), 3) EC II con FR+ según el estudio MOSAIC son candidatos a recibir FOLFOX. 4) EC III, 6 meses con FOLFOX, CapeOX, FLOX (categoría 1).

Aproximadamente 50–60% de los pacientes con CCR desarrollará enfermedad metastásica y 90% de ellos tendrá enfermedad hepática irreseable. A estos pacientes se debe realizar evaluación del KRAS (mutado ó normal) para terapia anti-EGFR: aproximadamente del 30–50% del CCR se conoce con KRAS mutado, lo que podría indicar que >50% de los pacientes responderían a terapia anti-EGFR, sin embargo, 40–60% de estos pacientes solamente responderán. El PET-CT solamente si es candidato probable a resección metastásica.

Los pacientes con enfermedad metastásica pulmonar ó hepática potencialmente reseable ó irreseable es candidato a terapia neoadyuvante 2–3 meses con FOLFIRI ó FOLFOX, seguido de colectomía/metastastectomía y continuar el esquema asignado por 6 meses más.

La RT adyuvante está indicada en aquellos casos en que los márgenes de la resección quirúrgica se encuentra comprometidos, como en el caso de adherencia o infiltración a órganos vecinos ó infiltración al espacio retroperitoneal.

Seguimiento

Se debe tener un seguimiento estrecho con citas entre 3 a 6 meses por 2 años y posteriormente cada 6 meses hasta 5 años, con ACE en cada cita. CT anual por 5 años, colonoscopia al año y dependiendo los hallazgos se solicitarán, por ejemplo, PET-CT.

Pronóstico

Existen diversos factores que predicen el comportamiento del CCR ya mencionados para la EC II. Los Factores pronósticos más importantes son TNM, ILV, márgenes de resección, ACE, tipo histológico, MSI.

Bibliografía

1. Globocan 2008. Organización Mundial de la Salud.
2. Surveillance Epidemiology & End Results (SEER). National Cancer Institute.
3. Registro Histopatológico de Neoplasias. México, 2003.
4. Aldaco F. Mortalidad por cáncer en México 2000–2010: el recuento de los daños. Gaceta Mex Onc 2012; 11(6):371–379.
5. NCCN guidelines 2013. National Comprehensive Cancer Network Guidelines.
6. DeVita. Cancer: Principles & practice of Oncology. 9th Edition.
7. Kelsen D. Principles & Practice of GI Oncology. 2nd Edition. LWW 2008.
8. Fearon-Volgestein. A genetic model of colorectal tumorigenesis. Cell. 1990;61(5):759–67.
9. Wilson PM, Labonte MJ, Lenz HJ. Molecular markers in the treatment of metastatic colorectal cancer. Cancer J. May-Jun 2010;16(3):262–72

