

# Cáncer colorrectal (CCR)

María T. Galiano de Sánchez, MD

## RESUMEN

*Revisión de las características clínicas, aspectos genéticos y moleculares, epidemiología, factores del huésped y ambientales, síndromes hereditarios, prevención primaria y secundaria, seguimiento, estadificación y tratamiento del cáncer colorrectal.*

## Palabras Clave

*Colon, recto, cáncer, pólipos*

## SUMMARY

*Revision of the clinical presentation, genetics and molecular aspects, epidemiology, hereditary syndromes, environmental and host characteristics. primary and secondary prevention, follow up, classification and treatment of the colorectal cancer.*

## Key Words

*Colon, rectum, cancer, polyps.*

Es una enfermedad de las sociedades industrializadas, urbanas. En EEUU el riesgo de desarrollar CCR es aproximadamente del 6%.

Informes recientes sugieren que las cifras de incidencia de CCR pueden estar disminuyendo gradualmente en algunos subgrupos de población. Sin embargo, las razones de esta tendencia favorable permanecen sin entenderse completamente. Múltiples organizaciones nacionales han adoptado guías de tamización y seguimiento; la aplicación masiva de ellas puede llegar a prevenir de una manera casi total el CCR (1).

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

### Definición

La gran mayoría de los CCR (98%) son adenocarcinomas. Otros subtipos de cáncer menos frecuentes son: linfoma, carcinoide y leiomioma.

Las lesiones metastásicas al colon y recto incluyen el linfoma, leiomioma, melanoma maligno y adenocarcinoma de seno, ovario, próstata, pulmón y estómago. Debido a la infrecuencia de estos otros tumores malignos, CCR se refiere a adenocarcinoma en este texto.

Gastroenteróloga, Clínica Marly, Bogorá, Colombia

## Presentación

Las manifestaciones clínicas del CCR se relacionan con el tamaño y la localización. Signos y síntomas frecuentes de neoplasias proximales (ciego y ángulo esplénico) incluyen dolor abdominal indefinido, pérdida de peso y sangrado oculto.

Las neoplasias distales (colon descendente a recto) pueden presentarse con alteraciones en los hábitos intestinales, disminución del calibre de la deposición, y/o hematoquezia. La colonoscopia es el examen de elección para el diagnóstico permitiendo la toma de biopsias simultáneamente.

El abordaje terapéutico estandarizado, en ausencia de comorbilidad es la cirugía curativa o paliativa, las metástasis a ganglios linfáticos regionales son detectadas en el 40-70% de los casos en la resección quirúrgica.

La metástasis a distancia se encuentra en el 25-30% de los casos y típicamente ocurren al hígado, cavidad peritoneal y pulmones.

Otros sitios menos frecuentes de metástasis del CCR son las adrenales, los ovarios y huesos; son raras las metástasis al SNC. Los cánceres rectales tienen una alta recurrencia local, en los pulmones inicialmente, mientras que los cánceres de colon tienden a recurrir en el hígado.

## SECUENCIA ADENOCARCINOMA

La mayoría de los CCR se desarrollan a través de una serie de eventos ordenados de la mucosa colónica normal-mucosa en riesgo-adenoma-adenocarcinoma, la evidencia indirecta que soporta la secuencia adenoma-carcinoma incluye: prevalencia dentro de la población, patrones de distribución similar en el colon y recto, tejido adenomatoso benigno yuxtapuesto con el cáncer invasivo en estados malignos tempranos, y disminución de la incidencia de cáncer colorrectal asociado con polipectomía

endoscópica. También han sido correlacionados eventos genéticos con las diferentes fases de carcinogénesis (2).

## PATOGÉNESIS MOLECULAR

La progresión morfológica de la mucosa normal a adenoma y de éste a tumor maligno es una manifestación de mutaciones del DNA.

El CCR aparece por una serie de mutaciones acumuladas en genes específicos: genes supresores tumorales, oncogenes y genes reparadores del DNA.

*Los genes supresores tumorales* son aquellos que normalmente suprimen y regulan el crecimiento celular; para inactivarlos ambas copias del gen deben mutar o perderse; cuando esto ocurre se disminuye en algún grado la regulación del crecimiento.

*Los oncogenes* estimulan el crecimiento celular. Cuando mutan la estimulación del crecimiento se vuelve constitutiva o continuamente activada. La mutación de una sola copia de oncogen es suficiente para que ocurra este cambio.

La función normal de los genes reparadores del DNA es arreglar las mutaciones que ocurren durante la división celular o como una consecuencia de eventos que dañan el DNA. Cuando estos genes funcionan de manera inadecuada persisten mutaciones en muchos otros afectando importantes vías moleculares que conducen a la progresión del cáncer.

La mutación más temprana en la progresión al cáncer de colon es en el gen de la poliposis coli adenomatosa (PCA) (APC), un gen supresor tumoral; normalmente la proteína PCA se asocia con la betacatenina y produce su destrucción. Cuando el PCA muta no se liga a la betacatenina permitiendo que los niveles intranucleares de ésta aumenten uniéndose al DNA, activando la transcripción de genes responsables de la formación de adenomas; los resultados serán la inhibición de la apoptosis y la proliferación celular;

---

una vez el gen es inactivado en una célula única, la célula presenta una ventaja de crecimiento selectivo sobre las otras células colónicas epiteliales.

Se forma primero un clon de células y éste progresa a un pólipo visible; la mutabilidad se incrementa acumulándose adicionales en todos los cromosomas. Cuando las mutaciones ocurren en genes relevantes a la patogénesis del cáncer la progresión a éste se acelera.

Al menos 80% (o quizás todos) de los adenomas comienzan con una mutación del gen PCA (APC) como el primer paso en la patogénesis del cáncer de colon. Este gen fue descubierto como el responsable de la poliposis adenomatosa familiar (PAF) (FAP). En esta condición, los individuos afectados nacen con una copia del gen PCA ya mutada, y así, cada célula del colon (mejor cada célula del organismo) porta esta mutación germinal. Cuando la segunda copia del gen PCA muta o se inactiva por un evento somático, se desarrollan cientos y miles de pólipos. Para la formación de un adenoma esporádico (no hereditario), es necesario que se produzcan cambios somáticos en ambas copias del gen (PCA) (APC), siendo menor la probabilidad, desarrollando uno o algunos pocos adenomas con tendencia a aparecer más tarde en la vida.

Después de que el gen PCA (guardián de la puerta-gatekeeper) pierde su función, mutan subsecuentemente muchos otros genes en el cáncer colon, incluyen K-ras, p53, DCC (u otros genes localizados en el cromosoma 18q) y los genes reparadores de la alteración en el acople del DNA (Mismatch Repair-MMR), todos los cuales son supresores tumorales excepto el K-ras, que es un oncogen. El K-ras está normalmente involucrado en la señal de transducción de crecimiento intracelular. Cuando una copia del K-ras muta, la señal de crecimiento es constante.

El gen p53, normalmente, cuando se presentan mutaciones del DNA en cualquiera de los cromosomas, induce que el ciclo celular G1 se detenga. Esta fun-

ción aparentemente da tiempo para que el reparo de la mutación se realice. Si el reparo no es posible el p53 induce la muerte celular apoptótica. Cuando ambas copias p53 mutan, el gen no es funcional, y las mutaciones a través del genoma persisten y se acumulan. El p53 mutado (disfuncional) está presente en el 50% de todos los cánceres humanos.

La proteína DCC tiene una función de adhesión celular, pero su papel preciso en la carcinogénesis del cáncer de colon es controvertido.

Los genes MMR están involucrados en reparar los errores en la replicación del DNA de uno o varios nucleótidos consecutivos que ocurren frecuentemente durante la división celular normal. Sirven como un sistema de chequeo del delecteo molecular; hay seis genes identificados que participan en el proceso de reparo MMR en humanos: hMLH1, hMSH2, hMSH3, hMSH6, hPMS1 y hPMS2. Cuando uno de estos genes es inactivado por mutaciones (de ambas copias), el MMR no funciona, resultando en errores persistentes en la replicación del DNA (produciendo el fenotipo de errores en la replicación o RER). Las mutaciones en hMLH1 y hMSH2 son responsables de más del 95% de las mutaciones encontradas en el sistema MMR humana. La inactivación de los procesos del MMR es otra vía de acumulación de importantes mutaciones en los pólipos del colon y en la patogénesis del cáncer del colon las mutaciones germinales de los genes MMR del síndrome de cáncer colorrectal hereditario no polipósico (HNPCC). Más del 90% de los cánceres del colon de personas con HNPCC son RER+ comparados con 15% de los tumores esporádicos. Se cree que las mutaciones de gen MMR pueden afectar muchos otros genes reguladores, acelerando la secuencia adenoma-carcinoma; comparados con los adenomas esporádicos los adenomas en personas con HNPCC ocurren en jóvenes, tienden a ser más grandes y tienen un estado histológico más avanzado.

En HNPCC se desarrollan sólo unos pocos adenomas porque no hay mutaciones germinales en el APC; algunas especulaciones sugieren que las mutaciones

en la vía del MMR pueden explicar que algunos adenomas esporádicos aparezcan y progresen más rápidamente. La secuencia displasia-carcinoma en enfermedad inflamatoria intestinal comparte algunas de las mismas alteraciones moleculares con una menor frecuencia.

Las mutaciones en el APC, las cuales marcan el inicio de adenomas esporádicos, ocurren más tardíamente en las neoplasias asociadas a colitis y las mutaciones del p53, las cuales son eventos tardíos; en los adenomas ocurren más tempranamente antes de que se reconozcan la displasia histológica.

Estos hallazgos sugieren una vía molecular alternativa para la carcinogénesis en la inflamación crónica del colon, siendo la displasia el denominador final común (3, 4).

## EPIDEMIOLOGÍA

El CCR ocupa el cuarto lugar en el mundo en términos de incidencia de cáncer (excluyendo cáncer de piel no-melanoma). Los países de mayor incidencia son EEUU, Australia y Nueva Zelanda; los de menor incidencia: India, Suramérica y Árabes-Israelíes.

EEUU ocupa el cuarto y segundo lugar en términos de incidencia y mortalidad respectivamente, la incidencia de CCR en 1999 fue estimada en 129.400 casos con 56.600 personas muertas por esta causa.

El CCR afecta hombres y mujeres igualmente. Es infrecuente antes de 50 años pero aumenta rápidamente después de esta edad; la incidencia y mortalidad es mayor en la población afroamericana cuando se compara con la caucásica. En los últimos 20 años se ha presentado una mejoría gradual en las cifras de mortalidad: la sobrevivida a 5 años ha aumentado de 42% a 62%. La sobrevivida por estado es 92% para la enfermedad localizada, 64% para cáncer con metástasis regionales y 7% para los casos con metástasis a distancia en el momento del diagnóstico.

## HUÉSPED Y FACTORES AMBIENTALES

### Edad

Sólo el 3% de los CCR ocurre en personas menores de 40 años. El mayor aumento se produce durante la quinta década. La incidencia de pólipos adenomatosos también se incrementa con la edad, se estima 30% a los 50 años, 40-50% a los 60 años y 50-65% a los 70 años. Igual, las características clínicas de los adenomas se relacionan con la edad informándose un riesgo mayor del 80% de tener un pólipo con alto grado de displasia en personas de 60 años o más al compararlos con personas más jóvenes.

### Historia personal de neoplasia colorrectal

Los individuos con una historia personal de adenomas o adenocarcinomas colorrectales tienen un riesgo aumentado de 3 a 6 veces para neoplasia metacrónica.

Las características del adenoma que se asocian con el desarrollo futuro de tumor incluyen pólipo mayor de 1cm, histología vellosa y multiplicidad. Ni los pólipos hiperplásicos ni los adenomas tubulares únicos tienen un riesgo alto de tumores metacrónicos; los pacientes con antecedentes de resección quirúrgica de CCR tienen mayor probabilidad de desarrollar cánceres primarios recurrentes, un segundo cáncer primario y pólipos adenomatosos. El tiempo promedio para la detención de adenomas metacrónicos en este grupo tiene un rango entre 19-32 meses después de la resección quirúrgica, y la mayoría (85%) de adenocarcinomas recurrentes son diagnosticados durante los 3 años siguientes (5).

### Historia familiar del CCR

En el 15% de los CCR se observa una agrupación familiar que incluye los síndromes de cáncer hereditario. Existiendo un incremento de riesgo estimado de CCR de 1,5 a 2 veces en las personas con una historia familiar de CCR.

---

## Enfermedad inflamatoria intestinal

La colitis ulcerativa crónica se asocia con un incremento substancial del riesgo de CCR en el tiempo. La incidencia acumulada va de 1,8% después de 20 años a 43% después de 43 años de enfermedad.

La pancolitis confiere a un riesgo mayor que la proctitis y que la colitis distal; la enfermedad activa no aumenta el riesgo.

La colangitis esclerosante primaria en unión a la colitis ulcerativa puede conferir un riesgo adicional. Existen pocos datos en relación a la asociación entre la enfermedad de Crohn y el CCR pero el riesgo parece ser comparable a la colitis ulcerativa (6).

## Componentes de la dieta

**Las grasas en la dieta.** Inducen la excreción de ácidos biliares primarios, los cuales pueden ser convertidos a ácidos biliares secundarios por las bacterias del colon. Subtipos seleccionados de grasas en la dieta podrían afectar la mitogénesis epitelial, concentraciones de insulina sérica, niveles de prostaglandina E2 y la inmunocompetencia del huésped todos los cuales pueden promover el CCR.

**La carne roja.** Cuando se consume con una superficie quemada puede ser un factor de riesgo independiente para la neoplasia colorrectal benigna y maligna.

**Los vegetales y las frutas.** Contienen una amplia cantidad de sustancias potencialmente anticarcinogénicas que pueden funcionar a través de uno o varios mecanismos independientes o codependientes. En general, el consumo de vegetales ha sido uno de los predictores más consistentes para reducir el riesgo de cáncer colorrectal.

**La fibra.** Aumenta el bolo fecal, reduce la concentración de sales biliares secundarias procarcinogénicas e incrementa la concentración de ácidos grasos de cadena corta anticarcinogénicos, a pesar de que múltiples estudios de casos y controles sugirieron

inicialmente un efecto protector del incremento de la fibra en la dieta, estudios posteriores no han informado reducción apreciable del riesgo de CCR.

**El calcio.** Liga las toxinas intraluminarias e influye en la proliferación mucosa dentro del colon. En un reciente ensayo clínico de gran tamaño, el suplemento de calcio se asoció con una reducción estadísticamente significativa (19%) en la recurrencia de adenomas en pacientes postpolipectomía luego de 4 años.

**Los antioxidantes.** Retinoides, carotenoides, ácido ascórbico, a-tocoferol y selenio previenen de manera hipotética la formación de carcinógenos neutralizando los compuestos de radicales libres. Los datos observacionales y de experimentación han sido imprecisos, con excepción del selenio que redujo el riesgo de CCR en un 58% cuando se midió como punto final secundario en un estudio de prevención de cáncer de piel.

**El folato y el metionine.** Se encuentran en los grupos metil necesarios en funciones celulares críticas como síntesis de nucleótidos y regulación genética. En el consumo excesivo de alcohol, las deficiencias de estos compuestos en la dieta pueden ser un factor de riesgo para el CCR.

## Hábitos de vida

El alcohol. induce proliferación celular bloqueando la donación de grupos metil e inhibe el reparo del DNA. Muchos estudios observacionales sugieren un aumento de 2-3 veces del riesgo de CCR cuando hay exceso de consumo de alcohol.

El tabaco fumado. Contiene un número de carcinógenos putativos incluyendo los hidrocarburos aromáticos policíclicos, nitrosaminas y aminas aromáticas. Basados en los datos de tres grandes estudios de cohorte, fumar parece ser un factor de riesgo para CCR después de un período prolongado de latencia de  $\geq 20$  años.

**La actividad física.** Ha sido consistentemente asociada con una disminución del riesgo de CCR (40-50%), particularmente en el colon distal, a través de la estimulación del tránsito intestinal, reducción de los niveles de prostaglandina E2 y otros mecanismos no muy bien definidos (7).

## SÍNDROMES HEREDITARIOS

### Poliposis adenomatosa familiar (PAF-FAP)

Mutaciones germinales en el gen APC son el fundamento molecular de la PAF. La prevalencia estimada es de 1 en 5000-7500 personas.

Otros factores ambientales y genéticos pueden influir en las manifestaciones clínicas del PAF ya que las características fenotípicas pueden variar ampliamente. La lesión característica del PAF es la poliposis colorrectal difusa con cientos y miles de adenomas desarrollados durante la adolescencia. Se encuentran también adenomas duodenales, hiperplasia de las glándulas fúndicas gástricas, osteomas mandibulares y dientes supernumerarios. Si no se realiza colectomía profiláctica en los pacientes con PAF se diagnostica CCR aproximadamente a los 40 años.

El riesgo de cáncer permanece elevado después de la colectomía especialmente en la región periampular del duodeno y en remanente rectal si se realiza colectomía parcial (8, 9).

### Variantes de FAP

**FAP atenuado.** Está asociado con menos adenomas y diagnóstico más tardío de CCR (aproximadamente a la edad de 55 años), con neoplasias en el colon proximal.

**El síndrome de Gardner** (dominante autosómico). Incluye las mismas características clínicas del FAP, pero presenta además osteomas del cráneo y huesos largos, hipertrofia congénita del epitelio pigmentado de la retina (CHRPEs), tumores desmoides, quistes epidermoides, fibromas, lipomas y tumores de

tiroides, adrenales y suprarrenales.

**Síndrome de Turcot** (autosómico dominante). Se refiere a predisposición familiar para poliposis del colon y tumores del SNC.

Existe heterogenicidad en relación al tipo de tumores del SNC los cuales pueden relacionarse con diferentes anormalidades genéticas. Los pacientes con mutaciones del gen APC se asocian a Meduloblastoma; mientras que los pacientes con alteraciones en los genes reparadores del DNA (MMR) desarrollan glioblastoma multiforme.

### Cáncer colorrectal no polipósico hereditario (HNPCC)

(autosómico dominante). Está caracterizado por inicio temprano de CCR, usualmente localizado en el colon proximal, con un incremento del riesgo de malignidades extracolónicas como: útero, ovarios, estómago, tracto urinario, intestino delgado y conductos biliares. Este síndrome se reconoce usando criterios clínicos (tabla 1), el HNPCC se asocia con mutaciones de cinco genes (MMR) por lo menos (10, 11).

### Variantes HNPCC

**Muir-Torre** (autosómico dominante). El síndrome presenta neoplasias sebáceas, tumores malignos urogenitales y adenocarcinomas gastrointestinales incluyendo el CCR (principalmente el colon proximal), con un radio hombre-mujer de 2:1.

### Síndromes de poliposis hamartomatosa

**Peutz-Jeghers** (autosómico dominante). Es un síndrome raro caracterizado por múltiples pólipos hamartomatosos en el tracto digestivo. Usualmente se encuentran depósitos de melanino en los labios, la mucosa oral, la cara, los genitales, las manos y los pies. Pueden encontrarse focos de epitelio adenomatoso dentro de los pólipos de Peutz-Jeghers con un incremento del riesgo de CCR. Se asocia a lesiones malignas extracolónicas en el tracto GI (duodeno, yeyuno, ileum, páncreas, vía biliar y vesícula), ovario, testículos y cáncer de seno.

**Tabla 1.** Cáncer colónico hereditario no polipósico (HNPCC).

| CRITERIOS DE ÁMSTERDAM I                                       | CRITERIOS DE ÁMSTERDAM II   |
|--|---|
| • $\geq 3$ familiares con CCR                                  | • $\geq 3$ familiares con Ca. HNPCC (CCR, endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal) |
| • $\geq 1$ caso es familiar en 1er. Grado de los otros 2 casos | • $\geq 1$ caso es familiar en 1er. Grado de los otros 2 casos                                  |
| • $\geq 2$ generaciones sucesivas afectadas                    | • $\geq 2$ generaciones sucesivas afectadas   |
| • $\geq 1$ caso diagnosticado antes de la edad de 50 años      | • $\geq 1$ caso diagnosticado antes de la edad de 50 años                                       |

**Esclerosis tuberosa** (autosómica dominante), asociada a hamartomas, retardo mental, epilepsia, adenoma, y adenoma sebáceo, pólipos adenomatosos pueden ocurrir especialmente en el colon distal.

**Poliposis juvenil** (autosómico dominante) puede involucrar el colon, estómago y todo el tracto digestivo; en la niñez se presenta con síntomas de sangrado y obstrucción, cuando hay pólipos mixtos juveniles-adenomatosos o adenomas sincrónicos se aumenta el riesgo de CCR.

**Síndrome de Cowden** (autosómico dominante), hamartomas del tracto GI, enfermedad benigna o maligna de seno y cáncer tiroideo. El CCR es infrecuente.

**Síndrome de Cronkhite-Canada** (no hereditario), se refiere a una condición que se manifiesta por signos y síntomas de malnutrición y malabsorción, pueden estar presentes hamartomas GI que en algunos casos presentan epitelio adenomatoso (12, 13).

## PREVENCIÓN

### Prevención primaria

**Dieta y hábitos de vida.** Aplicación de los conceptos anteriormente expuestos.

*Quimioprevención* se define como el uso de compuestos químicos para prevenir, inhibir o revertir la carcinogénesis antes de la invasión de las células

epiteliales displásicas a través de la membrana basal (14, 15).

*El sulindac-una droga antiinflamatoria no esteroidea (AINES), fue la primera con la cual se observó la regresión de pólipos en FAP. El mecanismo de acción de los AINES en las neoplasias colónicas puede ser de diferentes maneras; una posibilidad es inhibición de la prostaglandina. Disminución de los niveles de Cox-2 se evidencia en tumores de personas tomando AINES, alternativamente sulindac-sulfone; un metabolito del sulindac (no interfiere con el metabolismo de prostaglandina) también ha demostrado disminución de tumores en FAP, al parecer incrementa la apoptosis en el tejido neoplásico por una vía diferente a las prostaglandinas. Los agentes que bloquean selectivamente la ciclooxigenasa-2 (Cox-2) se encuentran en experimentación y parecen promisorios.*

*Los compuestos de estrógenos causan una disminución de la síntesis de ácidos biliares permitiendo bajas concentraciones de sales biliares secundarias potencialmente tóxicas dentro de la luz del colon. Un receptor de estrógeno puede estar también involucrado en la regulación del crecimiento en la mucosa del colon. Basados en metanálisis recientes, estos compuestos de estrógenos parecen estar asociados con aproximadamente 20% de disminución del riesgo de cáncer colorrectal.*

*Ácido ursodeoxicólico (UDCA), estimula una mayor expresión de antígenos de complejos de histocom-*

patibilidad en el tejido premaligno y puede ayudar a modular el crecimiento y la diferenciación de la célula epitelial a través de la proteína Kinasa-C; ha mostrado un fuerte potencial quimiopreventivo en modelos animales.

### Prevención secundaria

El diagnóstico y la remoción de adenomas tempranos previenen el desarrollo de carcinoma avanzado. El racional para la tamización del cáncer colorrectal es:

1. El CCR es muy frecuente.
2. Si se encuentra en estados tempranos es curable.
3. El CCR en estados tempranos es asintomático. La mayoría de las veces se incluye dentro de los métodos de tamización sangre oculta en heces, sigmoidoscopia, colon por enema y colonoscopia.

Algunos métodos nuevos como colonoscopia virtual y estudios de materia fecal basados en DNA se encuentran en investigación.

### Tamización para un riesgo promedio

Adultos asintomáticos sin factores de riesgo para CCR comenzar a los 50 años de edad. Recomendaciones actuales incluyen sangre oculta anualmente, sigmoidoscopia cada 5 años, colonoscopia cada 10 años o colon por enema cada 5 a 10 años (16, 17, 18).

### Tamización en poblaciones de alto riesgo

*FAP*: Sigmoidoscopia anual. Iniciar en la pubertad en los portadores del gene y en los casos indeterminados.

*HNPCC*: Colonoscopia cada 2 años desde los 20 años; a los 40 colonoscopia cada año.

*Petz-Jeghers*: Sangre oculta anualmente y sigmoidoscopia cada 2 años. Comenzar en la segunda década.

### Historia familiar de CCR (no FAP no HNPCC)

- Un familiar en primer grado con CCR: iniciar a los 40 años la misma tamización que la población general.
- Dos familiares en primer grado con CCR: iniciar a los 40 años o diez años antes de la edad del diagnóstico de CCR en familiar más joven. Realizar colonoscopia cada 3 a 5 años (19).

### Enfermedad inflamatoria intestinal

- *Pancolitis*: colonoscopia anual después de 8 años de enfermedad.
- *Colitis distal*: colonoscopia después de 15 años de enfermedad.

### SEGUIMIENTO

Después de completar las polipectomías y si la colonoscopia no muestra pólipos. En pacientes de bajo riesgo (aquellos con uno o dos adenomas tubulares pequeños sin familiares con CCR). Puede repetirse la colonoscopia hasta 5 años más tarde.

Si hay múltiples adenomas o adenomas avanzados o antecedentes familiares de CCR, luego de una colonoscopia limpia se debe repetir cada 3 años.

Pacientes con un adenoma grande sesil (> 2 cm), deben tener una endoscopia en 3-6 meses. Tejido adenomatoso residual luego de 2-3 colonoscopias requiere manejo quirúrgico.

El pólipo maligno definido como neoplasia con tejido displásico invadiendo la muscularis mucosa e, puede ser tratado endoscópicamente si:

1. La lesión se ha extirpado completamente y se ha sometido a patología.
2. La profundidad de la lesión, el grado de diferenciación y lo completo de la resección se ha establecido con seguridad.



3. Una pobre diferenciación, invasión vascular o compromiso linfático contraindican el tratamiento endoscópico.
4. Los márgenes de resección deben estar libres de células con cáncer.

El seguimiento de la resección de un pólipo maligno sesil con criterios favorables debe realizarse a los 3 meses con colonoscopia.

A los pacientes con historia de CCR, la colonoscopia de seguimiento puede realizarse anualmente por 3 años, si no es detectada neoplasia metacrónica el intervalo se puede extender a cada 2-3 años (18, 20).

**Diagnóstico.** La colonoscopia es el examen de

elección para tamización, y el diagnóstico de CCR también en el estudio de anemia por deficiencia de hierro y síntomas colónicos.

**Estadificación.** El estado del tumor es el factor pronóstico más importante. El ultrasonido endoscópico es el procedimiento de elección en estadificación del cáncer de recto. En cáncer de colon la extensión de la enfermedad es determinada principalmente por un escáner abdominal y por la exploración quirúrgica (21).

Siendo el estado del tumor el predictor más importante de sobrevida, la histología también determinar el pronóstico con un mejor pronóstico para los tumores bien diferenciados. (Tabla 2)

**Tabla 2.** Características y generalidades. Estado clínico y pronóstico.

| ESTADO | TNM                          | % DE SOBREVIDA A 5 AÑOS |
|--------|------------------------------|-------------------------|
| 0      | TIS NO MO                    | 100                     |
| I      | T1 NO MO                     | 95                      |
|        | T2 NO MO                     | 90                      |
| II     | T3 NO MO                     | 80                      |
|        | T4 NO MO                     | 75                      |
| III    | Cualquier T N1 MO            | 72                      |
|        | Cualquier T N2 MO            | 60                      |
|        | Cualquier T N3 MO            | 40                      |
| IV     | Cualquier T, Cualquier N, M1 | 5                       |

- Tis Carcinoma in situ; intraepitelial o invasión a la lámina propia.
- T1 Invasión de la submucosa
- T2 Invasión de la muscularis propia.
- T3 Invasión a través de la muscularis propia a la subserosa, o pericólico no peritonealizado/tejido perirectal.
- T4 Perforación del peritoneo visceral o invasión directa a órganos o tejidos adyacentes.
- NO No metástasis a ganglios linfáticos regionales
- N1 Metástasis en 1-3 pericólicos/ganglios linfáticos perirectales.
- N2 Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos
- N3 Metástasis en ganglios linfáticos a lo largo del tronco vascular principal
- MO Metástasis ausentes
- M1 Metástasis presentes

**TRATAMIENTO**

**Cirugía.** La resección quirúrgica oncológica es la única opción potencialmente curativa en el momento actual (22, 23, 24).

**Terapia adyuvante**

En cáncer de colon la terapia adyuvante para los estados avanzados incluye múltiples agentes y esquemas que han demostrado mejoría en la supervivencia de los pacientes (Ver tablas 3 y 4). (25, 26, 27, 28).

**Tabla 3.** Resumen del tratamiento para cáncer colorrectal\*

| DROGAS APROBADAS POR LA FDA  |
|--|
| Fluoracilo<br>Capecitabina (Celoda)<br>Irinotecan (Campotosar)<br>Oxaliplatinina (Eloxatin)<br>Cetuximab (Erbitux)<br>Bevacizumab (Avastin)  |
| COMBINACIÓN DE REGÍMENES APROBADOS POR LA FDA  |
| ILF: IRINOTECAN, Fluoracil bolos, leucovorin – terapia primera línea<br>FOLFIRI: Irinotecan, Fluoracil infusional, leucovorin – terapia de primera línea †<br>FOLFOX: Oxaliplatino, fluoracil infusional, leucovorin – terapia de primera y segunda línea de Fluorazil y bevacizumab intravenosos – terapia de primera línea<br>Cetuximab and irinotecan – Terapia para EGFR – positivo ‡, Irinotecan- para enfermedad refractaria |

\* FDA: administración de bebida y comida, y EGFR: receptorfactor de crecimiento epidermal

† FOLFIRI: como fue descrito por Douillard et al, es la variación más comúnmente utilizada de otras combinaciones de fluoracilo en infusión, leucovorin, e irinotecan aprobada por la FDA

‡ Test de inmunoterapia es utilizado para determinar el estado de EGFR.

**Tabla 4.**

| REFERENCIA                    | ESTADO DEL TRATAMIENTO  | SOBREVIVENCIA |
|-------------------------------|---|---------------|
| Scheithaure et al             | Antes de cualquier quimioterapia activa   | 6 meses       |
| Cochrane Database             | Solo Fluoropyrimidine   | 10 – 12 meses |
| Saltz et al and Gramont et al | Fluoropyrimidine y uno de otros agentes quimioteraputicos citotoxicos activos (irinotecan or oxaliplatin) | 14 – 16 meses |
| Goldberg et al                | Fluoropyrimidina, irinotecan, y oxaliplatino (en combinación o como terapia secuencial)                   | >20 ms        |
| Hurwitz et al                 | Quimioterapia citotóxica y terapia molecular específica   |               |

## Referencias

1. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA: Cancer J Clin* 2001;51:15-36 and Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA: Cancer J Clin* 1999;49:33-64. General statistics for colorectal cancer in the United States and other global regions. Additional information can be obtained from the SEER program website ([www-seer.ims.nci.nih.gov](http://www-seer.ims.nci.nih.gov)) and the international Agency for Research on Cancer website ([www.iarc.fr](http://www.iarc.fr)).
2. Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(11):916-32. Review of the environmental actors associated with colorectal cancer risk, as well as a discussion of current Knowledge regarding the molecular pathways of colorectal carcinogenesis.
3. Crawford JM. The Gastrointestinal Tract. In: Robbins Pathologic Basis of Disease, 6<sup>th</sup> Edition. Cotran RS. Kumar V. Collins T, Eds. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1999, pp. 775-844. Detailed description of pathology for multiple GI malignancies, including a discussion of the molecular mechanisms underlying colorectal carcinogenesis.
4. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-767.
5. Itzkowitz SH. Gastrointestinal adenomatous polyps semin *Gastrointest Dis* 1996;7:105-116.
6. Itzkowitz SH. Inflammatory bowel disease and cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1997;26:129-139.
7. Goldberg RM. Gastrointestinal Tract Cancers. In: Manual of Clinical Oncology. 4<sup>th</sup> edition. Casciato DA, Lowitz BB. Eds. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pp. 172-217. Excellent overview of risk factors, clinical presentation, and management strategies for several GI cancer.
8. Itzkowitz SH. Kim YS. Colonic polyps and polypoid syndromes. In: Feldman M, Scharschmidt B, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia:WB Saundes, 1997:1865-1905.
9. Kinzler WK, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal carcinoma. *Cell* 1996;87:159170.
10. Marra G. Boland CR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the Syndrome, the genes, and historical perspectives. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1114-1125.
11. Sandler RS. Epidemiology and risk factors for colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1996;25:717-736. Vasen HFA, Watson P, Mecklin Jp, t al. New clinical criteria for hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC Lynch Syndom) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453-1456.
12. Burt RW. Familial risk and colorectal cancer. *Gastroenterol Clin N Am* 1996;25: 793-803.
13. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. A prospective study of famlyl history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J med* 1994;331:1669-1674.
14. Krishnan K, Brenner DE. Chemoprevention of colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1996;25:821-858.
15. Janne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal caner. *N engl J Med*. 2000;342:1960-8. General review of colorectal cancer chemoprevention with a discussion of several candidate agents.
16. Rex DK, Rahmani EY, Haseman JH, et al, Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of coloecal cancer in clinical practice. *Gastroenterology* 1997;112:292-294.
17. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopy polypectomy. *N Engl J Med* 1993;329:1977-1981.
18. Winawer SJ, Zauber AG, O' Brien MJ, et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopyc removal of newly diagnosed adenomatous polyps. *N Engl J Med* 1993;328:901-906.
19. Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. *N Engl J Med* 1996;334:82-87.
20. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after escisión of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992;326:658-662.
21. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fieldding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000;88(7):1739-57. Review of current criteria used for colorectal cancer staging and pronostic implications of various clinical parameters.
22. Bleday R, Steele G Jr. Colorectal cancer, surgery. In: Rustgi A, ed. *Gastrointestinal cancers: biology, diagnosis, and therapy*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1995:455-475.
23. Eckhouser FE, Knol JA. Surgery for primary and metastatic colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1997;26:103-128.
24. Greene FL. Laparoscopic management of colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 1999;49:221-228.
25. Macdonald JS. Adjunvant therapy of colon cancer. *CA Cancer J Clin* 1999;49:202-219.
26. Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS, et al. An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA* 1993;270:943-947.
27. Paty PB, Cohen AM. The role of surgery and chemoradiation therapy for caner of the rectum. *Ann Sur* 1999;32:205-223.
28. Jeffrey A, Meyerhardt, Robert J. Mayer. Systemic Therapy for Colorectal Cancer *N Engl J Med* 352; February 3,2005