

Artículo de Revisión

Cáncer Colo-rectal: Características clínicas y genéticas

Doctores: Reyes Germán (1), Nieto Iván (2), Paladines Ernesto (2), Mendoza Francisco (2), Tanca Juan (2), Marengo Carlos (1)

1. Departamento de Cirugía ION-SOLCA Guayaquil

2. Departamento de Gastroenterología ION-SOLCA Guayaquil

ABSTRACTO

El Cáncer colo-rectal (CCR) representa, en nuestro medio, el segundo tumor digestivo en frecuencia. La secuencia adenoma-carcinoma en CCR ha sido bien establecida. A la base de estos cambios histológicos existen alteraciones en el material genético de las células del epitelio cólico. En los casos de formas hereditarias de CCR, algunas alteraciones se heredan y están presentes en las células de todo el organismo. En los casos de CCR esporádico, no relacionado a herencia, los cambios genéticos se adquieren en algún momento de la vida del individuo. El estudio de estas alteraciones genéticas puede ser utilizado como ayuda en el diagnóstico y pronóstico del CCR; en las formas hereditarias, permiten una intervención precoz, de manera que se puede evitar el desarrollo de tumores. En la presente revisión hacemos un resumen actualizado de las principales características clínicas y genéticas presentes en el CCR esporádico y hereditario.

Palabras clave: Cáncer colo-rectal

EPIDEMIOLOGÍA DEL CCR

El CCR es el cuarto cáncer que se diagnostica con mayor frecuencia en los Estados Unidos y es la segunda causa de muerte relacionada con cáncer, después del cáncer de pulmón (1). En nuestro medio, el cáncer colorrectal (CCR) es el segundo tumor digestivo más frecuente (2). El riesgo de padecer CCR a lo largo de la vida para la población general es del 5-6%. La gran mayoría de los CCR son esporádicos, es decir no están relacionados con factores hereditarios (Figura 1). La Poliposis Adenomatosa Familiar, es responsable del 1% del total de CCR y el Cáncer Colorrectal Hereditario no Polipósico (CCHNP) representa hasta un 6% del total de CCR (3). Por otra parte, en un 20% de los casos de CCR existe un cierto grado de agregación familiar, que se puede demostrar mediante la búsqueda cuidadosa de familiares afectados de CCR.

Correspondencias y Separatas:

Dr. Germán Reyes
Servicio de Colo-Proctología
ION Solca Guayaquil
Av. Pedro Menéndez Gilbert (junto a la Atarazana)
Guayaquil - Ecuador

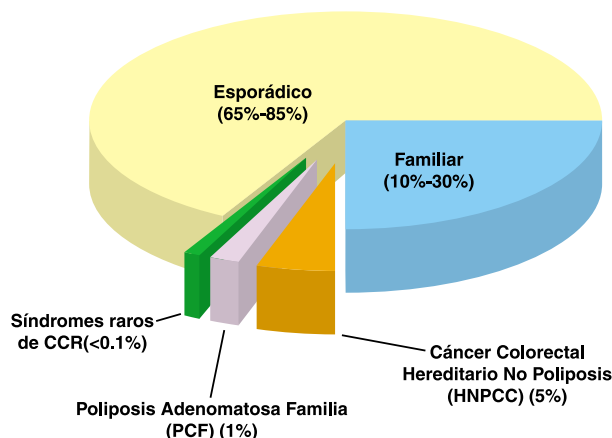
©Los derechos de autor de los artículos de la revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer

ABSTRACT

The colo-rectal cancer represents, in our means, the second digestive tumor in frequency. The sequence adenoma-carcinoma in CCR has been very established. To the base of these histological changes, alterations exist in the genetic material of the cells of the epithelium of the colon. In the cases of hereditary forms of CCR, some alterations are inherited and they are present in the cells of the whole organism. In the cases of sporadic CCR, not related with the inheritance, the genetic changes are acquired in some moment of the individual's life. The study of these genetic alterations can be used as help in the diagnosis and presage of the CCR; in the hereditary forms, they allow a precocious intervention, so that you can avoid the development of tumors. In the present revision, we make a modernized summary of the main clinical characteristics and present genetics in the sporadic and hereditary CCR.

Key words: Cancer colo-rectal

Figura 1. Tipos de Cáncer Colo-rectal, según su origen.



FACTORES GENÉTICOS Y MOLECULARES EN LAS NEOPLASIAS COLO+RECTALES

Al igual que otras neoplasias, se acepta que el CCR es un trastorno genético. El término "genético" no es sinónimo de "hereditario", sino que implica que la transformación de una célula normal en una

célula maligna ocurre por la acumulación, paso a paso, de alteraciones genéticas. Ahora bien, la patogenia de esta enfermedad continúa obedeciendo a complejas interrelaciones entre la configuración genética de los sujetos y su entorno medioambiental. Hoy existen multitud de estudios que apuntan que el cáncer colorrectal se genera como resultado de una acumulación de mutaciones de genes específicos que controlan la división celular, la apoptosis y las reparaciones del DNA (4).

Existe también abundante evidencia de que estos factores genéticos y moleculares tienen una interacción directa con los factores dietéticos y otros de tipo ambiental (5).

La acumulación, paso a paso, de las mutaciones ventajosas en un orden apropiado no se explica con facilidad. Se ha propuesto que la "inestabilidad genética" que se caracteriza por la acumulación, dentro de una célula, de un número muy grande de alteraciones genéticas, es un prerequisite esencial para la evolución neoplásica (6).

GENES RELACIONADOS CON EL CÁNCER COLO-RECTAL

El cáncer puede considerarse como una transformación anormal del crecimiento y división de la célula, que puede producirse bien por estímulo (oncogen activado) o bien por un fallo en los factores frenadores (gen supresor inactivado). En el CCR, los estudios del material genético, utilizando diversas técnicas, (polimorfismos de los fragmentos de restricción (RFLP), SSCP, secuenciación, etc...) han confirmado que los genes supresores del crecimiento tumoral deben ser inactivados de algún modo, mediante mutaciones específicas, deleciones o por metilación, antes de que la célula adquiera el fenotipo maligno (7).

Las alteraciones genéticas más frecuentes en el cáncer colorrectal son pues de dos tipos: por una parte, las mutaciones del oncogen *ras* y activación del *c-myc* y por otra, la inactivación de genes supresores del crecimiento tumoral localizados en los cromosomas 5q, 18q y 17q, entre otros (8,9). Una de las alteraciones más implicadas en el CCR es la mutación del oncogen *cK-ras*. Las mutaciones puntuales sobre los codones 12 y 13 son las más frecuentes. Sobre todo, la mutación del aspártico en el codón 12 (ASP12) y en menor frecuencia la del ASP13 (8).

Uno de los genes supresores más estudiados ha sido el gen *APC*, responsable de la poliposis adenomatosa familiar (*adenomatous polyposis coli*). Este gen ha sido localizado en la banda q21-22 del cromosoma 5, y se ha descrito como un cambio inicial en la secuencia adenoma carcinoma en el CCR. Otra deleción identificada en el cáncer colorrectal es la del cromosoma 18, se conoce con el nombre de deleción del cáncer cólico o *DCC*. Las alteraciones del gen *p53*, localizado en el cromosoma 17, también están relacionadas con el desarrollo del CCR; adicionalmente, hay evidencias de que los tumores portadores de alteraciones en *p53* se comportan de manera más agresiva que los que no las tienen (8).

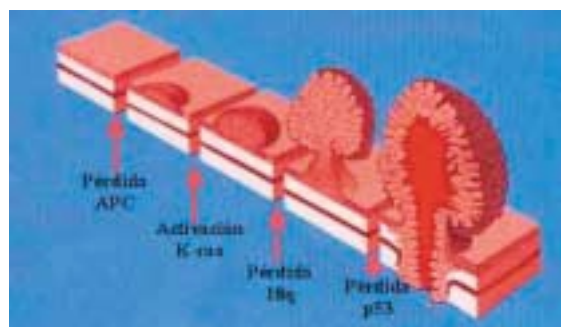
Finalmente, un tercer grupo de genes relacionados con el cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP) son los llamados *mismatch repair*, genes que controlan las proteínas de reparación de los errores de replicación del DNA. A esta clase pertenecen los genes responsables de la susceptibilidad del CCHNP en algunas familias. Entre estos genes tenemos: *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS1*, *PMS2* (10).

MODELOS DE ONCOGÉNESIS

El cáncer colorrectal ha resultado ser por sus especiales características, uno de los tumores más estudiados desde el punto de vista genético. La posibilidad que brinda la secuencia adenoma-cáncer y su fácil accesibilidad endoscópica, han permitido que se desarrollen diversas líneas de investigación para el estudio de los cambios genotípicos que van desde la mucosa normal y la hiperplasia mucosa hasta el cáncer invasor, pasando por los diversos tipos evolutivos del adenoma: tubular, túbulo-velloso y vellosos. Asimismo, la existencia de formas hereditarias de este cáncer, asociadas o no a la poliposis adenomatosa familiar, ha facilitado el desarrollo de una hipótesis genética en el proceso de la carcinogénesis colorrectal.

Hoy se sabe que los adenomas y carcinomas colorrectales comparten algunos rasgos genéticos. Estos datos llevaron, a Vogelstein y Fearon, a postular un modelo de tumorigénesis colorrectal describiendo un proceso progresivo con cambios genéticos acumulados a lo largo del tiempo, cambios que adquirirían mayor prevalencia a medida que se agrandaban los pólipos (11). Según este modelo en multietapas de la carcinogénesis, en la mucosa colorrectal se producen unos cambios genéticos que dan como resultado, sucesivamente, hiperplasia, adenoma, cáncer *in situ* y finalmente, cáncer invasor (Figura 2).

Figura 2. Cambios genéticos en la secuencia adenoma carcinoma.



CÁNCER COLO-RECTAL: HEREDITARIO Y ESPORÁDICO

Las mutaciones que anteriormente hemos descrito y que se relacionan con el cáncer colorrectal, pueden estar presentes como defectos hereditarios de la estirpe germinal, u originarse en células somáticas, secundariamente a lesiones ambientales. Atendiendo a estas dos formas de mutaciones, se clasifica el cáncer colorrectal en hereditario y esporádico. Existen dos síndromes principales asociados a la mayor predisposición: poliposis adenomatosa familiar (PAF) y CCR hereditario no asociado a poliposis (CCHNP). Los casos restantes se atribuyen al denominado CCR esporádico. Si bien la secuencia temporal de aparición y la mayor propensión a la recurrencia de estas distintas formas de CCR son variables, comparten la vía aleatoria común de la secuencia de adenoma a carcinoma.

CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO ASOCIADO A POLIPOSIS (CCHNP)

CONCEPTO Y PREVALENCIA

Se conoce como Cáncer Colorrectal Hereditario no Asociado a Poliposis (CCHNP) o Síndrome de Lynch a un trastorno genético

transmitido con una herencia autosómica dominante, cuya manifestación fenotípica es la aparición en una misma familia de cáncer de colon asociado a otros tumores. Múltiples generaciones están afectadas con CCR en edad temprana (promedio, aproximadamente 45 años) con predominancia de CCR del lado derecho (aproximadamente 70% proximal a la flexura esplénica). Hay un exceso de CCR sincrónico (múltiples CCR durante la cirugía o que aparece en los 6 primeros meses después de la cirugía) y CCR metacrónico (CCR que se presenta pasados los 6 meses después de la cirugía) (3). Adicionalmente, hay un exceso de cánceres extracólicos –principalmente carcinoma de endometrio, ovario, estómago (particularmente en Japón y Korea), intestino delgado, páncreas, tracto hepatobiliar, cerebro y vía urinaria alta (12,13). Finalmente, los pacientes con CCHNP pueden presentar adenomas sebáceos, carcinomas de piel y múltiples queratoacantomas (3).

Aunque no hay una idea clara sobre la incidencia del CCHNP, se estima que oscila entre el 1 y el 6% (3, 14,15). Todavía existen dudas sobre los criterios diagnósticos más adecuados y la prevalencia de las mutaciones en esta enfermedad.

SÍNDROMES DE LYNCH I Y II

Debido a la alta incidencia de la asociación de los tumores del colon con los del endometrio en mujeres, Lynch clasificó a las familias con cánceres de colon y endometrio en el subtipo II de su síndrome. Hoy se conoce, sin embargo, que la aparición de otros tumores, de cualquiera de las localizaciones antes citadas, es común, sobre todo cuando se realizan árboles genealógicos extendidos a familiares de segundo y tercer grado (3, 12).

Las características clínicas que definen el CCHNP son las siguientes:

1. Edad temprana en el diagnóstico de cáncer de colon. La edad mediana de presentación es de 42-45 años, a diferencia del cáncer esporádico, que oscila entre 62-66 años.
2. Predominio de la localización del tumor en el hemicolon derecho.
3. Incidencia aumentada de tumores sincrónicos y metacrónicos.
4. La herencia es autosómica dominante y su penetrancia suele ser incompleta, ya que pueden aparecer “saltos generacionales”.
5. Hay una incidencia aumentada de otros tumores, entre los que se encuentran los cánceres de endometrio, ovario, mama, estómago, intestino delgado, páncreas, vías biliares, uréter y pelvis renal.
6. Presenta datos histopatológicos peculiares y con frecuencia nos hallamos ante tumores mucinosos, de células en anillo de sello o indiferenciados.
7. Los pacientes presentan una supervivencia más prolongada si se comparan con series de cáncer esporádico.

8. Presentan una carcinogénesis acelerada. A veces, los tumores asientan sobre pólipos que son más grandes, con más componente veloso y más áreas de displasia. Si el tiempo aproximado de evolución de un pólipo adenomatoso a carcinoma en el cáncer esporádico es de 8 a 10 años, en el CCHNP es de sólo 2-3 años.

EL DIAGNÓSTICO DE CCHNP: LOS CRITERIOS DE ÁMSTERDAM Y BETHESDA

La historia familiar obtenida a través de la anamnesis es el instrumento más sensible para llegar al diagnóstico de cualquiera de los síndromes relacionados con el cáncer de colon hereditario. Durante la anamnesis se debe insistir en los detalles acerca de la edad y parentesco con otros pacientes diagnosticados de cáncer, ya sea de colon o de otras localizaciones. Es importante obtener una confirmación de un informe clínico y a ser posible de un informe histopatológico para establecer con precisión un árbol genealógico, que nos permita juzgar si se trata en realidad de una enfermedad transmitida de modo hereditario. El cáncer es una enfermedad común y de alta prevalencia, por lo que un diagnóstico en varios familiares no garantiza que se trate de un proceso ligado a la herencia. De cualquier modo, la historia familiar es un importante factor de riesgo independiente, donde tal riesgo se incrementa con un mayor número de familiares de primer grado y sobre todo si afecta a más de una generación y uno de los casos tiene menos de 45 años en el momento del diagnóstico. La historia de cáncer de colon, endometrio, ovario, intestino delgado o urotelio a una edad temprana, sugiere la presencia de mutaciones en uno de los genes del CCHNP.

Los **criterios de Ámsterdam** (16,17) fueron los primeros que intentaron unificar la aproximación clínica al diagnóstico de CCHNP. Consisten en:

Tres o más miembros de una familia afectados con cáncer de colon (Amsterdam I), u otro cáncer asociado a CCHNP (cáncer colorrectal, endometrial, ovárico, gástrico, uréter o pelvis renal, cerebro, intestino delgado, tracto hepatobiliar o piel) (Amsterdam II)
Uno de los familiares ha de ser de primer grado de los otros dos
Más de una generación afectada
Como mínimo uno de los casos debe haberse diagnosticado antes de los 50 años
Excluye el diagnóstico de PCF

Estos criterios son restrictivos y por tanto muy específicos, pero poco sensibles. Por ello, se establecieron posteriormente los **criterios de Bethesda** (18), que nos permiten incluir más familias en el grupo de riesgo. Estos criterios son los siguientes:

Individuos con criterios de Ámsterdam
Individuos con dos tumores relacionados con el CCHNP, ya sean dos cánceres de colon sincrónicos o metacrónicos, u otros tumores extracólicos
Individuos con cáncer de colon y un familiar de primer grado con cáncer de colon y/o un cáncer relacionado con CCHNP y/o un adenoma colorrectal. Además uno de los cánceres debe ser diagnosticado antes de los 45 años y el adenoma antes de los 40
Individuos con cáncer de colon o endometrio diagnosticados antes de los 45 años
Individuos con cáncer de colon derecho con tumores indiferenciados antes de los 45 años
Individuos con cáncer de colon con tumores de células en anillo de sello antes de los 45 años
Individuos con adenomas cólicos antes de los 40 años



CCHNP es causado por una mutación en la línea germinal de uno de los siguientes genes reparadores del DNA: MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2. La mayoría (90%) de las mutaciones descritas hasta ahora afectan principalmente a los genes MLH1 y MSH2. Se ha descrito mutaciones en los genes reparadores del DNA en el 40-80% de las familias que cumplen los criterios Ámsterdam I y en el 5-50% de las familias que cumplen los criterios Ámsterdam II (19).

La recomendación actual de los criterios de Bethesda justifica el empleo de test genéticos para detectar mutaciones sólo si previamente se ha confirmado la presencia de inestabilidad en microsatélites. Esta aproximación facilitaría el diagnóstico genético al seleccionar mejor la población de riesgo. (20) En pacientes con una fuerte evidencia clínica de CCHNP o con documentación de una mutación germinal de los genes reparadores del DNA, se recomienda una colonoscopia cada tres años (21). Teniendo en cuenta la carcinogénesis acelerada que se presenta en éstos pacientes, se ha sugerido una colonoscopia anual (3, 22). El *screening* de tumores extracolónicos, particularmente de endometrio y ovario, está indicado en pacientes con CCHNP. La ultrasonografía vaginal, el aspirado endometrial y la determinación del CA-125 deberían realizarse cada año. Se debe tener presente la baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de estos tumores, sobre todo ováricos. El *screening* de otros tumores como los uroteliales debe ser considerado, pero no es fácil (21,23).

POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

CONCEPTO Y PREVALENCIA

La Poliposis Adenomatosa Familiar es una enfermedad hereditaria de carácter autosómico dominante, que se caracteriza por la presencia de pólipos adenomatosos múltiples en el colon. El patrón de diagnóstico aceptado es la detección de más de 100 adenomas distribuidos a lo largo del intestino grueso (Figura 3). Anteriormente se conocía como poliposis cólica familiar, pero este término induce a errores, pues ahora se sabe que el desarrollo de adenomas puede afectar a otros tramos del tubo digestivo, especialmente el área gastroduodenal. La historia natural de la enfermedad conduce siempre a la aparición precoz de un Adenocarcinoma, obedeciendo siempre a la secuencia adenoma – cáncer.



Figura 3. Pieza quirúrgica de un paciente con Poliposis Adenomatosa Familiar. Se observan innumerables pólipos (P) y un tumor maligno (T).

En la actualidad el gen responsable de estos síndromes ha podido ser identificado y clonado. Se trata de una mutación de un gen supresor tumoral, conocido como APC, que se localiza en el brazo largo del cromosoma 5. En condiciones normales este gen codifica la síntesis de proteínas inhibidoras del crecimiento celular, de forma que los pacientes portadores de la mutación carecen de esta inhibición y quedan predispuestos al crecimiento neoplásico. En la poliposis adenomatosa familiar esta mutación se hereda (80%) o se adquiere en la concepción (20%), de forma que siempre implica a todas las células del organismo, y el estímulo hiperproliferativo y neoplásico es global, aunque se manifiesta de forma predominante en los colonocitos.

La poliposis adenomatosa familiar es la forma más común de síndromes de poliposis hereditaria, y aún así es rara, estimándose su incidencia en uno de cada 10000 nacimientos. Se acepta que el cáncer colorrectal asociado a estos síndromes no llega a suponer el 1% de los cánceres colorectales globalmente considerados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El patrón característico de estos síndromes es el desarrollo de adenomas múltiples en la mucosa del colon a partir de la pubertad. Se trata de adenomas similares a los encontrados de forma esporádica, predominando la variedad tubular, pero coincidiendo con formas túbulo-vellosas y vellosas. La transformación maligna de alguna o varias de estas lesiones suele ocurrir en la etapa adulta juvenil (tercera a cuarta década) y la mortalidad debida a cáncer colorrectal es por tanto más precoz que la debida al cáncer esporádico. No obstante la expresión fenotípica del trastorno es muy variable, y se diagnostican casos más tardíos (quinta a sexta década) y también más precoces (prepuberales) (24). Inicialmente el trastorno es asintomático. Los episodios de diarrea mucosa leve son comunes en la fase sintomática inicial. El paciente con rectorragias y diarrea mucosa franca es probable que haya desarrollado ya un cáncer colorrectal, mientras que la presencia de anemia, pérdida de peso o la obstrucción intestinal son determinantes en este sentido. Lo ideal por tanto es alcanzar el diagnóstico en miembros asintomáticos de una familia conocida y poder establecer la terapéutica preventiva antes de la transformación maligna.

Es preciso descartar la presencia de lesiones extracolónicas. Entre ellas, la mucosa duodenal periampular es el área más frecuentemente afecta. Hasta un 90% de pacientes tienen adenomas duodenales, y la biopsia de la ampolla de Vater demuestra displasias hasta en el 50% de los casos (25). Se han descrito también con menor frecuencia la asociación a carcinomas de colédoco, y en estos casos, así como en los carcinomas periampulares, debe plantearse la duodenopancreatectomía céfala radical. También se ha observado la asociación a carcinoma papilar de tiroides, aunque en la mayoría de los casos esta neoplasia aparece en mujeres y su diagnóstico es anterior al del síndrome de poliposis. En algunas familias se ha observado la existencia de hepatoblastomas en edad infantil, también previamente al desarrollo de poliposis.

En un gran número de pacientes (70-80%) se asocia una hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, que se observa oftalmoscópicamente como lesiones pigmentadas ovoides o redondeadas, únicas o múltiples (26). Los pacientes con síndrome de Gardner (10-12%) presentan también osteomas, fundamentalmente en los maxilares, así como fibromas desmoides, que se desarrollan en la pared o en la cavidad abdominal, frecuentemente tras un episodio quirúrgico, infiltran el mesenterio intestinal y provocan clínica de

masa abdominal y obstrucciones extrínsecas cuando comprometen segmentos de intestino o la vía urinaria (27).

TÉCNICAS DE CRIBAJE DISPONIBLES Y RENTABILIDAD CLÍNICA

En primer lugar debe establecerse el diagnóstico familiar mediante la elaboración de un árbol de afectos. Los centros donde se han implantado registros de poliposis han demostrado que el control de las familias y los métodos de diagnóstico precoz pueden disminuir significativamente la mortalidad debida a estos procesos.

Actualmente es posible en algunas instituciones el diagnóstico genético, aunque es difícil todavía caracterizar el tipo de mutación concreta de una familia, pues se han comunicado más de 200 tipos distintos. Parece haber correlación entre la localización de la mutación en el gen y la gravedad del síndrome, de forma que las localizadas en exones iniciales originan síndromes atenuados con expresión fenotípica leve y tardía (24), aunque también se ha observado gran variabilidad ante una misma mutación.

En el momento actual la rentabilidad del diagnóstico genético es todavía baja, y los métodos usuales de cribaje tratan de evidenciar los adenomas o alguna lesión extracólica asociada. El método más sensible y específico es la exploración endoscópica flexible, que debe iniciarse tras la pubertad, mediante sigmoidoscopia. El hallazgo de un pólipo en esta exploración obliga a una endoscopia completa del colon y posteriormente, una vez confirmado el diagnóstico, a una endoscopia duodenal. El ritmo de exploración en los miembros aparentemente sanos es controvertido, pero teniendo en cuenta la posibilidad de desarrollo de la enfermedad hasta periodos tardíos, es razonable indicar la sigmoidoscopia flexible anualmente hasta los 40 años. Como el riesgo decrece a partir de esta edad, entonces puede efectuarse la exploración con menor frecuencia. El ritmo con que se debe efectuar la endoscopia duodenal no ha sido definido todavía, pero no debe ser tan exhaustivo como el del intestino grueso, ya que el riesgo de neoplasia maligna periampular es menor.

Otro método de cribaje es la exploración de la retina mediante oftalmoscopia. Tiene una sensibilidad alta, pero sólo en individuos en los que la hipertrofia del epitelio pigmentario se hereda como expresión fenotípica asociada, por lo que sólo será valorable cuando su resultado sea positivo en uno de los miembros de esta familia (26). Por último, la baja frecuencia de asociación de osteomas maxilares ha limitado mucho el valor de la ortopantomografía.

CIRUGÍA

El momento en el que se debe plantear la cirugía es evidente en pacientes sintomáticos o con diagnóstico de cáncer colorrectal, pero es controvertido en los asintomáticos. En general, en los miembros afectos no sintomáticos debe adaptarse el momento de la intervención a la conveniencia individual y familiar, teniendo en cuenta que la cirugía no es demorable indefinidamente. Los adultos bien informados con experiencia de familiares ya tratados aceptan la indicación quirúrgica en el momento que se plantea, pero surgen dudas cuando se establece el diagnóstico en adolescentes.

El objetivo del tratamiento en un paciente con poliposis adenomatosa es tratar el cáncer colorrectal, cuando existe, y/o prevenir la transformación adenoma – carcinoma que acontecerá indefectiblemente en alguno de los pólipos. Hasta no hace mucho, se pensaba que el tratamiento definitivo de la PAF era la extirpación íntegra de la mucosa del intestino grueso. Sin embargo existen unos matices importantes a considerar en este aspecto. El primero de ellos es la propia expresión fenotípica del trastorno, con un número mayor o menor de pólipos y con una distribución difusa o localizada. El segundo es que existen observaciones, relativamente recientes, que han constatado que los pólipos y por ello el potencial de malignización, pueden asentar en la mucosa ileal; ya sea del reservorio ileal o incluso de una ileostomía convencional. En tercer lugar, el momento del diagnóstico, que puede realizarse en un adolescente o en un adulto, y finalmente la coexistencia de neoplasia curable o no en el momento de la cirugía. Las dos opciones que se plantean son la proctocolectomía restauradora (colectomía total + proctectomía con construcción de reservorio ileal + anastomosis, con o sin ileostomía temporal) y la colectomía total con anastomosis ileorrectal (29,30).

La primera opción podría ser la intervención ideal por la extensión de la resección, pero debería ser acompañada de una mucosectomía rectal completa a fin de anular el riesgo de desarrollo de un tumor en la mucosa remanente. Sin embargo es una intervención compleja con una morbilidad precoz y tardía alta. Si bien esta morbilidad es mucho menor que la que se relata cuando la enfermedad de base es la colitis ulcerosa. Las complicaciones disminuyen con una anastomosis reservorio ileo-anal mecánica, pero la extirpación de mucosa rectal nunca es completa por lo que existe riesgo de aparición de nuevos adenomas en ese manguito. Finalmente la función defecatoria se ve alterada tras esta intervención (31).

La segunda opción preserva la ampolla rectal, y por tanto renuncia a la exéresis total de la mucosa cólica, aunque por otro lado es una intervención menos compleja y por tanto con menor morbilidad que la anterior. La función defecatoria posterior es aceptable, pero es necesario un seguimiento estricto de la evolución rectal, pues el riesgo de recidiva a este nivel es alto. En general la calidad de vida de un adulto joven es mejor con este segundo procedimiento, aunque debe quedar clara la posibilidad de otra intervención en el futuro (32).

La colectomía total con anastomosis ileorrectal es el tratamiento adecuado en pacientes adolescentes y jóvenes, sin excesiva penetrancia de la mutación, que presentan formas atenuadas con escasa afectación rectal. El compromiso de una vigilancia posterior del recto debe ser aceptado. Los factores asociados significativamente al desarrollo posterior de un cáncer rectal son un remanente mayor de 12 cm, una supervivencia tras la colectomía superior a 10 años, edad superior a los 40 años y aparición de adenoma plano y extenso. Con un adecuado seguimiento del paciente es posible la proctectomía restauradora en un segundo tiempo. Si el paciente está incluido en una familia con síndrome de Gardner debe renunciarse a esta intervención, por el riesgo de desarrollo de tumores desmoides, que imposibilitarán la proctectomía posterior.

Por el contrario, los pacientes con una neoplasia de colon no curable se beneficiarán de una colectomía con anastomosis ileorrectal si es posible, ya que esta intervención ofrece una mejor calidad de vida que la proctocolectomía durante el periodo de supervivencia.

La proctocolectomía restauradora es la opción adecuada en pacientes con una afectación rectal importante (más de 20 adenomas o adenoma plano), con elevado riesgo de cáncer rectal, y en aquéllos en los que no se puede asegurar la vigilancia postoperatoria. En individuos con una penetrancia alta, que presentan gran número de adenomas difusos, también debe plantearse una proctocolectomía, pues la probabilidad de una proctectomía a lo largo de su vida es alta. Finalmente, en los pacientes con síndrome de Gardner esta intervención debe indicarse como opción inicial, a fin de evitar episodios quirúrgicos dificultosos o imposibles más adelante.

En pacientes con cáncer rectal bajo y poliposis adenomatosa, en los que no está indicada, por la localización de la neoplasia, una anastomosis reservorio íleo-anal, es necesario efectuar una proctocolectomía con ileostomía definitiva. Esta modalidad es asimismo curativa en la medida en que lo sea el tumor maligno, y previamente a la implantación de la proctocolectomía restauradora fue la opción curativa en pacientes con severa afectación rectal (33). En este pequeño grupo de pacientes puede plantearse la construcción de una ileostomía continente, que tiene la ventaja de la eliminación total de la mucosa de riesgo y el mantenimiento de la continencia, pero a costa de un elevado número de complicaciones y reintervenciones asociadas al reservorio de Kock y a su válvula. Esta intervención no excluye absolutamente la necesidad de un seguimiento, pues se ha descrito la aparición de pólipos inflamatorios y adenocarcinomas en los reservorios ileales (34,35).

VIGILANCIA POSTOPERATORIA COLO-RECTAL Y EXTRACÓLICA

En los pacientes tratados mediante colectomía y anastomosis ileorrectal es necesario un seguimiento anual de la ampolla rectal mediante rectoscopia a fin de diagnosticar y tratar precozmente las recidivas, y esta premisa debe ser expuesta claramente en la información preoperatoria. No es necesaria la endoscopia flexible si se reseccó la unión rectosigmoidea, y todos los pólipos de tamaño superior a 2 mm deben ser extirpados. Tras múltiples polipectomías la posibilidad de un cáncer pequeño, plano y ulcerado aumenta, por lo que cualquier lesión sospechosa debe biopsiarse. Las zonas de mayor riesgo de recidiva son la perianastomótica y la próxima al canal anal. La reiteración de las recidivas y los adenomas múltiples alertan sobre la necesidad de una proctectomía.

En los pacientes tratados mediante una proctocolectomía restauradora también es recomendable la revisión anual independientemente del antecedente de mucosectomía. Si no se hizo, el manguito de mucosa rectal es una zona de alto riesgo, y si se hizo, es posible una excisión incompleta de mucosa así como la aparición de adenomas en el reservorio, cuya frecuencia aumenta con el paso de los años. La vigilancia del reservorio es preferible hacerla con endoscopio flexible.

Todos los pacientes operados deben ser sometidos también a una vigilancia endoscópica del duodeno. La segunda causa de mortalidad tras el cáncer de intestino grueso es el carcinoma periampular. En los pacientes sin adenomas y en los que se detectan pólipos pequeños y escasos la duodenoscopia puede realizarse cada cinco años, pero los que tienen lesiones múltiples deben ser revisados bianualmente. Los pólipos grandes y las lesiones planas y extensas deben vigilarse anualmente. Si se evidencia una displasia grave en la biopsia debe reseccarse la lesión, mientras que un adenocarcinoma exige el tratamiento apropiado.

EFEECTO DE LOS AINES

Durante esta última década se ha demostrado en pacientes con poliposis adenomatosa una regresión de lesiones e incluso una prevención de aparición de nuevos pólipos con el empleo de AINES (Sulindac, Celecoxib) que inhiben la síntesis de prostaglandinas. A dosis bajas son capaces de disminuir el estímulo proliferativo en las mucosas de estos pacientes. Se ha podido demostrar histológicamente un efecto inductor de apoptosis, una disminución de la expresión de marcadores de proliferación celular, y una diferenciación mucinosa de los pólipos. A fin de disminuir los efectos secundarios, se ha ensayado también la administración por vía rectal en pacientes con anastomosis ileorrectal, observando asimismo una regresión de adenomas conocidos y una prevención de la aparición de nuevas lesiones. El efecto beneficioso de estos fármacos desaparece sin embargo con la interrupción de su uso y no se ha observado acción preventiva sobre la transformación adenocarcinomatosa. Tampoco se ha podido demostrar hasta el momento un claro efecto protector de estos fármacos frente a los adenomas duodenales. Por lo tanto, no es un método sustitutivo de la resección quirúrgica cuando existe indicación (36,37).

MANEJO DEL TUMOR DESMOIDE

Aproximadamente un 10% de los pacientes con poliposis adenomatosa familiar cumplen los criterios de Gardner, entre los cuales se describió la existencia de tumores desmoides. La mayoría de estos tumores aparecen en el mesenterio o, con menor frecuencia, en la pared abdominal, y casi siempre se desarrollan tras la cirugía. Suelen provocar síntomas obstructivos cuando comprometen el tránsito intestinal, o pueden manifestarse también por compresión sobre otros órganos adyacentes. A pesar de ser tumores fibroaponeuróticos no metastatizadores son localmente muy infiltrantes, por lo que son difíciles de extirpar en su totalidad y la recurrencia es lo más habitual. Se considera de mal pronóstico un tamaño superior a 10cm, la multiplicidad de tumores, la afectación de intestino delgado y la hidronefrosis bilateral. En algunos casos sólo la historia natural podrá determinar la naturaleza benigna o agresiva de estos tumores.

Los desmoides de pared abdominal deben extirparse con un margen de 2 cm, y si es necesario debe reconstruirse el defecto con malla. Suelen ser tumores encapsulados, su exéresis es técnicamente más sencilla y se obtiene mejor resultado que en los tumores mesentéricos. La extirpación de estos últimos es la mayoría de las veces muy dificultosa por los posibles compromisos vasculares y la extensión de la resección intestinal que requieren. La sepsis abdominal postoperatoria, las fístulas y el síndrome de intestino corto son complicaciones comunes. La recidiva es también más frecuente. En algunos pacientes con síntomas obstructivos es preferible recurrir a técnicas de derivación, y renunciar a resecciones técnicamente muy comprometidas.

Algunos centros propugnan el tratamiento médico de pacientes con tumores desmoides de mal pronóstico a base de tamoxifeno (20-80 mg/día) y sulindac (300-400 mg/día). Otros fármacos antiestrogénicos y también la prednisolona se han mostrado efectivos en el control y la regresión de estos tumores. Los pacientes con tumores mesentéricos muy recidivantes o rápidamente progresivos, con respuesta escasa a los fármacos anteriores, pueden beneficiarse de un protocolo de quimioterapia (38,39).



CONCLUSIÓN

El CCR es el resultado de alteraciones en el material genético de las células del epitelio cólico. La gran mayoría de los CCR son esporádicos, es decir, estas alteraciones se adquieren en un momento determinado de la vida del individuo, y no están relacionados con la herencia. En las familias que padecen CCR hereditario, se pueden encontrar alteraciones genéticas que se heredan. La efectividad en la prevención del cáncer, particularmente en pacientes afectados de PCF y CCRHNP, está directamente relacionada con el conocimiento de la historia natural de la enfermedad y los mecanismos moleculares que están a la base de estos problemas. Todas las decisiones que se tomen (médicas y/o quirúrgicas) deben ser de mutuo acuerdo con el paciente. La morbilidad y mortalidad en las formas hereditarias de CCR deberían reducirse una vez establecido el riesgo del CCR para las familias afectas.

Bibliografía

- Howe HL, J Natl Cancer Inst 2001; 93:824-842
- Registro Nacional de Tumores. Cáncer en Guayaquil 1997-2000. Arreaga C, Paulson G, Cevallos F, Eds. Mayo 2003, Guayaquil
- Lynch HT, de la Chapelle A. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. J Med Genet 1999; 36:801-818
- Midgley R, Kerr D. Colorectal Cancer. The Lancet 1999; 353:391-399
- Rafter J, Glinghamer B. Interactions between the environment and genes in the colon. Eur J Cancer Prev 1998; 7 Suppl 2: 69-74
- de la Chapelle A. Testing tumors for microsatellite instability. Eur J Hum Genet 1999; 7:407-408
- Weinberg RA. Oncogenes and tumor suppressor genes. Cancer J Clin 1994; 44:160-70
- Tortola S, Marcuello E, González I, Reyes G, Arribas R, Aiza G, et al. *p53* and *K-ras* gene mutations correlate with tumor aggressiveness but are not of routine prognostic value in colorectal cancer. J Clin Oncol 1999; 17:1375-81
- Fearon ER, Cho KR, Nigro JM, Kern SE, Simons JW, Ruppert JM, et al. Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers. Science 1990; 247:49-56
- Wijnen J, van der Klift H, Vasen H, et al. MSH2 genomic deletions are a frequent cause of HNPCC. Nat Genet 1998; 20:326-328
- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990; 61:759-767
- Watson P, Lynch HT. The tumor spectrum in HNPCC. Anticancer Res 1994; 14:1635-1639
- Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. Int J Cancer 1999; 81:214-218
- Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. N Engl J Med 1998; 338:1481-1487
- Salovaara R, Loukola A, Kristo P, et al. Population-based molecular detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. J Clin Oncol 2000; 18:2193-2200
- Vasen HFA, Mecklin J-P, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). Dis Colon Rectum 1991; 34:424-425
- Vasen HFA, Watson P, Mecklin J-P, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. Gastroenterology 1999; 116:1453-1456
- Rodríguez Bigas M, Boland C, Hamilton S, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal cancer Syndrome: Meeting Highlights and Bethesda Guidelines. J Natl Cancer Inst 1997; 89:1758-62
- Nyström-Lahti M, Wu Y, Moisio A-L, et al. DNA mismatch repair gene mutations in 55 kindreds with verified or putative hereditary non-polyposis colorectal cancer. Hum Mol Genet 1996; 5:763-769
- Terdiman JP, Gum JR Jr, Conrad PG, Miller GA, Weinberg V, Crawley SC, et al. Efficient detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene carriers by screening for tumor microsatellite instability before germline genetic testing. Gastroenterology 2001; 120:21-30
- Burke W, Petersen G, Lynch P, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. I. Hereditary nonpolyposis colon cancer. JAMA 1997; 277:915-919.
- Jass JR, Stewart SM. Evolution of hereditary non-polyposis colorectal cancer. Gut 1992; 33:783-786
- Desch CE, Benson AB 3rd, Smith TJ, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, et al. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 1999; 17:1312-1312
- Brensinger JD, Laken SJ, Luce MC, et al. Variable phenotype of familial adenomatous polyposis in pedigrees with 3' mutation in the APC gene. Gut 1998; 43:548-552
- Björk J, Akerbrant H, Iselius L, et al. Periampullary adenomas and adenocarcinomas in familial adenomatous polyposis: cumulative risks and APC gene mutations. Gastroenterology 2001; 121:1127-1135



26. Valanzano R, Cama A, Volpe R, et al. Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in familial adenomatous polyposis: novel criteria of assessment and correlations with constitutional adenomatous polyposis coli gene mutations. *Cancer* 1996; 78:2400-2410
27. Lynch HT, Fitzgibbons R Jr. Surgery, desmoid tumors, and familial adenomatous polyposis: case report and literature review. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:2598-2601
28. Saurin JC, Gutknecht C, Napoleon B, Chavaillon A, Ecohard R, Scoazec JY, Ponchon T, Chayvialle JA. Surveillance of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis reveals high cumulative risk of advanced disease. *J Clin Oncol* 2004; Feb 1; 22:493-498
29. Tonelli F, Valanzano R, Monaci I, Mazzoni P, Anastasi A, Ficari F. Restorative Proctocolectomy or rectum – preserving surgery in patients with familial adenomatous polyposis: results of a prospective study. *World J Surg* 1997; 21:653-659
30. Ziv Y, Church J, Oakley J, McGannon E, Fazio V, Surgery for the teenager with familial adenomatous poliposis: Ileorectal anastomosis or restorative proctocolectomy ? In *J Colorectal Dis* 1995; 10:6-9
31. Vrouenraets BC, Van Duijvendijk P, Bemelman WA, Offerhaus GJ, Slors JF. Adenocarcinoma in the anal canal after ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis using a double-stapled technique: report of two cases. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:530-534
32. Church J, Burke C, McGannon E, Pastean O, Clark B. Risk of rectal cancer in patients after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis: a function of available surgical options. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:1175-1181
33. Onaitis MW, Mantyh C. Ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis: historical development and current status. *Ann Surg* 2003; 238(6 Suppl):S42-48
34. Beveridge IG, Swain DJ, Groves CJ, Saunders BP, Windsor AC, Talbot IC, Nicholls RJ, Phillips RK. Large villous adenomas arising in ileal pouches in familial adenomatous polyposis: report of two cases. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:123-126
35. Cherki S, Glehen O, Moutardier V, Francois Y, Gilly FN, Vignal J. Pouch adenocarcinoma after restorative proctocolectomy for familial adenomatous polyposis. *Colorectal Dis*. 2003 Nov; 5:592-4
36. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RKS, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000; 342:1946-1952
37. Tonelli F, Valanzano R, Messerini L, Ficari F. Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: is there an actual efficacy in prevention of rectal cancer? *J Surg Oncol* 2000; 74:15-20
38. Lynch HT, Fitzgibbons R Jr. Surgery, desmoid tumors, and familial adenomatous polyposis: case report and literature review. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:2598-2601
39. Lynch HT, Fitzgibbons R Jr, Chong S, et al. Use of doxorubicin and dacarbazine for the management of unresectable intra-abdominal desmoid tumors in Gardner's syndrome. *Dis Colon Rectum* 1994; 37:260-267

Del Editor

EL ARBITRAJE

Los textos que publica la revista “ONCOLOGÍA” se seleccionan en función de su valor científico. Con el objeto de asegurar en lo posible la difusión únicamente de información válida, estos son sometidos a un proceso de arbitraje o revisión editorial científica.

Cada manuscrito se envía a varios revisores o árbitros que dan su opinión sobre la idoneidad del texto. A veces, la aceptación de los artículos está condicionada a la realización de los cambios sugeridos por nuestros revisores. Para evitar influencias ajenas a la calidad del texto, los revisores reciben manuscritos en los que se omiten los nombres de los autores.

El buen revisor es la clave de una buena revista. De su buen juicio, ética, conocimiento y dedicación depende la calidad del contenido de la revista. para ellos, el reconocimiento a su labor y el agradecimiento de la revista.

Adaptada de: Boletín OPS, 1996.

