

11238



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

"DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**CARCINOMAS PRIMARIOS MULTIPLES
COLORRECTALES**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN COLOPROCTOLOGIA
P R E S E N T A :

ROBERTO ANTONIO / MANZANO GALLARDO

ASESOR : JUAN PABLO PEÑA RUIZ-ESPARZA



IMSS

México, D. F.

1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.




DR. JUAN PABLO PEÑA RUIZ-ESPARZA.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGIA DE COLON Y RECTO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES. CENTRO MEDICO NACIONAL S. XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



DR. ROBERTO ANTONIO MANZANO GALLARDO
RESIDENTE DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGIA DE COLON Y RECTO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES. CENTRO MEDICO NACIONAL S. XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



DR. NIELS WACHER RODARTE
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION Y ENSEÑANZA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES. CENTRO MEDICO NACIONAL S. XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

 **HOSP. DE ESPECIALIDADES**
DEL C. M. N. "SIGLO XXI"
★ **MAR. 11 1997** ★
JEFATURA DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

ULTAD
DE MEDICINA
★ **MAR 20 1997**
★ **SECRETARIA DE SALUD**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G. "**

CARCINOMAS PRIMARIOS MULTIPLES COLORRECTALES

AUTORES:

Dr. Roberto Antonio Manzano Gallardo. Residente de Cirugía de Colon y Recto. Hospital de Especialidades. CMN S. XXI.

Dr. Juan Pablo Peña Ruiz-Esparza. Jefe del Departamento de Cirugía de Colon y Recto. Hospital de Especialidades CMN S. XXI.

Dr. Francisco Javier Barrientos. Departamento de Proctología. Hospital de Oncología. CMN S. XXI.

INDICE

Introducción	1
Epidemiología	2
Etiología y Patogenia	3
Carcinomas primarios múltiples	9
Objetivo	11
Diseño del Estudio	11
Universo de Trabajo	11
Variables de Interés	11
-Independiente	
-Dependiente	
Descripción de las variables	12
Tamaño de la muestra	12
Criterios de Selección	12
-Inclusión	
-Exclusión	
Procedimientos	13
Análisis Estadístico	13
Recursos	13
-Recursos Humanos	
-Recursos Materiales	
-Recursos Financieros	
Cronograma de Actividades	14
Hoja de Recolección de Datos	16
Resultados (tablas)	18
Discusión	24
Conclusiones	25
Bibliografía	26

CARCINOMAS PRIMARIOS MULTIPLES COLORRECTALES

INTRODUCCION

Los tumores benignos y malignos en conjunto, representan un porcentaje importante dentro de las causas de mortalidad general en el país y de ellos la gran mayoría corresponde a cáncer o neoplasia maligna.

Su tendencia en el mismo sentido que las enfermedades crónico-degenerativas ha aumentado, a diferencia de lo observado para las enfermedades transmisibles. En los últimos 40 años la cifra absoluta de muertes ocasionadas por tumores, así como su peso relativo dentro de la mortalidad general se han elevado cinco veces, dado que en 1950 se registraron 8855 defunciones y en 1991 43439, así mismo, su proporción dentro de la mortalidad general pasó de 2.0% a 10.1% en el mismo período.

Aunque no ha sido completamente dilucidada su etiología, mucho se ha avanzado en los últimos años en el conocimiento de los factores que la condicionan o se asocian con su aparición. Los múltiples estudios epidemiológicos, clínicos, de biología molecular, etc. han contribuido a la identificación de sustancias químicas, virus, genes. Por otra parte se han establecido condiciones particulares en el huésped, como las diferencias ambientales, hormonales, de resistencia inmunitaria y hereditarias que aumentan la susceptibilidad de contraer cáncer.

Con base a estos estudios hoy se sostiene que la gran mayoría de las neoplasias, sobre todo malignas tiene estrecha relación con influencias ambientales, que operan en individuos con mayor riesgo.

Los mejores ejemplos se encuentran en los riesgos asociados con el tabaquismo para varias localizaciones del cáncer, entre los que destacan el pulmonar, de laringe, boca y esófago.

A través de estudios de casos y testigos o estudios de cohorte se han identificado compuestos químicos, solventes, polvos y vapores industriales, que se asocian a otro tipo de tumores.

Los estudios que incluyen el estilo de vida y la alimentación entre diversos grupos poblacionales, también soportan el concepto de la influencia ambiental, puesto que se ha observado la modificación de los riesgos en la población que migra, la cuál adquirió después de varios años o generaciones.

el perfil epidemiológico del país huésped.

El incremento en la frecuencia del cáncer conforme la edad, parece explicarse por el efecto acumulativo de los factores ambientales y de períodos de latencia prolongados para las neoplasias.(1).

EPIDEMIOLOGIA

En México, la información disponible confirma que el número total de neoplasias malignas se está incrementando significativamente en 1982, la tasa de mortalidad general por estos padecimientos se calculó en 14.2 por cada 100000 habitantes.

La incidencia de cáncer en las distintas áreas geográficas está íntimamente relacionada con la presencia de los principales factores de riesgo, como el tabaquismo, exposición a tóxicos específicos y radiaciones, infecciones, uso de ciertos medicamentos y tipo de nutrición observándose que la incidencia de cáncer es mayor en países desarrollados que los de en vías de desarrollo en los cuales existen considerables variaciones de las tasas de mortalidad asociadas con la estructura por edad de las poblaciones; así, en las regiones en las que predomina el número de personas de edad avanzada tienen mayores tasas de mortalidad para el cáncer.

El cáncer es responsable de 408841 defunciones registradas en México durante el período comprendido entre 1988-1994.

Al analizar la tendencia presentada entre 1985 a 1994, observamos que en México es ascendente para cáncer cervicouterino y glándula mamaria; sin cambios importantes en otros tipos de cáncer en el caso de mujeres menores de 65 años y en el grupo de los hombres la leucemia registra una tendencia ascendente.(2).

En México, el cáncer de colon se encuentra entre las primeras 20 neoplasias malignas. De acuerdo con estadísticas internacionales, tanto en hombres como en mujeres el cáncer colorrectal es la segunda neoplasia más frecuente en los países desarrollados. Las tasas de mayor incidencia se observan en Estados Unidos; para hombres, 48.2, y en mujeres, 36.5 por cada 100000 habitantes.

El cáncer de colon es responsable de 12232 defunciones registradas en

México durante el período comprendido entre 1985 a 1994, estimándose aproximadamente 3 de cada 100 defunciones por cáncer en general registradas en el sexo femenino. En 1985 el cáncer de colon produjo 1004 defunciones en ambos sexos. La información más reciente (1994) muestra que se presentó un incremento de 88% respecto de 1985.

En la población mayor de 65 años, la tendencia es ascendente tanto en hombres como en mujeres con tasas superiores a 20 por 100000 habitantes.

Con base en los resultados del registro histopatológico de neoplasias malignas en México, en el bienio de 1993-1994 se diagnosticaron 1662 casos de cáncer de colon. De manera global ocupó el quinceavo lugar del total de neoplasias notificadas durante esos años, registrándose 2.8% de los casos en hombres y 1.3% en mujeres. El grupo de edad más afectado es el de 75 años y más (12.7%) seguido por el grupo de 60 a 64 años (10.7%).

En relación con la distribución geográfica, descartando al Distrito Federal que siempre reporta el porcentaje más alto (42.9%), por ser una área de concentración, los estados de Nuevo León, Veracruz y Chihuahua registran los porcentajes más elevados (9.9, 4.3 y 4% respectivamente). Los estados de Campeche, Tlaxcala y Quintana Roo reportan por su parte el más bajo (1%). (3).

ETIOLOGIA Y PATOGENIA.

La importancia de la hipótesis de la evolución tumoral es evidente de inmediato a los investigadores cuyo objetivo primario es impedir tal proceso y por tanto, reducir la morbilidad y mortalidad del cáncer. El concepto de evolución del tumor implica que exista una lesión precursora, o más precisamente, un estado precursor antes del desarrollo de un cáncer localmente invasor, que entonces puede lograr la capacidad de dar metástasis. Al identificar y extirpar la lesión precursora, se podría disminuir la morbilidad, mortalidad y tal vez la incidencia de cáncer, que ahora está apareciendo como una interacción compleja entre múltiples factores ambientales y genéticos. Por tanto es alentador que la hipótesis de evolución tumoral parece ser válida no sólo para carcinoma colorrectal, sino tal vez para todas las neoplasias en seres humanos. (4).

Todos los adenomas del colon están compuestos de epitelio displásico. Se

define a la displasia como epitelio neoplásico (una proliferación nueva autónoma) que todavía está confinada a la membrana basal. La displasia puede ser leve o intensa; esta última corresponde al carcinoma *in situ*. Por costumbre el epitelio displásico que forma una masa macroscópicamente reconocible se denomina adenoma. Dado que los adenomas son los pólipos más frecuentes del colon, se utiliza a menudo el término pólipo como sinónimo para adenoma del colon, aunque técnicamente hablando cualquier predominancia desde su superficie mucosa es un pólipo. También, por acuerdo, cuando el epitelio displásico no forma una masa macroscópicamente visible se le llama displasia, como la que complica la colitis ulcerosa (displasia "plana"). El concepto de que los carcinomas colorectales provienen de epitelio displásico, sea en forma de adenoma macroscópicamente visible o en mucosa plana, se conoce como secuencia displasia-carcinoma o adenoma-carcinoma (8).

El porcentaje de cánceres con un componente adenomatoso coexistente disminuye desde 57 a 5% conforme aumenta el estado de carcinoma, desde los límites de la submucosa hasta los que tienen diseminación metastásica distante.

Existen diversas características histopatológicas de los adenomas que se correlacionan con la probabilidad de que contengan un adenocarcinoma. Estos comprenden el aumento de tamaño, un grado mayor de displasia y una mayor cantidad de arquitectura vellosa(8).

Riserson, clasificó los pólipos epiteliales benignos desde un punto de vista histológico, independientemente de su aspecto macroscópico. La relación fue el resultado del estudio de 2800 pólipos extirpados en el St. Mark's Hospital de Londres, los hallazgos fueron los siguientes: adenoma tubular 75%, adenoma tubulovelloso 15% y adenoma velloso 10%. La proporción general de malignidad para los adenomas tubulares fue del 5%, adenomas tubulovelloso 22% y adenoma velloso 40%.

Cuando el grado de displasia del pólipo es leve, las probabilidades de malignidad son del 6%, en comparación con un 18% en el grado moderado y 38% cuando hay displasia severa.

Los datos moleculares y las hipótesis indican que la acumulación de anomalías genéticas específicas que afectan diferentes genes forma, al menos, parte de la base de la evolución de tumor colorectal, desde la mucosa normal a través de las fases de displasia/adenoma, carcinoma y

metástasis. Las categorías de genes afectados conocida a la fecha, comprende a los protooncogenes celulares, que se pueden activar por amplificación de mutaciones de un sitio u otros mecanismos para formar oncogenes, y genes supresores de tumor que pueden perder su función de hito a mutaciones en un punto o pérdida alélica.(7).

El protooncogén celular mejor estudiado en neoplasias colorrectales es la familia ras de genes y particularmente el c-Ki-ras, se han identificado mutaciones en algún punto del gen ras en aproximadamente 80% de carcinomas y adenomas grandes, aunque en menos del 10% de los adenomas más pequeños(8). Estos hallazgos indican que el gen ras puede participar en la evolución de adenomas pequeños a grandes.

El oncogén c-myc tiene valores muy altos de expresión en la mayor parte de los carcinomas de colon, en ausencia de amplificación o translocación. Se ha demostrado también que el tipo de expresión elevado de c-myc se correlaciona con la evolución tumoral colorrectal, que corresponde a hipometilación de un sitio específico de citosina guanidina oligonucleótido (CCGG) en el tercer axón.(9). También hay pruebas que la desregulación y el aumento de la expresión de c-myc son mediados por la falta de un factor de transacción desde un posible gen supresor tumoral en el cromosoma 5q. (10).

La prueba adicional es que la expresión elevada de c-myc podría estar disminuida por transferencia del cromosoma 5 en líneas celulares de carcinoma de colon, posiblemente al aportar el factor de transacción regulador omitido.(11).

Otros cambios genéticos que se han identificado en tumorigénesis colorrectal comprenden la amplificación que abarca los genes c-erbB-2, c-myb. Se demostró también que el gen del retinoblastoma (Rb) sufrió amplificación en 29.5% de 288 carcinomas colorrectales estudiados, lo que indica que puede ser funcional en una manera dominante como oncogén en neoplasia colorrectal.(12)

El gen supresor de tumor p53 participa también en la evolución del tumor colorrectal. Este gen está localizado en el cromosoma 17p, la región cromosómica con la tasa más elevada de pérdida de heterocigosidad (supresión alélica) en cáncer de colon, sucede en más del 78% de los adenocarcinomas de colon, aunque en menos del 10% de los adenomas benignos.

Las pérdidas alélicas del cromosoma 18q muestran también aumento

progresivo en la prevalencia a través de la secuencia adenoma-carcinoma; se observaron estas pérdidas en 73% de los carcinomas, 47% de los adenomas grandes y en 11 a 13% de adenomas benignos más pequeños.(13).

Un gen designado DCC para "suprimido en cáncer de colon" que funcionado en la región 18q, es un gen candidato a supresión tumoral. Se halló que un alelo de DCC estaba suprimido en 28 de 41 cánceres de colon (71%) y se observaron mutaciones somáticas en 12 de 94 cánceres de colon (13%).(14).

La diferenciación celular normal dentro de las criptas colónicas se caracteriza por complejos específicos de unión de proteínas citoesqueléticas que producen dominios de membrana polarizados. La alteración estructural celular y de la cripta puede ser el paso inicial de la secuencia neoplásica en el epitelio del colon. Estas alteraciones constan de células inmaduras en compartimientos superiores de la cripta y células con gránulos típicos y vesiculación. Los microfilamentos de actina son componentes estructurales que se han desorganizado en tejidos normales y adenomatosos de pacientes con poliposis familiar. Las proteínas de anclaje con actina (villina, fodrina), las proteínas del borde de las microvelosidades intestinales, y los filamentos intermedarios de citoqueratina son componentes estructurales que se alteran en adenomas y carcinomas colónicos.(15).

Se han identificado alteraciones en la estructura de la cripta, como lesiones precursoras iniciales de adenomas, en roedores tratados con carcinógenos del colon. Estas "criptas aberrantes" se pueden identificar en mucosa no cortada, teñida con azul de metileno, y se reconocen por su mayor tamaño, abertura luminal elíptica, capa epitelial más gruesa y aumento de la región pericriptal.(16).

Parece ser el paso más temprano en la formación final de adenoma. Sin embargo, se desconoce la evolución natural de una cripta aberrante individual. Pretlow y colaboradores(17) identificaron estas lesiones en colon humano usando técnicas semejantes. Ellos hallaron que las criptas aberrantes son más frecuentes en la mucosa macroscópicamente normal de pacientes con cáncer de colon, en comparación con enfermos sin neoplasia colónica.

En cánceres humanos a menudo hay alteraciones en el estado de metilación de DNA. Se considera que estos cambios alteran los tipos de expresión genética relacionados con proliferación y diferenciación celulares y

pueden contribuir a la inestabilidad genética. Se ha demostrado que el DNA de los pólipos benignos y de carcinomas malignos del colon contienen áreas hipometiladas, extensamente diseminadas y áreas regionales de aumento de metilación, en comparación con mucosa colónica normal.(18).

Un mecanismo para los incrementos regionales en la metilación puede ser el aumento de actividad de DNA metiltransferasa, que cataliza la metilación de nucleótido citosinas en los sitios CpG. El Deiry y colaboradores (19) demostraron que, en comparación con mucosa colónica normal, los valores promedio de DNA metiltransferasa de transcripción se incrementan 60 veces y más de 200 veces, respectivamente, en pólipos adenomatosos y carcinomas. Además, los valores de DNA metiltransferasa aumentaron 15 veces en nueve de 17 muestras de mucosa histológicamente normal de pacientes con cáncer o pólipos benignos, en comparación con los de mucosa normal sin neoplasia. Estos datos indican que las alteraciones en la metilación de DNA suceden relativamente pronto en el proceso neoplásico del colon y pueden ser marcadores potenciales para investigación de la mucosa.

Las mutaciones de los oncogenes ras en los codones 12 y 13 suceden en aproximadamente 8% de los adenomas menores de 1cm., y en cerca de 80% de los adenomas mayores de 1cm., y en alrededor de 80% de los carcinomas (13). Las alteraciones de otros oncogenes, como c-src y c-erbB-2 se han demostrado también en pólipos adenomatosos; sin embargo, parece suceder menos a menudo que las mutaciones ras y únicamente en pólipos más avanzados (20). La supresión alélica de los loci supresores tumorales puede suceder también en adenomas colónicas; sin embargo, la frecuencia de estas supresiones es más frecuente en adenomas con cáncer y carcinomas invasores. Por ejemplo, la supresión alélica del cromosoma (DCC, o gen "suprimido en cáncer de colon") y del cromosoma 17p (gen p53) sucede en 11 a 13%, y en 6% de los adenomas benignos, respectivamente. En contraste, los carcinomas invasores tuvieron supresiones de estos loci en 88 a 60% de las muestras(21)(13). Se demostró recientemente que la mutación o la supresión alélica del gen de poliposis adenomatosa del colon (APC) en el cromosoma 5 es un suceso temprano en las neoplasias de colon. Powell y colaboradores (22) hallaron que 60% de 25 cánceres colorrectales y 63% de pólipos adenomatosos tuvieron cuando menos una mutación somática del gen APC.

El oncogén o las alteraciones del gen supresor tumoral no se han hallado en epitelio colónico hiperproliferativo e histológicamente anormal, por tanto, suceden de manera tardía en la secuencia carcinogénica para servir en la identificación de individuos con mayor riesgo para neoplasia esporádica de colon.

CARCINOMAS PRIMARIOS MULTIPLES

Hace más de un siglo que Czerny(23), Fenger(24) y Billroth(25), reportarán los primeros casos de carcinomas colorrectales sincrónicos múltiples. El reporte de incidencia de carcinomas de colon sincrónicos varía del 2 a 8%(26), este rango en el porcentaje se explica por los diferentes tamaños de las muestras, los intervalos de tiempo de los estudios y los criterios de selección o diagnósticos utilizados por los autores.

Los carcinomas colónicos múltiples se encuentran en pacientes jóvenes con poliposis adenomatosa familiar (PAF) y cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (Síndrome de Lynch tipo 1 y II). Los hallazgos de neoplasias múltiples colorrectales sincrónicas podría implicar un incremento en la exposición al carcinógeno local (ácidos biliares, grasas) y defectos genéticos con activación de oncogenes y pérdida de la función de genes supresores(27).

Los criterios diagnósticos utilizados para carcinomas colorrectales primarios múltiples son: 1) demostrar aislados y distintos dos focos de cáncer separados por mucosa intestinal íntegra; 2) demostrar una zona transicional de células atípicas y glándulas anormales de tumor de la mucosa normal; 3) estar distintivamente separadas de la línea previa de anastomosis; y 4) no ser evidencia de metástasis(28).

Los casos de carcinoma primario múltiples extracolónico asociado con cáncer primario colorrectal fuerón propuestos por Warren y Gates: 1) cada tumor debe tener morfología definida de carcinoma; 2) cada tumor debe ser diferente; 3) no debe haber evidencia de metástasis(29).

Los carcinomas sincrónicos, son lesiones distintas y separadas por una distancia igual o mayor a 5cm., con invasión de células malignas por debajo de la muscularis mucosae, diagnósticas ambas en un intervalo igual o menor a 6 meses. Los carcinomas metacrónicos colorrectales, son lesiones distintas, que no son clínicamente recurrencia de la anastomosis o metástasis del cáncer original, que se presentan a más de 6 meses después del tumor inicial.(30).

Enblad y colaboradores(31) demostraron en su estudio del Registro de Cáncer de Suecia que hay un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio en mujeres con cáncer de colon diagnósticas después de los 80 años, mientras que el cáncer de mama está incrementado en todos los grupos de edad posterior a carcinoma colorrectal.

Hoar y Lyng(32) reportan incremento de cáncer de ovario posterior a cáncer de colon, reportando por histología el tumor de ovario(adenocarcinoma, no metastásico), así mismo, demuestran incremento en el riesgo de carcinoma de próstata y riñon observadp después de cáncer colorrectal.

OBJETIVO:

Revisión retrospectiva de Carcinomas Primarios Múltiples en el Servicio de Proctología del Hospital de Oncología del CRM SXXI, de los últimos 10 años, para conocer la distribución por edad, sexo, tipo de histología, localización y frecuencia colorrectal y extracolónica, así como, la frecuencia de carcinomas sincrónicos y metacrónicos colorrectales.

DISEÑO DE ESTUDIO:

El presente es un estudio de casos retrospectivo, descriptivo, transversal y observacional.

UNIVERSO DE TRABAJO:

Serán todos aquellos pacientes con el diagnóstico de Carcinomas Primarios Dobles o Múltiples que acudieron a la consulta externa del Servicio de Proctología del Hospital de Oncología del CRM S. XXI de los últimos 10 años.

VARIABLES DE INTERES:

VARIABLE INDEPENDIENTE

-Pacientes con carcinomas primarios múltiples de localización colorrectal (sincrónicos y metacrónicos) y extracolónicos.

VARIABLE DEPENDIENTE

-Sexo, edad, tipo de histología, localización por segmento anatómico colorrectal y extracolónico y carcinomas sincrónicos y metacrónicos.

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

CARCINOMAS PRIMARIOS MULTIPLES:

Son tumores malignos con diferente localización anatómica, que tienen apariencia histológica distinta y no deben provenir de su propia metástasis.

CARCINOMAS SINCRONICOS COLORRECTALES:

Son lesiones distintas y separadas por una distancia mayor de 5cm., con invasión de células malignas por debajo de la musculatura mucosa, diagnosticadas ambas en un periodo no mayor a 6 meses.

CARCINOMAS METACRONICOS COLORRECTALES:

Son lesiones distintas, que no son clínicamente recurrencia de la anastomosis o metástasis del cáncer original, que se presentan a más de 6 meses después del tumor inicial.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se incluyeron todos los pacientes que acudieron a la consulta externa de Proctología del Hospital de Oncología del CIMN S. XXI con el diagnóstico de Carcinoma Primario Múltiple de los últimos 10 años, siendo 93 pacientes hasta junio de 1998.

CRITERIOS DE SELECCION:

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes con carcinomas primarios múltiples con localización colorrectal y extracolónica.
- Ambos sexos.
- Mayores de 18 años.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Casos de carcinoma asociado a Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
- Casos de poliposis adenomatosa familiar (PAF).
- Carcinoma Colorrectal Hereditario sin Poliposis, (Síndrome de Lynch I y II).

PROCEDIMIENTOS:

- 1. Selección de la muestra según criterios de selección.**
 - 1.1 Revisión de expediente clínico.**
 - 1.2 Vaciamiento a hoja de recolección de datos.**
- 2. Obtención de datos.**
- 3. Análisis de los resultados.**

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se utilizará para su análisis, medidas de resumen, frecuencias simples y relativas, y medidas de tendencia central (media).

RECURSOS:

RECURSOS HUMANOS;

Personal médico del Servicio de Cirugía de Colon y Recto del Hospital de Especialidades y del Servicio de Proctología del Hospital de Oncología del CIMN S. XXI.

RECURSOS MATERIALES:

Los propios del hospital.

RECURSOS FINANCIEROS:

No requiere de una partida especial.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4
REVISION BIBLIOGRAFICA	X			
ELABORACION DE PROTOCOLO		X		
CAPTURA DE DATOS			X	
ANALISIS DE RESULTADOS			X	
ELABORACION DE TESIS				X

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA Y HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
SERVICIO DE PROCTOLOGIA Y CIRUGIA DE COLON Y RECTO
CENTRO MEDICO NACIONAL S. XXI**

CARCINOMAS PRIMARIOS MULTIPLES

NOMBRE DEL PACIENTE:

NUMERO DE AFILIACION:

SEXO:

EDAD:

LOCALIZACION DEL CARCINOMA COLORRECTAL POR SEGMENTO ANATOMICO:

1. APENDICE

2. CIEGO

3.C. ASCENDENTE

4.A. HEPATICO

5. C. TRANSVERSO

6. A. ESPLENICO

.7. C. DESCENDENTE

8. C. SIGMOIDES

9. RECTO

10. CONDUCTO ANAL

LOCALIZACION DEL CARCINOMA EXTRACOLONICO (SITIO ANATOMICO)

TIPO HISTOLOGICO:

1. ADENOCARCINOMA:

2. CARCINOMA MUCINOSO:

3. CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS:

4. CARCINOIDE:

5. CARCINOMA CELULAS EN ANILLO DE SELLO:

6. ACINAR

7. LEIOMIOSARCOMA:

8. LINFOMA

CARCINOMA SINCRONICO COLORRECTAL:

CARCINOMA METACRONICO COLORRECTAL:

RESULTADOS

TABLA 1

DISTRIBUCION POR SEXO

<u>SEXO</u>	<u>FRECUENCIA</u>	<u>PORCENTAJE</u>
MASCULINO	41	44.08%
FEMENINO	52	55.91%
TOTAL	93	100.00%

TABLA 2**DISTRIBUCION POR EDAD**

EDAD (DECADAS) MASC.	FEM..	FRECUENCIA
20---29	1	2
30---39	3	8
40---49	8	19
50---59	11	18
60---69	9	20
70---79	8	21
80---89	1	5
TOTAL	41	93

TABLA 3**CARCINOMAS PRIMARIOS MULTIPLES LOCALIZACION**
COLORRECTAL

SITIO	NUMERO	PORCENTAJE
APENDICE	1	0.76%
CIEGO	15	11.53%
C. ASCENDENTE	31	23.84%
A. HEPATICO	2	1.53%
C. TRANSVERSO	11	8.98%
A, ESPLENICO	1	0.76%
C. DESCENDENTE	5	3.84%
C. SIGMOIDES	19	14.61%
RECTO	40	30.76%
CONDUCTO ANAL	5	3.84%
TOTAL	130	100.00%

LOCALIZACION COLORRECTAL DE 130 CARCINOMAS PRIMARIOS MULTIPLES EN 93 PACIENTES

TABLA 4**GARCINOMAS PRIMARIOS MULTIPLES LOCALIZACION
EXTRACOLONICA**

SITIO	NUMERO	PORCENTAJE
CACU	14	21.53%
MAMA	10	15.38%
PULMON	8	12.30%
ENDOMET.	5	7.69%
OVARIO	5	7.69%
PROSTATA	4	6.15%
RIÑON	4	6.15%
PIEL	4	6.15%
PAROTIDA	3	4.61%
ESTOMAGO	2	3.07%
OTROS	6	9.23%
TOTAL	65	100.00%

Localización específica de 65 carcinomas dobles primarios en 93 pacientes.
otros:Tiroides(2), Sarcomas(1), Amígdala de Valsar (1), Linfoma (1), Laringe (1)

**ESTA TESIS NO DEBE
QUEDAR DE LA BIBLIOTECA**

TABLA 5**CARCINOMAS PRIMARIOS MULTIPLES COLONICOS.**
HISTOLOGIA

HISTOLOGIA	NUMERO	PORCENTAJE
ADENOCARCINOMA	110	84.61%
CARCINOMA MUCINOSO	9	6.92%
CAR. CEL. ESCAMOSAS	4	3.07%
CARCINOIDE	3	2.30%
CAR. EN CEL. EN SELLO	2	1.53%
ACINAR	2	1.53%
TOTAL	130	100.00%

TABLA 6**CARCINOMAS PRIMARIOS MÚLTIPLES**

COLONICOS	NO. DE CASOS
RECTO+ C. SIGMOIDES	3
+ C. TRANSVERSO	2
+ A. HEPATICO	1
+ CIEGO	1
+ RECTO	1
+ C. ASCENDENTE	1
+ C. DESCENDENTE	1
C. SIGMOIDES + C. ASCENDENTE	3
+ CIEGO	2
+ C. TRANSVERSO	2
+ C. DESCENDENTE	1
+ C. SIGMOIDES	1
+ C. TRANSV. + C. ASCENDENTE	1
C. ASCENDENTE + RECTO	1
+ SIGMOIDES	1
+ DESCENDENTE	1
+ TRANSVERSO	1
CIEGO + C. TRANSVERSO	2
+ C. ASCENDENTE	1
+ RECTO	1
+ C. ASCENDENTE + RECTO	2

** Carcinomas Dobles y Triples Primarios Colorrectales

TABLA 7

CARCINOMAS PRIMARIOS MÚLTIPLES

EXTRACOLÓNICOS	NO. DE CASOS
C. CERVICO-UTERINO + RECTO	8
+ CONDUCTO ANAL	3
+ CIEGO	1
+ C. DESCENDENTE + CA. DE MAMA + CA PULMON	1
C. DE MAMA + C. ASCENDENTE	4
+ RECTO	3
+ CIEGO	2
PULMON + RECTO	3
+ SIGMOIDES	1
+ CONDUCTO ANAL	1
+ C. ASCENDENTE	1
ENDOMETRIO + C. TRANSVERSO	2
+ C. ASCENDENTE	1
+ APÉNDICE	1
+ A. ESPLÉNICO + C. ASCENDENTE	1
OVARIO + RECTO	3
+ C. SIGMOIDES	1
+ C. DESCENDENTE	1
PROSTATA + C. ASCENDENTE	4
PIEL + RECTO	1
+ C. SIGMOIDES	1
+ C. SIGMOIDES + PULMON	1
RIÑÓN + CIEGO	1
+ C. ASCENDENTE	1
+ RECTO	1
+ CONDUCTO ANAL	1
PAROTIDA + C. ASCENDENTE	2
+ CIEGO	1
ESTÓMAGO + RECTO	1
+ C. ASCENDENTE	1
TIROIDES + C. ASCENDENTE	2
SARCOMAS + C. ASCENDENTE + RECTO	1
LINFOMA + RECTO + LARINGE	1
AMPULA DE VATER + C. SIGMOIDES + CIEGO + C. TRANSVERSO	1

CARCINOMAS DOBLES, TRIPLES Y CUADRUPLES PRIMARIOS EXTRACOLÓNICOS.

TABLA8

CARCINOMAS PRIMARIOS MULTIPLES

COLONICOS n=130	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SINCRONICOS	17	13.07%
METACRONICOS	18	13.84%
MIXTOS	2	1.53%

DISCUSION

El adenocarcinoma de colon es uno de los tumores más frecuentes en países desarrollados. El colon es afectado también por otro tipo de tumores, entre los cuales destaca el carcinoma epidermoide del conducto anal y recto y otros tumores primarios como los linomas, leiomiomas y tumores carcinoides malignos. Debido a la asociación elevada de los pólipos o adenomas benignos del colon con el adenocarcinoma, en la actualidad no hay duda de que el cáncer colorrectal se origina en los pólipos benignos y guardan relación con su tamaño y características histológicas; por tal motivo se recomienda extirparlos en cuanto se diagnostican. (1)

El cáncer colorrectal también se encuentra asociado a factores ambientales y particularmente la dieta, ya que es menos frecuente en poblaciones cuyas dietas continen más fibra y menos grasas animales. Por ello su incidencia es mayor en países desarrollados y en poblaciones urbanas. El riesgo de adquirir este padecimiento aumenta un poco a los 40 años y después asciende bruscamente, con un máximo a los 75 años. (2)(3)

Los pacientes con cáncer tiene un alto riesgo de desarrollar un segundo tumor primario que el resto de la población, con una incidencia de 14.7 por 1000 personas/ riesgo año. Se ha recomendado que los pacientes con cáncer deben llevar una vigilancia o seguimiento con examen clínico, radiográficos (ultrasonido y tomografías abdominopelvicas, tele de torax simples AP y laterales), marcadores tumorales(ACE), por tres razones: diagnóstico temprano de la recurrencia, vigilancia y tratamiento de los efectos colaterales del manejo médico o quirúrgico y la detección temprana de un segundo carcinoma primario. (33).

En nuestro estudio los sitios anatómicos que fueron afectados por una segunda neoplasia extracolónica en orden decreciente son: cerviz, mama, pulmón, endometrio, ovario y próstata de 65 carcinomas primarios, todos estos fueron metacrónicos. Se utilizaron los criterios de Warren y Gates (29) para determinar la frecuencia de cánceres sincrónicos colorectales que fue de 17 (13.07%) casos en 130 pacientes, el área colorrectal más afectada fue el recto, seguido de colon ascendente, sigmoides y ciego. La frecuencia de cáncer colorrectal sincrónico muestra amplias fluctuaciones en la literatura avalada internacionalmente; un extremo, es Conliffe y colaboradores(34) que reportaron lesiones sincrónicas en 18 de 193 pacientes investigados (9.3%); similar a Evers y colaboradores (30) reportando lesiones simultaneas en 21 de 320 de sus pacientes (7%); Welch (35) reportó una incidencia de lesiones sincrónicas de colon tan baja como 1.7%..

En nuestro estudio reportamos una frecuencia tan alta como 13.07%, en nuestra opinión estas variaciones de frecuencia pueden atribuirse a dos principales razones, los criterios usados para el diagnóstico de carcinoma y las diferencias en la selección de pacientes.

CONCLUSIONES

Preoperatoriamente el colon debe considerarse una fuente potencial de enfermedad maligna. El colon y recto deben evaluarse completamente en búsqueda de lesiones sincrónicas por observación colonoscópica directa.

Una cirugía apropiada, resecando todas las lesiones neoplásicas. En todos los pacientes con cáncer colorrectal sin evidencia de metástasis regionales o distantes, una metódica y completa exploración quirúrgica debe realizarse. El colon resecado debe ser abierto por el cirujano o el patólogo para detectar otros tumores malignos y así, asegurarse de dejar márgenes libres. Cuando se encuentran lesiones múltiples, la cirugía debe individualizarse de acuerdo a la localización, diseminación de la enfermedad y condiciones del paciente. Lo más aconsejable es realizar una anastomosis abierta para inspeccionar la mucosa colónica.

El seguimiento postoperatorio debe incluir, proctoscopia cada tres meses (en cáncer de recto), marcadores tumorales (antígeno carcinoembrionario) cada tres meses durante los dos primeros años del postoperatorio, estudios radiográficos cada 6 meses (tala de torax, ultrasonido y tomografía abdominopélvica), colonoscopias de control individualizando cada caso. El riesgo de desarrollar un segundo carcinoma en el colon o extracolonico debe considerarse, el cáncer metacrónico puede aparecer hasta 15 años después del primer carcinoma.

BIBLIOGRAFIA

1. Epidemiología. Perfiles Estadísticos No. 6. Tercera. Series Monográficas. 1993.
2. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. DGE. SSA. 1993.
3. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. DGE. SSA. 1994.
4. Clark WH. Tumor Progression and the Nature of Cancer. *Br J Cancer* 64:631, 1991.
5. Coverlizza S, Riso M, Ferrari A, et al: Colorectal Adenomas Containing Invasive Carcinoma. *Cancer* 6:1937, 1999.
6. Muto T, Bussep H, Morson B: The Evolution of Cancer of the Colon and Rectum. *Cancer* 36:2251, 1975.
7. Fearon ER: Genetic Alterations underlying Colorectal Tumorigenesis. *Cancer Surveys* 12:19, 1992.
8. Burner G, Rabinovitch P, Loeb L: Analysis of c-ki-ras Mutation in Human Colon Carcinoma by Cell Sorting, PCR and Direct Sequencing. *Cancer Res* 49:2141, 1989.
9. Sherrard R, Royds J, Rogers S, et al: Patterns of Methylation of the c-myc Gene Human Colorectal Cancer Progression. *Br J Cancer* 65: 667,1992.
10. Erlanson M, Scott J, Astrin S: Evidence that the FAP gene is involved in a Subset of Colon Cancers with a Complementable Defect in c-myc Regulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:4264,1992.
11. Rodriguez-Alfageme C, Stanbrige E, Astrin S: Suppression of Deregulated c-myc expression in Human Colon Carcinoma Cells by Chromosome 8 Transfer. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 1482,1992.
12. Moling O, Lothge R, Borresen A-L, et al: Genetic Alterations within the Retinoblastoma locus in Colorectal Carcinomas Relation to DNA Ploidy Pattern Studied by Flow Cytometric Analysis. *Br J Cancer* 69:475, 1991.
13. Vogelstein B, Fearon E, Hamilton S, et al : Genetic Alterations during Colorectal Tumor Development. *N Engl J Med* 319:525 ,1988.
- 14.Fearon E, Cho K, Nigro J, et al: Identification of a Chromosome 18q Gene that is Altered in Colorectal Cancers. *Science* 217:49,1990.
15. Hoe B: Cytoskeleton and other Differentiation Markers in the Colon. *J Cell Biochem (Suppl 18)* 119-128,1992.
16. Bird RP, McLellan EA, Bruce WR: Aberrant Crypts Putative Precancerous Lesions, in the Study of the Role of Diet in the Aetiology of Colon Cancer. *Cancer Surv* 5:198-200,1990.
17. Pretlow TP, Barrow BJ, Ashton WS, et al: Aberrant crypts: Putative Precanceric Foci in Human Colonic Mucosa. *Cancer Res* 49: 3468-73,1989.

18. Silverman AL, Parks J-G, Hamilton SR, et al : Abnormal Methylation of the Calcitonin Gene in Human Colonic Neoplasia. *Cancer Res* 49:3468-73, 1989.
19. El Deiry WS, Nakkin SD, Celano P, et al : High Expression of DNA Methyltransferase Gene Characterizes Human Neoplastic Cell and Progression Stages of Human Cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 3476-74,1991.
20. Cartwright CA, Meisler AL, Eckhart W: Activation of the pp90, c-erb Protein Kinase is an Early Event in Colonic Carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:555-62,1990.
21. Fearon ER, Vogelstein B: A Genetic Model for Colorectal Tumorigenesis. *Cell* 339:1141-42,1992.
22. Powell SM; Zilz N, Beazer-Barclay Y, et al : APC Mutations Occur Early During Colorectal Tumorigenesis. *Nature* 359:235-7,1992.
23. Czerny LL: Ausder Heidelberg Chirurgischen Klinik Nachtrag zur Darmresektion. *Berlin Klin Woehr* 17:183, 1880.
24. Fenger C: Double Carcinoma of the Colon. *JAMA* 17:606-8, 1888.
25. Billroth H: Die Allgemeine Chirurgische Pathologie und Therapie Vol. 6 Berlin: G. Reiner 908; 1889.
26. Sklar G, Aufses AH, Szporn A: Synchronous Carcinoma of the Colon and Rectum. *Surg Gynecol Obstet*. 171:263-71,1990..
27. Pasaman MA, Pommier RF, Vetto JT: Synchronous Colon Primaries Have the same Prognosis as Solitary Colon Cancers. *Dis Colon and Rectum* 39:329-39,1996.
28. Tung-Kwang L, Barringer M, Myers R, et al : Multiple Primary Carcinoma of the Colon and Associated Extracolonic Primary Malignant Tumors. *Ann Surg* 196:4;801-7,1982.
29. Warren S, Gates O: Multiple Primary Malignant Tumors. A Survey of the Literature and Statistical Study. *Am J Cancer* 16: 1368-1414,1932.
30. Evers BM, Mulline RJ, Matthews TH, et al: Multiple Adenocarcinomas of the Colon and Rectum. An Analysis of Incidences and Current Trends. *Dis Colon and rectum* 31:818-22,1988.
31. Enblund F, Adami HO, Gilmello P, et al : The Risk of Subsequent Primary Malignant Diseases After Cancers of the Colon and Rectum. *Cancer* 65: 2091-100,1990.
32. Hoar SK, Lyng E, Skut JW, et al : Second Cancer Following Cancer of the Digestive System in Connecticut 1935-1982, in: Greenwald P, ed. *Multiple Cancers in Connecticut and Denmark, National Cancer Institute Monograph* 68. Washington DC: US Government Printing Office, 48-62,1988.

33. Robinson E, Nasrallah J, Alder Z, et al : Clinical Demographic, and Follow up Characteristics of Patients with Two Primary Metachronous Tumors, One of them Being in the Colon. *Dis Colon and Rectum* 35: 457-61,1992.
34. Cumiffe WJ, Hasleton PS, Tweedie DEF, et al : Incidence of Synchronous and metachronous colorectal cancers. *Br J Surg* 71:641-3,1984.
35. Welch J. Multiple Colorectal Tumors an Appraisal of Natural History and Therapeutic Options. *Am J Surg* 142:276-80,1981.