



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS**

TÍTULO DEL TRABAJO

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER
COLO-RECTAL CON METÁSTASIS HEPÁTICAS Y GANGLIOS LINFÁTICOS
REGIONALES NEGATIVOS A ACTIVIDAD NEOPLÁSICA**

NOMBRE DE LOS AUTORES

**M.C. JOSE ALBERTO ABREGO VASQUEZ
DR. MARCOS GUTIERREZ DE LA BARRERA**

INSTITUCIÓN DE PROCEDENCIA

UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

2012



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.

Resumen

Antecedentes: Los pacientes con cáncer de colon a quienes se les detectan metástasis sincrónicas al hígado forman un grupo con una gran heterogeneidad en respuestas al tratamiento y en desenlaces, dentro de estos pacientes se ha identificado un subgrupo con negatividad a actividad neoplásica en los ganglios linfáticos regionales estudiados en la pieza de resección quirúrgica. Este subgrupo no ha sido bien caracterizado en el aspecto clínico ni en lo biológico, y el hacerlo aportará información para una correcta estratificación de grupo.

Objetivo: Es una adecuada estratificación clínico-biológica que permitirá predecir mejor las respuestas a los elementos terapéuticos disponibles y en desarrollo.

Metodología: Estudio retrospectivo, observacional, analítico, de casos y controles donde analizamos en forma retrospectiva las características clínicas e histológicas de una cohorte de pacientes del Servicio de Colon y Recto del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI formada entre 1998 y el 2007 con cáncer colo-rectal con sus diferencias a este nivel así como desde el punto de vista pronóstico entre el grupo de pacientes con diseminación metastásica a distancia que incluyó al hígado al momento de la etapificación, a quienes se les efectuó resección del tumor primario y un grupo control con cáncer colo-rectal metastásico a distancia pero sin actividad neoplásica ganglionar regional, excluyendo a los pacientes con menos de doce ganglios identificados en la pieza quirúrgica. **Análisis estadístico:**

Resultados:

Conclusión:

Palabras Clave:

Summary

Background:

Objective:

Methodology:

Results:

Conclusion.

Keywords:

Introducción

A nivel mundial se reportan cada año 600 000 nuevos casos de cáncer colorrectal¹. En Estados Unidos se presentaron 145 mil nuevos casos y 55 mil muertes en 2003 por esta causa, con lo que representa el segundo lugar de muerte relacionada al cáncer en este país.²

En México se registraron 3802 nuevos casos en 2003, ubicándolo en el primer lugar por frecuencia de cáncer de tubo digestivo en ese año.³

Actualmente a pesar de los avances en investigaciones clínicas en relación a tratamientos adyuvantes, la cirugía permanece siendo el único tratamiento efectivo, con supervivencia a 5 años de hasta 90%,⁴ sin embargo hasta 25 % de los pacientes que son diagnosticados aún en etapas tempranas pueden presentar actividad metastásica al momento del diagnóstico o bien el 50% de los pacientes van a desarrollar metástasis durante el curso de la enfermedad a pesar de los tratamientos, siendo el hígado el órgano más frecuentemente afectado por actividad metastásica.²

Dentro de los factores de riesgo para cáncer colorrectal se han estudiado los dietéticos, siendo las grasas el factor más importante por su elevada asociación con carcinogénesis debido a una alta secreción de sales biliares secundaria,⁵ el tabaquismo, alcoholismo y la obesidad incrementan también el riesgo de este padecimiento.⁶

Por el contrario los factores que han demostrado reducción del riesgo en algunos estudios son la ingesta abundante de fibra así como las vitaminas C , E, selenio y los antiinflamatorios no esteroideos.⁶

Por otro lado desde el descubrimiento y demostración de la deleción del cromosoma 5q18 por Lemuel Herrera en un paciente con poliposis adenomatosa familiar se inicia el estudio genético de la carcinogénesis del cáncer colorectal muy importante para conocer el comportamiento biológico y ayudar a clasificar esta enfermedad.⁷

Para entender mejor al cáncer colorectal se ha clasificado de la siguiente forma en relación a su presentación clínico epidemiológica:

- a) Esporádico 70 a 80 %
- b) Familiar
- c) Hereditario
- d) Relacionado a enfermedades inflamatorias.

El cáncer hereditario

1.-Poliposis adenomatosa familiar: Tiene una transmisión autosomica dominante de penetración del 95%, presentándose posterior a la adolescencia con más de 100 pólipos de tipo adenomatoso siendo muy alto el riesgo de evolución hacia el cáncer colo-rectal, pueden presentar además del colon, pólipos en estómago, duodeno e intestino delgado; osteomas de cráneo, quistes de inclusión, fibromas lipomas e hipertrofia pigmentada de la retina son lesiones comúnmente asociadas.⁸

2.- Cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis (Síndrome de Lynch): Presenta una transmisión autosómica dominante y explica del 2 al 10% de los cánceres colo-rectales.

Se distinguen 2 tipos:

Síndrome de Lynch tipo I: Cáncer colo-rectal aislado.

Síndrome de Lynch tipo II: Cáncer colo-rectal asociado a otros entre ellos cáncer gástrico, intestino delgado, endometrio, ovario, urotelio, hígado y vías biliares.

Existen mutaciones en los genes reparadores de DNA siendo las más importantes las encontradas en el gen HMLH-1 Y HSMH-2, siendo este último el asociado a la presencia de cánceres extra-colónicos.⁹

3.- Cáncer de colon asociado a pólipos hamartomatosos: Comprende 3 entidades, el síndrome de Cowden y sus variantes: El síndrome de Bannayan – Riley Rubalcaba, el síndrome de poliposis juvenil y el síndrome Peutz – Jeghers.

En relación a su comportamiento clínico los tumores malignos del colon izquierdo se presentan comúnmente como cuadros de oclusión intestinal con disminución del calibre de las heces dolor y hematoquezia, no siendo así en el colon derecho

debido al estado líquido de las heces así como a la gran distensibilidad del colon a este nivel permitiendo el crecimiento hasta grandes dimensiones sin manifestarse clínicamente.¹⁰

La forma más común de diseminación es a través de los ganglios linfáticos loco-regionales, esto se confirma ya que en los reportes histopatológicos hasta un 40 a 70 % de los pacientes tienen afectación ganglionar independientemente de la etapa clínica.

La invasión vascular se puede presentar hasta en un 60%, asociándose a afectación hepática en un 40 a 60% de los casos, cavidad peritoneal en un 30 a 40% , y pulmón hasta en un 30%, glándulas suprarrenales ovarios y hueso es menos frecuente pero puede presentarse.

Los canceres de recto se diseminan por vena cava inferior principalmente, por ello la recurrencia de estos es frecuente hacia el pulmón antes que al hígado a diferencia del colon que siendo la vena porta su drenaje principal es de forma inversa.

La preocupación en relación a conocer los patrones genéticos que puedan explicar la diseminación ha llevado a numerosos estudios con el fin de establecer y predecir la diseminación posible en cada paciente.

Los comportamientos genéticos son poco claros, siendo la activación de oncogenes así como la transición epitelial mesenquimatosa los patrones más frecuentes.

Hablando específicamente de cáncer de colon, la activación del gen K-ras , y la neo expresión de N- caderina han sido frecuentemente detectadas.

El oncogen Kras ha sido asociado a diseminación linfática y metástasis a distancia, mientras que la expresión epitelial de N- caderina así como la transición mesenquimatoso-epitelial (EMC). Han sido asociados a diseminación transcelómica.

La activación de K-ras ha sido asociada al incremento en la expresión de E- caderina, EMC es asociado con pérdida de la funcionalidad de E – caderina aunque puede estar presente aun con presencia normal.

La activación de oncogenes así como la transición mesenquimatoso epitelial pueden tener doble función tanto actuar como oncogen efector o bien como molécula supresor de tumor.

Múltiples estudios se han realizado en relación al número optimo de ganglios resecados encontrándose en algunos estudios desde 14 hasta 11 ganglios como mínimo, además la mayoría concluye que siendo mayor el número de ganglios resecados si se impacta en el periodo libre de enfermedad, y la sobrevida global, considerándose por algunos autores un factor de mal pronóstico la resección de ganglios menor a 12, la clasificación actual de TNM requiere de al menos 12 ganglios para ser analizados, y ambos, tanto el numero de ganglios positivos como los analizados debe ser reportados por el patólogo.¹²⁻¹⁴

Un insuficiente numero de ganglios está asociado a una sub optima disección ganglionar al momento de la cirugía o bien a una falta de búsqueda por parte del

patólogo. El consenso actual del colegio americano de patólogos sugiere que al menos de 12-15 ganglios deben ser examinados para determinar no afectación ganglionar.¹³

La presencia de metástasis hepática en cánceres colorectales sin presencia de metástasis ganglionar no es lo común y en la literatura se limita únicamente a un subgrupo que se infiere en las grandes series, pero nunca bien caracterizado., Hasta el momento no se ha hecho una caracterización clínica o celular ni molecular de este subgrupo.¹¹

Material y Métodos

Se pidió al Comité de Ética del hospital y al servicio de Cirugía de Colon y Recto de la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI su aprobación para realizar este estudio único en dicho hospital. Como no se realizaron intervenciones específicas sobre el paciente, un consentimiento informado no fue necesario.

Se trató de un estudio retrospectivo, observacional, analítico, de casos y controles donde describimos las características clínicas e histológicas del grupo de pacientes N0M1 con cáncer colo-rectal, y exploramos las posibles diferencias a este nivel así como desde el punto de vista pronóstico con respecto al grupo N positivo M1.

El estudio abarcó un total de 21 pacientes con cáncer de colon y recto con metástasis a distancia al momento del diagnóstico y la etapificación, del Servicio de Colon y Recto del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de 1998 a 2007. Los criterios de inclusión fueron: Pacientes con cáncer colo-rectal en etapa IV que incluyó diseminación metastásica al hígado, sometidos a una resección con criterios oncológicos del tumor primario. Se identificaron en primer término el grupo de pacientes que no tuvieron diseminación a ganglios linfáticos (N0), y posteriormente se seleccionó un grupo control lo más cercano posible en edad y sexo, pero con diseminación neoplásica a ganglios linfáticos. Los criterios de eliminación fueron: pacientes con menos de doce ganglios identificados en la pieza quirúrgica.

De manera prospectiva se recabaron sus datos demográficos de edad, sexo, y variables propias del paciente: hemoglobina, hematocrito, leucocitos totales, linfocitos totales y plaquetas; variables propias del Tumor: clasificación T del sistema TNM de etapificación, localización topográfica, presentación metastásica por sitios de actividad metastásica detectados clínica y/o histológicamente con base en los que se clasificó al paciente con M1, grado de diferenciación celular, infiltración vascular, infiltración linfática e infiltración peri-neural; tratamientos: radioterapia preoperatoria, quimioterapia preoperatoria, radioterapia posoperatoria, quimioterapia posoperatoria, tipo de operación resectiva del tumor primario y tipo de operación resectiva de las metástasis; y variables dependientes: clasificación N del sistema TNM de etapificación, con base en el estatus N positivo o negativo se construyeron el grupo de casos y el grupo de controles, con base en el número de ganglios afectados por infiltración neoplásica se clasificaron N1ó N2 , supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global, muerte y causa de muerte.

Análisis estadístico:

Resultados

Discusión

Conclusión

Referencias Bibliográficas

- 1.-Skibber JM, Minsky BD, HoffPM. Cancer of colon En Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA: Principles and practice of oncology 6th ed. Philadelphia. Lippincot Wiliams and wilkins 2001; 1216-1271.
- 2.- Jamal A, Muwa T Samuels A, Cancer statistics 2003.CA Cancer J Clin 2003 ; 53: 5-26.
- 3.- Secretaria de salud. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. México, Dirección General de Epidemiología 2003.
- 4.-Singh S, Morgan MB, Broughton M, Caffarey S. 10-year prospective audit of surgical treatment of colorectal carcinoma. Br J Surg 1995; 82: 1486- 1490.
- 5.- Willett WC, Stampfer Mj, Colditz GA, et al. Relation of meat, fat and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women . N Eng J Med. 1990 ; 323 : 1664-1672.
- 6.- Thune I, Lund E. Physical activity and risk of colorectal cancer in men and women. Br J Cancer 1996; 73; 1134-1139.
- 7.- Lynch HT, Lanspa Sj, Lynch Jf . Hereditary colon cancer syndromes : poliposis and nonpolyposis variants. Cancer Treat Res 1987; 33-93-147.
- 8.- Powell SM, Petersen GM , Krush Aj , et al. Molecular diagnosis of familial adenomatous poliposis. N Eng J Med 1993; 329: 1982-1989.
- 9.- Lynch HT , Smyrk TC, Watson P, et al. Genetics natural history , tumor spectrum and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an update reiew. Gastroenterology 1993; 104: 1535-1540.
- 10.- Church JM. Other polyposis syndrome. Semin Colon Rectal Surg 1995;6:61-68.
- 11.- Fong Y., Fortner J., Sun R., et al. Clinical Score for Predicting Recurrence after Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. Ann Surg 1999; 230: 309-321
- 12.- Rosen S., Buell J., Yoshida A., et al. Initial Presentation with Stage IV Colorectal Cancer. Arch Surg 2000; 135: 530-535
- 13.- Comptom CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Pronostic factors in colorectal cancer .College of American Pathologists Consensus Statement 2009. Arch Pathol Lab Med 2010; 124(7): 979.

14.- Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(3): 213.

CONTACTO

ALUMNO: M.C. JOSE A ABREGO VASQUEZ.
Residente de tercer año de la especialidad de cirugía Oncológica
Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI
Correo E abregopepe@hotmail.com
Teléfono 5530757774

ASESOR: DR. MARCOS GUTIERREZ DE LA BARRERA
Jefe de la división de Investigación
Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI
Correo E: marcos.gutierrezb@imss.gob.mx
Teléfono: 56276900, ext. 22701