



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN.

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

**DIFERENCIA CLINICOPATOLÓGICA DE CÁNCER
COLORECTAL ENTRE PACIENTES MENORES Y MAYORES DE
40 AÑOS, EN LA UNIDAD DE COLOPROCTOLOGÍA DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

COLOPROCTOLOGÍA

P R E S E N T A:

DRA. FÁTIMA GONZÁLEZ JÁUREGUI DÍAZ



ASESORES:

DR. JUAN ANTONIO VILLANUEVA HERRERO

México, D.F. 2014



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. BILLY JIMÉNEZ BOBADILLA
PPROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. JUAN ANTONIO VILLANUEVA HERRERO
ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A Dios, a quien le debo todo.

A Pablo, por su paciencia y apoyo durante mi formación como médico y especialista.

A mi gorda, Fátima, por darme la fuerza para alcanzar mi meta.

A mis papás y hermanos, por apoyarme en mis decisiones y haber confiado en mi.

A mis compañeros Mario, Daniel, Gladys, Marco y en especial a Flor y Rodolfo por su apoyo incondicional.

A mi asesor Dr. Juan Antonio Villanueva Herrero por las enseñanzas, paciencia, esfuerzo y dedicación que mostro para realizar este trabajo.

A los doctores con los que conviví de manera frecuente y cada uno me dejó alguna enseñanza diferente:

- Dr. Billy Jiménez Bobadilla
- Dr. Carlos Cosme Reyes
- Dra. Teresita Navarrete Cruces
- Dra. Rosa M. Osorio Hernández
- Dr. Enrique Bolaños Badilla
- Dr. Luis Charua Guindic

1. ÍNDICE

1. Introducción.	6
2. Marco teórico	6
3. Planteamiento del problema	23
4. Justificación	23
5. Hipótesis	23
6. Objetivos	23
7. Material y métodos	24
a. Análisis estadístico	24
b. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	25
8. Resultados	26
9. Discusión	32
10. Conclusiones	34
11. Bibliografía	35

RESUMEN

OBJETIVO

Determinar si la edad menor de 40 años es un factor de riesgo para presentar adenocarcinoma en anillo de sello, mucinoso o de baja diferenciación y para diagnosticarse inicialmente en estadio IV TNM.

MÉTODOS

Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon o cáncer de recto de enero del 2010 a diciembre del 2013 en el Hospital General de México, ingresados en la Unidad de Coloproctología. Se recabaron las siguientes variables: género, edad, localización del tumor, características histopatológicas, estadio clínico, y cirugía realizada.

RESULTADOS

Se incluyeron 152 pacientes con cáncer de colon y recto, encontrando 20 pacientes menores de 40 años y 132 pacientes mayores de 40 años. El 15% de la población menor de 40 años presentó de tumores agresivos (adenocarcinoma mucinoso o con células en anillo de sello) y el 25% se encontró en estadio clínico IV durante su valoración. El análisis de correlación entre los 2 grupos de pacientes de acuerdo a su edad y las variables tumores agresivos y estadio IV, no fue significativa ($p > 0.05$).

CONCLUSIONES

La edad menor de 40 años no es un factor de riesgo para presentar tumores agresivos ni estadio clínico IV.

INTRODUCCIÓN

Cada año fallecen cerca de 608 000 personas a causa de cáncer colorectal (CCR).¹

La incidencia aumenta con la edad, más del 90% ocurre en pacientes mayores a 50 años sin embargo hay un incremento del diagnóstico en pacientes jóvenes, menores de 40 años,¹ en los cuales la histopatología suele ser más agresiva y un estadio clínico tardío.²⁻³

La histología suele ser adenocarcinoma poco diferenciados, mucinosos o con células de anillo de sello. Las etapas clínicas en las que se diagnostican estos pacientes son estadios III y IV por lo cual el tratamiento suelen ser más agresivos o paliativos, y suelen presentarse en pacientes menores de 40 años más frecuentemente.^{1,4}

MARCO TEÓRICO

Epidemiología

El CCR constituye en la actualidad un problema sanitario y económico de gran magnitud dada su alta incidencia y mortalidad. Actualmente es uno de los cánceres más frecuentes diagnosticado en ambos géneros, tercero en hombres y segundo en mujeres a nivel mundial, en el año 2008 se estimaron 1.2 millones de nuevos casos con 608, 700 muertes por CCR. Los países con mayor incidencia son Australia, Nueva Zelanda, países Europeos y América del Norte, con menor incidencia en África y Asia central. Es más frecuente en hombres

que en mujeres.⁵

El pico de edad para esta enfermedad es a los 65 años , el 90% se presenta en mayores de 50 años y se dice que solo el 7% se presenta en menores de 40 años , sin embargo hay diferentes estudios donde varia la frecuencia de CCR en pacientes menores de 40 años que va desde 0.4% hasta 35% .^{1,4}

En relación a la distribución por edad en México , el incremento es muy acentuado en la mayores de 45 años , dicho incremento se mantiene hasta alcanzar su valor máximo en la población de 65 años y más, sin embargo el registro histopatológico de neoplasias malignas carece de dicha información.^{6,7}

En relación al sexo es más frecuente en hombres, en el año del 2012, CCR se presento como tercera causa de cáncer en hombres con 746,000 casos mientras que en la mujer se presento como segunda causa de cáncer con una incidencia de 614,000 casos.⁶

La mortalidad a nivel mundial en el año 2012, fue de 320,000 defunciones en mujeres y 374, 000 en hombres.

La mortalidad en México ,en el año 2008 por tumores malignos fue de 71,074 defunciones de las cuales 4,031 defunciones por CCR dentro de estos 2,076 (51.5%) fueron hombres y 1,955 (49.5%) mujeres .⁸

El pronóstico de los pacientes jóvenes aun es controversial , algunos estudios revelan una etapa más avanzada en el momento del diagnóstico e histopatológicamente más agresivos. En algunas series se ha visto que hay

mayor tendencia en los jóvenes a presentar tumores mucinosos, carcinoma de células en anillo de sello, adenocarcinomas pobremente diferenciado y etapas clínicas más avanzadas.⁴

Biología Molecular:

En el CCR, como en la mayoría de los tumores, la acumulación de alteraciones oncogénicas se produce de manera progresiva, desde lesiones iniciales hiperplásicas, con displasia, hasta la formación de adenomas, de carcinomas intraepiteliales, de carcinomas infiltrantes y finalmente de metástasis ganglionares y/o distancia. Estos cambios histopatológicos requieren la acumulación de numerosas alteraciones moleculares que pueden llevar más de 10 años.

El pólipo adenomatoso, o adenoma, es considerado generalmente como la lesión precursora del CCR. En 1990 se desarrolló un modelo de carcinogénesis colorectal, propuesta por Fearon y Vogelstein, en el cual se propuso que en una etapa temprana, durante el desarrollo de los pólipos, aparecen mutaciones en el gen APC, a continuación, durante la etapa adenomatosa se originan mutaciones en K-Ras y posterior mutaciones en el DDC (cromosoma 18) y por último mutaciones en p53 (cromosoma 17).⁹

El concepto actual de carcinogénesis colorectal implica una cascada de fallos genéticos que afectan a genes reparadores del DNA, a oncogenes y a genes supresores de tumores.

El modo de presentación de CCR puede ser alguno de los siguientes: esporádico, hereditario y familiar.

- Esporádico: no historia familiar, se presenta aproximadamente en el 70%. La edad promedio es a los 50 años, se asocia a factores ambientales y en la dieta.
- Hereditario : 10% tienen una predisposición verdadera de CCR y se subdivide en si presentan enfermedad polipoide o no.

Las enfermedades con pólipos incluyen: poliposis adenomatosa familiar (PAF), síndromes poliposis hamartomatosis (síndrome Peutz-Jeghers, poliposis juvenil, etc.). Las enfermedades sin pólipos son referidas como CCR hereditarias no asociado a pólipos (síndrome Lynch, CCR familiar tipo X). Estas condiciones son asociadas a alto riesgo de desarrollar CCR.

- Familiar: representa el 20-25%. Afecta a pacientes con historia familiar de CCR , pero no es considerado como síndrome hereditario. Individuos de estas familias tienen un riesgo elevado de presentar CCR. Presentando un familiar de primer grado aumenta el riesgo de CCR en 1.7 en comparación a la población en general. Aumenta el riesgo si hay dos o más familiares de primer grado o si el diagnóstico se hizo antes de los 55 años.¹⁰⁻¹²

Los pacientes jóvenes con CCR tienen una presentación esporádica generalmente ,y únicamente 16% presentan un factor predisponente y el 22% presentan historia familiar. CCR hereditario no polipósico (Síndrome de Lynch) y poliposis adenomatosa familiar (PAF) es más común en pacientes jóvenes ocurriendo en el 2% y 0.1-1% respectivamente. ¹

Histopatología

La mayoría son adenocarcinoma, hasta en un 90%,¹³ los cuales se clasifican según el grado de diferenciación, donde se toma en cuenta el grado de formación de las glándulas. La formación de la glándula está presente en mayor o menor cantidad en los tumores bien diferenciados y moderadamente diferenciados (>50%).¹³ Por el contrario, los adenocarcinomas pobremente diferenciado o indiferenciado no se forman bien definidas las estructuras glandulares, y a menudo con marcada atipia celular, pleomorfismo y un índice mitótico alto.

Muchos tumores producen mucina, la cual puede permanecer dentro de la célula o secretarla. En caso de que se secrete a través de la pared del tumor ayuda a la extensión local. Si la producción de mucina extracelular es mayor al 50% de la masa se clasifica como carcinoma mucinoso.^{12,14,15}

Este tipo representa aproximadamente el 11-17% por ciento de todos los CCR. Los carcinomas mucinosos tienen predilección por el recto y el colon sigmoides.

En algunos carcinomas, la mucina intracelular puede ser una característica dominante que desplaza los núcleos de las células tumorales a un

lado. Cuando se presenta más del 50 % de estas células en el tumor, se clasifica como un carcinoma de células en anillo de sello. Representando sólo el 1-2% de todos los CCR, son variantes agresivas, con una propagación extensa intramural y la carcinomatosis peritoneal.^{12,16,17}

Los tumores de alto grado son aquellos adencarcinomas con pobre diferenciación, indiferenciados, adenocarcinoma mucinoso y con células en anillo de sello, estos tipos de tumores se ha visto que tienen una sobrevida menor.¹²⁻¹⁵

Muchas series refieren que los pacientes menores de 40 años presentan tumores de alto grado histológicamente en comparación de adultos mayores.¹

Manifestaciones clínicas

Los tumores proximales o en el colon derecho son usualmente polipoides o masas exofíticas, por lo que sangre oculta en heces o deficiencia de hierro puede ser su presentación clínica, otros son masa palpable, dolor abdominal y pérdida de peso.^{12,18}

En contraste los tumores distales o de colon izquierdo suelen ser circulares o con oclusión de la luz, produciendo obstrucción intestinal, diarrea , constipación o perforaciones, hematoquezia. La presencia de hematoquezia es más frecuente en cáncer rectal.¹⁹

Los adultos jóvenes con CCR se manifiestan con dolor abdominal , rectorragia, anemia ferropénica. Generalmente hay un retraso en el diagnóstico de CCR en

estos pacientes ya que se con mayor frecuencia en estadios clínicos tardíos, III y IV.^{1,4}

Diagnóstico y estadio clínico

El estudio de un paciente con síntomas clínicos sospechosos de CCR tiene varios objetivos: confirmar la localización del cáncer primario, obtener confirmación histológica, detectar tumores primarios sincrónicos o adenomas y establecer la extensión de la enfermedad o estadio.^{12,20-23}

Pruebas diagnósticas:

- Radiología: la radiografía abdominal simple es sólo útil en el caso de los pacientes que se presentan como obstrucción intestinal o perforación. El enema opaco es una prueba inicial ampliamente utilizada en los pacientes en que se sospecha un CCR. La tomografía computarizada puede ser útil para detectar enfermedad metastásica, aunque también puede ser usada para valorar la extensión local.
- Colonoscopia: un método simple para visualizar directamente y biopsiar lesiones sospechosas de malignidad.
- Ultrasonografía endorrectal: para establecer la extensión local del tumor, fundamentalmente en los casos de cáncer de recto. Utilizando esta técnica (se pueden identificar las diferentes capas de la pared del recta afectadas y/o la progresión del cáncer hacia los tejidos perirectales, y

extensión ganglionar.

- Resonancia magnética : al igual q el USG endorectal se utiliza para la determinación de la progresión tumoral. El nivel de invasión a las capas de la pared intestinal en tumores rectales son USG transrectal o Resonancia magnética (RM), teniendo una sensibilidad del 79.41% y especificidad del 93.14% en RM , mientras que el USG transrectal una sensibilidad del 70.59% y especificidad del 90.20%.²⁴
- Marcadores tumorales: el antígeno carcinoembrionario (CEA) no es lo suficientemente sensible ni específico para ser considerado un marcador diagnóstico primario. Generalmente se utiliza como seguimiento.

- Para el estadio existe la clasificación del sistema TNM (Tumor, Node, Metástasis Stage Grouping, NCCN.) :

CANCER DE COLON:²⁵

Cuadro 1. Tumor primario

TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No hay prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia.
T1	El tumor invade la submucosa.
T2	El tumor invade la muscularis propia.
T3	El tumor invade a través de la muscularis propia hacia los tejidos pericólicas.
T4a	El tumor penetra la superficie del peritoneo visceral.
T4b	El tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras.

Cuadro 2. Ganglios linfáticos regionales (N)

NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1	Hay metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales.
N1a	Hay metástasis en un ganglio linfático regional.
N1b	Hay metástasis en 2 a 3 ganglios linfáticos regionales.
N1c	Hay depósito(s) tumoral(es) en la subserosa o en los tejidos mesentéricos o pericólicos no peritonealizados, o en los tejidos perirrectales, sin metástasis ganglionar regional.
N2	Hay metástasis en ≥ 4 ganglios linfáticos regionales.
N2a	Hay metástasis en 4 a 6 ganglios linfáticos regionales.
N2b	Hay metástasis en ≥ 7 ganglios linfáticos regionales.

Cuadro 3. Metástasis a distancia (M)

M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Hay metástasis a distancia.
M1a	La metástasis está confinada a un órgano o sitio (es decir, hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional).
M1b	Hay metástasis en >1 órgano o sitio, o el peritoneo.

Cuadro 4. Estadío anatómico/

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1–T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3–T4a	N1/N1c	M0
	T2–T3	N2a	M0
	T1–T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3–T4a	N2b	M0
	T4b	N1–N2	M0
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b

CÁNCER DE RECTO²⁶

Cuadro 5. Tumor primario

TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No hay prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia.
T1	El tumor invade la submucosa.
T2	El tumor invade la muscularis propia.
T3	El tumor invade los tejidos pericólicas a través de la muscularis propia.
T4a	El tumor penetra la superficie del peritoneo visceral.
T4b	El tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras.

Cuadro 6. Ganglios linfáticos regionales (N)

NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1	Hay metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales.
N1a	Metástasis en un ganglio linfático regional.
N1b	Metástasis en 2 a 3 ganglios linfáticos regionales.
N1c	Depósito(s) tumoral(es) en los tejidos de la subserosa, mesentéricos o pericólicos no peritonealizados, o tejidos perirrectales sin metástasis en los ganglios regionales.
N2	Metástasis en ≥ 4 ganglios linfáticos regionales.
N2a	Metástasis en 4 a 6 ganglios linfáticos regionales.
N2b	Metástasis en ≥ 7 ganglios linfáticos regionales.

Cuadro 7. Metástasis a distancia (M)

M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.
M1a	Metástasis está confinada a un órgano o sitio (es decir, hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional).
M1b	Metástasis en >1 órgano o sitio, o el peritoneo.

Cuadro 8. Estadío anatómico

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1–T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3–T4a	N1/N1c	M0
	T2–T3	N2a	M0
	T1–T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3–T4a	N2b	M0
	T4b	N1–N2	M0
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b

Tratamiento

COLON:

El tratamiento varía según el estadio:²⁵

Estadio 0..... Escisión local o polipectomía (tumores <2cm)

.....Resección del colon para lesiones más grandes

Estadio I..... Resección quirúrgica amplia y anastomosis

Estadio II..... Resección quirúrgica amplia y anastomosis

..... Quimioterapia adyuvante ¿?

Estadio IIIResección quirúrgica amplia y anastomosis

+ Quimioterapia adyuvante

Estadio IV Resección quirúrgica y anastomosis, o derivación de las lesiones primarias obstructoras o sangrantes, en casos metastásicos seleccionados + quimioterapia adyuvante

.....Resección de metástasis en el hígado para pacientes seleccionados con metástasis o ablación en pacientes seleccionados + quimioterapia adyuvante

.....Resección de las metástasis aisladas pulmonares u ováricas para pacientes seleccionados+ quimioterapia adyuvante

.....Quimioterapia paliativa.

El tratamiento estándar para los paciente con cáncer de colon localizado es la resección quirúrgica, sea abierta o laparoscópica.²⁷⁻²⁹

El uso de quimioterapia adyuvante es pacientes con estadio II es controversial ya que la mejora de sobrevida global va del 2 a 4% en pacientes en tratados con quimioterapia adyuvante a base de fluorouracilo (5-FU) en comparación de los pacientes únicamente observados. Sin embargo en pacientes de alto riesgo, con T4, grado histológico pobre, invasión linfática o vascular así como neural , márgenes positivos, o inadecuada resección de ganglios (<12), se puede considerar la adyuvancia₈. En estadios III se dan ciclos de 5FU/ leucovorin LV/oxaliplatin (FOLFOX) de primera línea, sin embargo hay otros tratamientos: FU/LV/oxaliplatin (FLOX), capecitabine/oxaliplatin (CapeOx). Se recomienda también el uso de bevacizumab, cetuximab, panitumumab o irinoteca.^{25,30,31}

Metástasis en el hígado, estadio IV, se diagnostican en el 50% aproximadamente de los pacientes. Del 20 al 34% de los pacientes con CCR presentan metástasis sincrónicas en el hígado.³²

La quimioterapia en estos casos puede ser neoadyuvante o adyuvante, generalmente es neoadyuvancia la cual se da por 2-3 meses, y en cualquiera de los dos casos los medicamentos más utilizados son FOLFOX, FOLFIRI(FU/leucovorin/irinotecan) o CapeOx con o sin bevacizumab.

RECTO²⁶

Estadio 0..... Escisión local o poliplectomía
(tumores <3cm)

..... Resección de recto para lesiones
más grandes

Estadio I Resección quirúrgica amplia y
anastomosis cuando se puede realizar una resección anterior baja (RAB).

.....Resección quirúrgica amplia con
resección abdominoperineal (RAP) en lesiones demasiado distales.

.....Resección local transanal con
radioterapia, más fluorouracilo (5-FU) o sin este.

Estadio II Quimiorradioterapia preoperatoria
con fluorouracilo (5-FU) en los pacientes de adenocarcinoma de recto
clínicamente estadificado como T3/T4. + Escisión mesorrectal de total (EMT)
con resección anterior baja (RAB) o resección abdominoperineal (RAP).

.....Quimiorradioterapia posoperatoria
para los pacientes de cáncer de recto en estadio II o III que no recibieron
quimiorradioterapia preoperatoria.

..... 4 a 6 meses de quimioterapia
postoperatoria con base en 5-FU.

Estadío III Quimiorradioterapia preoperatoria con fluorouracilo (5-FU) en los pacientes de adenocarcinoma de recto clínicamente estadificado como T3/T4. + EMT con RAB o RAP.

.....Quimiorradioterapia postoperatoria para los pacientes de cáncer de recto en estadio II o III que no recibieron quimiorradioterapia preoperatoria.

..... Cuatro a 6 meses de quimioterapia posoperatoria con base en 5-FU.

Estadío IV..... Resección del cáncer de recto localmente recidivante: puede ser curativa en pacientes minuciosamente seleccionados.

.....Resección quirúrgica paliativa con RAB o RAP

.....Radioterapia paliativa.

.....Quimioterapia paliativa

..... Resección de metástasis hepáticas en determinados pacientes

.....Resección de metástasis pulmonares u ováricas aisladas.

El tratamiento de elección de pacientes con cáncer de recto va a depender en el estadio que lleguen, ya que en esta situación la terapia neoadyuvante influye mucho en el pronóstico del paciente.

Los pacientes a los cuales se les puede realizar resección transanal son aquellos que son T1, N0, y el tumor es <3cm, abarca <30% de la circunferencia del recto y su distancia en < 8cm margen anal.²⁶

Pacientes con lesiones en recto medio y superior se realiza RAB con 4-5cm de margen distal . RAP se realiza cuando hay involucro de los esfínteres. En ambos se realiza EMT.

Terapia combinada con radiación más quimioterapia y cirugía es el tratamiento de elección para pacientes con cáncer rectal estadio II/III. La evidencia actual recomienda quimioterapia basada en fluoropirimidina con radiación a pelvis prequirúrgica y quimioterapia postquirúrgica. Se usan también otras combinaciones de fármacos como 5FU + LV, FOLFOX ,Cape +/- ox.

Los pacientes con T4 o con enfermedad irresecable el tratamiento prequirúrgico es con 5FU/RT o 5FU+LV/RT, si la resección es posible se realiza posterior a la quimioterapia.²⁶

Aproximadamente 50-60% de los CCR presentan metástasis, y el 80-90% de estos son inicialmente irresecables. Aproximadamente el 20-34% CCR presentan metástasis sincrónicas en el hígado. En estos pacientes se les da quimioterapia neoadyuvante y se valora nuevamente. En caso de reducción de las metástasis se puede realizar resección o ablación con radiofrecuencia.^{25,26}

Problema a Investigar

¿Existe diferencias histológicas y en estadío clínico en pacientes con cáncer de colon o recto menores y mayores de 40 años de edad ?

Justificación

La incidencia del CCR en pacientes menores a 40 años ha ido incrementado, y en la literatura se menciona un mayor número de pacientes jóvenes que se presentan con estadíos clínicos IV y con tumores con histología más agresiva. No se cuenta en México con este tipo de información.

Hipótesis

Si el paciente tiene cáncer de colon o recto de tipo adenocarcinoma y es menor de 40 años entonces la diferenciación del tumor será en anillo de sello, mucinoso o de baja diferenciación, además de presentarse en estadío IV, al compararlos con una población de mayor edad.

Objetivo

Determinar si la edad menor de 40 años es un factor de riesgo para presentar adenocarcinoma en anillo de sello, mucinoso o de baja diferenciación.

Objetivo secundario

Determinar si ser la edad menor de 40 años es un factor de riesgo para presentarse inicialmente en estadio clínico IV.

Determinar el porcentaje de pacientes por género y de acuerdo a su edad que se encuentren con adenocarcinoma de colon y recto.

Conocer la diferenciación histología de los tumores de los pacientes con cáncer de colon y recto en nuestra población.

Material y Métodos

Se revisaron los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y de recto en el período de enero del 2010 a diciembre del 2013 en el Hospital General de México, ingresados por la Unidad de Coloproctología. Se recogieron las siguientes variables: sexo, edad, localización del intestino grueso donde se localizaba el tumor, la diferenciación histopatológica, el estadio clínico, y la cirugía realizada.

Metodología estadística

Los datos obtenidos fueron capturados en una base de datos con el programa Excel 2010. Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas y razón de momios con intervalos de confianza utilizando χ^2 para las variables cualitativas. Se consideró p significativa cuando fue igual o menor a 0.05. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20.

Criterios de Inclusión

Pacientes ingresados al servicio de coloproctología del Hospital General de México con cáncer de colon o recto, con expediente clínico completo , con resultado histopatológico y estudios de imagen para valorar extensión tumoral

Criterios de exclusión

Paciente que en los cuales su expediente no tuviera las variables utilizadas.

Variables

Variable	Tipo	Definición operacional	Escala Medición	Califica	Fuente	Análisis
Edad	Independiente	Años cumplidos	Cualitativa Nominal	0=Menor de 40 1= Mayor de 40	Hoja registro	Frecuencia Porcentaje
Tumores de diferenciación agresiva	Dependiente	Diferenciación histopatológica de adenocarcinoma en anillo de sello, mucinoso o indiferenciado	Cualitativa Nominal Dicotómica	0=No 1=Si	Hoja registro	Frecuencia Porcentaje X2, Fisher
Estadio clínico paliativo	Dependiente	Estadio clínico en etapa IV	Cualitativa Nominal Dicotómica	0=No 1=Si	Hoja registro	Frecuencia Porcentaje X2, Fisher

RESULTADOS

Demografía

Se incluyeron 152 pacientes que acudieron en el periodo de 3 años. La media de edad fue de 57.9 años, con 87 hombres (57.2%) y 65 mujeres (42.8%). La frecuencia global de jóvenes (<40 años) fue del 13.15% (20 pacientes).

Características del tumor

Los tumores se presentaron en los siguientes segmentos: 27 (17.8%) en colon derecho , 26 (17.1%) en colon izquierdo y 99 (65.1%) pacientes en recto.(Figura 1)

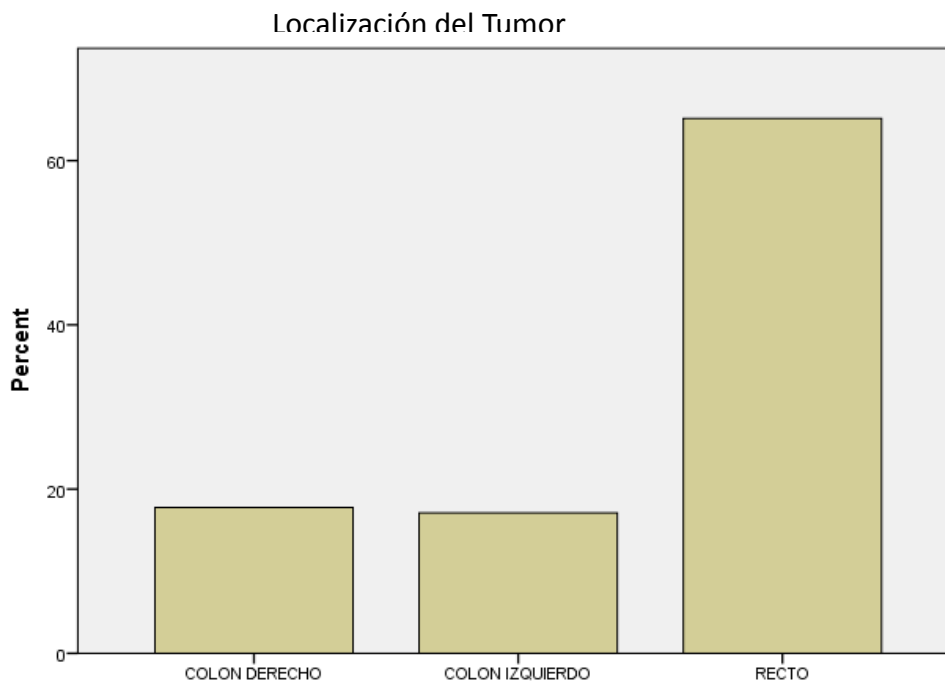


Figura 1. Localización del tumor

La diferenciación histológica más frecuente fue el adenocarcinoma moderadamente diferenciado en un 76.3%.(Tabla 1)

Adenocarcinoma	Frecuencia	Porcentaje
Bien diferenciado	10	6.6
Moderadamente diferenciado	116	76.3
Poco diferenciado	12	7.9
Mucinoso	12	7.9
Con células en anillo de sello	2	1.3
Total	152	100.0

Tabla 1 Histopatología

La mayoría de los pacientes se presentaron en etapas clínicas IIA y IIIB
(Tabla 2 Figura 2)

Estadio Clínico	Frecuencia	Porcentaje
I	30	19.7
IIA	33	21.7
IIB	9	5.9
IIC	0	0
IIIA	7	4.6
IIIB	31	20.4
IIIC	17	11.2
IVA	15	9.9
IVB	10	6.6
Total	152	100%

Tabla 2. Estadio Clínico

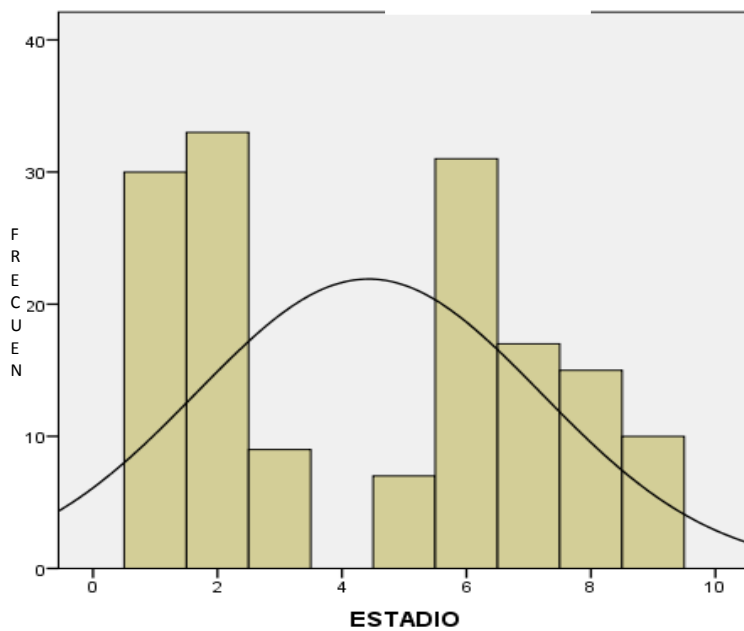


Figura 2. Estadio Clínico

La cirugía realizada con una mayor frecuencia fue la resección anterior ultra baja en 19.7%(RAUB), seguida de la resección anterior baja 18.4%. En la tabla 3 se desglosan todos los procedimientos quirúrgicos realizados.

Cirugía	Frecuencia	Porcentajes
Biopsia	17	11.2
Colostomía	7	4.6
Ileostomía	3	2.0
Hemicolectomía derecha	23	15.1
Hemicolectomía izquierda	8	5.3
Sigmoidectomía	4	2.6
RAB	28	18.4
RAUB	30	19.7
RAP	17	11.2
Colectomía total	2	1.3
Exenteración. pélvica	9	5.9
Proctocolectomía	1	0.7
Hemicolectomía derecho más hepatectomía parcial	1	0.7
Hemicolectomía izquierda más. + hepatectomía parcial	1	0.7
Colectomía total más hepatectomía parcial	1	0.7
Total	152	100

Tabla 3. Cirugías realizadas. RAB, resección anterior baja. RAUB resección anterior ultrabaja, RAP resección abdominoperianal.

Se dividieron los grupos en menores y mayores de 40 años y se realizó un análisis de correlación con las siguientes variables: sexo, localización tumor, colon o recto, la diferenciación histológica (los tumores se agruparon en diferenciados y los de alto grado) y estadio clínico (estadio IV y estadio I-III). Se encontraron 20 pacientes menores de 40 años y 132 pacientes mayores a 40 años de edad.

En la figura 3 se observa como en ambos grupos el sexo que predominó fue el masculino, 55% (11) contra 45% (9) en menores de 40 años, y 57.6% (76) contra 42.4% en el grupo de mayores de 40 años de edad.

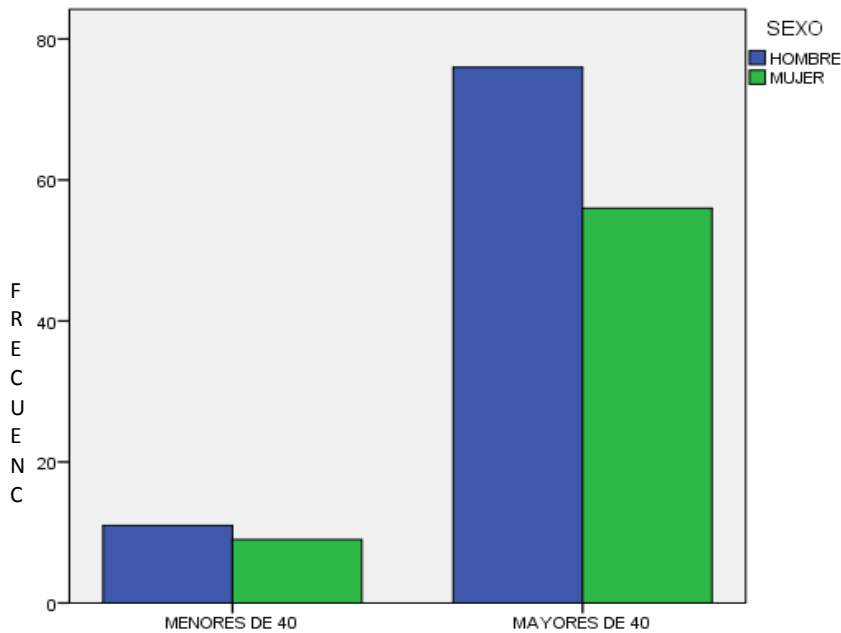


Figura 3. Sexo de acuerdo a los grupos de edad

Hubo una mayor frecuencia de tumores en el recto en comparación de los tumores del colon: en menores de 40 años con un 65% (13 vs 7 pacientes), al igual que en el grupo de mayores de 40 años con un 65.2% (86 vs 46 pacientes).

La histopatología del tumor fue 85% adenocarcinoma y del 15% tumores de alto grado en el grupo de <40 años de edad , mientras que en el grupo de >40 años fue del 91.7% y 8.3% respectivamente sin encontrar correlación (p =0.39). El estadio clínico IV en el grupo de < 40 años se presentó en el 25% y en el grupo de >40 años de edad la frecuencia fue del 15.8% (p= 0.32). (Tabla 4)

Características	<40 años (n=20)	>40 años (n=132)
Histopatología		
Adenocarcinomas	17 (85%)	121 (91.7%)
Mucinosos/ cel anillo de sello	3 (15%)	11 (8.3%)
Estadio clínico		
I-III (Tratamiento curativo)	15 (75%)	112 (84.2%)
IV (Tratamiento paliativo)	5 (25%)	20 (15.8%)

Tabla 4. Características del tumor

DISCUSIÓN

La definición de paciente joven con CCR es controversial, en algunos estudios lo mencionan como menores de 50 años,³³⁻³⁵ sin embargo es también analizado en menores de 30 años.³⁶ La mayoría de los estudios refieren como menores de 40 años como paciente joven, por lo cual en nuestro estudio se aplicó esta definición.^{1,4,37,38}

El CCR es un tumor generalmente encontrado en personas mayores, y solo se presenta en 7% en <40 años de acuerdo a la literatura publicada.^{1,4} En EUA incrementó esta patología en su población de 20 a 40 años hasta un 17% entre los años de 1973 a 1999, este dato es muy parecido a la frecuencia en nuestra población,² donde se presentó en el 13%. El estudio realizado en el Hospital General de México, en el año 2009 que incluyó un período de 20 años, documentó una frecuencia de 6.4% para los menores de 40 años con CCR.³⁹

La mayoría de los estudios no han encontrado diferencia significativa en la distribución por sexo, en pacientes con CCR menores de 40 años de edad. En nuestro trabajo, la frecuencia fue mayor en hombres 57.2% en la muestra total y del 55% en los jóvenes. Hay algunos estudios donde el mayor número de casos se presentaron en la mujeres; Charua y cols reportan un 52%.³⁹

La distribución de los tumores en los segmentos del colon y recto se ha analizado en varios trabajos. La mayoría de estos estudios coinciden que el recto y el sigmoides representan más de las dos terceras partes.³⁹⁻⁴¹ En nuestro estudio la frecuencia fue del 65.1% para los tumores localizados en el recto.

De acuerdo al grado de diferenciación histopatológica en la muestra general, el 76.3% fueron tumores moderadamente diferenciados, como lo reportan la mayor parte de los trabajos analizados.³⁹⁻⁴¹ Los pacientes <40 años presentaron una adenocarcinoma mucinoso o con células en anillo de sello en un 15% (p 0.39) porcentaje menor a lo reportado. Khalifa y cols,⁴² en el 2013, encontraron que los pacientes jóvenes presentaban tumores mucinosos en un 31%, Senthil Ganapathi et al,¹ en el 2011 reportaron un 32%. La sobrevida en pacientes jóvenes se ha considerado menor, Taylor y cols,⁴³ en su revisión compararon pacientes de edad mayor contra pacientes jóvenes con CCR, encontrando pacientes jóvenes en estadios más avanzadas y una menor sobrevivencia. Resultados similares fueron reportados por otros autores,^{44,45} relacionando una menor sobrevida con enfermedad más avanzada al momento del diagnóstico.

Nuestro trabajo ha mostrado que los pacientes menores de 40 años presentaron una frecuencia en estadio clínico IV del 25%, sin embargo estos resultados no fueron hubo correlación (p=0.32). Chou y cols,⁴ reportaron tres veces mayor número de pacientes en esta etapa, con una frecuencia del 82% siendo un resultado significativo al compararse con los pacientes mayores en este estudio.

CONCLUSIÓN

La edad menor de 40 años no es un factor de riesgo para presentar histopatología más agresivos ni para presentar un estadio clínico IV. En nuestra serie la localización más frecuente de los tumores fue en el recto.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.S. Ganapathi, D Kumar, N Katsoulas, D Melville, S Hodgson,C Finlayson et al.Colorectal cáncer in the Young:trends, characteristics and outcome. *Int J Colorectal Dis* , 2011, 26:927-934.
2. O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, et al. Rates of colon and rectal cancers are increasing in young adults. *Am Surg* 2003;69:866–72.
3. Lee PY, Fletcher WS, Sullivan ES, et al. Colorectal cancer in young patients: characteristics and outcome. *Am Surg* 1994;60:607–12.
- 4.CL Chou, SC Chang, TC Lin, WS Chen, JK Jiang et al.Differences in clinicopathologic characteristics of colorectal cancer between younger and elderly patients: an analysis of 322 patients from a single institution. *The American Journal of Surgery* , 2011: 202, 574-582.
5. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
6. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide
7. Tirado GL , Mohar AB. Epidemiología del cáncer de colon y recto .*Gamo* 2008. Vol 7: 3-10.
8. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Compendio de cáncer 2012. Mortalidad/Morbilidad. Registro Histopatológico de neoplasias malignas en México. 2012.
- 9.Takayama T, Ohi M, Hayashi T, et al. Analysis of K-ras, APC, and beta-catenin in aberrant crypt foci in sporadic adenoma, cancer, and familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2001; 121:599.
- 10.Vogelstein B, Fearon ER, Kern SE, et al. Allelotype of colorectal carcinomas. *Science* 1989; 244:207.
- 11.Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319:525.

12. Cappel SM. Pathophysiology, Clinical presentation and management of colon cancer. *Gastroenterol Clin N AM* 37; 2008 1-24.
13. Fleming M, Ravula S, Tatishchev S, Wang H. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol* 2012;3:153-173
14. Secco GB, Fardelli R, Campora E, et al. Primary mucinous adenocarcinomas and signet-ring cell carcinomas of colon and rectum. *Oncology* 1994; 51:30.
15. Consorti F, Lorenzotti A, Midiri G, Di Paola M. Prognostic significance of mucinous carcinoma of colon and rectum: a prospective case-control study. *J Surg Oncol* 2000; 73:70.
16. Nissan A, Guillem JG, Paty PB, et al. Signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum: a matched control study. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:1176.
17. Psathakis D, Schiedeck TH, Krug F, et al. Ordinary colorectal adenocarcinoma vs. primary colorectal signet-ring cell carcinoma: study matched for age, gender, grade, and stage. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:1618.
18. Goodman D, Irvin TT. Delay in the diagnosis and prognosis of carcinoma of the right colon. *Br J Surg* 1993; 80:1327.
19. Joosten E, Meeuwissen J, Vandewinckele H, Hiele M. Iron status and colorectal cancer in symptomatic elderly patients. *Am J Med* 2008; 121:1072.
20. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003; 58:S3.
21. Morrin MM, Farrell RJ, Raptopoulos V, et al. Role of virtual computed tomographic colonography in patients with colorectal cancers and obstructing colorectal lesions. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:303.
22. Macari M, Berman P, Dicker M, et al. Usefulness of CT colonography in patients with incomplete colonoscopy. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173:561.

23. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection--systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2011; 259:393.
24. Halefoglu AM, Yildirim S, Avlanmis O, et al. Endorectal ultrasonography versus phased-array magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer. *World J Gastroenterol* . 2008.14(22):3504-3510.
25. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer. National Cancer Network. Version 3. 2014
26. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Rectal Cancer. National Cancer Network. Version 3. 2014
27. Cohen AM. Surgical considerations in patients with cancer of the colon and rectum. *Semin Oncol* 1991;18:381-387.
28. West NP, Hohenberger W, Weber K, et al. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 200; 28:272-278.
29. Fleshman J, Sargent DJ, Green E, et al. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Ann Surg* 2007; 246:655-662.
30. Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:3109- 3116.
31. Des Guetz G, Uzzan B, Morere JF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for patients with non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010.
32. Yoo PS, Lopez-Soler RI, Longo WE, Cha CH. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6:202-207.

33. Benmoussa A, Badre W, Pedroni M, Zamiaty S, Badre L, et al. Clinical and molecular characterization of colorectal cancer in young Moroccan patients. *Turk J Gastroenterol* 2012;23: 686–690.
34. You YN, Xing Y, Feig BW, Chang GJ, Cormier JN. Young-onset colorectal cancer: is it time to pay attention? *Arch Intern Med* 2012; 172: 287–289.
35. Ben-Ishay O, Brauner E, Peled Z, Othman A, Person B, et al. Diagnosis of colon cancer differs in younger versus older patients despite similar complaints. *Isr Med Assoc J* 2013;15: 284–287.
36. Kam MH, Eu KW, Barben CP, Seow-Choen F. Colorectal cancer in the young: a 12-year review of patients 30 years or less. *Colorectal Dis* .2004 6: 191–194
37. Varma JR, Sample L. Colorectal cancer in patients aged less than 40 years. *J Am Board Fam Pract*.1990 3: 54–59
38. Neufeld D, Shpitz B, Bugaev N, Grankin M, Bernheim J, et al. Young- age onset of colorectal cancer in Israel. *Tech Coloproctol* 2009;13: 201–204.
39. Charua L, Lagunes AA ,Villanueva JA, Jimenez B, Avendaño O, Charua E. Comportamiento epidemiológico del cancer de colon y recto en el Hospital General de México. Análisis de 20 años: 1988-2007. *Rev Gastroenterol Mex*,2009, 74 (2); 99-104
40. McDermott FJ, Hughes ESR, Phil E *et al*. Comparative results of surgical management of single carcinoma of the colon and rectum: a series of 1939 patients managed by one surgeon. *Br J Surg* 1981;68:850.
41. Greene FL. Distribution of colorectal neoplasm. *Am Surg* 1983;49:
42. K Khalifa, Siddiqui M, Mohamed S, Swift I. Colorectal Cancer in Younger Patients a single center analysis. *Prague Medical Report*, 2013 ;114-1:18-21

43. Taylor MC, Pounder D, Ali-Ridha NH, Bodurtha A, MacMullin EC Prognostic factors in colorectal carcinoma of young adults. *Can J Surg* .1988;31: 150– 153.
44. Marble K, Banerjee S, Greenwald L Colorectal carcinoma in young patients. *J Surg Oncol* 1992; 51: 179–182.
45. Cusack JC, Giacco GG, Cleary K, Davidson BS, Izzo F, et al. Survival factors in 186 patients younger than 40 years old with colorectal adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 1996,183: 105–112.