
TUMORES MALIGNOS DE COLON

Dr. Rubén Tinajero Ubidia *

* Profesor Auxiliar Instructor.
Hospital "Carlos Andrade Marín"

I. INTRODUCCION:

Uno de los principales desafíos para la profesión médica, constituyen los carcinomas de colon, porque producen síntomas en etapas relativamente tempranas y pueden curar por extirpación. En nuestro medio ocupa el décimo sexto lugar en frecuencia y en Estados Unidos el segundo lugar como causa de muerte. Algunas lesiones son casi silenciosas, pero otras producen manifestaciones que deben despertar sospechas tanto en pacientes como en médicos. A veces el paciente no concede la suficiente importancia a sus molestias, o el médico no las investiga exhaustivamente. Un estudio de 418 casos que efectuó Bockus, describe que la dilación de más de 6 meses puede atribuirse al paciente en 23 o/o y al médico en el 28 o/o de los casos. La supervivencia de 5 años en grupo de carcinomas descubiertos en etapa temprana por exámenes periódicos cuidadosos fue el orden del 90 o/o, en cambio para los casos sintomáticos que tienen cierto tiempo de evolución es del 40 o/o. El desafío es patente.

II. ETIOLOGIA:

No conocemos ninguna causa evidente, pero si predisponente para el carcinoma de colon. La influencia genética sobre la frecuencia de esta neoplasia se observa en pacientes con poliposis cólica familiar en quienes la lesión se reporta como maligna, otras enfermedades sospechosas como la colitis ulcerosa, el adenoma del intestino grueso, el linfogranuloma venéreo crónico y el granuloma inguinal crónico. Es indudable la asociación que existe entre colitis ulcerosa y el desarrollo subsiguiente del carcinoma (Cecil. Pág. 1435) "El tiempo transcurrido desde que se hace el diagnóstico de colitis hasta que aparece el proceso maligno es de 8 a 35 años.

En nuestros estudios llama la atención que un porcentaje considerable de pacientes, reportó paludismo y obesidad como antecedentes patológicos en algunas neoplasias, entre las que se incluyen la de colon. (Fisiopatología de los tumores malignos). Reddy y colaboradores han demostrado una

concentración más alta de ácidos biliares y colesterol en pacientes con cáncer comparados con los grupos de control, hallazgos que sugieren la posible relación entre la alteración de los metabolitos del colesterol y los elementos carcinogénicos.

III FRECUENCIA:

El Ca. de colon ocurre en todas las edades, pero la mayor parte de los tumores se descubren entre el séptimo y octavo decenios de vida. En nuestros registros llega al 37 o/o. Afecta más al sexo masculino, en una relación aproximada de dos a uno con respecto al sexo femenino. El Dr. Morán informó en el VIII Congreso Médico Nacional, que el Ca. de colon ascendió al 78,5 o/o en hombres y al 21,4 o/o en mujeres; en cambio esta relación se invirtió en el tumor en la porción rectosigmoidea; 66,6 o/o en mujeres y 34,4 o/o en hombres. Se sabe que existen amplias variaciones en la frecuencia de esta enfermedad según los diferentes sitios del mundo. En el aparato digestivo se ubica en el 5to lugar en el Ecuador. En Chile es una de las más bajas incidencias.

IV MORFOLOGIA:

Los carcinomas se desarrollan en ciertas partes del intestino grueso más que en otras. Alrededor del 67,5 o/o de las neoplasias están en el sigma y recto, luego tenemos al colon ascendente y ciego en el 21,6 o/o, de 37 pacientes estudiados en el Hospital "Carlos Andrade Marín".

Las lesiones se han clasificado de diversas maneras, pero con propósitos clínicos son más útiles diferenciar dos tipos: carcinomas de colo derecho e izquierdo. Estos últimos tienden a crecer de manera anular, con síntomas tempranos de obstrucción, pueden comenzar en forma de masas sésiles, pero al desarrollarse, en término de uno a dos años tienden a infiltrarse y rodear la pared del intestino. Del lado derecho, crecen en forma de masas fungosas, polipoides que se extienden a lo largo de la pared del intestino; la obstrucción es poco frecuente. Por supuesto, un tumor en cualquier parte del intestino puede ser combinación de estos diversos tipos, pero la localización explica las dife-

rencias de sintomatología. Así, una lesión polipoides que llena la luz del colon derecho no evita la evacuación del contenido semilíquido como lo hacen las lesiones anulares o infiltrantes del lado izquierdo, en el cual las heces son menos fluidas. Se ha estimado que se necesita aproximadamente uno o dos años para que la lesión rodee por completo al intestino, por lo que no es justificable que se realice un diagnóstico cuando existe un proceso obstructivo, en la medida que ocurren manifestaciones previas. En estas etapas pueden producirse ulceraciones de la porción media del anillo cuando la invasión de la pared oblitera el riego sanguíneo. Al progresar la neoplasia, se extiende por la pared del intestino a grasa precólica y ganglios linfáticos regionales. Por último estos tumores dan metástasis a hígado, pulmones, médula ósea y otros órganos alejados.

Los carcinomas de colon transversal pueden difundirse a estómago originando los mismos síntomas que una enfermedad gástrica primaria.

A diferencia del aspecto macroscópico, el cuadro histológico del carcinoma cólico derecho e izquierdo es semejante, la mayoría son adenocarcinomas, muchos de los cuales elaboran mucinas y secretan hacia el interior de las glándulas o al tejido intersticial de la pared del intestino. Puesto que esta secreción origina despegamiento de la pared, ayuda a la propagación de la neoplasia y agrava el pronóstico.

Los tumores carcinoides de colon derecho y del ciego son muy raros, pero muy malignos. Dos tercios de estos tumores ya han producido metástasis en el momento de ser extirpados. Los síntomas intestinales son similares a los que produce el adenocarcinoma. Los pacientes con metástasis hepática pueden presentar el síndrome carcinoidal. El tratamiento de los carcinoides colónicos es igual al de los otros tumores malignos.

Cuando las neoplasias se presentan en personas jóvenes, tienden a ser más agresivos, lo que origina una disminución notable de la supervivencia de 5 años.

Se ha estimado aproximadamente que los pacientes que tienen un tumor primario pueden presentar otro tumor de manera concomitante en el 4 o/o de los casos, de tal manera que la posibili-

dad de recidiva de la enfermedad es más factible y fuerza por lo tanto al control ulterior de la misma.

V. ASPECTOS CLINICOS:

En general el carcinoma de colon tarda largo tiempo en producir síntomas clínicos, durante ese tiempo, la única esperanza de diagnóstico sería el examen sigmoidoscópico. Incluso, cuando produce síntomas la lesión es pequeña y susceptible de extirparse, por esto tiene capital importancia el realizar un estudio diagnóstico completo ante los primeros datos de sospecha. Teóricamente la posibilidad de diagnósticos rápidos y las extirpaciones con éxito son mayores en las lesiones del lado izquierdo porque suelen haber trastornos notables en la función intestinal, de la índole de estreñimientos y diarreas, pero estos tumores son más infiltrantes y por lo mismo empeoran el pronóstico. Los cánceres cecales y de colon derecho suelen llamar la atención porque aparecen con debilidad, malestar, pérdida de peso y anemia inexplicable. Estas lesiones sangran fácilmente y al investigar sangre oculta en las heces en ocasiones se descubre en etapa temprana. También la queja más frecuente es el cambio de ritmo de las evacuaciones, pero el estreñimiento es común y la historia sólo tiene unos días o semanas de duración. Lo que también nos orienta en el diagnóstico es el dolor abdominal que se describe como vago o de tipo cólico en parte baja del abdomen o a nivel del marco colónico en el 80 por ciento de los casos.

Adicionalmente, existe un estudio interesante, citado por Maxwell Jr. y Col en el que consta que el 22,5 por ciento de todos los pacientes con carcinoma de colon observados por ellos, se descubrió una hernia inguinal o se les había efectuado una hernioplastia menos de dos años antes, cuando acudieron para tratar su proceso maligno. El aumento de presión intraabdominal es atribuido como factor importante en la génesis y sintomatología de las hernias inguinales. Por lo tanto se sugiere que todo paciente cuya hernia es de origen reciente, o que hace poco ha presentado una residiva, deberá estudiarse en busca de patología

del intestino grueso, especialmente aquellos que revasen los 55 años de edad y que se incluyan en zonas de mayor riesgo con factores endógenos de peligro...

En resumen, los cambios del ritmo de la evacuación intestinal, la hemorragia por el recto, el dolor abdominal, posteriormente la pérdida de peso, la anorexia y los vómitos son los síntomas más frecuentes. Ocasionalmente también se puede descubrir una masa palpable o visible.

TABLA I

SINTOMAS PRINCIPALES DE Ca DE COLON

A. Dolor abdominal	80 o/o
B. Cambio en el ritmo de evacuaciones . .	63 o/o
C. Melena, pérdida de peso, astenia	40 o/o
D. Masa palpable	30 o/o
E. Hernia inguinal	22,5o/o

Desde la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico generalmente demora un año, realizándose también diagnósticos en uno o dos meses, aunque menos frecuentes, circunstancia que incide definitivamente en el pronóstico, porque tiene estrecha relación con la extensión del ataque intestinal y la presencia de metástasis, además de su grado de diferenciación celular.

Evidentemente, el criterio diagnóstico, puede obtenerse por la historia y el examen físico en un elevado número de pacientes. La enema de bario con contraste de aire confirmará el diagnóstico. El tumor se observará como un defecto de repleción o una estenosis. El aire de contraste permite evaluar la imagen de la mucosa y sus irregularidades, describir pequeños tumores intraluminales, que de otro modo no es posible. Adicionalmente, hay que proceder al estudio histológico por biopsia de la lesión a través del rectoscopio. La citología exfoliativa, como técnica de diagnóstico, es precisa, pero limitada, porque raramente amplía las posibilidades en estos exámenes. Una observación interesante fue que el 50 por ciento de los tumores malignos de intestino, se descubrieron por sigmoidoscopia, y el 30 por ciento por tacto

rectal, lo que señala la importancia de estos procedimientos.

Existe también un estudio bioquímico útil para vigilar el curso de la enfermedad, es la medición del antígeno carcinoembrionario (CEA)*. "Es una glucoproteína que aparece en diversos carcinomas, semejante a los antígenos que normalmente aparecen en la circulación fetal. La especificidad de esta prueba disminuye por el hecho de que el antígeno aparece en diversos trastornos benignos, incluidos tabaquismo intenso, cirrosis alcohólica y colitis ulcerosa. Sin embargo, puede diferenciarse una neoplasia maligna de un trastorno no maligno, en parte, por la cantidad de CEA en el suero. La negatividad no obstruye el diagnóstico de cáncer temprano, si bien hace que sea muy poco probable la presencia de cáncer metastásico extenso. En el preoperatorio, no detectar CEA en un sujeto con cáncer cólico diagnóstico, sugiere tumor localizado, con buen pronóstico. La elevación de CEA en dichos pacientes guarda correlación con las metástasis y con un mal pronóstico. En el post-operatorio, el nivel elevado de CEA suele indicar tumor residual o metastásico. Las mediciones seriadas de CEA en suero tiene alguna utilidad para vigilar la evolución del cáncer gastrointestinal después de la cirugía o quimioterapia, pero es necesario interpretar los resultados en el contexto del cuadro clínico global".

El diagnóstico diferencial debe hacerse con el adenoma vellosa, que por el tacto o por el examen radiológico puede confundirse con un carcinoma. Las biopsias múltiples permitirán demostrar el carácter del tumor al igual que otras neoplasias tales como leiomiosarcoma, lipoma, linfosarcoma, mucocela del apéndice y hemangioma. Uno de los procesos que usualmente produce confusión es la diverticulitis, que puede producir hemorragias, dolor abdominal, cambios en el ritmo de las evacuaciones intestinales, obstrucción, perforación, absceso, fístula y cualquier otra complicación de carcinoma. El examen físico no permite establecer un diagnóstico seguro, aunque la fiebre, hipersensibilidad del abdomen e íleo parálitico favorece la sospecha de diverticulitis, lo que no excluye un proceso maligno adicional. Puesto que no es posible hacer distinciones absolu-

tas, a veces es necesario la laparatomía. La colitis ulcerosa da lugar a un 18 por ciento aproximado de error diagnóstico y puede distinguirse por las características sigmoidoscópicas y la participación más difusa del colon. La enteritis regional también produce cuadros clínicos similares al del carcinoma y se distingue por la biopsia de la lesión de la mucosa que mostrará la presencia de células gigantes. Otros procesos que producen confusión son el ameboma, la tuberculosis intestinal y la endometriosis del colon. Como el adenoma, cuyo principal signo es la hemorragia rectal, no puede diferenciarse macroscópicamente de las lesiones malignas, es evidente que tiene que extirparse. El problema estriba para las lesiones situadas fuera del alcance del sigmoidoscopio, porque se requiere la cirugía abdominal mayor. La experiencia ha demostrado que los pólipos que tienen más de 10 mm de diámetro pueden contener células malignas y se recomienda su extirpación. Las lesiones menores se deben observar con regularidad y si hay signos de crecimiento, destrucción de la mucosa, también se eliminan.

La poliposis crónica familiar, constituye una especie de adenoma múltiple, situado desde el ciego al recto. Los pólipos tienen volumen muy variable. Una vez aparecidos, el paciente suele sufrir diarreas y hemorragias por el recto. Acompañando a estos síntomas, pierde peso y sufre anemia. El diagnóstico se establece por el examen rectoscópico y la enema de bario. Debido a la elevada frecuencia de carcinoma en estos pacientes, el tratamiento estriba en extirpar el colon.

El adenoma vellosa presenta un 75 o/o de células malignas, cuyas manifestaciones clínicas son diarrea mucosa y hemorragia rectal. La solución adecuada es la intervención quirúrgica. Tomando en consideración estas diferentes patologías, unas para ser tratadas oportunamente antes de que ocurra una degeneración maligna, y entre otras, para incluirla en el diagnóstico diferencial, en nuestro medio se han elevado el número de diagnósticos al 36,5 o/o en 1976 en comparación al 9 o/o en 1971. Los resultados posiblemente se expliquen por los mejores medios para efectuar el diagnóstico y para realizar registros, o por una mayor tendencia de esta patología a presentarse.

TABLA II**DIAGNOSTICO DIFERENCIAL**

1. Adenoma veloso
 2. Leiomioma
 3. Leiomiosarcoma
 4. Lipoma
 5. Linfocarcoma
 6. Mucocele del apéndice
 7. Hemangioma
 8. Diverticulosis
 9. Colitis ulcerosa
 10. Enteritis regional
 11. Ameboma
 12. Tuberculosis intestinal
 13. Endometriosis del colon
-

TABLA III**ENFERMEDADES PREMALIGNAS**

- A. Poliposis cólica familiar
 - B. Adenoma veloso
 - C. Pólipos > 10 mm
 - D. Linfocarcinoma venéreo
 - E. Granuloma inguinal crónico
 - F. Colitis ulcerosa
-

VI. TRATAMIENTO:

Hasta el momento, el principio válido, de que el único tratamiento curativo constituye la cirugía, permanece vigente. Es curativo en la medida que la extirpación tumoral sea efectuada en la primera etapa generalmente, por ello tiene lugar la insistencia reiterada de obtener diagnósticos rápidos, en base a los principios enunciados, sobre todo, aquellos elementos de sospecha de enfermedad neoplásica silenciosa. Una técnica curativa para carcinoma de ciego o para el colon derecho requiere hemicolectomía derecha, con ligadura de las ramas de la arteria mesentérica superior y extirpación

de todos los ganglios linfáticos asociados. Una resección curativa de las lesiones del colon izquierdo incluye extirpación del colon que está afectado y la rama correspondiente a la arteria mesentérica inferior. En caso de carcinoma de sigmoide distal es posible respetar el esfínter anal y efectuar una anastomosis. Está indicado además realizar intervenciones paliativas en algunos pacientes con tumores inoperables.

Una contribución al tratamiento ha sido el desarrollo y empleo de nuevos y más eficaces productos químicos. Estos agentes pueden administrarse por diferentes vías: intraluminal, perfusión o infusión, intracavitario y por vía general. Los medicamentos disponibles se clasifican en dos categorías: alquilantes y antimetabólitos. Los agentes alquilantes incluyen la mostaza nitrogenada (HN2) etileniminas, ésteres del ácido sulfónico y epóxidos. La mayor parte de medicamentos, excepto el busulfán, generan iones carbonio electrófilos, que causan alquilación constituyendo enlaces covalentes con diferentes sustancias nucleófilas. se cree que uno de los lugares más importante es el nitrógeno 7, fuertemente nucleófilo, de la base purínica de la guanina. Esto podría originar errores de código o despurinización y, en el caso de agentes alquilantes bifuncionales, una fijación cruzada de macromoléculas vecinas que interferirían con la mitosis. Los elementos alquilantes polifuncionales son más citotóxicos que los monofuncionales, aunque estos últimos pueden causar lesión mutágena y carcinógena que no es mortal para la célula y, por lo tanto, puede reproducirse indefinidamente con mutación heredada. Las células son particularmente sensibles a la acción citotóxica de las mostazas nitrogenadas o de los alquisulfonatos cuando se hallan en la fase G1 o en mitosis M. El tiempo medio que hay entre una mitosis y la siguiente, puede dividirse en tres fases: 1) la presintética (G1), 2) la de síntesis de DNA (S), y 3) la post-sintética (G2).

Llegado este momento del ciclo, la mitosis transforma una célula G2 en dos células G1 y puede volver a empezar el ciclo. Otras células pueden reclutarse en el compartimiento proliferante al recibir un estímulo adecuado, conociéndose como cuarta fase (G0). La progresión de las fases G1 y S

la mitosis queda perturbada después de la exposición a nitrosoureas, mostazas nitrogenadas y derivados de la etilenimida. Las células no proliferantes, en GO también pueden ser destruidas por agentes alquilantes. Los linfocitos parecen ser más sensibles a la rápida desintegración celular o a la lista de mostazas nitrogenadas muy reactivas; el busulfán es más tóxico para los granulocitos. La supresión de la respuesta inmune puede ser intensa y también hay depresión de la eritropoyesis y de la producción de plaquetas. La mucosa intestinal, los folículos pilosos y el sistema reproductor pueden ser lesionados por diversas drogas de esta clase.

Una observación repetida en cirugía oncológica es la recidiva inesperada del cáncer después de lo que parece una operación con éxito. Esto puede relacionarse con el hecho de que la manipulación abre nuevas vías y facilita el paso de células neoplásicas hacia la circulación. El problema de las embolias cancerosas y su tratamiento al operar ha sido comprobado por una experiencia en la cual se inyectaron en la vena porta de la rata, células de carcinosarcoma Walker 256. Un minuto más tarde se inyectó 0,5 mg/Kg de HN2 en la vena porta y en el porcentaje de metástasis hepáticas disminuyó de 91,7 en los controles a 17,8 o/o en los tratados. El producto TSPA proporcionó resultados similares. Para ayudar a combatir la difusión de las células malignas al operar, se inició la práctica de introducir HN2 dentro de la luz proximal y distal del intestino con relación al segmento donde se halla el tumor después de interrumpir la circulación. Clínicamente se han reportado 163 casos. Los del grupo HN2 recibieron 0,4 mg/Kg por vía intraluminal, 30 mg/Kg al tiempo de operar y 10/Kg por vía general el primero y segundo días postoperatorios. Se ha comprobado con los resultados en casos similares tratados por la simple extirpación, que este procedimiento ofrece mejores sobrevividas, especialmente con el empleo adicional de 5 Fu. Se ha comprobado también que puede administrarse dosis relativamente elevadas siguiendo la arteria hepática sin ningún síntoma tóxico general, al contrario de lo que ocurre por la vía venosa. Los antimetabolitos de la biosíntesis de ácidos nucleicos son análogos estructurales de

substancias que ocurren normalmente, o sea de metabolitos. Interfieren con la biosíntesis normal estableciendo competencia con purinas, pirimidinas y sus precursores. Los agentes con valor clínico reconocido pueden clasificarse en análogos al ácido fólico, de pirimidina y de purina. Tanto la base pirimidínica fluorada (5Fu) como su nucleósido (FudR) se convierten en vivo en 5 fluoro 2 desoxiuridina 5 fosfato (FdUMP). Este nucleótido tiene gran afinidad por la sintetasa de timidilato, enzima que interviene en la transferencia de un grupo metilo de ácido N5, N10 metileno tetrahidrofólico al ácido desoxiuridílico (dUMP) en la síntesis de timidilato. Este lugar es causa de los efectos citotóxicos principales, bloqueando la síntesis de DNA. La inhibición de RNA y la incorporación al RNA también son posibles y pueden explicarse que estos compuestos sean específicos de ciclo, pero no específicos de fase. La desintegración metabólica de esta droga ocurre primeramente en el hígado y hay que tener particular precaución en pacientes con función hepática perturbada, o con metástasis hepáticas extensas. El plan de dosificación recomendada es de 12 mg/kg por vía intravenosa diariamente, durante 4 días; después que ha cedido la toxicidad, se administra una dosis semanal de sostén. FUDR puede administrarse con dosis diaria doble de la de Fu por vía intravenosa, o mediante inyección intraarterial continua en dosis de 0,1 a 0,4 mg/Kg diariamente. En términos generales se acepta un 20 o/o de respuestas favorables, demostrándose la superioridad de la ruta venosa con relación de la bucal. Después de 10 semanas de vigilancia la proporción de resultados beneficiosos para 5 Fu por vía venosa fue de 22 o/o, en comparación al 9 o/o por la vía bucal. En la Unión Soviética, la droga Ftorafur, compuesta por 5Fu conjugada con una porción de furanilo que es metabolizada lentamente para lograr liberar la droga activa, ha demostrado una toxicidad hematológica relativamente pequeña con dosis que producen respuestas objetivas equivalentes a las logradas con el producto activo.

Es de interés hacer algunas consideraciones complementarias sobre el lugar que ocupa el tratamiento por radiaciones. Como principio primordial, la radioterapia tiene escaso valor curativo. Las

dosis tolerables con incapaces de destruir el tumor, los adenocarcinomas del tubo digestivo son poco sensibles, pero tiene alguna utilidad preoperatoria en los tumores avanzados, especialmente de tipo anaplástico, porque reduce el tamaño del carcinoma, en ocasiones tornándole resecable y porque en aquellos casos en que predomina el dolor, alivia en un porcentaje elevado.

BIBLIOGRAFIA

- 1) MAXWELL, Jr.: Cáncer de colon y hernia inguinal. *Clínicas quirúrgicas de Norteamérica*, pág 1075-1083. 1.977.
- 2) BRUKNER, R.: Radioterapia preoperatoria en Ca de Recto. *Medicina Alemana*. Vol XVIII, Pág 799-808. 1.977.
- 3) LAURENCE,,: Valor de la Radioterapia asociada a Cirugía. *Panamericana*. 1.975.
- 4) CECIL, L.: *Medicina Interna*. 2o. Tomo. 13 ed. pág. 1435-1441. *Interamericana* 1.972.
- 5) MARCUS, A.: Ca. de colon. Diagnóstico clínico y tratamiento. 408. *Manual Moderno*. 1.976.
- 6) ERNEST, L.: Colon Cancer prevention, *Journal of the American Cancer*, pág. 2565-2571. 1.977.
- 7) KIM, Y.: Biology of colon cancer. *Journal of the American cancer*, pág. 2472-2477. 1.977.
- 8) PRATT, C.: Correctal carcinoma in adolescents: Implications regarding etiology. *Journal of the American Cancer*, pág. 2465-2470. 1.977.
- 9) JUCHTIN, V.: Homeostatic change in patients with colonic and rectal cancer. *American Journal of proctology*, pág. 37-44. 1.977.
- 10) SLIM, M.: Rectal and conolic polyposis in childhood. *American Journal of proctology*, pág. 27-32. 1.977.
- 11) HARRISON, T.: *Medicina Interna*, pág. 1648. *La prensa Médica*. 3ra. Ed.
- 12) MORAN,,: Ca de colon. *Congreso médico nacional VIII*.