Cáncer colorrectal en pacientes jóvenes

Dr. R. Cristaldo*, Dra. E. Lezcano, Dra. B. Kim***, Dr. L. Cantero***

** Oncólogo Clínico. ** Jefa de Departamento, ***Jefa de Servicio*

Servicio de Oncología Clínica. Instituto de Previsión Social. Asunción, Paraguay.

Resumen. *El cáncer colorrectal se encuentra en significativo aumento y la edad de diagnóstico está disminuyendo.*

En el presente trabajo se realiza una puesta al día y se presenta un estudio clínico que evalúa específicamente la incidencia y características del cáncer colorrectal en pacientes jóvenes y se presenta una serie de 15 pacientes tratados en el Instituto de Previsión Social.

Abstract. *Colorectal cancer is significantly increasing, and the age of diagnosis is decreasing. In this work we evaluate specifically young patients, due to insufficient information about this age group.*

In this article an update is made on the subject and a clinical study is presented that specifically assesses the incidence and characteristics of colorectal cancer in young patients, and a series of 15 patients treated at the Social Security Institute is presented.

Palabras clave: cáncer colorrectal en jóvenes, rectorragia, adenocarcinoma.
Key words: colorectal cancer in young people, rectal bleeding, adenocarcinoma.

Introducción

A nivel mundial se estima en aproximadamente 1,2 millones los nuevos casos al año de cáncer colorrectal, los cuales representan aproximadamente el 10% de todos los cánceres. Su mortalidad se estima en casi 609.000.

Cerca de 142.820 nuevos casos de CCR *(cáncer colorrectal, 72% de colon y 28% de recto)* fueron diagnosticados en 2013 en los Estados Unidos. El 90% son adenocarcinomas[1].

El impacto de la edad en la incidencia del cáncer colorrectal es mayor que cualquier otro factor demográfico[2].

El cáncer en pacientes jóvenes es raro, se estima aproximadamente en 200 a 300 casos por millón de habitantes. Los tumores epiteliales *(mama, colon, cervical, etc.)* son vistos en adolescentes, pero significativamente es más a menudo en adultos jóvenes[3].

Un nuevo estudio con datos de la Epidemiología de Vigilancia y Resultados Finales *(SEER)* del programa encontró un aumento de la incidencia de CCR en los últimas dos décadas en pacientes de 20 a 49 años. El cáncer colorrectal en los pacientes más jóvenes tiende a ser más agresivo[2].

Entre los adultos menores de 50 años la incidencia de CCR desde 1975 se ha incrementado de manera constante. Aunque se ha planteado la hipótesis de que la aparición temprana del cáncer colorrectal alberga una biología distintiva, actualmente existe una limitada comprensión molecular de esta enfermedad[3].

Los casos según el SEER, ajustado desde los 20 años a los 49 años evolucionaron de 9 casos por 100.000 habitantes en 1992, a 11.8 casos en el año 2013[4].

En un estudio de cohorte realizado en EE.UU., con 13.102 pacientes diagnosticados con cáncer de colon entre 18 y 49 años de edad, entre el 1 de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2005, la mayoría de cáncer de colon en pacientes jóvenes, se observó inicialmente en etapas avanzadas *(61,8% en estadio III o IV)*[3].

Presentación clínica

Los síntomas de presentación del cáncer colorrectal dependen de la ***localización*** del tumor:

- obstrucción, perforación, cambio en el carácter de las heces y hematoquecia son más comunes con tumores del lado izquierdo;
- la anemia por deficiencia de hierro es más común con los tumores del lado derecho[5].

La ***pesquisa*** de esta enfermedad en los pacientes con riesgo promedio para el desarrollo de cáncer colorrectal se debe comenzar a los 50 años, entre 76 y 85 años el cribado debe adaptarse, debiendo detenerse después de los 85 años.

E-mail:drcristaldo@hotmail.es

Pueden incluirse diferentes estudios auxiliares en la búsqueda del cáncer, como sangre oculta en heces, colonoscopia, sigmoidoscopia, colonoscopia virtual, ADN en sangre o heces[6,7].

El marcador tumoral CEA (*antígeno carcinoembrionario*) no se recomienda como una prueba de detección para el cáncer colorrectal, pero puede solicitarse antes de la cirugía, como complemento en la estadificación y la planificación del tratamiento quirúrgico[8].

La ***estadificación*** patológica sigue siendo el factor determinante más importante de ***pronóstico***. Otras variables de pronóstico que se han propuesto por ser asociadas con un resultado desfavorable incluyen la edad avanzada del paciente, el alto grado tumoral, alto nivel de CEA, la obstrucción del intestino o perforación en la presentación y varios marcadores bioquímicos y moleculares[1].

El alto índice de masa corporal se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer colorrectal. Sin embargo, poco se sabe acerca de cómo afecta el índice de masa corporporal *(IMC)* a los pacientes ya diagnosticados con cáncer colorrectal metastásico. En estudios prospectivos, de observación, se ha señalado que los pacientes con más bajo IMC tenían una mediana más corta de sobrevida global[9].

Tratamiento

En el ***cáncer de recto***, la quimiorradioterapia preoperatoria es el *gold standard* en estadios II y III. El NSABP *(National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Proyect)* R-03 mostró prospectivamente que la quimiorradioterapia preoperatoria mejoró la *supervivencia libre de enfermedad (DFS)* con una tendencia hacia la supervivencia global *(SG)* en comparación con la quimiorradioterapia postoperatoria. Además, un grupo alemán mostró un mejor control locorregional *(sin ventaja de supervivencia)* con quimiorradioterapia preoperatoria en comparación con postoperatoria, y mostró efectos tóxicos significativos a largo plazo con quimiorradiación postoperatoria[10].

Para el ***cáncer de colon*** estadio III *(afectación de los ganglios linfáticos)* la quimioterapia adyuvante con 5-fluoruracilo (5-FU) más leucovorina *(FU/L)* redujo la incidencia de recurrencia en un 41% *(p<0,001)* en grandes ensayos aleatorios[10].

El estudio MOSAIC en Europa, incluyó al azar 2.200 pacientes *(40% en estadio II, el 60% en estadio III)* para recibir la infusión de 5-FU y leucovorina con o sin oxaliplatino *(FOLFOX)*. El punto final primario de este ensayo fue la supervivencia global de 3 años libre de enfermedad en lugar del punto final más convencional de la supervivencia global a los 5 años. Hubo un 73% de 3 años de SSE *(supervivencia sin enfermedad)* en el brazo estándar de 5-FU/leucovorina y un 78% de SSE de 3 años para el régimen FOLFOX, con un 7,5% de ventaja estadísticamente significativa para la enfermedad en estadio III[5].

Terapia del cáncer metastásico

El objetivo de la terapia, ya sea potencialmente curativa o paliativa, pueden ayudar a determinar la elección del régimen utilizado para la terapia inicial

Regímenes más agresivos asociados a las mejores tasas de respuesta *(RR)*, quimioterapia basada en irinotecan *(FOLFIRI)* o basada en oxaliplatino con regímenes de 5-FU *(FOLFOX)* son tratamientos de primera línea apropiadas para *CCRm (cáncer colorrectal metastásico)*[11].

Con el uso de la terapia dirigida, incluyendo agentes anti-angiogénicos, se han producido mejoras significativas en el resultado global de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido al factor de crecimiento endotelial vascular ligando A, está aprobado para su uso en pacientes con CCRm en la primera y segunda líneas de tratamiento[12].

Los pacientes con cáncer colorrectal metastásico considerados para la terapia anti-EGFR *(receptor del factor de crecimiento epidérmico)* debe recibir pruebas de mutación RAS. El análisis mutacional debe incluir KRAS y NRAS los codones 12 y 13 del exón 2, 59 y 61 del exón 3, y 117 y 146 del exón 4[13].

La evidencia actual indica que tanto cetuximab y panitumumab sólo deben ser prescritos para los pacientes con CCR metastásico que son de tipo no mutado salvaje de todos los conocidos RAS[13].

Nuevos estudios como TRIBU, estudio de fase III, alcanzó su objetivo primario al demostrar que la primera línea FOLFOXIRI *(5-fluoruracilo, lincovorin, otaliplatino e irinotecan)* más bevacizumab prolonga significativamente la sobrevida libre de enfermedad en comparación con FOLFIRI más bevacrizumab, un análisis preliminar de la sobrevida global indica una mejoría, de 41,7 meses en comparación con 33,5 meses en el grupo FOLFIRI más bevacizumab[14].

Estudio clínico

Objetivo. Determinar la incidencia del cáncer colorrectal en pacientes menores de 40 años en el Hospital Central del Instituto de Previsión Social durante el periodo 2012 al 2015.

Material y métodos. Estudio observacional, descriptivo de corte transversal, de datos de filiación, características clínicas y patológicas.

Resultados. Se encontraron en total 15 casos, con un leve predomino del sexo femenino (53% vs. 47%). Desde el año 2012 la incidencia aparentemente se encuentra en aumento, con 1 solo caso en el año 2012 a 7 casos en el año 2015. En cuanto a la estadificación al diagnóstico, se observa 0% en el estadio I, 13% en el estadio II, 60% estadio III y 27% en el estadio IV.

Conclusiones. La tasa de incidencia de cáncer de colon y de recto está aumentando en los adultos jóvenes. Su estadio más avanzado al diagnóstico y la poca sobrevida global son aspectos de especial relevancia. Se requieren estudios más profundos para desarrollar estrategias preventivas y lograr detección

Materiales y métodos

Tipo y diseño general del estudio: observacional, descriptivo de corte transversal.

Población enfocada: pacientes menores de 40 años con diagnóstico de cáncer colorrectal internados en un servicio de salud.

Características clínicas: *(sin diagnóstico previo de cáncer de colon, con o sin presencia de otras enfermedades oncológicas).*

Selección y reclutamiento de datos: los datos son obtenidos mediante la revisión de los informes patológicos y evoluciones de los pacientes internados durante el periodo de estudio, mediante la utilización de una planilla de recolección de datos estructurales.

Resultados

Fueron evaluadas en la totalidad las fichas de los pacientes oncológicos, con diagnóstico de cáncer colorrectal, realizado en el Hospital Central de IPS desde enero del 2012 a diciembre 2015. Se encontraron en total 15 casos, distribuidos como se muestra en la *figura 1*.

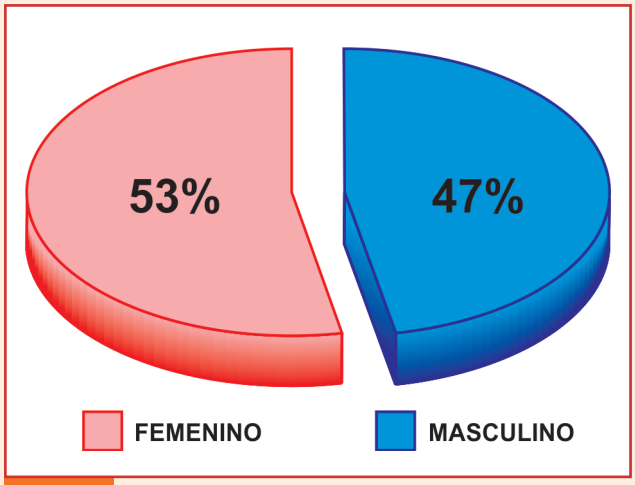

Figura 1 Distribución por sexo de pacientes con CCR

Se encontró un leve predominio femenino, 8 femeninos *(53%)* y 7 masculinos *(47%)*, en comparación con los pacientes de más de 40 años, en cuyo caso existe un leve predominio del sexo masculino.

Con respecto a la edad del diagnóstico, vemos como se incrementa de acuerdo a la edad, lo cual es de esperar, ya que la mayor incidencia se presenta entre los 45 y 50 años. El 80% de los pacientes se encuentran en el rango etario de 30 a 39 años.

El motivo de consulta inicial predominantemente fue la rectorragia, alcanzando un 73%, en menor medida por episodios de dolor abdominal intenso y en menor proporción la oclusión intestinal.

Estudio clínico

La localización tumoral fue de un 53% para la porción rectal *(recto inferior 4, recto superior 2 y recto medio 2)*, en un 40% para la colónica *(4 en el colon ascendente y 2 en el sigmoides)* y un 7% fue sincrónica colorrectal. Una paciente se encontró con una poliposis familiar, asociada a un cáncer de recto inferior, presentando muy mala evolución, teniendo una sobrevida tan solo de 8 meses. El tipo histológico predominante fue el adenocarcinoma con un 93% *(14 pacientes)* y un 7% para el adenoescamoso *(1 paciente) (ver tabla 1).*

Edad	Sexo	Motivo de consulta	Localización
24	M	Rectorragía	Recto superior
25	F	Rectorragía	Recto inferior
26	F	Rectorragía	Recto medio, mts hep
30	F	Rectorragía	Colon ascendente
30	F	Rectorragía	Recto superior
33	M	Rectorragía	Recto inferior
33	M	Dolor abdominal	Carcinomatosis, sigmoides
34	M	Oclusión intestinal	Colon sigmoides
34	F	Rectorragía	Recto medio
37	M	Rectorragía	Colon ascendente
37	F	Dolor abdominal	Ciego y colon ascendente
37	F	Rectorragía	Recto inferior
38	M	Rectorragía	Colon y recto, mts hep
38	F	Rectorragía	Recto inferior
39	M	Dolor abdominal	Colon ascendente

Tabla 1 Características de la población en estudio con CCR

En cuanto a la estadificación al diagnóstico, se observa 0% en el estadio l, 13% en el estadio II, 60% estadio III y 27% estadio IV.

El tratamiento elegido de primera línea varió de acuerdo al estadio y a la localización, siendo la quimioterapia basada en oxaliplatino la más utilizada. Esto se encuentra en relación con la terapia estándar del cáncer colónico localmente avanzado, la cual es a base de oxaliplatino.

Con respecto al cáncer rectal, la terapia neoadyuvante con capecitabina + radioterapia local es la terapia de elección.

Analizando la sobrevida de los pacientes, visualizamos que los pacientes en estadio III sobreviven en promedio 22 meses desde el diagnóstico, en comparación con los estadios IV que se encuentra alrededor de los 8 meses.

Según la figura 2, desde el año 2012 la incidencia de CCR aparentemente se encuentra en aumento, con 1 solo caso en el año 2012 pasando a 7 casos en el año 2015, lo que podría indicar una tendencia de la posible evolución del cáncer colorrectal.

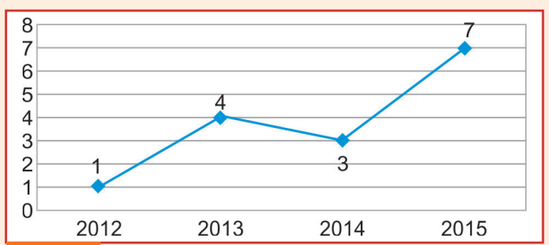

Figura 2 Evolución de cantidad de casos entre 2012-2015

Sobre la base de las tendencias actuales, en 2030 las tasas de incidencia de cáncer de colon y de recto se incrementarán en un 90% y 124% para los pacientes de 20 a 34 años y un 27,7% y 46%, respectivamente para los pacientes de 35 a 49 años[15].

Estudio clínico

Discusión

Los estadios de la enfermedad al diagnóstico en los pacientes jóvenes fueron más avanzados, en comparación con los pacientes con más edad, los cuales presentan estadios más tempranos al diagnóstico. Este dato concuerda con otro estudio *(Peter J. Kneuertz)*[3].

La mayoría de los casos fueron en mujeres, con localización rectal, lo que es contrario a lo hallado en pacientes con más de 45 años. En los Estados Unidos para 142.820 nuevos casos de CCR diagnosticados en 2013, *un 72% fueron de colon y un 28% de recto*[1].

Con respecto a la sobrevida de los pacientes jóvenes, comparando con los mayores de 50 años, los primeros presentan una sobrevida mucho menor en el mismo estadio. Esto no concuerda con lo estimado según el banco de datos del SEER, eñ cual da mayor sobrevida a los pacientes con estadio 3 *(60-65% a 5 años)* y 4 *(<20% a los 5 años).* Cabe la aclaración que esta base de datos se encuentra compuesta por más pacientes mayores de 50 años[16].

Conclusión

Las tasas de incidencia de cáncer de colon y de recto están aumentando en los adultos jóvenes, con un mal pronóstico y diagnóstico más tardío.

Estudios más profundos se necesitan para desarrollar posibles estrategias preventivas y de detección más temprana.

Recibido: 05/02/2018
Aprobado: 11/06/2018

Bibliografía

1. Abraham, Jame &Gulley, James L. &Allegra, Carmen J. TheBethesdaHandbook of ClinicalOncology. 4th ed. Lippincott Williams &Wilkins;
2. DeVita, Vincent T., Jr. & Lawrence, Theodore S. &Rosenberg, Steven A. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 10th Edition. Lippincott Williams &Wilkins;
3. Peter J. Kneuertz, George J. Chang, Chung-Yuan Hu et al. Overtreatment of youngadultswith colon cancer. More intense treatmentswithunmatchedsurvival-gains. JAMA Surg 2015; Advance online publication 25 March. doi:10.1001/jamasurg.2014.3572
4. SEER, Epidemiología de Vigilancia y Resultados Finales, Age-Adjusted SEER IncidenceRates and 95% ConfidenceIntervalsByAge Colon and Rectum, AllRaces, BothSexes 1992-2013.
5. Chabner, Bruce & Lynch, Jr. Thomas & Longo, Dan. Harrisons Manual of Oncology. 2nd ed. McGraw-Hill Professional;
6. John M. Inadomi, M.D. ScreeningforColorectal Neoplasia. N Engl J Med 2017; 376:149-156January 12, 2017. DOI: 10.1056/NEJMcp1512286
7. Thomas F. Imperiale, M.D et al. MultitargetStool DNA TestingforColorectal-CancerScreening. N Engl J Med 2014; 370:1287-1297April 3, 2014DOI: 10.1056/NEJMoa1311194.
8. Gershon Y. Locker, Stanley Hamilton, Jules Harris, John M. Jessup, et all. Recommendationsforthe Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancer. Jco. 29, 2013.
9. Y. Zafar et al. Survivaloutcomesaccordingtobody-massindex (BMI): resultsfrom a pooledanalysis of 5 observationalorphase IV studies of bevacizumab in metastaticcolorectalcancer (mCRC). Annals of Oncology 26 (Supplement 4): iv117–iv121, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv262.1
10. Skeel, Roland T. &Khlief, Samir N. Handbook of CancerChemotherapy. 8th ed. Lippincot (WolterskluwerHealth);
11. Govindan, Ramaswamy&Morgensztern, Daniel. The Washington Manual of Oncology. 13th ed. Lippincott Williams &Wilkins;
12. ManojkumarBupathi, Daniel H Ahn, and TaniosBekaii-Saab. Spotlightonbevacizumab in metastaticcolorectalcancer: patientselection and perspectives. GastrointestCancer. 2016; 6: 21–30. Published online 2016 Jun 30. doi: 10.2147/GICTT.S97740
13. Antonia R. Sepulveda et all. Molecular Biomarkers-fortheEvaluation of ColorectalCancer: Guideline-Fromthe American SocietyforClinicalPathology, College of American Pathologists, Associationfor Molecular Pathology, and the American Society of ClinicalOncologyPublished at ascopubs.org/journal/jcoonFebruary 6, 2017. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.9807.
14. C. Cremolini, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as initial-treatmentformetastaticcolorectalcancer (TRIBE study): updatedsurvivalresults and final molecular subgroupsanalyses. Annals of Oncology 26 (Supplement 4): iv108 – iv116, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv235.5.
15. Christina E. Bailey, MD, MSCI; Chung-Yuan Hu, MPH, PhD; Y. Nancy You, MD, MHSc; Brian K. Bednarski, MD;, Miguel A. Rodriguez-Bigas, MD; John M. Skibber, MD; Scott B. Cantor, PhD; George J. Chang, MD,MS. IncreasingDisparities in theAge-RelatedIn-cidences of Colon and Rectal Cancers in theUnited-States, 1975-2010. JAMA Surg 2015;150(1):17-22 doi:101001/jamasurg20141756 Published online. 2014 Nov 5;
16. Antonio Carlos Buzaid& Fernando CotaitMaluf&Caio M. Rocha Lima. Manual de Oncologia Clínica do Brasil. DendrixEdição e DesignLtda;