

CAPÍTULO 2

Diagnóstico y evaluación inicial

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para el cáncer del colon incluyen factores genéticos como etnia, edad, género e historia familiar, asociados al estilo de vida. En los países de Asia y regiones específicas las altas incidencias se relacionan con el desarrollo económico, la urbanización y el estilo de vida occidental.¹⁻⁴

Los individuos con algún antecedente de los detallados a continuación, se consideran de alto riesgo para el cáncer del colon y deben ser pesquisados en forma activa. Además, aquellos con síndromes hereditarios deben ser referidos para recibir consejo genético:

- Historia médica personal de adenoma, cáncer del colon o enfermedad inflamatoria intestinal, como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- Historia familiar de adenoma o cáncer del colon.
- Síndromes hereditarios (2-5%): síndrome de Lynch o cáncer de colon hereditario no polipósico (2-4%), poliposis adenomatosa familiar y sus variantes (1%), síndrome de Turcot, síndrome polipósico asociado a MUTYH, enfermedad de Peutz-Jeghers.

Diagnóstico

Debido al tema específico del presente relato sobre actualización del tratamiento, no abordaremos los fundamentos de la pesquisa, el diagnóstico específico, o los síntomas del cáncer del colon no complicado. Sin embargo, no podemos definir el tratamiento actual del cáncer de colon sin antes establecer los principios básicos de su estadificación.

Luego del diagnóstico de un tumor del colon, deben realizarse examen clínico y análisis de laboratorio para proveer una correcta evaluación del estatus general del paciente y sus características antes de definir el abordaje terapéutico definitivo. Evidencia IIA.

Es fundamental antes de planificar el tratamiento realizar el análisis de la historia relacionada al cáncer incluyendo síntomas específicos, antecedentes clínicos personales, historia familiar, examen físico y riesgo perioperatorio. Evidencia IB.¹

Una forma objetiva de evaluar el riesgo preoperatorio consiste en analizar el estado general según el Eastern Cooperative Oncology Group.²

Además del examen físico completo, el examen humoral incluye los análisis generales de laboratorio, análisis de la coagula-

ción, función hepática, función renal, proteinograma. Evidencia IIA. Asimismo, la determinación sérica del antígeno carcinoembrionario (CEA), debe ser realizada previamente a la cirugía y durante el seguimiento postoperatorio para la detección temprana de la enfermedad metastásica. Evidencia IIIA.¹

El nivel preoperatorio del CEA es importante para definir el pronóstico oncológico de cada caso. Un nivel >5 ng/ml sugiere una peor evolución.⁵

De acuerdo a un análisis multivariado de más de 130.000 pacientes incluidos en el National Cancer Database, el CEA preoperatorio es un factor predictivo independiente de supervivencia global (SG) en los pacientes con cáncer del colon Estadio I, II y III. Los pacientes con un CEA elevado tienen un 62% de aumento del riesgo de muerte comparado con los pacientes con CEA normal. A pesar de que el CEA es considerado un importante factor predictivo, el valor de corte no tiene consenso pleno. En pacientes con Estadio IV, la disminución del CEA como respuesta al tratamiento con quimioterapia ha sido asociada a una mejoría en la supervivencia.⁵⁻¹⁰

Clasificación histológica del carcinoma del colon

Aproximadamente, el 95% de las neoplasias malignas del colon son adenocarcinomas.¹¹⁻¹³ Según las características histológicas los carcinomas se clasifican en:

- a) **Adenocarcinoma:** forma habitual de la neoplasia maligna originada en el epitelio glandular colónico.
- b) **Adenocarcinoma mucinoso o coloide:** más del 50% de la lesión está formada por lagos de mucina extracelular que contienen epitelio maligno formando acinos, tiras epiteliales o células sueltas. Se asocia con frecuencia a inestabilidad de los microsátélites.
- c) **Adenocarcinoma de células en anillo de sello:** más del 50% de las células neoplásicas muestran abundante mucina intracelular y el núcleo ubicado periféricamente en forma característica semejante a un anillo, independientemente de que también puede haber lagos de mucina extracelular. Algunos muestran inestabilidad de microsátélites.
- d) **Carcinoma adenoescamoso:** coexisten características de carcinoma escamoso y adenocarcinoma en áreas separadas del mismo tumor o entremezcladas. Se requiere más de un foco ocasional de diferenciación escamosa para definir este subtipo.
- e) **Carcinoma medular:** se caracteriza por una cubierta de

células malignas con núcleo vesicular, nucléolo prominente y citoplasma eosinófilo abundante, rodeada por un infiltrado linfocitario intenso. Es una variante rara que se asocia invariablemente a inestabilidad de microsatélites y tiene mejor pronóstico que el carcinoma pobremente diferenciado e indiferenciado.

- f) **Carcinoma indiferenciado:** tumor maligno epitelial sin diferenciación celular de ningún tipo (glandular, escamosa, o neuroendocrina), más allá de la propiamente epitelial. Estos tumores son genéticamente distintos y se asocian típicamente con inestabilidad de microsatélites.

Grado de diferenciación celular

De acuerdo al grado de diferenciación histológica, el adenocarcinoma puede ser:

- Bien diferenciado (G1): más del 95% del tumor forma glándulas.
- Moderadamente diferenciado (G2): 50 al 95% del tumor forma glándulas.
- Pobremente diferenciado (G3): menos del 50% del tumor forma glándulas.

Es necesario determinar el nivel de infiltración de la pared colónica (afectación de la submucosa, muscular propia, grasa perivisceral, serosa, u otro órgano por contigüidad), la presencia de metástasis ganglionares (enfermedad regional) y de metástasis a distancia (enfermedad diseminada).^{1,2,14}

Factores pronósticos histológicos

Los factores histopatológicos definitivamente probados como pronósticos son el pTNM, la presencia de tumor residual en un procedimiento con fin curativo (resección R1 o R2) y la invasión vascular y/o linfática. También están suficientemente probados el grado histológico, el estado del margen (radial, distal y profundo) y la presencia de tumor residual tras la terapia neoadyuvante.

Son prometedoras, aunque aún no suficientemente probadas en el contexto clínico, las características histológicas asociadas a inestabilidad microsatelital (MSI): respuesta linfoide peritumoral, tipo histológico mucinoso y medular, alto grado de MSI y configuración del borde tumoral (infiltrativo vs. expansivo).^{1,2,14}

Evaluación e informe histológico

La histopatología informa un adenocarcinoma no mucinoso en el 89,2%, mucinoso en el 9,3% y con células en anillo de sello en el 1,5%. El informe histológico es de particular importancia y debe ser realizado inmediatamente posterior a la cirugía para precisar el compromiso ganglionar y la ex-

tensión tumoral en la pared del colon y las estructuras adyacentes, así como para establecer la necesidad de biopsias por sospecha de invasión a distancia (Ej. hígado, peritoneo).

Si bien el análisis de este aspecto excede los objetivos de este relato, es importante definir un correcto informe histológico porque de él dependerá la elección del tratamiento posterior a la cirugía. Una evaluación histológica estándar debe incluir:^{1,2,4,14}

- Descripción morfológica del espécimen
- Tipo de cirugía realizada
 - Localización y tamaño del tumor
 - Presencia de perforación tumoral macroscópica o microscópica
 - Grado y tipo histológico
 - Definición del estadio T (extensión del tumor en la pared del órgano y compromiso de estructuras adyacentes)
 - Distancia del tumor a los márgenes de resección (proximal, distal y radial)
 - Presencia de depósitos tumorales
 - Invasión perineural y/o linfovascular
 - Presencia de budding tumoral
 - Evaluación del estadio N (sitio y número de los ganglios regionales resecaados y su compromiso tumoral)
 - Evaluación del estadio M (compromiso de otros órganos a distancia, ej. peritoneo, hígado, pulmón, definiendo si se biopsiaron o se resecaron las metástasis)
 - Estado tumoral respecto a las proteínas de reparación (MMR) e inestabilidad microsatelital (MSI)

El estadio patológico debe ser informado siguiendo la 8va edición de la clasificación de la Unión Internacional para el Control del Cáncer (UICC).

Según los parámetros prácticos de la American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), un informe quirúrgico histológico estándar debe incluir descripción del tipo de cirugía, morfología tumoral (tamaño, localización e integridad), grado y tipo histológico, penetración en la pared del colon y órganos adyacentes, descripción de los márgenes, depósitos tumorales, invasión perineural y linfovascular, budding tumoral, descripción ganglionar, compromiso de órganos a distancia y estado MMR/MSI. Evidencia 4A.¹

Inestabilidad genómica y cromosómica en el cáncer del colon

Existen dos tipos fundamentales de inestabilidad genómica en el CCR: la MSI y la inestabilidad cromosómica (CIN). La MSI conduce a una alta velocidad de mutaciones puntuales, mientras que la CIN se refiere a un aumento en la velocidad de acumulación de desórdenes cromosómicos.¹⁵⁻¹⁷

Los microsatélites son regiones muy cortas de ADN que se repiten en tándem y que pueden estar dentro de genes y

constituyen regiones del genoma que no codifican. La MSI ocurre en 15% de los CCR y es el resultado de la inactivación del sistema de reparación de apareamientos erróneos o MMR, ya sea por mutaciones en dichos genes o bien por la hipermetilación del promotor del gen MLH1, uno de los genes de este sistema. La función principal del sistema de reparación de los apareamientos erróneos después de la replicación es eliminar apareamientos base-base y enlaces de inserción/delección que surgen como consecuencia de la disfunción de la ADN polimerasa durante la síntesis del ADN.¹⁶

La reparación defectuosa de los apareamientos facilita la transformación maligna al permitir una acumulación rápida de mutaciones que inactivan genes que cumplen funciones clave en la célula. Los genes defectuosos de reparación de los apareamientos, al no poder producir las proteínas encargadas de corregir los apareamientos de nucleótidos durante la replicación del ADN, promueven también mutaciones en otros genes. Pero los genes que tienen microsatélites en su propia secuencia codificadora también están involucrados.

Existe una forma hereditaria de CCR, el CCR hereditario no polipoideo (HNPCC) o síndrome de Lynch, que representa del 3 al 5% de todos los CCR y es la entidad más frecuente dentro del síndrome de CCR hereditario. En este síndrome, la MSI se debe a mutaciones en los genes MMR.

La predisposición al cáncer observada, no solo en el HNPCC, sino también en otros síndromes cancerígenos provocados por mutaciones germinales en los genes que regulan la fidelidad del ADN [ej. síndrome de Li-Fraumeni (TP53, CHK2), síndrome de Nijmegen (NBS1), síndrome de Bloom (BLM) y ataxia telangiectasia (ATR/ATM)], demuestra que los mecanismos de inactivación que regulan la estabilidad genómica constituyen un evento primario en la carcinogénesis. Las células deficientes en el sistema MMR muestran un fenotipo mutador en el cual se eleva grandemente la velocidad de mutación espontánea que puede ser de 100 a 1000 veces mayor que en las células normales.^{17,18}

Prácticamente todos los CCR exhiben ya sea MSI o CIN, lo que sugiere que la inestabilidad genómica no es solo común sino también fundamental en la génesis del CCR.

La CIN es el tipo más común de inestabilidad en el CCR y ocurre en aproximadamente el 85% de los tumores del colon. La aneuploidía, caracterizada por cambios en la estructura y en el número de cromosomas, es considerada un sello de la CIN, aunque aún falta información más precisa al respecto.¹⁸

Evaluación de la extensión tumoral

Antes de evaluar la extensión tumoral, debe evaluarse el tipo macroscópico y microscópico de la lesión, la localización, reseccabilidad inicial y asociación con pólipos o segundos tumores. Evidencia IA.¹

Debe evaluarse el colon con una colonoscopia completa para descartar tumores sincrónicos, presentes en el 4% de los pacientes en Estadio I y II. La incidencia de adenomas sincrónicos es del 30 al 50%.¹

El tatuaje endoscópico proximal y distal de los tumores tempranos debe realizarse de rutina para facilitar su localización intraoperatoria, en particular durante la cirugía mínimamente invasiva. En los pacientes con cáncer del colon obstructivo, donde la evaluación proximal endoscópica es imposible, la colonoscopia virtual es altamente eficaz (sensibilidad 94%) para detectar tumores sincrónicos o adenomas, lo que afecta el plan quirúrgico en el 2 al 21% de los pacientes.¹⁴

El grado histológico y la diferenciación celular pobre han demostrado ser predictores de una mala evolución, por lo que deben ser tomados en consideración antes de recomendar algún tipo de tratamiento.

El diagnóstico histológico de malignidad debe ser confirmado cuando sea posible antes del tratamiento. Los métodos de diagnóstico y confirmación preoperatoria de malignidad exceden los objetivos de este relato y su abordaje podría considerarse un tema en sí mismo.

La evolución del cáncer del colon está fuertemente relacionada con el estadio de la enfermedad. El cáncer del colon temprano es potencialmente curable y está asociado a una excelente SG, contrariamente a lo que sucede en los pacientes con enfermedad metastásica. Aproximadamente el 20% de los nuevos cánceres del colon tienen metástasis sincrónicas al momento del diagnóstico, siendo los órganos más frecuentemente comprometidos el hígado 17%, peritoneo 5%, pulmón 5% y ganglios linfáticos 3%.¹⁹

La evaluación preoperatoria de la extensión tumoral es esencial para determinar si solo será necesaria la resección del tumor primario y, en el caso de metástasis a distancia, si serán susceptibles de resección o terapia sistémica.

La tomografía computada del tórax, abdomen y pelvis con contraste oral y endovenoso es el método de preferencia para la estadificación inicial. Permite evaluar la extensión locorreccional del tumor y sus posibles complicaciones (obstrucción, perforación, fístula o absceso), además de las metástasis a distancia. Sin embargo, la sensibilidad para las metástasis peritoneales es relativamente baja. Evidencia IIB.^{1,20-23}

La resonancia magnética puede reemplazar a la tomografía computada en los pacientes con alergia al yodo o insuficiencia renal con un filtrado glomerular menor a 30 ml/min. También es útil para la mejor definición de los tejidos blandos peritumorales cuando los resultados de la tomografía no son concluyentes. También puede asociarse una resonancia magnética del abdomen a una tomografía de tórax para la estadificación inicial. Evidencia 2A.¹

La tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG PET/CT), utilizada en casos no metas-

tásicos seleccionados, tiene un valor predictivo negativo del 93% para adenomas avanzados y del 100% para tumores. Sin embargo, ni la NCCN ni la ESMO recomiendan la estadificación con PET/CT. Otra opción para descartar lesiones sincrónicas es la colonoscopia intraoperatoria o la colonoscopia postoperatoria en un período cercano a la cirugía.^{24,25}

Para la ESMO, la PET/TC no agrega información relevante en la evaluación inicial rutinaria para estadificar los tumores del colon localizados. Debe reservarse para los pacientes que se presentan inicialmente con metástasis a distancia y para la toma de decisión en el tratamiento quirúrgico de aquellos con Estadio IV. Evidencia IIA.¹⁴

En la Tabla 2.1 se muestran los diferentes estudios disponibles para la estadificación del cáncer del colon y su nivel de evidencia, según ESMO.

Tabla 2.1. Niveles de evidencia y grados de recomendación en la estadificación del cáncer del colon.

Evaluación	Nivel de evidencia y grado de recomendación
Colonoscopia completa	I, A
Estudios por imagen	
Tomografía computada	
- Pulmón	I, B
- Abdomen	I, B
- Pelvis	I, B
Colonoscopia virtual	I, A
Resonancia magnética	II, A
Estudios humorales	
Recuento celular	II, A
Coagulación	II, A
Función hepática	II, A
Función renal	II, A
Albúmina	III, A
CEA	III, A

CEA: Antígeno carcinoembrionario.

Recomendaciones

La evaluación preoperatoria debe incluir un examen físico completo, exámenes de laboratorio completos, determinación de CEA, tomografía abdominal, de tórax y abdominopélvica con contraste oral y endovenoso. Evidencia III A.

En ausencia de indicación de una resección urgente del tumor, se recomienda una colonoscopia completa para confirmar el diagnóstico y descartar tumores sincrónicos. Si una colonoscopia completa no es posible, una alternativa es combinar una colonoscopia para el lado izquierdo con una colonoscopia guiada por tomografía. Evidencia IA.

En el caso de no poder realizar la colonoscopia antes del procedimiento quirúrgico, una colonoscopia completa debe ser realizada entre los 3 y 6 meses luego de la resección tumoral. Evidencia IVC.

REFERENCIAS

- Vogel JD, Felder SI, Bhama AR, Hawkins AT, Langenfeld SJ, Shaffer VO, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2022;65(2):148-77.
- Benson AB, Venook AP, Adam M, Chang G, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Colon Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2024 Oct 21];22(2D). Available from: <https://jnccn.org/downloadpdf/view/journals/jnccn/22/2D/article-e240029.pdf>
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
- Wong MC, Ding H, Wang J, Chan PS, Huang J. Prevalence and risk factors of colorectal cancer in Asia. *Intest Res*. 2019;17(3):317-29.
- Becerra AZ, Probst CP, Tejani MA, Aquina CT, González MG, Hensley BJ, et al. Evaluating the prognostic role of elevated preoperative carcinoembryonic antigen levels in colon cancer patients: results from the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(5):1554-61.
- Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, Berger DL. Preoperative carcinoembryonic antigen as an outcome predictor in colon cancer. *J Surg Oncol*. 2013;108(1):14-8.
- Huang SH, Tsai WS, You JF, Hung HY, Yeh CY, Hsieh PS, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen as a poor prognostic factor in stage I-III colorectal cancer after curative-intent resection: a propensity score matching analysis. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(6):1685-94.
- Kim CG, Ahn JB, Jung M, Beom SH, Heo SJ, Kim JH, et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen level as a prognostic factor for recurrence and survival after curative resection followed by adjuvant chemotherapy in stage III colon cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(1):227-35.
- Margalit O, Mamtani R, Yang YX, Reiss KA, Golan T, Halpern N, et al. Assessing the prognostic value of carcinoembryonic antigen levels in stage I and II colon cancer. *Eur J Cancer*. 2018;94:1-5.
- Colloca GA, Venturino A, Guarneri D. Carcinoembryonic antigen reduction after medical treatment in patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2019;34(4):657-66.
- General rules for clinical and pathological studies on cancer of the colon, rectum and anus. Part I. Clinical classification. Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum. *Jpn J Surg*. 1983 Nov;13(6):557-73.
- Winawer SJ. Natural history of colorectal cancer. *Am J Med*. 1999;106(1A):3S-6S; discussion 50S-51S.
- Park YJ, Kim WH, Paeng SS, Park JG. Histoclinical analysis of early colorectal cancer. *World J Surg*. 2000;24(9):1029-35.
- Argilés G, Taberner J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1291-305.
- Cruz-Bustillo Clarens D. Genética molecular del cáncer colorrectal. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004;96(1):48-59.
- Grady WM. Genomic instability and colon cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2004;23(1-2):11-27.
- de la Chapelle A. Microsatellite instability. *N Engl J Med*. 2003;349(3):209-10.
- Peltomäki P. DNA mismatch repair and cancer. *Mutat Res*. 2001;488(1):77-85.
- Cheung WY, Renfro LA, Kerr D, de Gramont A, Saltz LB, Grothey A, et al. Determinants of early mortality among 37,568 patients with colon cancer who participated in 25 clinical trials from the Adjuvant Colon Cancer Endpoints Database. *J Clin Oncol*. 2016;34(11):1182-89.
- Horton KM, Abrams RA, Fishman EK. Spiral CT of colon cancer: imaging features and role in management. *Radiographics*. 2000;20(2):419-30.
- Nerad E, Lahaye MJ, Maas M, Nelemans P, Bakers FCH, Beets GL, et al. Diagnostic accuracy of CT for local staging of colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Roentgenol*. 2016;207(5):984-95.
- Koh JL, Yan TD, Glenn D, Morris DL. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(2):327-33.
- Kim HY, Lee SJ, Lee G, Song L, Kim SA, Kim JY, et al. Should preoperative chest CT be recommended to all colon cancer patients? *Ann Surg*. 2014;259(2):323-28.
- Furukawa H, Ikuma H, Seki A, Yokoe K, Yuen S, Aramaki T, et al. Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Gut*. 2006;55(7):1007-11.
- Nielke MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*. 2010;257(3):674-84.