

REPORTE DE CASO

Carcinoma medular de Colon. A propósito de un caso.

Dos Santos Y ¹, Ocanto A. ¹

RESUMEN

El carcinoma medular (CM) es un subtipo de carcinoma de colon que representa <1% de los casos de cáncer colorectal (CCR). Sus características clinicopatológicas son indistinguibles de los adenocarcinomas (ADC) y otras variantes histológicas, aunque éste es usualmente mal clasificado como ADC pobremente diferenciado (APD) o ADC indiferenciado (AID). Se presenta el caso de una paciente femenina de 57 años que presenta clínica de dolor abdominal intermitente. Los análisis de laboratorio e imagen revelan elevación sérica del marcador tumoral CA 19-9 y múltiples lesiones hepáticas con características radiológicas de metástasis, una colonoscopia objetiva una lesión mamelonada que ocupa el 80% de la luz del colon derecho. La biopsia revela el diagnóstico de APD. Se inicia tratamiento con quimioterapia (QT) con respuesta parcial, sin embargo, meses después la paciente ingresa de emergencia con clínica de obstrucción intestinal; se practica una hemicolectomía de emergencia. El análisis de anatomía patológica describe células tumorales dispuestas en un patrón sólido, con citoplasma eosinófilo, prominente nucléolo e infiltración inflamatoria por monocitos; el examen inmunohistoquímico revela una tinción fuerte y difusa para calretinina, así como tinción positiva para CK-7, y negativa para CK-20; haciéndose el diagnóstico de carcinoma medular de colon. La paciente fallece a los 2 meses del diagnóstico. Se concluye que un diagnóstico adecuado desde el inicio permite indicar el mejor tratamiento dirigido que garantice mayor supervivencia en este grupo de pacientes.

Palabras clave: Carcinoma medular; oncología médica.



1. Médico-Cirujano, Universidad Central de Venezuela.

Calle principal de Guarenas, Urbanización El Torreón II, piso 3, apto 6-45. Estado Miranda. CP: 1220
E-mail: abraham.ocanto@gmail.com

Recibido: 5 de febrero 2020.
Aceptado: 6 de mayo 2020.
Publicado: 30 de junio 2020.

CASE REPORT

Medullary carcinoma of colon. Case report.

Dos Santos Y ¹, Ocanto A. ¹

ABSTRACT

Medullary carcinoma (MC) is a subtype of colon carcinoma, it only represents <1% of CRC. It has clinicopathological features that distinguish it from adenocarcinomas (ADC) and other histological variants, although it usually is misdiagnosed as poorly differentiated ADC (PDA) or undifferentiated ADC (UDA) at first. A 57-year-old female presented an intermittent abdominal pain. Laboratory and imaging analyzes reveal serum elevation of the CA 19-9 tumor marker and multiple liver lesions with radiological features of metastasis, a colonoscopy reveals a mamelon lesion that occupies 80% of the lumen of the right colon. A biopsy is performed with a diagnosis of APD. Chemotherapy treatment is initiated with partial improvement, however, months later the patient is admitted to the hospital with an abdominal pain clinic and no stools for a week; so an emergency hemicolectomy is performed. Pathological anatomy analysis describes tumor cells arranged in a solid pattern, with eosinophilic cytoplasm, prominent nucleolus and monocyte inflammatory infiltration; the immunohistochemical test reveals a strong and diffuse staining for calretinin, as well as positive staining for CK-7, and negative for CK-20; making the diagnosis of medullary carcinoma of the colon. The conclusion is that an adequate diagnosis from the beginning allows us to indicate the best targeted treatment that guarantees greater survival in this group of patients.

Keywords: Medullary carcinoma; oncology.



1. Médico-Cirujano, Universidad Central de Venezuela.

Calle principal de Guarenas, Urbanización El Torreón II, piso 3, apto 6-45. Estado Miranda. CP: 1220
E-mail: abraham.ocanto@gmail.com

Recibido: 5 de febrero 2020.
Aceptado: 6 de mayo 2020.
Publicado: 30 de junio 2020.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorectal (CCR) es el tercer cáncer más común a nivel mundial. Los adenocarcinomas (ADC) corresponden al 95% del CCR. Su clasificación distingue distintas variantes histológicas tales como ADC de tipo cribiforme, micropapilar, mucinoso, en células en anillo de sello y carcinoma medular (CM) [1]. El CM es un subtipo del carcinoma de colon reconocido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), representa <1% de las neoplasias de recto [2]. No es común el reporte de casos con esta histología. Este tipo de tumor está asociado con un buen pronóstico cuando es comparado con el CCR pobremente diferenciado [3].

Presentamos el caso de un CM de colon derecho en una paciente femenina de 57 años.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina venezolana de 57 años sin antecedentes patológicos que refiere dolor abdominal en hipocondrio derecho de dos semanas de evolución aproximadamente. El examen físico sin alteraciones. Una tomografía computarizada abdominal reveló múltiples lesiones en el hígado (la mayor de 5cm de ancho), con características radiológicas altamente sugestivas de afectación metastásica (**figura 1**).

Los análisis de laboratorio revelaron anemia normocítica/normocrómica, elevación del marcador tumoral CA 19-9 (961U/mL); el perfil hepático, antígeno carcinoembrionario (CEA) y CA 15-3 sin alteraciones. Una colonoscopia objetivó una lesión mamelonada que protruía de la pared del colon, ocupando el 80% de la luz colónica (**figura 2**). La biopsia de la lesión reveló un adenocarcinoma pobremente diferenciado (APD). La paciente fue diagnosticada de un ADC de colon derecho T3N1M1 (estadio IV). Se decide iniciar tratamiento neoadyuvante con quimioterapia

(QT) con el esquema FOLFOX x6 ciclos. Durante la administración del 4to ciclo la paciente presentó trombosis del catéter venoso central. Se cambia el esquema de QT a XELOX. El análisis inmunohistoquímico reveló que el tumor era KRAS y NRAS wild-type, lo cual permitió iniciar tratamiento con terapias diana como el cetuximab asociado a la QT. Cumplió seis ciclos con QT, se realiza tomografía computarizada (TC) de abdomen que reveló una respuesta parcial al tratamiento con reducción de hasta el 50% de las lesiones hepáticas y una disminución de los niveles de CA 19-9 (302 U/mL). Se decide mantener el tratamiento.

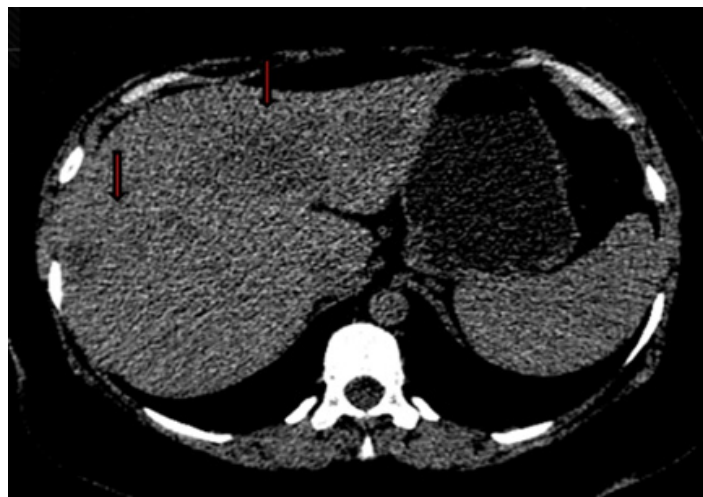


Figura 1: TC de hígado (sin contraste).

Flechas rojas indican la presencia de múltiples metástasis hepáticas con margen irregular, la más grande mide 5cm de ancho.

Tres meses después la paciente ingresa en Urgencias con dolor abdominal agudo de fuerte intensidad asociado a ausencia de evacuaciones de una semana. Una tomografía revela signos compatibles con obstrucción intestinal. La paciente es llevada a mesa operatoria donde se realiza laparotomía abierta objetivándose un tumor de colon derecho de 6x5x3cm, carcinomatosis peritoneal, ascitis y múltiples lesiones hepáticas, llevándose a cabo una hemicolectomía derecha de carácter paliativo (**figura 3 y 4**); y linfadenectomía (13 nódulos linfáticos, 12 de ellos con metástasis). La

anatomía patológica revela posible carcinoma medular de colon, confirmado con el estudio de inmunohistoquímica, dando positivo en la tinción de citoqueratina-7 (CK-7), tinción negativa de citoqueratina 20 (CK-20) y una tinción fuerte y difusa a la calretinina. La paciente es dada de alta 2 semanas tras la intervención y requiere una nueva intervención quirúrgica por evisceración en el postoperatorio mediato. Finalmente es dada de alta tras dos semanas de ingreso y se activa la Unidad de Cuidados Paliativos domiciliarios. La paciente fallece en su residencia.

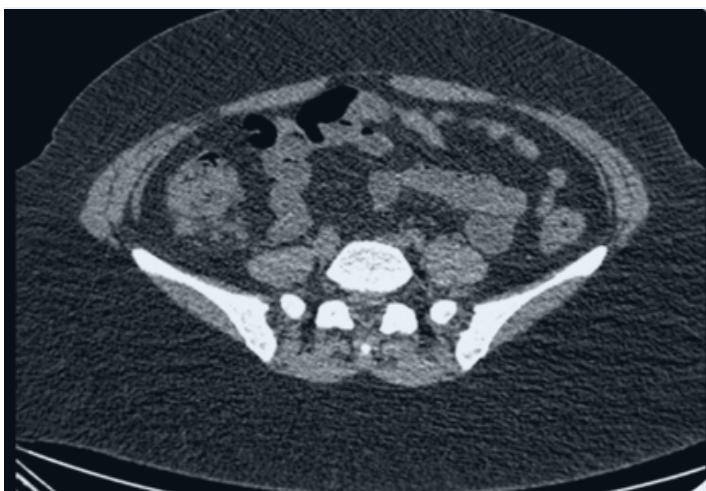


Figura 2: TC de abdomen (sin contraste) – Con protocolo de hígado. Revela una gran masa en el lado derecho del colon.

DISCUSIÓN

El CM es un tumor de escasa incidencia, se diagnostica principalmente en mujeres, con una edad media de 69,3 años y ubicados principalmente en colon ascendente y ciego (54%) [4]. El CM se caracteriza por hojas de células malignas con un núcleo vesicular, nucléolo prominente con abundante citoplasma eosinofílico, y una prominente infiltración de linfocitos intraepiteliales. La positividad a marcadores inmunohistoquímicos endocrinos ocurre en un tercio de los casos [5].

El CM presenta menos probabilidad de metástasis ganglionares, así como menor tendencia a la invasión extramural al ser comparado con el APD. La paciente al momento del diagnóstico presentó lesiones metastásicas en hígado, situación que se presenta en 10% de los casos descritos en hombres [6]. El antígeno carcinoembrionario (CEA) es un marcador tumoral que aumenta sus valores séricos comúnmente en tumores gastrointestinales. El CEA se encuentra elevado en 40% de los casos de CM [4]. En la paciente del presente caso, el CEA se encontraba en límites normales.

De acuerdo al estudio publicado por Brody Winn y colaboradores, tres marcadores inmunohistoquímicos: MLH-1, CDX2 y calretinina mostraron diferencias estadísticamente significativas en la tinción entre los grupos de CM y APD. MLH1 y CDX2 fueron positivos en 21% y 19% de CM y en 60% y 55% en APD. La diferencia del patrón de tinción de la calretinina fue la más importante en CM con 73% respecto al 21% de APD. Por tanto un CDX2 negativo, MLH1 negativo y calretinina positiva con su inmunofenotipo característico tiene un valor predictivo positivo del 82% para distinguir CM de APD [7]. Aunque la CK20 es considerada un marcador específico y sensible para la diferenciación intestinal, su ausencia puede ser considerada como resultado de la inestabilidad de microsatélites, característica del CM que lo distingue del APD [8].

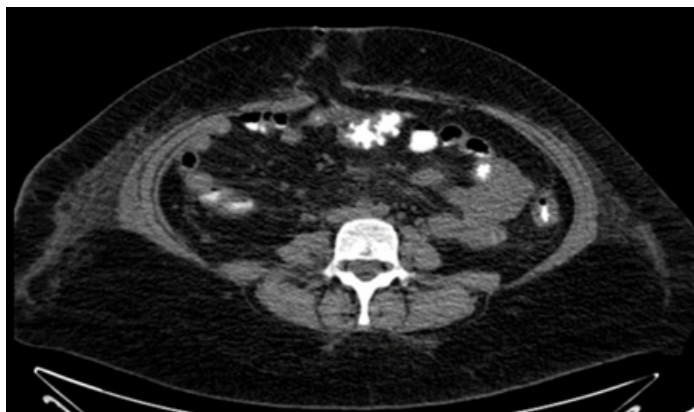


Figura 3: TC de abdomen postoperatoria (con contraste oral)– El íleon terminal, ciego, apéndice y colon derecho ha sido extirpado.

La cirugía es considerada la primera medida terapéutica en los estadios iniciales de la enfermedad. En pacientes con cáncer de colon estadio IV, la presencia de la mutación KRAS debe guiar la decisión si usar agentes biológicos dianas contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Los pacientes con wild-type KRAS típicamente responden a la terapia anti-EGFR [9].



Figura 4: Hemicolectomía: El procedimiento reveló una masa tumoral dentro del colon derecho que obstruye el 90% del lumen, sus medidas fueron 6x5x3cm.

Aproximadamente 30–50% de los tumores colorectales tienen la mutación KRAS, por tanto 50% de los pacientes con cáncer colorectal pueden responder a la terapia con anti-EGFR como el cetuximab. Sin embargo, 40–60% de los pacientes con tumores wild-type KRAS no responden a la terapia mencionada [10].

El análisis de las mutaciones del caso reveló que el tumor era KRAS wild-type, lo cual permitió agregar cetuximab al esquema XELOX, siendo esta probablemente la razón por la cual la paciente respondió tan bien inicialmente, mostrando reducción de las masas hepáticas hasta un 50%.

CONCLUSIONES

El CM de colon es una rara entidad dentro de los adenocarcinomas colorectales. Normalmente el diagnóstico tiende a ser confuso con el APD, sin embargo, las características inmunohistoquímicas específicas del tumor permiten la diferenciación.

Un diagnóstico adecuado a través de inmunohistoquímica desde el inicio permite iniciar el mejor tratamiento dirigido, para aumentar tasas de supervivencia en estos pacientes, así como evitar tratamientos quimioterápicos con poca respuesta a este subtipo histológico.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol*. [Internet] 2012; [Consultado 06 Mayo 2020] 3(3):153-173. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2012.030
- Nguyen, J, Coppola, D, Shan, Y, Zhang, L. Poorly differentiated medullary carcinoma of the colon with an unusual phenotypic profile mimicking high grade large cell lymphoma – a unique case report and review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol*. [Internet] 2014; [Consultado 06 Mayo 2020] 7(2): 828-834. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3925936/>
- Kai, K, Hidaka, H, Nakamura, T. et al. A case of poorly differentiated adenocarcinoma with lymphoid stroma originated in the ascending colon diagnosed as lymphoepithelioma-like carcinoma. *Clin J Gastroenterol* [Internet] 2019; [Consultado 06 Mayo 2020] <https://doi.org/10.1007/s12328-019-01081-8>

- Thirunavukarasu P, Sathiah M, Singla S, et al. Medullary carcinoma of the large intestine: a population based analysis. *Int J Oncol*. [Internet] 2010; [Consultado 06 Mayo 2020] 37(4):901-907. doi: 10.3892/ijo_00000741
- Mitchell A, Bendavid Y. Medullary colon cancer presenting with total necrosis of all regional lymph node metastases: morphologic description of a presumed immune-mediated event. *Diagn Pathol*. [Internet] 2014; [Consultado 06 Mayo 2020] 9:204. doi: 10.1186/s13000-014-0204-x
- Kasapidis P, Grivas E, Papamichail V, Alfaras P. Medullary carcinoma of the colon: an adenocarcinoma with better prognosis. *Ann Gastroenterol*. [Internet] 2015; [Consultado 06 Mayo 2020] 28(2):289. doi: 10.5114/pg.2016.64740
- Winn B, Tavares R, Fanion J, et al. Differentiating the undifferentiated: immunohistochemical profile of medullary carcinoma of the colon with an emphasis

- on intestinal differentiation. *Hum Pathol*. [Internet] 2009; [Consultado 06 Mayo 2020] 40(3):398-404. doi: 10.1016/j.humpath.2008.08.014
- Gómez M, Lino L, Salcedo R et al. Medullary colonic carcinoma with microsatellite instability has lower survival compared with conventional colonic adenocarcinoma with microsatellite instability. *Prz Gastroenterol*. [Internet] 2017; [Consultado 06 Mayo 2020] 12(3):208-214. doi: 10.5114/pg.2016.64740
- Tran N, Cavalcante L, Lubner S, et al. Precision medicine in colorectal cancer: the molecular profile alters treatment strategies. *Ther Adv Med Oncol*. [Internet] 2015; [Consultado 06 Mayo 2020] 7(5):252-262. doi:10.1177/1758834015591952.
- Wilson P, Labonte M, Lenz H. Molecular markers in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer J*. [Internet] 2010; [Consultado 06 Mayo 2020] 16(3):262-72. doi:10.1097/PPO.0b013e3181e07738.