

## AVANCES EN EL ESTUDIO DEL CÁNCER DE COLON Y RECTO \*

JESÚS MARTÍNEZ-FALERO

### EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores malignos del colon y recto, concretamente el carcinoma, es una enfermedad frecuente dentro de la patología digestiva. En nuestro medio y en los años sesenta, representaba el 10% de todas las neoplasias, aproximadamente la mitad que el carcinoma de estómago.

En la actualidad las estadísticas registran un aumento. Ahora vemos más de una neoplasia de colon, por cada dos de estómago.

La edad más frecuente es entre los 40-70 años, quizá la máxima incidencia sea alrededor de los 60 años.

Los factores genéticos relacionados con la herencia familiar, no están bien determinados y ahora se discuten, como veremos después. Si sabemos que hay enfermedades intestinales, que son hereditarias, como la poliposis familiar que puede degenerar.

En relación con el sexo, parece que hay más incidencia del carcinoma de colon en mujeres y carcinoma de recto en hombres.

Los índices de mortalidad más elevados se encuentran en Europa occidental y mundo anglosajón norteamericano. Cifras intermedias en Europa del este y mediterráneo no africano. Las más bajas se dan en centro de Africa, Asia y Sudamérica, con excepción de Argentina y Uruguay, que son iguales a las de América del Norte.

Estas diferencias geográficas, no explicadas por motivos raciales, étnicos o genéticos, han llevado a los investigadores a considerar como importantes factores económicos, sociales y alimentarios.

---

\* Conferencia pronunciada el 17 de marzo de 1999.

Se encuentra una correlación directa entre países de mayor renta *per capita*, más desarrollados y la incidencia del cáncer de intestino grueso; pero también esto tiene excepciones: Japón, con renta siete veces más alta que Rumanía, por ejemplo, y la mortalidad es parecida.

La dieta es un factor muy importante. En principio se pensó en la relación de alta incidencia del carcinoma de colon y la ingestión excesiva de proteínas, grasas y azúcar refinada y se comprobó que existía esta correlación.

Actualmente se da mayor importancia a otro componente de la dieta y que va unido con el anterior y es la pobreza de fibras vegetales absorbibles, que se lleva en los países desarrollados por mayor consumo de proteínas y grasas animales. Una alimentación con abundancia de estos dos principios inmediatos, favorece el establecimiento de una flora bacteriana, que produce unas enzimas, que actuarían sobre los ácidos biliares y a través de complicados procesos metabólicos originan sustancias carcinogénicas, que serían fijadas o neutralizadas por ciertos componentes que existen en las fibras vegetales, lignina y algunos polisacáridos, que al acelerar el tránsito intestinal, suponen menor tiempo de contacto con los elementos carcinogénicos. Estas ideas, aún en revisión, tienen el respaldo de un hecho muy relacionado con la dieta: los habitantes de países que tienen baja incidencia de carcinoma de intestino grueso, como son los medios rurales de África llevan una dieta pobre en proteínas y grasas y rica en fibras vegetales.

En cuanto a los factores genéticos, últimamente se piensa que se trate de una anomalía con ausencia de un fragmento del cromosoma 5.

En este sentido científicos ingleses, han publicado estudios en la revista Nature de la Fundación Imperial contra el Cáncer y han observado cariotipos, con alteraciones del par 5, incluso con ausencias en casos de cáncer de colon desarrollado.

Los estudios de Manuel Perucho, hechos en California en 1997, nos indican que aproximadamente el 15% de los tumores del tracto gastrointestinal poseen el gen MMP, fenotipo mutador de satélites, que es recesivo y que los tumores de este tipo tienen una respuesta menor al tratamiento convencional, puesto que son células del fenotipo del camaleón, es decir que están cambiando continuamente, de tal manera que cuando proponemos tratarlas con alguna droga que intenta inactivar una serie de efectos, la célula adquiere otras propiedades nuevas. Perucho trata de explicar el hecho, diciendo «que estas células al tener el fenotipo mutador tan exacerbado, no son tan agresivas y unos estudios han comprobado que las células tumorales con el gen MMP cambian los antígenos de histocompatibilidad, es decir, tienen una habilidad para ocultar los antígenos que normalmente se expresan en la superficie de las células tumorales y que hacen que sean agredidas por las células T, y por esto se escapan al ataque inmunológico.»

Por todos estos estudios dice Perucho: «que el cáncer es un enorme puzle del que cada vez conocemos más piezas que van siendo más pequeñas.»

## ETIOPATOGENIA

En el momento actual aún no se conoce la etiología del cáncer de colon. Los factores antes reseñados son hipótesis. Si sabemos que hay lesiones que predisponen al cáncer de colon:

1. ADENOMAS VELLOSOSES
2. POLIPOSIS FAMILIAR. Antes se decía que era necesario la existencia de más de cien pólipos para considerarla así. A veces es una alfombra de pólipos en todo el colon. Ahora se fija en un número más bajo, entre treinta y cincuenta pólipos. Esta poliposis es de origen genético dominante, no ligada al sexo, es familiar y hereditaria.

Teniendo en cuenta la histopatología se distinguen las siguientes formas: tubular, vellosa y tubulovellosa. El gen de la poliposis familiar ha sido identificado en el cromosoma 5. No aparece antes de los diez años y rara vez después de los cincuenta. La poliposis familiar tiene estas variantes:

- Síndrome de Gardner: enfermedad autosómica dominante con poliposis adenomatosa, osteomas, quistes epidermoides y fibromas.
  - Síndrome de Turcot: enfermedad autosómica recesiva con poliposis adenomatosa y tumores del sistema nervioso central.
  - Síndrome de Peutz-Jeghers: poliposis gastrointestinal y pigmentación mucocutánea.
  - Síndrome de Cronkhite-Canadá: poliposis gastroduodenal, intestinal, diarreas y síndrome de mal absorción, acompañada de alteraciones ectodérmicas como: alopecia, distrofias ungueales e hiperpigmentación.
3. COLITIS ULCEROSA
  4. ENFERMEDAD DE CROHN
  5. DIVERTÍCULOS EN EL COLON

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

1. MACROSCÓPICA. Hay formas:
  - Proliferativas: puede partir de pólipo sesil que crece desmesuradamente hasta obstruir la luz intestinal, con ulceraciones consecutivas, por falta de irrigación. Es más frecuente en el colon derecho.
  - Infiltrativas: la propagación se hace más hacia la pared intestinal y menos hacia la luz. Es más pequeña, de crecimiento concéntrico, alrededor de la circunferencia intestinal, más frecuente en el colon izquierdo.
  - Puede haber formas mixtas de las dos anteriores.

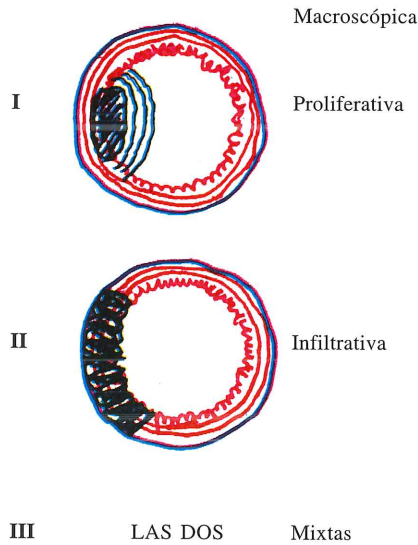


FIGURA 1. Anatomía patológica.

2. MICROSCOPICA. Para relacionar las características citológicas intrínsecas de malignidad del tumor y su evolución clínica, Broders en 1926, propuso su clasificación según el porcentaje de mitosis atípicas:

GRADO I: 25%

GRADO II: 50%

GRADO III: 75%

GRADO IV: 100%

No siempre hay correspondencia entre esta clasificación y el pronóstico y evolución de la enfermedad. Para hacer esta valoración es más aconsejable la clasificación de Dukes, patólogo del Hospital de San Marcos de Londres, que en 1932, estableció, primero para el cáncer de recto, pero que después se ha hecho extensiva a partir de 1945, para el cáncer de colon. Se fundamenta en la propagación e invasión del tumor en el estudio anatomopatológico de piezas resecaadas y la clasificación es así:

- DUKES A. El tumor queda limitado a la pared del colon sin pasar a la serosa.
- DUKES B. Se propaga a tejidos vecinos, afecta a la serosa y no a gánглиos linfáticos
- DUKES C. Con afectación de gánглиos: C1, gánглиos locales; C2, gánглиos de la región.
- DUKES D. Con metástasis a distancia: hígado, pulmón, huesos.

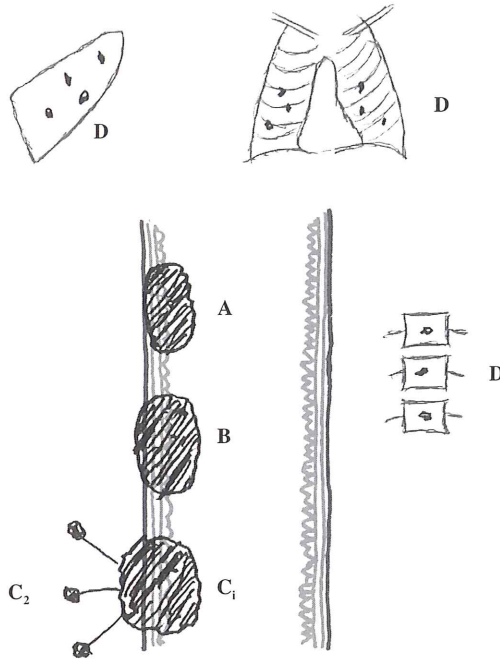


FIGURA 2. Esquema Duke's.

## CUADRO CLÍNICO

Hay que tener presente al estudiar el cuadro clínico del cáncer de colon, que en el comienzo apenas da manifestaciones clínicas, y muchas veces, cuando se hace el diagnóstico, el tumor está en una fase más o menos avanzada.

El síntoma más frecuente, la hemorragia a través del recto, bien en forma de sangre oculta en las heces, o visible en la deposición.

Es importante valorar los hábitos intestinales, el pasar de ritmo normal a estreñimiento o diarrea, sobretodo si el paciente es mayor de cuarenta años.

El dolor abdominal, suele aparecer cuando el tumor tiene cierta magnitud y penetra en tejidos próximos a la localización, en ocasiones se llega a la obstrucción intestinal; en estos casos se puede palpar la masa tumoral.

En el cáncer de recto el dolor es referido al canal anal y al sacro; hay importante tenesmo y el calibre de las heces, cuando son formadas, es un síntoma indicador. Nunca se debe omitir el tacto rectal como primera exploración, para apreciar: tono del esfínter, hipertrofias, nódulos, estenosis, dureza en la pared y mancha de sangre en el guante.

A estos síntomas hay que añadir los generales de proceso maligno: astenia, anorexia, mal estado general, pérdida de peso, anemia. Cuando estos síntomas están presentes, hay que pensar en períodos avanzados de la evolución.

Para recordar la localización en términos generales del tumor en el intestino grueso y su reparto puede ser útil la figura 3:

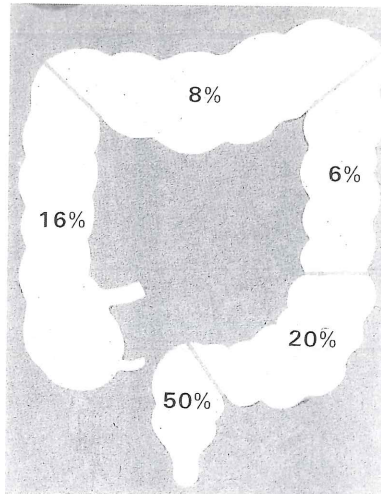


FIGURA 3.

Según esta localización se pueden señalar tres formas clínicas: colon derecho, colon izquierdo y recto. Como valor didáctico y de orientación clínica, en tanto se precisa la localización con los medios diagnósticos que después diremos, nos puede ser de utilidad para significar las formas clínicas los datos que analizamos en la figura 4:

<b>FORMAS CLINICAS</b>			
<b>SINTOMAS</b>	<b>COLON DERECHO</b>	<b>COLON IZQUIERDO</b>	<b>RECTO</b>
<b>Dolor</b>	<i>A veces precoz Crisis cólicas</i>	<i>Variable, continuo Plenitud, flatulencia</i>	<i>Inicio: tenesmo Tardío: dolor sacro</i>
<b>Ritmo intestinal</b>	<i>Diarrea</i>	<i>Estreñimiento</i>	<i>Estreñ. constante</i>
<b>Obstrucción</b>	<i>Poco frecuente</i>	<i>Más frecuente</i>	<i>Rara</i>
<b>Hemorragias</b>	<i>Poco copiosas Menos frecuentes Melenas Aparición tardía</i>	<i>Más abundantes Más frecuentes Sangre roja Aparición precoz</i>	<i>Cuántia variable Muy frecuentes Sangre roja Muy precoz</i>
<b>Estado general</b>	<i>Mal estado general Caquexia en estadio final</i>	<i>Mejor estado general Final por complicación oclusión</i>	<i>Mejor estado general Final por complicación, perforación</i>

FIGURA 4.

## DIAGNÓSTICO

Hay que apresurarse a decir, la importancia que tiene el diagnóstico precoz, en las primeras fases de evolución, pues de ello va a depender el éxito del tratamiento quirúrgico, hasta poder llegar a la curación.

Las exploraciones necesarias para el diagnóstico se centran en tres áreas: radiología, colonoscopia, biopsia y hemorragias ocultas, ésta última, hoy con menos interés.

## Radiología

En los estados precoces se puede observar en la radiografía alguna zona de rigidez e infiltración limitada en el borde del colon. Otras veces como si fuera una laguna de límites muy precisos. Figura 5:

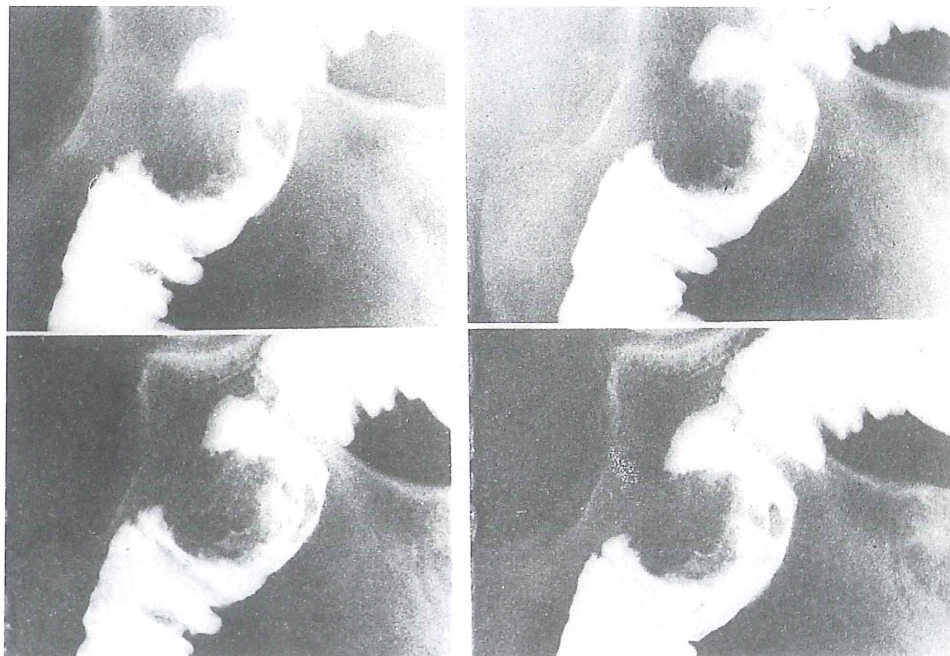


FIGURA 5.

Cuando la infiltración progresa se llega a la imagen más frecuente del cáncer de colon, que es la forma estenosante, en «servilletero» o «corazón de manzana», figura 6).

## Colonoscopia

Prescindimos de detalles de preparación y técnica instrumental, que hoy se hace con fibroscópios flexibles muy cómodos. Las imágenes que nos proporciona este método son:

- Formas úlcero-vegetantes que ocupan casi toda la luz del colon. La zona de implantación es amplia, los límites con la mucosa sana están bien definidos, el contorno es irregular, con úlceras pequeñas superficiales, que sangran fácilmente al contacto con el instrumento. La coloración resalta sobre la mucosa sana, que

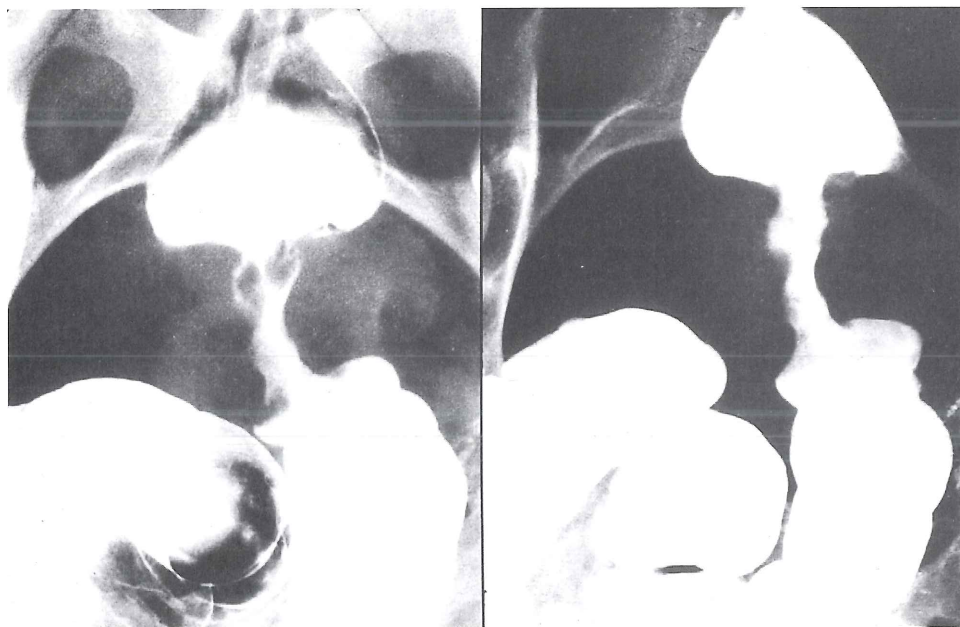


FIGURA 6.

rodea al tumor. La localización preferente es en el ciego, colon derecho y recto.  
Figura 7:

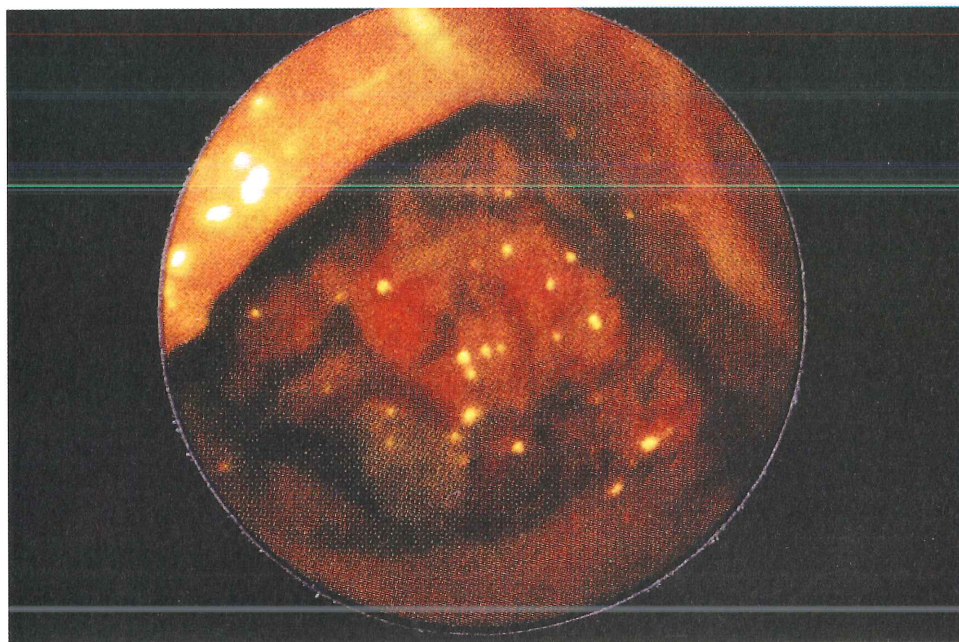


FIGURA 7.



- Formas estenosantes que presentan una típica imagen con un rodete definido que resalta en la luz del colon y ocupa casi toda ella. Figura 8:

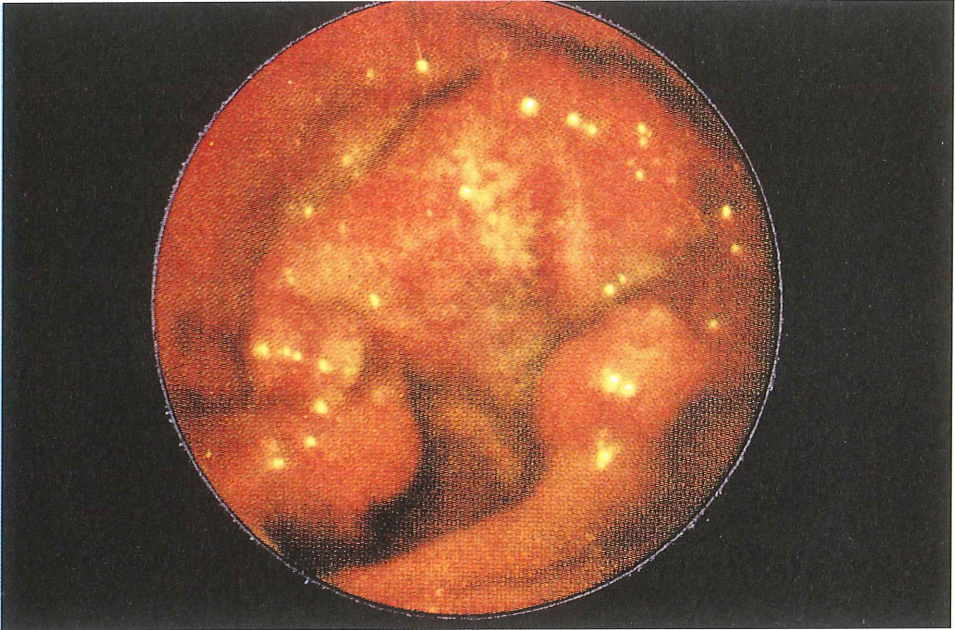


FIGURA 8.

### Estudio macroscópico

Algunos de nuestros casos. Figuras 9 y 10:

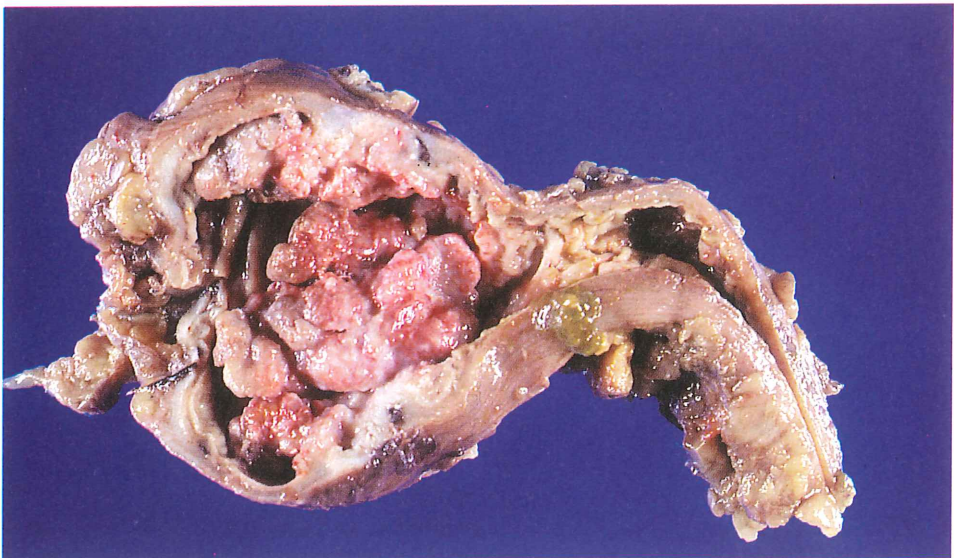


FIGURA 9. *Adenocarcinoma úlcero-vegetante.*

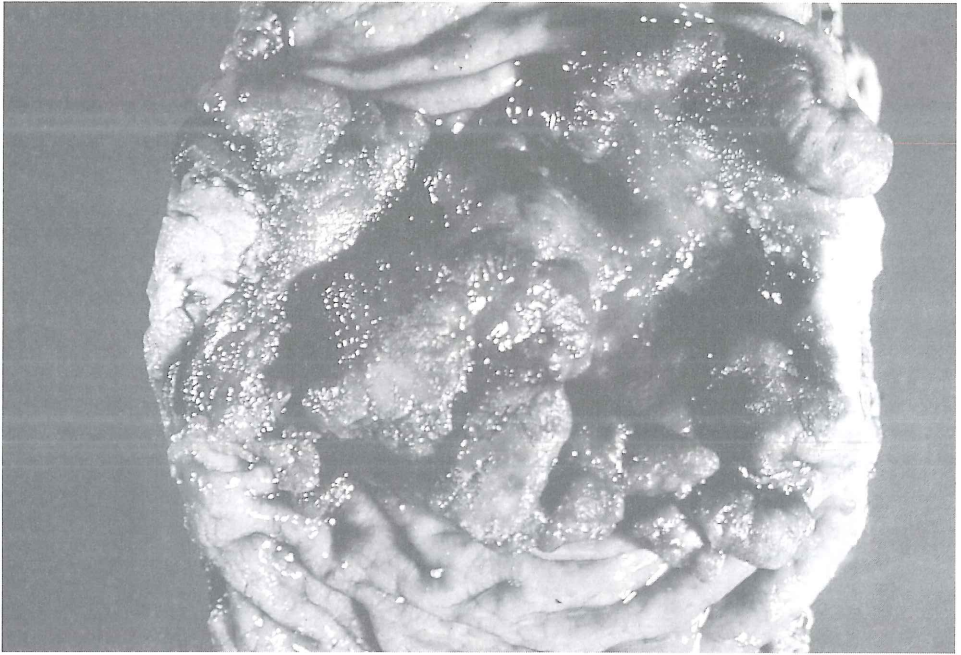


FIGURA 10. *Adenocarcinoma úlcero-vegetante.*

### Estudio Microscópico

Por toma de biópsias de las lesiones localizadas por colonoscopia se obtienen estudios histopatológicos como estos que señalamos a continuación (figuras 11, 12, 13 y 14):

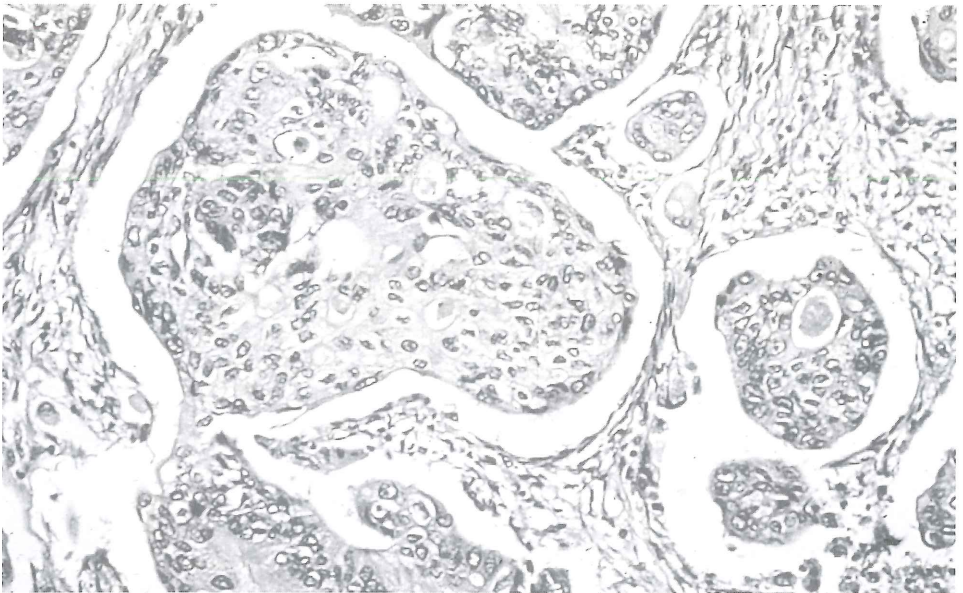


FIGURA 11. *Adenocarcinoma de baja diferenciación con nidos sólidos y células cúbicas. DUKES C.*

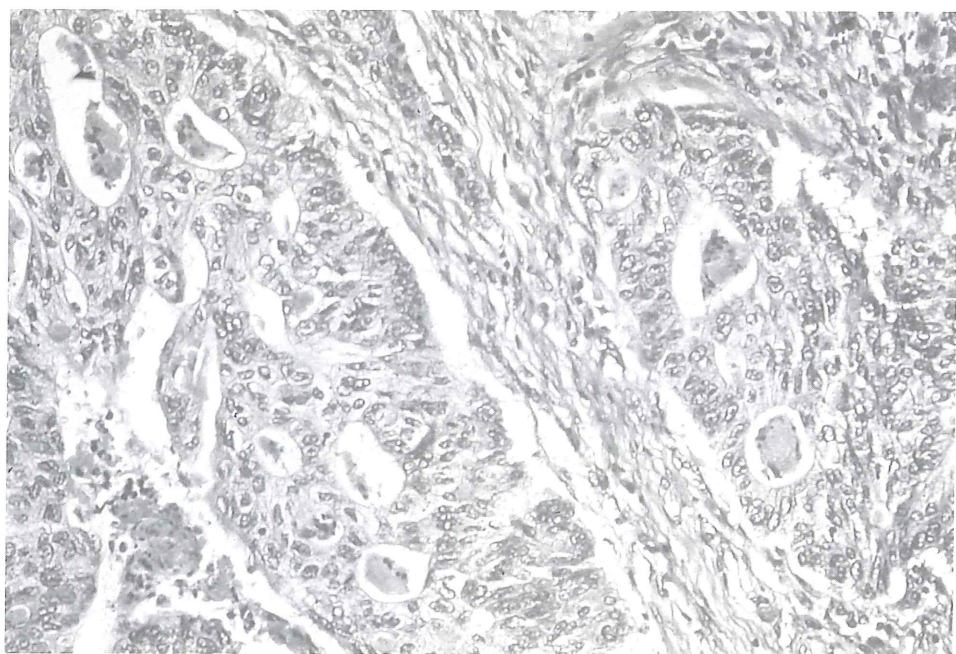


FIGURA 12. *Adenocarcinoma bien diferenciado con células cilíndricas.*



FIGURA 13. *Neoplasia que penetra hasta la muscular, sin rebasar la serosa. DUKES A.*

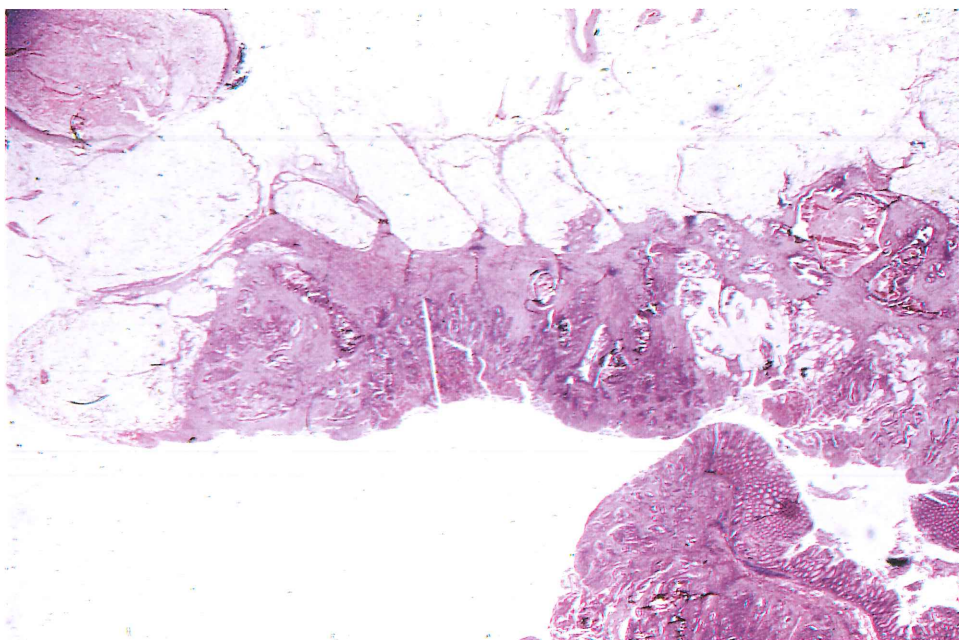


FIGURA 14. *Adenocarcinoma ulcerado. Penetra la serosa y afecta al ganglio local. DUKES C.*

La colonoscopia es de gran utilidad para detectar casos precoces, toma de biopsias, y también para estirpación de pólipos si se observan durante la observación. Es el método más fiable para el diagnóstico.

En campañas para detectar tumores de colon, se había generalizado la investigación de las hemorragias ocultas, de utilidad para descubrir casos iniciales, sin otra sintomatología clínica y sin hallazgos radiológicos ostensibles. Se hace por métodos de laboratorio y también con la colaboración del paciente con el sistema «hemocult», procedimiento que se inició en los Estados Unidos y países Centro Europeos y que ha caído en desuso.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de los tumores de colon y recto es quirúrgico, más eficaz cuanto más precoz es el diagnóstico. Es conveniente la resección del tracto donde esté el tumor y complemento con quimioterapia oncológica si procede.

Es importante la conveniencia del rastreo postoperatorio, con investigación del antígeno carcinoembrionario, CEA, que se emplea desde el año 1965 en que Gold y Fredman consiguieron un suero anticarcinoma. Se llama carcinoembrionario porque el antígeno estaría presente en el intestino embrionario y fetal de seis meses de gestación. Aumenta en la escala DUKES de A hasta D.

El CEA es útil como control en pacientes resecaos de cáncer de colon y tiene valor pronóstico. Se estiman como cifras normales hasta 5 nanogramos/ml.

Está en relación con el DNA celular. Si en los pacientes con carcinoma de colon, resecaados, aumentan los niveles de CEA, por encima de 5 ng/ml, es que existe recidiva y metástasis hepáticas sobre todo.

Es una técnica de rastreo que aún no está del todo bien definida, porque no es específica del carcinoma de colon. En todo caso debe hacerse siempre en el mismo laboratorio y con los mismos métodos, porque sino los resultados no serán fiables.

Los casos que nosotros tenemos en seguimiento empleando este radio inmunoensayo, nos han resultado orientadores para prever las recidivas y la presencia de metástasis hepáticas.

Hay estudios encaminados al tratamiento del cáncer de colon y recto, con medicamentos. Científicos españoles en abril de 1997, dirigidos por Faustino Mollinedo, de la Universidad de Valladolid e investigador del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, y otro grupo de investigadores del Hospital Valdecilla de Santander, que dirige Luis Fernández, y ambos en colaboración con el Instituto Max-Planck de Friburgo, han descubierto la primera droga que provoca el «suicidio» selectivo de células cancerosas, sin afectar a las sanas. Comunican que un compuesto farmacológico: ET.18.OCH3 —eter fosfolípido—, conocido como edelfosina, induce la muerte selectiva y rápida de células cancerosas, sin que las normales se vean alteradas.

Este descubrimiento que se publicó en la revista Cancer Resarch, abril de 1997, abre una puerta de esperanza en la búsqueda de fármacos selectivos, no tóxicos para células sanas, y destructivo para las tumorales. Popularmente reciben el nombre de «balas mágicas» o «bombas biológicas».

La edelfosina actúa induciendo la apoptosis celular de forma potente. Los estudios realizados demuestran que la droga produce interacción con una estructura molecular, probablemente una proteína presente en la célula cancerosa y ausente en las células normales.

El investigador de Valladolid, subrayó que la potente droga mencionada, se ha probado en células procedentes de médulas óseas de pacientes leucémicos y en células tumorales de enfermos con carcinoma de colon y en todos los casos se mostró «totalmente efectiva». El Dr. Mollinedo se mostró asombrado del carácter destructor tan selectivo de la droga que se sintetiza en Alemania. De todas formas también expresó el temor que el descubrimiento produjera falsas expectativas y recomendó paciencia porque «esto es un trabajo de laboratorio y su paso a la clínica, es largo y difícil».

Los trabajos actuales centran la atención de los investigadores, en identificar la proteína de las células tumorales con las que interacciona la droga. Parece ser que los estudios se encaminan por el gen p53 y su proteína ha sido aislada en el 60% de los tumores.

En tanto estos trabajos no cristalicen y se compruebe la eficacia de los fármacos experimentales, el tratamiento del cáncer de colon y recto es el quirúrgico, más eficaz cuanto más precoz es el diagnóstico, que podemos lograr si empleamos los procedimientos reseñados.

Lo importante es encontrar el tumor en la clasificación DUKES A o B, porque así el tratamiento quirúrgico será eficaz y la calidad de vida será buena.

Nuestra conducta nos permite contemplar los resultados con serenidad y satisfacción, como cuando vemos una obra de arte. Figura 15:

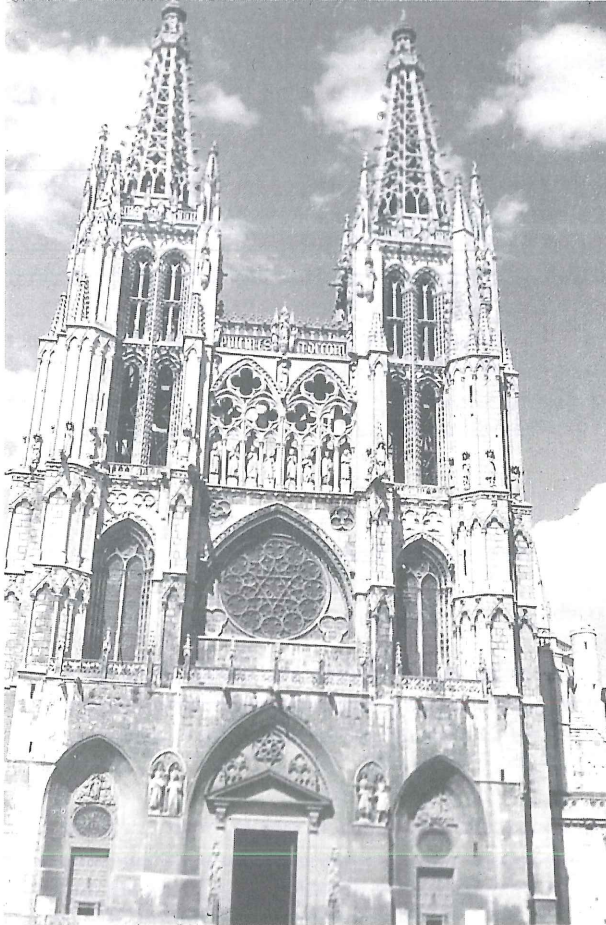


FIGURA 15. *Fachada de la catedral de Burgos.*

Los enfermos se pueden curar muchas veces, y otras, llevar una vida en condiciones muy aceptables, si se pueden hacer anastomosis termino-terminales que permiten el tránsito intestinal sin colostomía y sin bolsa, que tanto mortifican al enfermo.