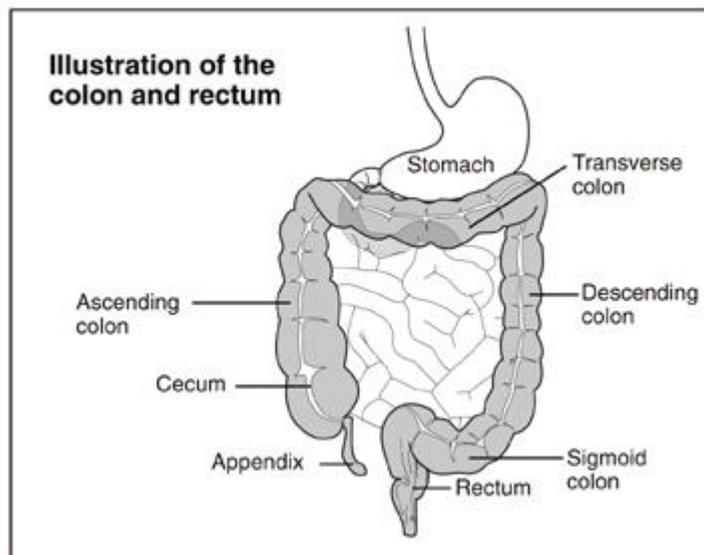


## 2.2. ANATOMÍA: ¿CÁNCER DE COLON, DE RECTO O COLORECTAL?

Los cánceres colorectales (CCR) comprenden todos aquellos cánceres situados en el intestino grueso, el cual, anatómicamente, se divide en colon y recto (Figura 2.1). El colon comprende desde la válvula ileocecal hasta el recto y es un órgano intraperitoneal. Tiene una longitud aproximada de 1,5 metros y un calibre de 4-6 cm. Al dejar la cavidad abdominal, aproximadamente a nivel de la tercera vértebra sacra, el colon se convierte en el recto que, en el adulto, supone los últimos 12-15 cm del tracto intestinal. Los últimos 2 cm del recto aproximadamente constituyen el canal anal, donde existe un epitelio transicional al principio y posteriormente un epitelio escamoso (Latarjet y Ruiz-Liard, 1989).

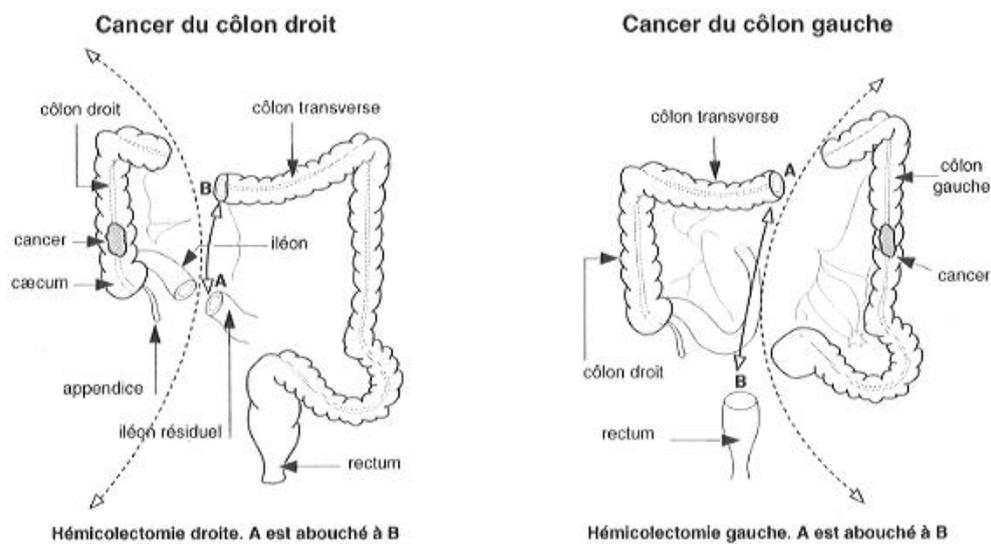
Figura 2.1. Anatomía del intestino grueso



El propósito de la división del intestino grueso en sublocalizaciones anatómicas se puede considerar más una consecuencia quirúrgica que una elección clínica. El tradicional punto de división entre colon y recto fue usado por Miles, a principios de siglo, tanto para la práctica de resecciones abdominoperineales con colostomía permanente de todos los tumores del

recto (incluso aquellos situados en la parte más superior de la pelvis) como para las colectomías abdominales con anastomosis ileorectal para todas las lesiones colónicas (incluso para las situadas en el ciego) (Nelson, 1998). Conforme las resecciones colónicas se fueron haciendo más limitadas, se dibujó otra nueva frontera dentro del colon, en un lugar del colon transverso cerca del ángulo esplénico, que marcaría el extremo tanto de las hemicolectomías derechas como de las izquierdas (Figura 2.2).

Figura 2.2. Hemicolectomías derecha e izquierda



Los epidemiólogos, interesados en determinar las causas del CCR y como éste podía ser prevenido, siguieron las fronteras anatómicas buscando la sublocalización específica para cada factor de riesgo (por ej: las grasas, la fibra, el alcohol o la colecistectomía). Pero, tras un siglo de investigaciones, no han encontrado este método de división anatómica especialmente útil. Ninguno de los factores de riesgo conocidos de CCR parece que se focalice sobre alguna sublocalización precisa. Solo la cerveza sobre el recto (Nelson, 1998) y la colecistectomía sobre el ciego (Alley y cols, 1986) parecen tener una cierta propensión a modificar el riesgo de dichas sublocalizaciones. Además, el propósito quirúrgico inicial de estas subdivisiones del intestino

grueso ha quedado obsoleto. La resección anterior ha desplazado a las resecciones abdominoperineales para todas las lesiones del recto excepto las más distales y la colectomía abdominal raramente se practica para los cánceres de colon, reservándose para casos de poliposis familiar.

Por otro lado, más problemática que la utilidad de estas subdivisiones es la cuestión de la clasificación errónea por sublocalizaciones de los tumores colorectales. Este hecho es particularmente común en la region rectosigmoidea dado que no existe una clara barrera anatómica entre el recto y el colon sigmoide (Latarjet y Ruiz-Liard, 1989). Sirva como muestra de la confusión creada entre los propios profesionales, a la hora de intentar definir el colon y el recto, el comentario del Dr. Richard Nelson, cirujano de la Universidad de Illinois, quien preguntó a compañeros suyos de trabajo por una definición del recto y recibió 12 definiciones completamente diferentes. La definición más interesante del recto la recibió del Dr. Bill Haenszel, mentor de la Escuela de Salud Pública, quien evitó toda apreciación anatómica, y contestó simplemente que “el recto es el lugar más común de CCR en las poblaciones de bajo riesgo” (Nelson, 1998).

También crea confusión la división entre colon derecho y colon izquierdo. Por diferentes razones tanto embriológicas como genéticas, que repasaremos a continuación, habitualmente se categorizan el colon derecho e izquierdo según su localización proximal o distal relativa a la flexura esplénica (Figura 2.1). Sin embargo, dependiendo del investigador, a veces el colon descendente y la flexura esplénica se incluyen como parte del colon proximal y no del distal (Nelson y cols, 1997), y a veces la unión rectosigmoidea es considerada dentro del colon izquierdo y no como parte del recto (Kempainen y cols, 1997; Angell-Andersen y cols, 2004). Todo ello añade dificultad a la hora de interpretar los resultados de los diferentes estudios.

Fue el Dr. JA Bufill el primero que revisó la evidencia científica a favor del concepto de que la localización del tumor primario proximal o distal a la flexura esplénica del colon podría determinar distintas categorías genéticas de esta enfermedad (Bufill, 1990). Posteriormente han aparecido nuevas revisiones (Martin y cols, 1999; Bonithon-Kopp y Benhamiche, 1999; Iacopetta, 2002).

Existen varias diferencias entre el colon derecho normal y el izquierdo que podrían predisponer al desarrollo de un modelo diferente de carcinogénesis para los tumores de cada uno de ellos. Por ejemplo, el colon proximal se origina del intestino primitivo medio y está perfundido por la arteria mesentérica superior, mientras que el colon distal (incluyendo en esta categoría también al recto) deriva del intestino primitivo posterior y se vasculariza por la arteria mesentérica inferior (Sadler, 1986). Existen marcadas diferencias regionales en el metabolismo de los ácidos biliares entre el colon derecho e izquierdo (Thomas y cols, 2001) así como en la expresión de varias isoformas del citocromo P-450 (Stralka y Strobel, 1989). La metilación del gen del receptor estrogénico muestra un incremento progresivo de proximal a distal en la mucosa colónica normal (Issa y cols, 1994).

Sin embargo, la evidencia más sólida de la existencia de dos mecanismos diferentes de CCR viene de la reciente caracterización molecular de diversos CCR. La existencia de al menos dos grandes grupos de CCR se basa en las características moleculares de inestabilidad de microsatélites (MSI+) y de inestabilidad cromosómica con pérdida de heterocigosidad (LOH). Un grupo (MSI+) ocurre predominantemente en el colon derecho y el otro (LOH) ocurre más frecuentemente en el izquierdo (Olschwang y cols, 1997). Un resumen de los datos clínicos y moleculares de los cánceres proximal y distal del intestino grueso se muestran en la Tabla 2.1.

**Tabla 2.1. Características clínicas y moleculares de los tumores proximales y distales del intestino grueso\*.**

<b>Característica</b>	<b>Proximal</b>	<b>Distal</b>
Edad al diagnóstico	Jóvenes	Adultos mayores
Género	Más mujeres	Más hombres
Tumor mucinoso	Frecuente	Infrecuente
Síndrome familiar	HNPCC	PAF
Beneficio del 5-FU	Bueno	Marginal o ninguno
Ploidía	Mayoría diploídes	Mayoría aneuploídes
Pérdida de heterocigosidad	Infrecuente	Frecuente
Mutación de TP53	20-30%	50-60%
MSI+	30%	2-3%
LOH	20%	55%

\* Tomado de Martin y cols, 1999

Así pues, a la luz de estos resultados, ¿deberíamos considerar los términos “tumor de intestino grueso proximal y distal” y olvidarnos del de CCR?. Más allá, ¿se habrían de unificar los cánceres de colon izquierdo y recto en una sola categoría de “tumores de intestino grueso distal” como algunos autores parecen proponer?.

La respuesta a la primera pregunta parece ser clara: se han de diferenciar los tumores proximales de los distales. De hecho, la mayoría de los trabajos actuales sobre CCR incluyen un estudio por sublocalizaciones dentro del colon, distinguiendo claramente los cánceres proximales o de colon derecho de los cánceres distales o de colon izquierdo.

La respuesta a la segunda pregunta no está tan clara. El recto y el colon izquierdo tienen el mismo origen embriológico y los cánceres que en ellos se desarrollan parecen compartir algunas características (p.ej: mayor frecuencia en hombres que en mujeres, tendencia a la disminución de sus tasas en países con tasas elevadas). Pero el CR presenta un perfil epidemiológico diferenciado. Las tasas del CR varían menos entre países que las tasas del cáncer de colon izquierdo por ejemplo. Recientemente, además, los llamados modelos edad-período-cohorte, realizados con los datos de diferentes registros del mundo (Dubrow y cols, 1993, 1994; Thorn y cols, 1998; Mitry y cols, 2002a), sugieren diferencias etiológicas entre ellos. Tradicionalmente el CR ha sido abordado de una forma algo distinta al cáncer de colon (por ej: utilización de la radioterapia adyuvante, que es claramente beneficiosa para los tumores del recto) lo que también le distingue frente al cáncer de colon.

En conclusión, y según palabras del Dr. Barry Iacopetta (Iacopetta, 2002) “en ausencia de marcadores moleculares definitivos que identifiquen los diferentes subgrupos fenotípicamente distintos de CCR, el sitio de origen del tumor es una forma útil aunque algo ruda de distinguir estos grupos”.

Por último, se ha de hacer mención de la sublocalización “ano”, cuyos cánceres son una entidad totalmente diferente y que no constituyen objetivo de nuestro estudio específico. Su casuística es pequeña y queda incluida dentro de los cánceres de recto. El ano puede ser dividido anatómicamente en dos partes. La primera es el canal anal, que está en contigüidad con el recto. Este segmento mide 2 ó 3 cm y está dividido en dos por la línea

pectínea, que es visualmente identificable. La parte superior está cubierta por un epitelio transicional y la parte inferior por un epitelio escamoso sin folículos pilosos (Latarjet y Ruiz-Liard, 1989). Los tumores del canal anal son totalmente diferentes a los CCR ya citados. Presentan una histología distinta (habitualmente, carcinomas escamosos) y están asociados a distintos factores de riesgo, como el papiloma virus. El tratamiento primario para los cánceres de esta región no es quirúrgico (al contrario que para los adenocarcinomas CCR) sino que consiste en quimio y radioterapia concomitantes (Ryan y cols, 2000). La segunda parte del ano, a continuación del canal anal, es el margen anal, cubierto de epidermis y cuyos cánceres son considerados como cánceres de piel y, como tales, tratados con excisión local.