

## CARCINOGENESIS COLORRECTAL

### *Nuevas perspectivas e implicancias clínicas para su detección*

GUILLERMO E. D'OTTAVIO,<sup>(1)\*</sup> ADOLFO M. WULFSON,<sup>(2)</sup> JOSÉ A. ROJMAN<sup>(3)</sup>

1) *Exresidente del Servicio de Gastroenterología, Hospital de Emergencias "Clemente Álvarez" (HECA); 2) Jefe del Servicio de Gastroenterología, HECA; 3) Codirector de la Carrera de Postgrado de Gastroenterología y Hepatología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario.*

#### Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Clásicamente se considera a los adenomas como las lesiones precursoras del CCR y se estipula un tiempo de 10 a 15 años para completar la secuencia adenoma-carcinoma. El CCR evoluciona a través de la acumulación progresiva de alteraciones genéticas y epigenéticas, las que conducen a la transformación de la mucosa colónica normal en cáncer invasivo. La identificación de diferentes vías moleculares de carcinogénesis colorrectal ha demostrado la naturaleza heterogénea del cáncer colónico. De reciente descripción, las lesiones aserradas muestran cambios moleculares y patológicos distintos a los adenomas tradicionales, estimándose que presentan un tiempo más acelerado de evolución hacia la malignidad. El objetivo de esta revisión es actualizar conocimientos sobre la génesis tumoral y sus bases biomoleculares a fin de posibilitar su aplicación a etapas clínicas concretas como la prevención y el tratamiento.

**Palabras clave:** cáncer, colon, genética, detección, colonoscopia

#### COLORECTAL CARCINOGENESIS. NEW PERSPECTIVES AND CLINICAL IMPLICATIONS FOR ITS DETECTION

#### Summary

*Colorectal cancer (CRC) is one of the main causes of morbidity and mortality worldwide. Adenomas are classically regarded as precursor lesions of CRC and between 10 and 15 years is thought to elapse to complete the adenoma-carcinoma sequence. CRC evolves through the progressive accumulation of genetic and epigenetic alterations that lead to invasive cancer through the transformation of normal colonic mucosa. The identification of different molecular pathways of colorectal carcinogenesis has demonstrated the heterogeneous nature of colon cancer. Recent description of serrated lesions shows molecular and pathological changes other than traditional adenomas with an estimated faster time of progression to malignancy. The aim of this review is to update the knowledge about tumorigenesis and its biomolecular basis for clinical application in early stages providing firm ground for prevention and treatment.*

**Key words:** cancer, colon, genetics, screening, colonoscopy

---

\* Correo electrónico: guilledot@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. En la Argentina el CCR es la tercera causa de muerte por cáncer.<sup>1</sup>

El riesgo de padecerlo está dado por la predisposición genética y los factores ambientales, y el de desarrollarlo se halla ligado a la edad, ya que más del 90% de los CCR esporádicos ocurren en personas mayores de 50 años.<sup>2</sup> Aproximadamente el 5% de todos los CCR se deben a mutaciones genéticas heredadas mientras que del 95% restante de los casos, cerca del 20% tiene una historia familiar positiva.<sup>3</sup> Por tanto, no se puede categorizar a cualquier síndrome de CCR como hereditario. Estos son probablemente causados por alteraciones genéticas secundarias a una predisposición hereditaria o a factores dietéticos y ambientales comunes.<sup>4</sup>

El CCR evoluciona a través de la acumulación progresiva de alteraciones genéticas y epigenéticas, las que conducen a la transformación de la mucosa colónica normal en cáncer invasivo.<sup>5</sup> Dado que la mayoría de los CCR crece dentro de adenomas y que esta alteración tarda de 10 a 15 años en acontecer, los médicos poseen una apreciable ventana para la detección y eliminación de las lesiones premalignas o malignas tempranas. De reciente descripción, las lesiones aserradas muestran cambios moleculares y patológicos distintos que no se perciben comúnmente en los adenomas tradicionales. Estas lesiones devienen en cáncer mediante una vía diferente, estimándose que presentan un tiempo más acelerado de evolución hacia la malignidad.<sup>6</sup> La estrategia de vigilancia óptima para los pacientes con lesiones aserradas aún no registra suficiente evidencia.

Tomando en cuenta que el CCR es la neoplasia más frecuente en Gastroenterología y que, por ende, requiere de una comprensión más profunda, el conocimiento de la génesis tumoral desde sus bases biomoleculares puede explicar algunos datos recientes de la utilidad de la colonoscopia en la prevención de esta enfermedad y, a la vez, tener implicancias clínicas concretas. De allí que esta revisión persiga la actualización de dichas facetas.

## NUEVAS PERSPECTIVAS DE LA CARCINOGENÉISIS COLORRECTAL

El primer modelo de carcinogénesis colorrectal fue propuesto por Fearon y Vogelstein en 1990.<sup>7</sup> Este modelo se basa en la acumulación progresiva de mutaciones genéticas tanto en oncogenes como en genes supresores

de tumores que conducen a la transformación de la mucosa normal hacia adenoma y, luego, hacia carcinoma.<sup>8</sup>

En las últimas dos décadas, dos descubrimientos moleculares han posibilitado un nuevo enfoque de esta temática: 1) el hallazgo de la inestabilidad de microsátélites (*MicroSatellite Instability* o MSI) causada por defectos en los genes reparadores de errores en ADN (*Mismatch Repair* o MMR), una característica importante en un subgrupo de CCR hereditario y en alrededor del 15% de los CCR esporádicos, y 2) el develamiento del papel de la epigenética (en particular, la hipermetilación) en el silenciamiento de la función génica.<sup>6</sup> La metilación en la región promotora de múltiples genes se llama fenotipo metilador de islas CpG (*CpG Island Methylator Phenotype* o CIMP). En tal sentido, los pacientes con tumores CIMP tienen características clínicas y patológicas diferentes.<sup>4</sup>

Las alteraciones genéticas y epigenéticas actúan desregulando las rutas de señalización que participan en el metabolismo celular, la proliferación, la diferenciación, la supervivencia y la apoptosis.<sup>4</sup> Diferentes mutaciones genéticas se han relacionado con la carcinogénesis colorrectal, al margen de que la función precisa de muchos de estos genes en la iniciación y progresión de la enfermedad aún no se ha confirmado.

Hasta la fecha, se han reconocido tres vías moleculares diferentes; a saber: la vía de la inestabilidad cromosómica (*chromosome instability* o CIN), la de la inestabilidad de microsátélites (MSI), y la del fenotipo metilador de islas CpG (CIMP). Todas ellas no son mutuamente excluyentes ya que algunos tumores exhiben características de más de una vía.<sup>8</sup>

## Vía de la inestabilidad cromosómica (CIN)

Es la causa más común de la inestabilidad genómica en el CCR. Representa 65-70% de los CCR esporádicos.<sup>9</sup> Se caracteriza por la ganancia o pérdida de cromosomas enteros o de regiones cromosómicas que albergan los genes integrales para el proceso de la carcinogénesis colorrectal. CIN resulta de defectos en la segregación cromosómica con aneuploidía posterior, disfunción telomérica o defectos en los mecanismos de respuesta a daño en el ADN. La consecuencia es un desequilibrio en el número de cromosomas (aneuploidía), amplificaciones genómicas cromosómicas y una alta frecuencia de falta de heterocigocidad (*Loss of Heterozygosity*, LOH).<sup>9</sup> Junto con estas anomalías cariotípicas se produce la acumulación de mutaciones en oncogenes y genes supreso-

res de tumores. El modelo molecular de la secuencia de adenoma a carcinoma (vía tradicional) se atribuye a la vía de CIN, que se caracteriza por una gradual mutación o delección de *APC* (*Adenomatous Polyposis Coli*), *K-RAS* (*Kirsten-rat sarcoma oncogen homolog*) y *p53* (*proteína específica con 53 kilodaltons, denominada "el guardián del*

*genoma*").<sup>10</sup> Esta vía está implicada en la formación de focos de criptas aberrantes displásicas (ACF o *Aberrant Crypt Foci*) con mutaciones de *K-RAS*. Una minoría de estos focos de criptas aberrantes displásicas evoluciona de pólipos adenomatosos simples a avanzados para finalmente producir un cáncer invasivo.<sup>4</sup>

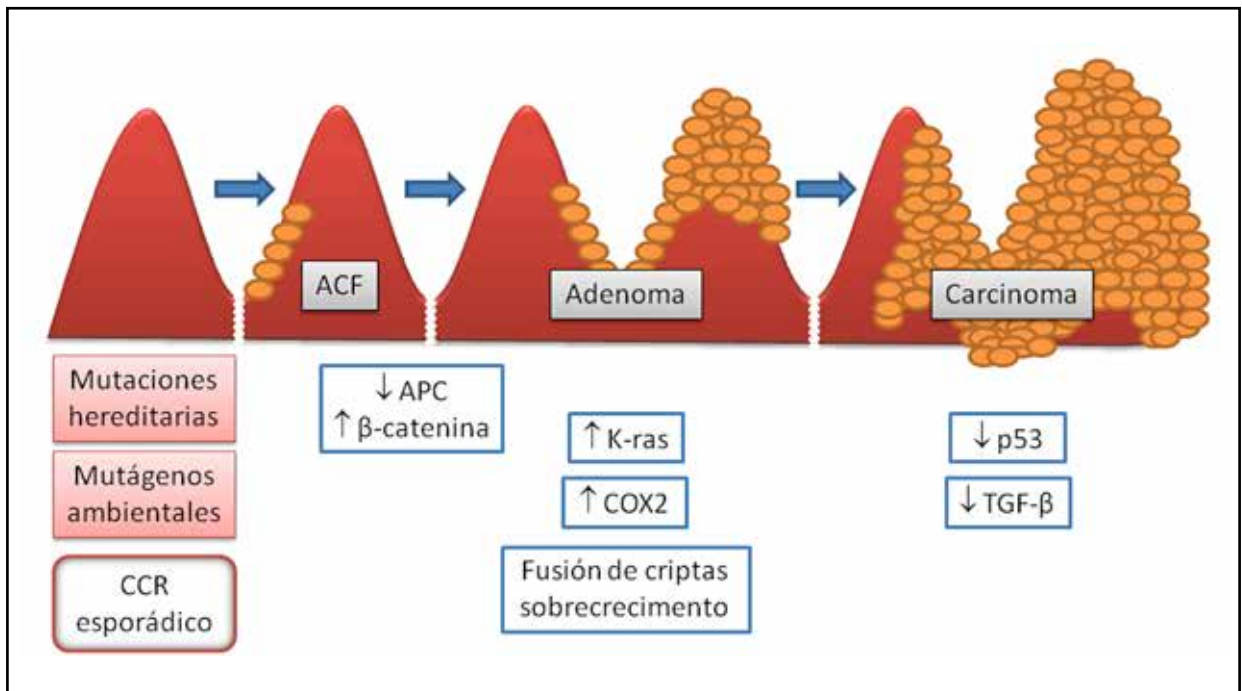


Figura 1. Secuencia adenoma-carcinoma.<sup>11</sup>

*APC*: Las mutaciones somáticas de *APC* se observan en 60-80% de CRC, así como en un gran porcentaje de las lesiones precursoras colorrectales (adenomas), lo que indica que la mutación de *APC* es un evento temprano en el proceso de tumorigénesis.<sup>12</sup> *APC* fue descrito como el "guardián" de la proliferación celular en el colon. Pertenecer a la vía Wnt canónica. La proteína APC se une a la  $\beta$ -catenina e induce su degradación, actuando de este modo como un regulador negativo de  $\beta$ -catenina. La pérdida de la función del gen *APC* (a través de mutación, LOH, o metilación del promotor) provoca la acumulación de  $\beta$ -catenina citoplasmática libre que sufre translocación hacia el núcleo, donde activa la transcripción de genes involucrados en la proliferación celular.<sup>13</sup> Los genes blanco (*target*) de la señal Wnt afectan a múltiples funcio-

nes celulares, incluyendo los reguladores de la progresión del ciclo celular, la proliferación celular, la angiogénesis, y la apoptosis. El gen *APC* se encuentra en el cromosoma 5q y se requiere la pérdida de ambos alelos para la pérdida de la función de APC. Los pacientes en los que se identifica una mutación familiar autosómica dominante del gen *APC* son los pacientes que presentan poliposis adenomatosa familiar (FAP, *Familial Adenomatous Polyposis*). En los pacientes con CCR esporádico la mutación de *APC* no se hereda, se adquiere. Cumpliendo con la hipótesis de dos eventos mutacionales (*two-hit theory*) de Knudson es necesario un segundo evento en el alelo normal para que se produzca el cambio en el fenotipo: el primero viene dado por una mutación en la línea germinal y el segundo por metilaciones a nivel de los promotores.<sup>14</sup>

*K-ras*: El protooncogén *K-ras* está mutado en 30-60% de los CRC y de los adenomas grandes. Se propone que este gene puede desempeñar un papel importante en la transición desde adenoma hacia carcinoma a través de la activación de otras señales subsecuentes.<sup>15</sup>

*TP53*: La proteína p53, producto del gen *TP53*, es un factor de transcripción con actividad supresora de tumores que se une a una secuencia de ADN específica y activa una serie de genes implicados en la detención del ciclo celular, la apoptosis, la senescencia, la autofagia y el metabolismo celular. *TP53* facilita la adaptación celular en respuesta a diferentes tipos de estrés incluyendo daños en el ADN por agentes mutágenos, estimulación oncogénica, hipoxia y erosión de los telómeros. La pérdida de un segmento del cromosoma 17p (donde se encuentra *TP53*) se informó en 75% de los CCR, pero no en los adenomas, lo que sugiere que la pérdida del mismo, que contiene el gen supresor tumoral *TP53*, es un acontecimiento tardío en el proceso de tumorigénesis colorrectal. En el CCR, la pérdida alélica de 17p se asocia comúnmente con las mutaciones en p53 en el segundo alelo, y esto puede mediar la transición de adenoma a carcinoma.<sup>16</sup>

*DDC (Deleted in Colorectal Carcinoma)*: Un hallazgo común en neoplasias cromosómicamente inestables es la pérdida del cromosoma 18q, donde se encuentran múltiples genes supresores tumorales. Fue identificado en hasta 70% de los CCR primarios.<sup>17</sup> Los genes en este cromosoma incluyen: *DCC*, *SMAD2 (Mothers Against Decapentaplegic Homolog 2)*, y *SMAD4*. El producto de *DCC* es un receptor de la superficie celular para la proteína netrina-1 que es importante en la adhesión celular y la apoptosis.<sup>18</sup> *SMAD2* y *SMAD4* están implicados de la vía de señalización de TGF- $\beta$ .<sup>19</sup> Las mutaciones germinales en estos genes son raras y estarían asociadas a algunos síndromes de pólipos hamartomatosos como la poliposis juvenil. La pérdida de heterocigosidad de 18q y la inactivación secundaria del otro alelo podría ser otra alternativa final en la transición a carcinoma.<sup>20</sup>

### Vía de la inestabilidad de microsatélites (MSI)

Los microsatélites son secuencias de nucleótidos cortas, repetitivas, que se extienden a lo largo de todo el genoma y son propensos a errores durante la replicación debido a su manera repetitiva. El sistema de reparación de errores en el ADN (MMR o *Mismatch Repair*) reconoce y repara los desajustes de pares de bases que se pro-

ducen durante la replicación del ADN. El MMR está conformado por cuatro proteínas (MLH1 –*MutL homolog 1*–, MSH1 –*MutS Homolog 1*–, MSH6 y PMS2 –*Postmeiotic Segregation Increased 2*–).<sup>21</sup> La inestabilidad de los microsatélites es un reflejo de la incapacidad del sistema MMR para corregir estos errores. Los principales integrantes del sistema MMR en los cuales se han observado mutaciones son las proteínas MLH1 y MSH2. La pérdida de función de dichas proteínas resulta, además de la MSI, en una acumulación de mutaciones somáticas generalizada a lo largo del genoma, en oncogenes y genes supresores de tumores que juegan un papel fundamental en la iniciación y progresión del cáncer. La mutación de línea germinal en genes MMR da como resultado el cáncer colorrectal hereditario no polipoideo (CCHNP o síndrome de Lynch), mientras que la mutación somática o el silenciamiento por hipermetilación de genes MMR representa alrededor de 15% de los CCR esporádicos.<sup>22</sup> El fenotipo MSI en el síndrome de Lynch requiere de una doble inactivación bialélica de los genes de la maquinaria MMR. La primera inactivación involucra la mutación en la línea germinal, en tanto que la segunda inactivación puede responder a tres posibles mecanismos: mutaciones somáticas, LOH o una alteración epigenética.<sup>23</sup>

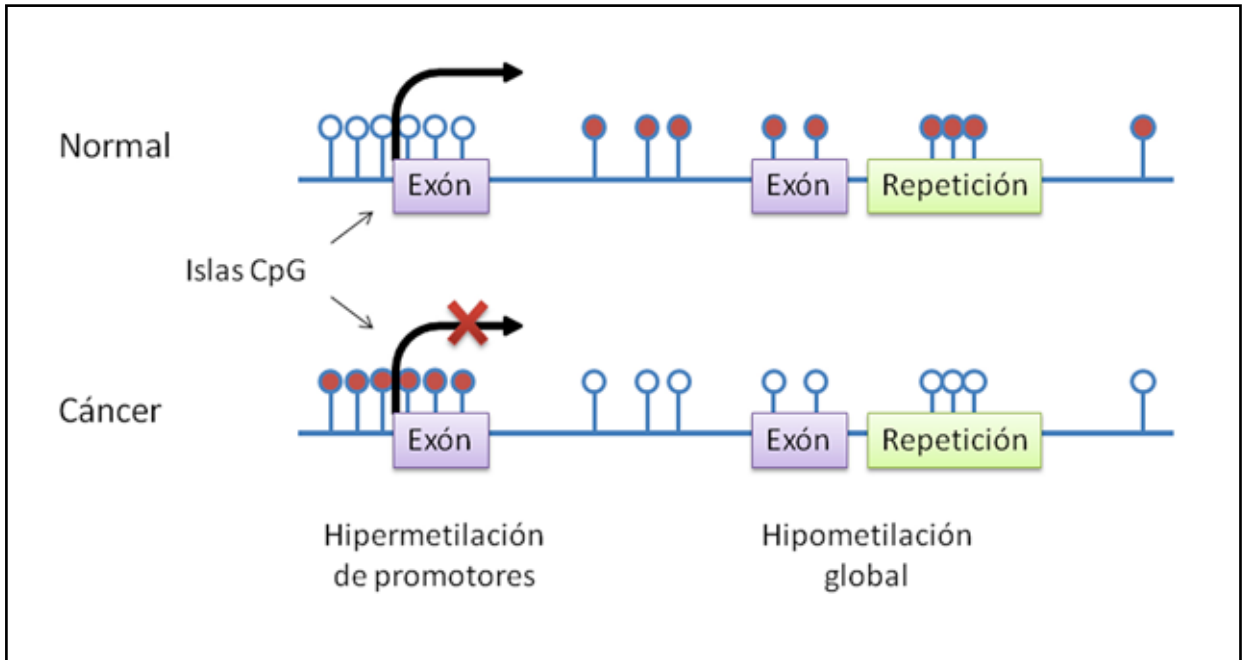
Se encuentra disponible un panel de 5 marcadores de microsatélites para determinar el grado de MSI en tumores. Si se encuentra inestabilidad en dos o más microsatélites, se lo denomina MSI-H, si se encuentra en solo un microsatélite se lo designa MSI-L, y si no se encuentra inestabilidad en microsatélites, se lo nombra MSS.<sup>24</sup>

### Vía del fenotipo metilador de islas CpG (CIMP)

Las alteraciones epigenéticas se refieren a los cambios en la expresión génica o la función, sin cambiar la secuencia de ADN de ese gen en particular. En los seres humanos, los cambios epigenéticos son causados generalmente por la metilación del ADN o la modificación de las histonas. La metilación del ADN ocurre comúnmente en el dinucleótido 5'-CG-3' (CpG). La metilación de genes en la región promotora resulta en el silenciamiento de genes; por lo tanto, proporciona un mecanismo alternativo para la pérdida de la función de los genes supresores de tumores. Los factores ambientales como el tabaquismo y la edad avanzada han demostrado que se correlacionan con el aumento de la metilación.<sup>25</sup> El fenotipo metilador (CIMP) es una característica del

CCR que involucra la hipermetilación de las islas CpG de determinados promotores, llevando al silenciamiento de la transcripción génica. La metilación anormal del

promotor del gen *hMLH1* (*human MutS Homolog 1*) es un ejemplo del grupo CIMP que da lugar a la mayoría de los CCR esporádicos con fenotipo MSI.<sup>20</sup>



**Figura 2.** Hipermetilación de genes promotores y silenciamiento global.

La presencia de CIMP también se puede identificar por inmunohistoquímica y se califica como CIMP alto o CIMP-H (*High*) y CIMP bajo o CIMP-L (*Low*). El CIMP alto se observa en 15-20% de los CCR esporádicos y presenta características que difieren de los tumores con CIMP bajo.<sup>26</sup> La identificación de lesiones con CIMP alto es más común en mujeres y pacientes mayores así como en ubicación proximal (colon derecho). Histológicamente, los tumores CIMP-H son a menudo poco diferenciados, de histología mucinosa o en anillo de sello, con inestabilidad de microsátelites, y presentan mutación *BRAF* (protooncogén similar a *K-Ras*).<sup>27</sup> Las lesiones precursoras son generalmente los pólipos aserrados sésiles.

Se ha propuesto una clasificación de los CCR sobre la base de la presencia de MSI y CIMP.<sup>28</sup> Ésta describe cinco subtipos moleculares, cada uno con un perfil molecular y características clinicopatológicas diferentes:

1- CIMP-H / MSI-H (12% de los CRC); se origina en lesiones aserradas y se caracteriza por mutación *BRAF* y metilación *MLH1*.

2- CIMP-H / MSI-L o MSS (8%); se origina en lesiones aserradas y se caracteriza por mutación *BRAF* y la metilación de múltiples genes.

3- CIMP-L / MSI-L o MSS (20%); se origina en adenomas convencionales o aserrados y se caracteriza por la inestabilidad cromosómica (CIN), la mutación de *K-ras*.

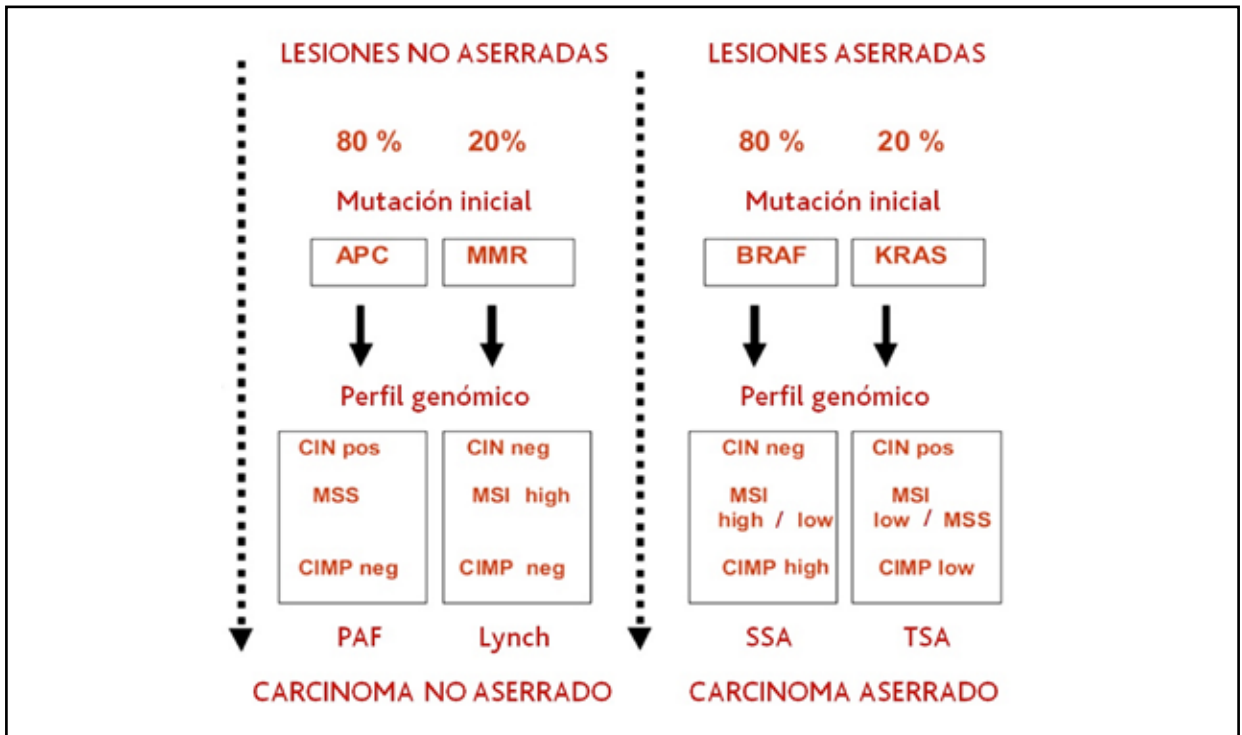
4- CIMP (-) / MSS (57%); presente en el adenoma convencional, se caracteriza por CIN.

5- CIMP (-) / MSI alto (3%); se genera por mutación del sistema MMR y está presente en el cáncer colorrectal hereditario no polipoideo (E. Lynch)

De la misma manera, a través de la clasificación de las neoplasias colorrectales por las alteraciones mo-

leculares presentes y el creciente estudio de las lesiones aserradas se puede dividir la carcinogénesis colónica en dos grandes vías: la vía de las lesiones “no aserradas” o convencional y la vía de las lesiones aserradas; cada una

con características morfológicas y evolución clínica diferentes. A su vez, dentro de cada una de ellas se puede realizar una subdivisión según la mutación inicial que se presenta.<sup>29</sup>



**Figura 3.** Vía aserrada y No aserrada en la carcinogénesis colorrectal según perfil genómico.

La vía convencional o de las lesiones “no aserradas” comprendería la mutación inicial del gen *APC* o del sistema MMR. La mutación del gen *APC* se observa en el 80% de los adenomas y la herencia de su mutación es la característica de la poliposis adenomatosa familiar. En el 20% restante estaría implicada la inactivación de alguno de los componentes del sistema MMR, siendo la enfermedad hereditaria característica el síndrome de Lynch. Por supuesto, las alteraciones no germinales son mucho más frecuentes que las hereditarias y serían responsables del CCR esporádico.<sup>29</sup>

La vía aserrada se puede dividir en dos grandes grupos con características diferentes, relacionando cada una de éstas a las dos lesiones aserradas más ligadas a CCR. Las *lesiones sésiles aserradas*, mal llamadas adenomas o pólipos sésiles aserrados (SSA/P –*sessile serrated*

*adenoma/polyp*–), son lesiones planas elevadas o sésiles que se ubican en el lado derecho del colon y están asociadas a una mutación inicial de *BRAF*. Por su parte, los *adenomas aserrados tradicionales* (TSA –*Traditional Serrated Adenoma*–), que se vinculan a una mutación inicial *K-Ras*, son lesiones similares a los adenomas convencionales, ubicándose en el colon proximal y presentando morfología polipoidea pedunculada, así como displasia de bajo o alto grado.<sup>30</sup>

#### IMPLICANCIAS CLÍNICAS

##### *Prevención y tratamiento endoscópico*

La detección y extirpación de pólipos colorrectales mediante colonoscopia es el método más eficaz de prevenir el CCR y las muertes relacionadas con el CCR.<sup>31,32</sup> Sin embargo, varios estudios de reciente publicación

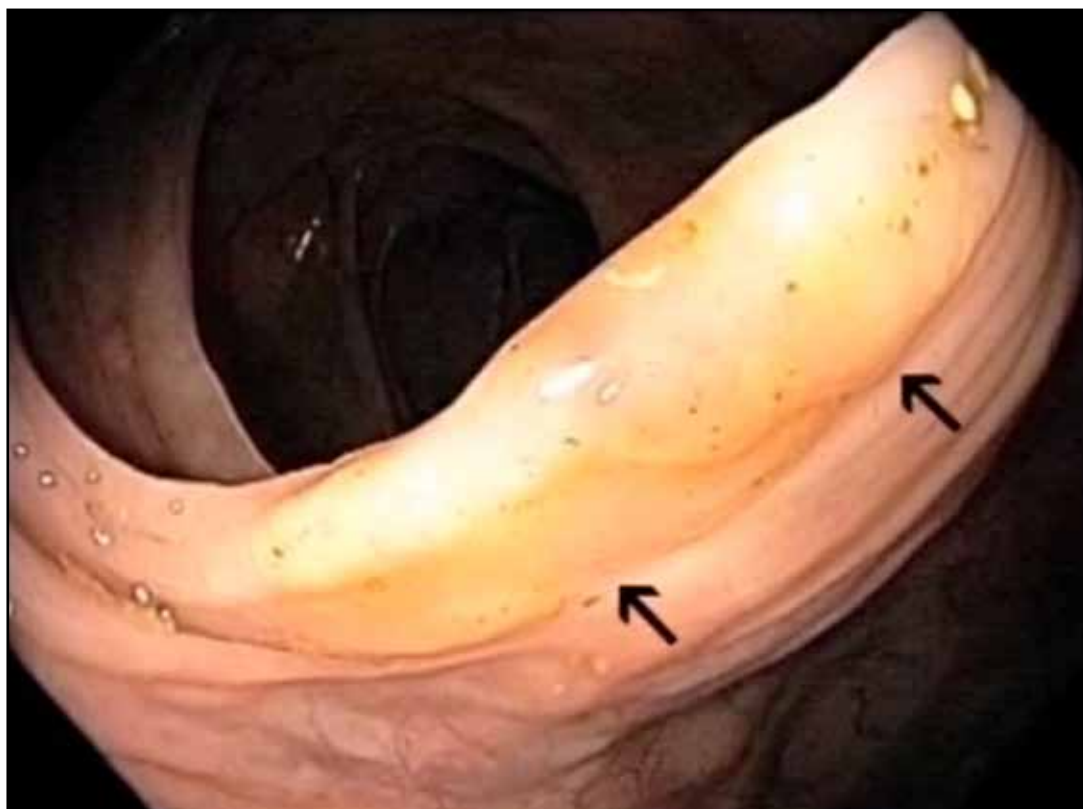
han revelado que la VCC no es tan efectiva en el colon proximal.<sup>33</sup> Por ejemplo, el estudio de Baxter y col. publicado en 2012 demuestra una reducción global del 60% en la mortalidad por CCR, sin embargo no muestra la misma reducción de la mortalidad en los lados derecho e izquierdo del colon (76% de reducción en la mortalidad izquierda vs. 42% en la derecha).<sup>34</sup>

Esta falla para prevenir eficazmente el CCR en el lado derecho ha implicado una preocupación y, aunque los estudios han confirmado la eficacia de la interrupción de la secuencia adenoma-carcinoma para prevenir la ocurrencia y la muerte causada por CCR, la secuencia adenoma-carcinoma podría no ser la historia completa; en particular, en el lado derecho del colon.<sup>33</sup>

Hay varios factores que se han propuesto respecto de la menor protección en el lado derecho del colon. Estos factores incluyen algunos potencialmente reversibles, tales como calidad de la preparación del intestino y los factores dependientes del operador (intubación

cecal, tiempo de retiro y técnica, tasa de detección de adenomas, la detección de neoplasias no polipoideas, integridad de la polipectomía, etc.), y factores irreversibles, tales como la biología tumoral y acelerada progresión a cáncer invasivo.<sup>35</sup> Otras vías de carcinogénesis colorrectal diferentes a la convencional podrían tener un papel relevante.

En este contexto, ha cobrado relevancia en los últimos tiempos la llamada "vía de las lesiones aserradas". Las lesiones aserradas son un espectro de lesiones que comprenden desde los *pólipos hiperplásicos* a otras lesiones con mayor potencial de malignidad como *adenomas aserrados tradicionales* y *lesiones sétiles aserradas*. Estas lesiones pueden constituir un reto para su visualización debido a sus características morfológicas (planas, sutiles, de aspecto pálido) y son más propensas a ser pasadas por alto que los adenomas convencionales. La vía aserrada puede representar hasta una tercera parte de todos los CCR.<sup>36</sup>



**Figura 4.** Característica endoscópica de lesión sétil aserrada.

Las lesiones sésiles aserradas presentarían una progresión más rápida a CCR debido a un aumento en la proliferación y una menor apoptosis que se produciría por la hipermetilación sucesiva de múltiples genes supresores tumorales. Esta hipótesis estaría sustentada en la presencia de CCR invasivos luego de 8 a 24 meses de su eliminación incompleta. Se ha observado, también, que las lesiones aserradas, mayores a 1 cm, están asociadas con el cáncer sincrónico, particularmente en el colon proximal; y que estos CCR sincrónicos tienen altas tasas de CIMP-H, MSI, y mutación *BRAF*, por lo que se sugiere una multiplicidad de lesiones aserradas con alto potencial maligno.<sup>37-39</sup>

Apoyando esta evidencia, se han detectado los denominados *cánceres de intervalo* con características moleculares de lesiones aserradas. Estas neoplasias son definidas como cánceres que se diagnostican dentro de los 5 años de una colonoscopia completa, y pueden representar alrededor del 2 al 9% de todos los CCR. Varios estudios han demostrado que los cánceres de intervalo, en comparación con los cánceres no-intervalo, son más probables que ocurran en el colon proximal, y que suelen evidenciar CIMP y MSI-H, características indicativas de una mutación *BRAF* de origen aserrada. Por ende, es plausible que una proporción significativa de los cánceres de intervalo surjan de lesiones que no son reconocidas o son resecaadas en forma incompleta, las cuales finalmente se transforman en cánceres invasivos.<sup>35,40,41</sup>

Por la preocupación que generan las lesiones aserradas en todos estos aspectos, en la última guía de vigilancia post-polipectomía de la *US Multisociety Task Force* se han incluido directrices de seguimiento tras la resección de las lesiones aserradas.<sup>42</sup> De acuerdo con estas directrices, las lesiones sésiles aserradas  $\geq 10$  mm y un pólipo aserrado sésil con displasia debe manejarse de la misma manera que un adenoma de alto riesgo (control endoscópico en 3 años), mientras que los pólipos aserrados que carecen de estas características deben ser manejados como adenomas de bajo riesgo (control en 5 años). Aunque no hay suficiente evidencia para apoyar estos intervalos, están avalados por múltiples consensos de expertos.<sup>43-45</sup>

Los tumores MSI-H presentan características particulares como exhibir una mayor prevalencia en el colon proximal, poseen un fenotipo pobremente diferenciado, son diploides, a diferencia de los MSS que presentan aneuploidía, y cambian rápidamente de pólipos benignos

a malignos. Una de las enfermedades características con MSI es la enfermedad de Lynch. Además de la alta incidencia de cáncer de colon proximal en el CCHNP, se cree que el tiempo de progresión de adenoma a carcinoma puede ser acelerado notablemente en comparación con el cáncer colorrectal esporádico. Por lo tanto, un pólipo puede progresar a un cáncer invasivo en 2 a 3 años en lugar de los 8 a 10 años a los que se aludiera previamente. Este crecimiento acelerado se valora que se produciría a causa de la rápida acumulación de mutaciones somáticas asociadas con el inicio y la progresión secundaria a la deficiencia de reparación de apareamientos erróneos. En la práctica, esto ha llevado a la recomendación de que las personas en riesgo de CCHNP se sometieran a una colonoscopia completa, a diferencia de la sigmoidoscopia flexible, cada 1 a 2 años a partir de los 20 y 25 años.<sup>46</sup>

El enfoque óptimo para la identificación de pacientes con CCHNP, según los criterios de Bethesda revisados en 2004, es la realización de análisis inmunohistoquímico de los tumores con evaluación de la inestabilidad de microsatélites para los pacientes con CCR antes de los 50 años de edad. Si el tumor es MSI-H sería prudente pedir pruebas genéticas que confirmen mutaciones de la línea germinal *MSH2/MLH1*.<sup>10</sup> No obstante, se ha visto que con este enfoque se pueden perder hasta 12% de los pacientes con enfermedad de Lynch, por lo que en la actualidad se recomienda la identificación de MSI en los pacientes con CCR y menos de 70 años (5% de pérdida de pacientes) y hasta que se implemente su realización en todos los pacientes con CCR.<sup>47-48</sup>

#### Tamizaje

La posibilidad de identificar marcadores genéticos específicos de la sangre o las heces ofrece una vía potencialmente atractiva para la detección de pólipos avanzados y neoplasias colónicas tempranas. Se ha propuesto la detección de diferentes alteraciones genéticas del cáncer como una posible estrategia de cribado de la neoplasia colorrectal. Se incluyen dentro de los objetivos genéticos: *APC*, *TP53*, mutaciones de *K-Ras*, así como marcadores de MSI-H, LOH, y CIMP.<sup>22</sup>

En general, la detección en heces de un mismo marcador genético de neoplasia solo podría proporcionar una sensibilidad de aproximadamente 40%. Esto es debido al hecho de que no existe una única alteración genética presente en todos los cánceres colorrectales y adenomas.<sup>22</sup>



Actualmente, el enfoque más prometedor para la detección del cáncer colorrectal basada en la genética parece ser la detección de DNA en heces. En una reciente publicación se demuestra que una batería de test genéticos con múltiples *targets* pueden identificar significativamente más neoplasias colónicas que el test fecal inmunohistoquímico (FIT).<sup>49</sup> De todas maneras, no hay consenso sobre su utilización en la práctica diaria, estando por ahora su uso restringido a la investigación.

Otros biomarcadores que se pueden asociar al CCR y fundamentalmente a los adenomas avanzados son los microARNs. Los microARNs son pequeñas moléculas de ARN que se detectan fácilmente en la sangre y muchos otros fluidos corporales. Algunos de ellos serían oncogénicos al regular negativamente los genes supresores de tumores. Existen múltiples microARNs asociados a distintos tumores. Recientemente se ha publicado un estudio donde el miR-21, un microARN oncogénico, se identificó con precisión en muestras sanguíneas de 92% de los pacientes con CCR y hasta un 82% de los pacientes con pólipos colónicos avanzados. Esta estrategia novedosa tiene que confirmarse con futuros estudios.<sup>50</sup>

### Quimioprevención

Una serie de intervenciones con fármacos, vitaminas y minerales para prevenir la formación de pólipos adenomatosos y cáncer colorrectal han sido realizados en poblaciones de riesgo alto.

En la actualidad, los AINEs son los agentes más consolidados en la quimioprevención de la neoplasia colorrectal. La base molecular de la quimioprevención se atribuye principalmente a la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) en la conversión de ácido araquidónico en prostaglandinas; sin embargo, además de la inhibición de las enzimas COX, los AINEs pueden inhibir la neoplasia colorrectal a través de vías no mediadas por COX. Por ejemplo, la aspirina se ha demostrado que causa la traslocación nuclear del factor de transcripción NF- $\kappa$ B y la apoptosis de las células neoplásicas.<sup>51</sup>

En comparación con el epitelio del colon normal, la COX-2 se sobreexpresa en aproximadamente 50% de los adenomas colorrectales y en 85% de los cánceres. Se planteó la hipótesis de que esta sobreexpresión se produce como resultado de la inducción de la transcripción por las vías oncogénicas. En apoyo de esto, *p53* suprime la expresión de COX-2, mientras que la mutación de *TP53* conduce a la sobreexpresión de COX-2.<sup>44</sup>

La prueba más convincente de la quimiopreven-

ción de la neoplasia colorrectal por los AINEs proviene de dos estudios doble ciego, aleatorizados, controlados, publicados ambos en el mismo número del *New England Journal of Medicine* durante 2003. En uno de ellos, 635 pacientes a los que se les había resecado previamente un cáncer de colon precoz fueron asignados al azar a una dosis diaria de 325 mg de aspirina y comparados con un placebo a lo largo de 3 años. El empleo de aspirina se asoció con una disminución significativa del riesgo relativo de adenoma de 0,65 (IC 95%: 0,46-0,91) en la colonoscopia de seguimiento, con una mediana de 12,8 meses. Treinta por ciento de los pacientes con aspirina y 49% de los pacientes con placebo desarrollaron adenomas y el tiempo de detección del primer adenoma fue significativamente mayor en el grupo medicado con aspirina.<sup>52</sup> En el restante estudio, 1.121 pacientes que tenían adenomas anteriores fueron asignados al azar a la aspirina 325 mg o 81 mg por día, o placebo. En éste, el uso de bajas dosis de aspirina se asoció con una reducción significativa del riesgo relativo de adenoma de 0,81 (IC 95%: 0,69-0,96) y un riesgo relativo de 0,59 (IC 95%: 0,38-0,92) para los adenomas avanzados en comparación con placebo. De las personas con aspirina 81 mg, 38% desarrollaron adenomas en comparación con 47% de los tratados con placebo. No se observó una reducción significativa del riesgo para aquellos con aspirina 325 mg.<sup>53</sup>

A pesar de la evidencia, no existe una recomendación formal acerca del uso de la aspirina en las diferentes guías y consensos internacionales.

### Pronóstico y respuesta al tratamiento

El estado de MSI ha surgido como el predictor de genética molecular más consistente de la supervivencia. Una revisión sistemática de la literatura con 32 estudios y más de 7.600 pacientes con cáncer colorrectal, 17% eran MSI-H, y la gran mayoría del 83% restante fueron microsatélites estables (MSS). Se observó un pequeño número de cánceres con inestabilidad de microsatélites de baja frecuencia (MSI-L). MSI-H se asoció con un riesgo relativo de 0,65 (IC 95%: 0,59-0,71) de morir en comparación con los cánceres del MSS. Es decir, el riesgo de morir de un paciente que tenía cáncer MSI-H fue 65% menor que el de los pacientes con cáncer colorrectal MSS, incluso luego de ajustar los datos por el estadio patológico y otros predictores clínicos de supervivencia.<sup>54</sup>

Aunque el estado de MSI-H se asocia indepen-

dientemente con una mejor supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal, parece probable que los pacientes con cáncer MSI-H no obtengan el mismo beneficio de la quimioterapia con 5-fluorouracilo (5-FU) en comparación con los cánceres MSS. En dos ensayos controlados aleatorios de pacientes con estadio II o III de cáncer colorrectal en los que se comparó la cirugía sola vs. la cirugía más quimioterapia adyuvante con 5-FU, los pacientes con MSS se beneficiaron de la quimioterapia adyuvante, mientras que los que tenían cáncer MSI-H no lo hicieron y, de hecho, fueron perjudicados por la adición de 5-FU.<sup>55,56</sup>

Clínicamente, esto sugiere que la quimioterapia adyuvante con 5-FU no debe ser realizada en el 15-20% de individuos que tienen cáncer colorrectal MSI-H. Sin embargo, las observaciones actuales no permiten extrapolar esa conclusión. Es más, en estos pacientes corresponde analizar otros regímenes terapéuticos como oxaliplatino o irinotecan a fin de evaluar su respuesta.<sup>22</sup>

Los tumores con CIN y habitualmente MSS, presentan una mala sobrevida, independientemente de la ubicación del tumor y el tratamiento con 5-FU.<sup>22</sup>

En cuanto a los nuevos tratamientos biológicos para el CCR, la presencia de mutación *K-Ras* y *BRAF* está significativamente asociada a una falta de respuesta de agentes como el cetuximab, que bloquea el receptor

del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).<sup>8</sup>

Los avances en la biología molecular de la carcinogénesis colónica prometen hacer posible la identificación de nuevos blancos para un tratamiento a medida del CCR.

## CONCLUSIONES

La identificación de diferentes vías moleculares de la carcinogénesis colorrectal ha demostrado la naturaleza heterogénea del cáncer colónico.

Las lesiones aserradas y su vía molecular en la generación de neoplasias colónicas pueden explicar algunos datos inconsistentes de la colonoscopia en la prevención del cáncer colorrectal y en la aparición de neoplasias en el intervalo entre endoscopías de vigilancia.

La comprensión de las bases moleculares de la carcinogénesis colorrectal tiene consecuencias relevantes en la determinación del pronóstico y el tratamiento del CCR. La optimización de los protocolos de detección y vigilancia, y la individualización de la terapia basada en las características patológicas y moleculares de los tumores, pueden contribuir a mejorar las tasas de curación y supervivencia de los pacientes con cáncer colónico.

(Recibido: febrero de 2014.

Aceptado: mayo de 2014)

## REFERENCIAS

1. Pellegrini ML, Argibay P, Gómez DE. *Genética y epigenética del cáncer colorrectal*. Acta Gastroenterol Latinoam 41: 247-61, 2011.
2. Cappell MS. *Pathophysiology, clinical presentation, and management of colon cancer*. Gastroenterol Clin North Am 37: 1-24, 2008.
3. Power DG, Glogowski E, Lipkin SM. *Clinical genetics of hereditary colorectal cancer*. Hematol Oncol Clin North Am 24: 837-59, 2010.
4. Al-Sohaily S, Biankin A, Leong R, Kohonen-Corish M, Warusavitarne J. *Molecular pathways in colorectal cancer*. J Gastroenterol Hepatol 27: 1423-31, 2012.
5. Le Marchand L. *Genome-wide association studies and colorectal cancer*. Surg Oncol Clin N Am 18: 663-8, 2009.
6. Jass JR, Whitehall VLJ, Young J, Leggett BA. *Emerging concepts in colorectal neoplasia*. Gastroenterology 123: 862-76, 2002.
7. Fearon ER, Vogelstein B. *A genetic model for colorectal tumorigenesis*. Cell 61: 759-67, 1990.
8. Markowitz S, Bertagnoli M. *Molecular basis of colorectal cancer*. N Engl J Med 361: 2449-60, 2009.
9. Pino MS, Chung DC. *The chromosomal instability pathway in colon cancer*. Gastroenterology 138: 2059-72, 2010.
10. Kanthan R, Senger JL, Kanthan SC. *Molecular events in primary and metastatic colorectal carcinoma: A review*. Pathol Res Int 2012; doi:10.1155/2012/597497
11. Terzić J, Grivennikov S, Karin E, Karin M. *Inflammation and colon cancer*. Gastroenterology 138: 2101-14, 2010.

12. Powell SM, Zilz N, Beazer-Barclay Y, y col. *APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis*. Nature 359: 235-7, 1992.
13. Behrens J. *The role of the Wnt signalling pathway in colorectal tumorigenesis*. Biochem Soc Trans 33: 672-5, 2005.
14. Bellacosa A. *Genetic hits and mutation rate in colorectal tumorigenesis: versatility of Knudson's theory and implications for cancer prevention*. Genes Chromosomes Cancer 38: 382-8, 2003.
15. Wang J-Y, Wang Y-H, Jao S-W, y col. *Molecular mechanisms underlying the tumorigenesis of colorectal adenomas: correlation to activated K-ras oncogene*. Oncol Rep 16: 1245-52, 2006.
16. Green DR, Kroemer G. *Cytoplasmic functions of the tumour suppressor p53*. Nature 458: 1127-30, 2009.
17. Park DY, Sakamoto H, Kirley SD, y col. *The Cables gene on chromosome 18q is silenced by promoter hypermethylation and allelic loss in human colorectal cancer*. Am J Pathol 171: 1509-19, 2007.
18. Mehlen P, Rabizadeh S, Snipas SJ, Assa-Munt N, Salvesen GS, Bredesen DE. *The DCC gene product induces apoptosis by a mechanism requiring receptor proteolysis*. Nature 395: 801-4, 1998.
19. Shiou S-R, Singh AB, Moorthy K, y col. *Smad4 regulates claudin-1 expression in a transforming growth factor-beta-independent manner in colon cancer cells*. Cancer Res 67: 1571-9, 2007.
20. Matsubara N. *Epigenetic regulation and colorectal cancer*. Dis Colon Rectum 55: 96-104, 2012.
21. Boland CR, Goel A. *Microsatellite instability in colorectal cancer*. Gastroenterology 138: 2073-87, 2010.
22. Gryfe R. *Clinical implications of our advancing knowledge of colorectal cancer genetics: Inherited syndromes, prognosis, prevention, screening and therapeutics*. Surg Clin N Am 86: 787-817, 2006.
23. Iacopetta B, Grieco F, Amanuel B. *Microsatellite instability in colorectal cancer*. Asia Pac J Clin Oncol 6: 260-9, 2010.
24. Nardon E, Glavac D, Benhattar J, y col. *A multicenter study to validate the reproducibility of MSI testing with a panel of 5 quasimonomorphic mononucleotide repeats*. Diagn Mol Pathol 19: 236-42, 2010.
25. Samowitz WS, Albertsen H, Sweeney C, y col. *Association of smoking, CpG island methylator phenotype, and V600E BRAF mutations in colon cancer*. J Natl Cancer Inst 98: 1731-8, 2006.
26. Ogino S, Goel A. *Molecular classification and correlates in colorectal cancer*. J Mol Diagn 10: 13-27, 2008.
27. Deschoolmeester V, Baay M, Specenier P, y col. *A review of the most promising biomarkers in colorectal cancer: one step closer to targeted therapy*. Oncologist 15: 699-731, 2010.
28. Jass JR. *Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features*. Histopathology 50: 113-30, 2007.
29. Lambert R, Kudo SE, Vieth M, y col. *Pragmatic classification of superficial neoplastic colorectal lesions*. Gastrointest Endosc 70: 1182-99, 2009.
30. Leggett B, Whitehall V. *Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis*. Gastroenterology 138: 2088-100, 2010.
31. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, y col. *Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup*. N Engl J Med 329: 1977-81, 1993.
32. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, y col. *Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths*. N Engl J Med 366: 687-96, 2012.
33. Neugut AI, Lebowitz B. *Colonoscopy and colorectal mortality: both sides of the story*. Ther Adv Gastroenterol 6: 189-91, 2013.
34. Baxter N, Warren J, Barrett M, Stukel T, Doria-Rose V. *Association between colonoscopy and colorectal cancer mortality in a US cohort according to site of cancer and colonoscopist specialty*. J Clin Oncol 21: 2664-69, 2012.
35. Sanduleanu S, Masclee M, Meijer GA. *Interval cancers after colonoscopy - insights and recommendations*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 9: 550-4, 2012.
36. Sweetser S, Smyrk TC, Sinicrope FA. *Serrated colon polyps as precursors to colorectal cancer*. Clin Gastroenterol Hepatol 11: 760-7, 2013.
37. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, y col. *Serrated lesions of the colorectum: Review and recommendations from an expert panel*. Am J Gastroenterol 107: 1315-29, 2012.
38. Patai AV, Molnar B, Tulassay Z, Sipos F. *Serrated pathway: Alternative route to colorectal cancer*. World J Gastroenterol 19: 607-15, 2013.
39. Fisher C, Pereyra L, González R, y col. *Prevalencia de adenomas serratos de colon y asociación con lesiones neoplásicas sincrónicas y metacrónicas*. Acta Gastroenterol Latinoam 42: 92-8, 2012.
40. Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, y col. *Incomplete polyp resection during colonoscopy - Results of the Complete Adenoma Resection (CARE) study*. Gastroenterology 144: 74-80, 2013.
41. Huan C, Farraye F, Yang S, O'Brien M. *The clinical significance of serrated polyps*. Am J Gastroenterol 106: 229-40, 2011.

42. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. *Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: A consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer*. *Gastroenterology* 143: 844-57, 2012.
43. Liemketkai BN, Lam-Himlin D, Arnold CA, Arnold MA. *The cutting edge of serrated polyps: A practical guide to approaching and managing serrated colon polyps*. *Gastrointest Endosc* 77: 360-75, 2012.
44. Kahi CJ, Anderson JC, Rex DK. *Screening and surveillance for colorectal cancer: State of the art*. *Gastrointest Endosc* 77: 335-50, 2013.
45. East JE, Dekker E. *A new focus for CRC prevention – More serration, less inflammation*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10: 69-70, 2013.
46. Buecher B, Cacheux W, Rouleau E, y col. *Role of microsatellite instability in the management of colorectal cancers*. *Dig Liver Dis* 45: 441-9, 2013.
47. Vasen H, Blanco I, Aktan-Collan K, y col. *Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): Recommendations by a group of European experts*. *Gut* 62: 812-23, 2013.
48. Moreira L, Balaguer R, Lindor N, y col. *Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer*. *JAMA* 308: 1555-65, 2012.
49. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, y col. *Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening*. *N Engl J Med* 370: 1287-97, 2014.
50. Toiyama Y, Takahashi M, Hur K, y col. *Serum miR-21 as a diagnostic and prognostic biomarker in colorectal cancer*. *J Natl Cancer Inst* 105: 849-59, 2013.
51. Castells A, Balaguer E, Gonzalo V, Castellví-Bel S. *Ciclooxigenasa 2 y cáncer colorrectal: implicaciones terapéuticas*. *Gastroenterol Hepatol* 30: 280-4, 2007.
52. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, y col. *A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer*. *N Engl J Med* 348: 883-90, 2003.
53. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, y col. *A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas*. *N Engl J Med* 348: 891-9, 2003.
54. Popat S, Hubner R, Houlston RS. *Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis*. *J Clin Oncol* 23: 609-18, 2005.
55. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, y col. *Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer*. *N Engl J Med* 349: 247-57, 2003.
56. Barratt PL, Seymour MT, Stenning SP, y col. *DNA markers predicting benefit from adjuvant fluorouracil in patients with colon cancer: a molecular study*. *Lancet* 360: 1381-91, 2002.
- 

*Por encima de todo lo demás, tu propia personalidad es cierta. Entonces, no puedes ser falso para ningún hombre.*

SHAKESPEARE (de *Hamlet*)