



CARCINOGÉNESIS DEL CÁNCER COLORRECTAL

COLORECTAL CANCER CARCINOGENESIS

Menéndez P *, Villarejo P **, Padilla D**, Menéndez JM***, Rodríguez Montes JA****.

* Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo. Hospital Gutiérrez Ortega. Valdepeñas, Ciudad Real. España.

** Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo. Hospital General de Ciudad Real. Ciudad Real. España.

*** Profesor de Cirugía. Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo "A".

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

**** Catedrático de Cirugía. Departamento de Cirugía. Hospital La Paz. Madrid. España.

PALABRAS CLAVE

Carcinogénesis. Cáncer colorrectal. Revisión.

KEY WORDS

Carcinogenesis. Colorectal cancer. Review.

Correspondencia:

Dr. Pablo Menéndez Sánchez
C/ Julio Palacios 29, Esc. B. 7ºB • 28029-Madrid
pablomensen@hotmail.com
pablo.menendez.sanchez@gmail.com

RESUMEN

El cáncer colorrectal representó en el año 2008 el tercer tumor más diagnosticado en España, siendo la segunda neoplasia que causó más fallecimientos. El conocimiento del proceso carcinogénico de este tipo de enfermedad permitirá el descubrimiento de nuevas terapéuticas que conlleven menores tasas de incidencia y mortalidad. El continuo avance en la enfermedad tumoral hace que esta revisión sea una puesta al día en el conocimiento de la carcinogénesis del cáncer colorrectal.

ABSTRACT

In 2008, colorectal cancer represented the third most commonly diagnosed tumor in Spain, and the second tumor that caused more deaths. Knowledge of the carcinogenetic process of this disease will allow the discovery of new therapies involving lower rates of incidence and mortality. The continuous progress in tumor disease makes this review an update on the knowledge of colorectal cancer carcinogenesis.

INTRODUCCIÓN

Los fundamentos generales del cáncer son la pérdida de la identificación celular y la proliferación celular inapropiada. Clásicamente, el paradigma universal de la oncogénesis es el acúmulo de mutaciones a nivel de los oncogenes y de los genes supresores de tumores.¹

El objetivo esencial de la biología del cáncer es determinar los genes y mecanismos celulares que establecen y mantienen la identidad celular. En las células tumorales existe una alteración, en relación a la homeostasis celular fisiológica, en la regulación de la proliferación celular y de la apoptosis. Como consecuencia, la morfología normal de los tejidos se pierde y la rápida proliferación celular invade el espacio tisular normal.¹

La comprensión de la fisiopatología del cáncer implica el conocimiento de las alteraciones esenciales en la fisiología celular, que conjuntamente determinarán el crecimiento

maligno: autosuficiencia en las señales del crecimiento; Insensibilidad a las señales inhibitoras del crecimiento; evasión de la apoptosis; potencial de replicación ilimitado; angiogénesis prolongada; Invasión tisular y metástasis.²

Según los actuales modelos neoplásicos, está ampliamente aceptado que en el desarrollo de la enfermedad tumoral existe un estadio pre-invasivo, en el que la neoplasia se limita a la zona intraepitelial. La progresión ulterior de la enfermedad originará la neoplasia invasiva o carcinoma, al llegar a afectarse la membrana basal. El estadio pre-invasivo o neoplasia intraepitelial está determinado por el grado de displasia existente, entendiéndose como tal al conjunto de cambios en la morfología celular y en la arquitectónica tisular. En función del grado de anomalías en la morfología celular y en el patrón de diferenciación, la displasia puede clasificarse como leve, moderada o severa, de forma que el proceso neoplásico evoluciona directamente correlacionado con el incremento paulatino de la severidad displásica.³

La neoplasia intraepitelial se caracteriza, en consecuencia, por ser un proceso escalonado, multiclonal y multifocal, constituido por un fenotipo heterogéneo generado por alteraciones a nivel de diferentes funciones biológicas. El proceso de progresión tumoral del cáncer colorrectal sigue el modelo de evolución clonal, en el que el acúmulo progresivo de alteraciones en el genoma de las células del intestino grueso va a conllevar una inestabilidad genética, que iniciada a nivel del epitelio condicionará el desarrollo de una neoplasia invasiva colorrectal.⁴

SECUENCIA ADENOMA-CARCINOMA

1. Focos de criptas aberrantes

En el cáncer colorrectal, la lesión tisular mínima que se reconoce como neoplasia intraepitelial son los focos de criptas aberrantes (aberrant crypt foci, ACF). Los focos de criptas aberrantes fueron descritas por primera vez por Bird, en el año 1987, en la mucosa de roedores sometidos a antígenos específicos del cáncer de colon. Posteriormente, en el año 1991, Pretlow y Roncucci los describirían en la mucosa de las piezas quirúrgicas de pacientes intervenidos de neoplasias colorrectales.^{5,6}

Las ACF se caracterizan morfológicamente por un tamaño superior de la cripta, por un espesor mayor del epitelio, por alteraciones tanto en la forma como en el tamaño de la luz glandular y por una sobre elevación de la cripta sobre la mucosa colónica circundante. En relación a la localización topográfica de las ACF, la prevalencia a nivel del sigma es superior en pacientes con cáncer colorrectal, en comparación con pacientes diagnosticados de patologías colónicas benignas. Aunque las ACF también se identifican en otras zonas distales del intestino grueso tales como colon descendente y recto.⁷

De una forma global, las ACF se han clasificado histológicamente en displásicas y no displásicas, atendiendo a las variaciones morfológicas que presentan; incluyéndose entre las formas no displásicas, las ACF hiperplásicas y las ACF no hiperplásicas. La presentación típica de las ACF no displásicas comprende un aumento del diámetro de la cripta, áreas hiperplásicas dentadas y una actividad mitótica limitada a las zonas más bajas de la cripta, tal y como sucede en el tejido normal. Por el contrario, las ACF displásicas tienen una maduración heterogénea, albergando en toda la cripta células proliferativas que han perdido la polaridad nuclear, con núcleos alargados y estratificados, vacías de mucina y con actividad mitótica repartida por toda la cripta. Genéticamente, mientras las ACF hiperplásicas tienen una mayor frecuencia de mutaciones en el proto-oncogen ras, las ACF displásicas están asociadas a la mutación del gen APC.⁵⁻⁸

A pesar de desconocerse el desencadenante del proceso displásico en las ACF, se han determinado las alteraciones genéticas existentes en las ACF. Por su similitud a las presentes en los adenomas colorrectales, a las ACF se las considera como las precursoras de estas lesiones de la mucosa colónica. Los rasgos genéticos que se han determinado en las ACF comprenden: Mutaciones en el oncogen K-ras, APC, p53, BRAF, gen de la β -catenina y TP53. Inestabilidad de los microsátélites que conlleva mutaciones en las vías de reparación del DNA dañado, pérdida de heterocigosidad y alteraciones epigenéticas, tales como la metilación aberrante del DNA.^{5-7,9} Tanto en las ACF displásicas como en el cáncer colorrectal se ha observado la sobreexpresión SMD1 -perteneciente al complejo RISC-, lo que provoca una supresión de los niveles de la proteína APC y

favorece la acumulación de β -catenina. El acúmulo de β -catenina presupone una sobreexpresión de c-myc por estimulación de la transcripción genética y, por lo tanto, una mayor división celular.¹⁰ Tal y como propone Tschiy, el SDN1 y su relación con los microRNAs podría suponer una vía de activación de la carcinogénesis a nivel de las ACF, por la sobreexpresión de c-myc que promovería la división celular fuera del control de la proteína APC.¹¹

En concordancia con lo expuesto, las ACF displásicas son también denominadas microadenomas por la similitud histológica y genética que tienen con respecto a los pólipos adenomatosos.⁷ Se considera por lo tanto que, la aparición de alteraciones genéticas y epigenéticas en las ACF hiperplásicas hace que estas lesiones evolucionen a ACF displásicas, de las que sólo una pequeña proporción desarrollará una lesión cancerígena. Esta peculiaridad en la evolución de las ACF ha hecho que se las considere no sólo precursoras de los adenomas colorrectales, sino también útiles para el diagnóstico precoz y como marcador de riesgo del cáncer colorrectal, ya que el número de las ACF está relacionado con los adenomas colorrectales de estadio avanzado.^{5,12}

Para la identificación in vivo de las ACF, necesaria para su diagnóstico, es preciso la utilización de la cromocolonoscopía de alta definición, previa tinción de la mucosa con azul de metileno o bien con índigo carmín. La imagen macroscópica de las ACF, en contraste con la mucosa circundante, aparece como lesiones intensamente teñidas de azul, de mayor diámetro y con un epitelio más engrosado. Esta técnica ha permitido determinar que la densidad de ACF es mayor en pacientes con antecedentes familiares de cáncer colorrectal, siendo un factor independiente para la presencia de adenomas y carcinoma invasor.^{9,13}

2. Adenoma

El término neoplasia deriva de la lengua griega, siendo su significado el de "nuevo crecimiento". Los componentes básicos de los tumores, tanto benignos como malignos, son el parénquima estructurado por las células neoplásicas proliferativas y el estroma de sostén constituido por el tejido conjuntivo y los vasos sanguíneos. El término adenoma hace referencia

Tabla I
CLASIFICACIÓN DE VIENA DE LAS NEOPLASIAS
EPITELIALES GASTROINTESTINALES

| CATEGORÍA | DIAGNÓSTICO |
|-----------|---|
| 1 | Negativo para neoplasia |
| 2 | Indefinido para neoplasia |
| 3 | Neoplasia mucosa de bajo grado - Adenoma de bajo grado - Displasia de bajo grado |
| 4 | Neoplasia mucosa de alto grado 4.1 Adenoma/displasia de alto grado 4.2 Carcinoma no invasivo (carcinoma in situ) 4.3 Sospecha de carcinoma invasivo 4.4 Carcinoma intramucoso |
| 5 | Invasión submucosa por carcinoma |

a las neoplasias epiteliales benignas que forman patrones glandulares, denominándose pólipo a la neoplasia que produce una proyección macroscópica sobre una superficie mucosa.

En el consenso internacional para la clasificación de las neoplasias epiteliales gastrointestinales, se catalogaron cinco categorías de neoplasias (Tabla I). En función de sus características arquitecturales (ramificaciones de las criptas, hacinamiento glandular...) y citológicas (pérdida de la polaridad celular, estratificación nuclear, forma de los núcleos...), las neoplasias se diferencian en bajo y alto grado.¹⁴

Los adenomas colorrectales se han clasificado en polipoides y no polipoides. Los adenomas polipoides que disponen de tallo o pedículo se denominan pólipos pediculados, mientras que aquellos otros que tienen una base de implantación amplia se consideran pólipos sésiles. Entre los adenomas no polipoides se han descrito los denominados adenomas planos, caracterizados por presentar una discreta elevación de la mucosa con eritema de la superficie, y los adenomas ulcerados. Los adenomas planos presentan las mismas características histopatológicas que los adenomas polipoides, pero con un mayor riesgo de malignización; se ha determinado la presencia de displasia de alto grado o carcinoma invasivo hasta en un 75% de los adenomas planos.^{3,14,15}

Basados en el nivel de las alteraciones celulares de los adenomas colorrectales, existen diferentes grados de displasia que se estadian en formas leve, moderada o severa. En tanto que atendiendo al fenotipo histológico, los adenomas colorrectales se clasifican en tubulares, vellosos, túbulo-vellosos, serrados, microtubulares y mixtos.^{15,16} Los adenomas tubulares se caracterizan por presentar una displasia epitelial, mayor del 80%, dispuesta en túbulos. Los adenomas vellosos constan de una displasia epitelial organizada en vellosidades rectas, que presentan una longitud de más del doble que las criptas normales. Los adenomas mixtos o túbulo-vellosos están formados por ambas disposiciones displásicas. En los adenomas serrados, el epitelio cubre ambos lados de las criptas adoptando una morfología en dientes de sierra, en al menos el 50% del tejido displásico. El tejido displásico de los adenomas microtubulares se dispone formando microtúbulos epiteliales a lo largo de la cripta. En cuanto a la localización de la displasia, en los adenomas tubulares y vellosos es en la parte superior de la glándula donde se sitúa la proliferación celular, en los adenomas serrados se ubica tanto en la parte superficial como en la profunda, mientras que en los adenomas microtubulares se sitúa en la parte más baja de los anillos displásicos.^{14,17} Se han descrito otro tipo de pólipos como los pólipos hamartomatosos, caracterizados por un crecimiento desorganizado de los tejidos a nivel de la zona anatómica donde se presentan, pudiendo ocurrir de forma solitaria o bien en el contexto de un síndrome polipósico.^{8,14}

A pesar de existir en todos los adenomas un potencial de malignización, sólo una mínima parte de ellos llegarán a desarrollar un carcinoma, habiéndose estimado que el porcentaje de transformación es de 0.25% al año. Se ha establecido que los adenomas menores de un 1 cm se malignizan en un 1%, en los comprendidos entre 1-2 cm se incrementa el porcentaje de malignización hasta el 10% y en los adenomas mayores de 2 cm malignizarán un 50%. Los patrones determinantes para el potencial de degeneración maligna son el crecimiento y el grado de displasia, con un riesgo de cancerización de hasta el 17% aquellos adenomas que presentan una histología vellosa o túbulo-vellosa. Por tanto, mientras que el tamaño determina el desarrollo del crecimiento vellosa y presencia de displa-

sia del adenoma, la displasia de alto grado determina la transformación maligna.^{3,15}

Existen estudios que han demostrado la regresión de pólipos adenomatosos con un tamaño menor de 5 mm, habiéndose constatado histológicamente una activación de la apoptosis, infiltración estromal por linfocitos y trombosis microvascular. Por el contrario, también se ha evidenciado la imposibilidad de regresión de adenomas mayores de 9 mm de tamaño.³

3. Carcinoma

Las evidencias biológica, clínica y epidemiológica sustentan la teoría de las ACF como lesiones precursoras de los adenomas colorrectales. La secuencia adenoma-carcinoma es un modelo de progresión tumoral según el cual, el acúmulo de alteraciones genéticas de un clon neoplásico permite el origen de subpoblaciones tumorales. El progresivo crecimiento de tamaño y el grado de displasia de los adenomas hace que estas lesiones representen un paso intermedio en este modelo secuencial, siendo el carcinoma infiltrante su final patocrónico.^{3,18}

El nivel de invasión vertical de un carcinoma infiltrante originado sobre un adenoma está definido en la clasificación de Haggitt, siendo considerado como el factor pronóstico principal para el tratamiento de esta lesión (Tabla II).^{8,19}

Tabla II

NIVELES DE INVASIÓN DE HAGGITT

| NIVEL | DESCRIPCIÓN |
|-------|--|
| 0 | Displasia severa in situ o intramucosa |
| 1 | Carcinoma que invade el área superior a la unión de la cabeza del adenoma y el tallo |
| 2 | Carcinoma que invade la unión entre la cabeza y el tallo del adenoma |
| 3 | Carcinoma que invade cualquier otra parte del pólipo |
| 4 | Invasión de la submucosa del intestino por debajo del tallo |

Dado que los carcinomas mucosos se comportan como un pólipo benigno, los carcinomas *in situ* o carcinomas intramucosos se clasifican como neoplasia con alto grado de displasia, neoplasia epitelial de alto grado o neoplasia mucosa de alto grado.

Atendiendo a la histología tumoral y en función de la extensión glandular, los carcinomas de colon se clasifican en: bien diferenciados (bajo grado), moderadamente diferenciados (bajo grado) y pobremente diferenciados (alto grado). Los tumores bien diferenciados (grado 1) muestran estructuras glandulares en más del 95% del tumor, las neoplasias moderadamente diferenciadas (grado 2) contienen entre 50-95% de glándulas y, por último, si existen entre 5-50% de estructuras glandulares se clasifican como pobremente diferenciado (grado 3); si el componente glandular es menor del 5% (grado 4) se considera una neoplasia indiferenciada.^{8,14}

La progresión paulatina de la neoplasia mucosa de alto grado (categoría 4 de la Clasificación de Viena) hacia la infiltración de la capa submucosa del colon estadifica la lesión

Tabla III

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES DE COLON Y RECTO (OMS)

| TUMORES EPITELIALES | TUMORES NO EPITELIALES | |
|--|--|--|
| Adenoma Tubular Velloso Túbulo-velloso Serrado | Lipoma | |
| | Leiomioma | |
| | Tumores del estroma gastrointestinal (GIST) | |
| | Leiomiosarcoma | |
| Neoplasia intraepitelial asociada a enfermedad inflamatoria crónica Neoplasia intraepitelial de bajo grado Neoplasia intraepitelial de alto grado | Angiosarcoma | |
| | Sarcoma de Kaposi | |
| | Melanoma maligno | |
| Carcinoma Adenocarcinoma Adenocarcinoma mucinoso Carcinoma de células en anillo de sello Carcinoma de células pequeñas Carcinoma escamoso Carcinoma adenoescamoso Carcinoma medular Carcinoma indiferenciado | Otros | |
| | Linfomas malignos Linfoma marginal de células B o Tipo MALT Linfoma de células del manto Linfoma difuso de células B grandes Linfoma de Burkitt Linfoma de Burkitt atípico Otros | |
| | Carcinoide (neoplasias endocrinas bien diferenciadas) Células EC, neoplasias productoras de serotonina Células L, tumor productor de glucagón y similares Otros | Tumores secundarios |
| | | Pólipos Hiperplásicos Peutz-Jeghers Juvenil |
| | Adenocarcinoma y Carcinoide mixto | |
| | Otros | |

colónica como un pólipo maligno infiltrativo (categoría 5 de la Clasificación de Viena y nivel 4 de Haggitt), a partir del cual pueden desarrollarse las metástasis linfáticas y hematógenas. La transformación de la neoplasia intraepitelial en carcinoma invasivo provoca una infiltración paulatina de las estructuras profundas de la pared intestinal, siendo ésta un proceso continuo, progresivo e irreversible que discurre de forma paralela al desarrollo de las metástasis y al detrimento en la supervivencia del paciente.³

La O.M.S. ha establecido una clasificación histológica acorde con la historia natural del cáncer colorrectal (Tabla III).⁸ Según la OMS, los rasgos que definen al adenocarcinoma es la invasión de la submucosa tras rebasar la muscularis mucosae. Hipotéticamente no existe riesgo de metástasis en aquellas lesiones que se confinan al epitelio o que sólo invaden la lámina propia, por lo que se considera más apropiado el término de neoplasia intraepitelial de alto grado que el de carcinoma in situ.⁸

El adenocarcinoma constituye el 85% de los carcinomas colorrectales, caracterizándose por la formación de glándulas de una gran variabilidad con respecto al tamaño y estructura glandulares normales. La graduación de los adenocarcinomas está basada en la apariencia de las glándulas, clasificándose como correcta (bien), moderada y pobremente diferenciadas versus bajo grado y alto grado (que incluirían el adenocarcinoma pobremente diferenciado y el carcinoma indiferenciado). En los adenocarcinomas correcta (bien) y moderadamente diferenciados, las células epiteliales son -en líneas generales- grandes, altas y, con frecuencia, la luz glandular contiene detritus celulares. El adenocarcinoma pobremente diferenciado debe mostrar al menos alguna formación glandular o bien la producción de moco. El término adenocarcinoma mucinoso indica que más del 50% de la lesión contiene mucina, localizada específicamente de forma extracelular, junto a estructuras epiteliales acinares. Por el contrario, el adenocarcinoma con células "en anillo de sello" se define por la presencia de célu-

las en las que la mucina se localiza intracitoplasmáticamente, en un porcentaje superior al 50%, considerándose una neoplasia pobremente diferenciada.^{8,14}

Los principales factores histológicos de riesgo que predicen la diseminación linfática, las metástasis a distancia y la tasa de mortalidad son los márgenes de resección positivos, el grado de invasión del carcinoma, la pobre diferenciación tumoral y la invasión linfovascular, que determinan bien un riesgo bajo (7%) o bien un riesgo alto (35%) de existencia de metástasis. Los diferentes factores de riesgo histológico pueden estar relacionados con diversas significaciones clínicas. Así, el margen de resección positivo es predictivo de la recidiva local, mientras que la pobre diferenciación tumoral se relaciona con las metástasis hematógenas.^{3,14}

VÍAS MOLECULARES DE PROGRESIÓN EN LA SECUENCIA ADENOMA-CARCINOMA

En el año 1978, Morson propondría la secuencia adenoma-carcinoma como modelo patogénico, según el cual el acúmulo de mutaciones en el DNA haría progresar al adenoma hacia el carcinoma. Se ha estimado que entre 30-40% de la población occidental desarrollará a lo largo de su vida, y a partir de los 40 años de edad, lesiones colónicas adenomatosas, de las que sólo un 3-4% evolucionarán hacia un carcinoma colorrectal.²⁰

La inestabilidad genética se caracteriza por la acumulación de mutaciones y cambios epigenéticos de los genes implicados en la regulación del crecimiento celular, requisito esencial para la evolución neoplásica. Se han determinado varias vías moleculares de progresión desde el pólipo benigno hasta el carcinoma maligno, entre las que se incluyen la vía de la inestabilidad cromosómica, la vía de la inestabilidad de los microsátélites y la vía del adenoma serrado.^{18,20,21}

La vía de la inestabilidad cromosómica es responsable del desarrollo patológico en un 60% de las neoplasias colorrectales, caracterizándose por presentar aneuploidía, reorganizaciones cromosómicas múltiples y heterogeneidad clonal. Por el contrario, la vía de la inestabilidad de los microsátélites, causante del 15-20% de los tumores de colon y recto, sería la consecuencia de un sistema defectuoso en la reparación de la replicación errónea del DNA.^{21,22}

El término inestabilidad genética/genómica fue introducido para indicar la tendencia de las células tumorales para presentar nuevas mutaciones en cada división celular. En conjunto, las diferentes propuestas fisiopatológicas del cáncer colorrectal ponen de manifiesto que este tipo de neoplasia se caracteriza por ser una enfermedad heterogénea, integradora de varios subgrupos genéticamente diferentes.²³

1. VÍA DE LA INESTABILIDAD CROMOSÓMICA

Vogstein propuso la carcinogénesis como un modelo secuencial de mutaciones, que provocan la inactivación de los genes supresores de tumores (APC, p53, DCC, DPC4/Smad4, nm32...), la activación de los proto-oncogenes (K-ras, c-myc, c-neu, c-erb-2, c-src...) y la metilación aberrante del DNA.^{18,20} Las alteraciones genéticas comprenderían tanto las deleciones como las mutaciones: en los genes supresores de tumores es necesaria la pérdida de ambos alelos para la progresión de la carcinogénesis, mientras que en los proto-oncogenes acontece de forma netamente dominante, dado que es suficiente la pérdida de uno de los alelos para producir la transformación celular. En las neoplasias colorrectales se considera que la mutación inicial se produce a nivel del APC, para posteriormente activarse el K-ras y alterarse las funciones de p53.^{21,22}

• Genes supresores de tumores

Los genes supresores de tumores tienen la función de inhibir la proliferación celular. Ante cualquier mutación en uno de los alelos, a nivel del gen supresor de tumor, es el alelo no mutado el que sintetiza la proteína permitiendo la continuidad de su función normal. Ante una nueva mutación en el alelo no mutado ambos genes ven alterada su función, perdiéndose el eufisiologismo del gen alterado. Se habla entonces de pérdida de heterocigosidad, siendo las células que derivan de esta célula madre homocigotas para la mutación por estar presente la alteración genética en ambos alelos.

El gen APC (adenomatous polyposis coli) se caracterizó por primera vez en la línea germinal de pacientes con poliposis adenomatosa familiar. Se ha determinado su alteración hasta en un 80% de los pólipos adenomatosos, considerándose el defecto más frecuente y más precoz por presentar una frecuencia similar en cualquier estadio de la carcinogénesis colorrectal; se han objetivado mutaciones de este gen APC ya en adenomas de 0,5 cm de tamaño, con una incidencia de hasta un 34-70% en los carcinomas esporádicos. El gen APC, localizado en el cromosoma 5q21, sintetiza una proteína homónima (APC) que interactúa con las proteínas controladoras de la función celular, tales como la β -catenina, la glucógeno sintetasa quinasa (GSK), la proteína end-binding (EB) 1 y la quinasa Bub. La mutación a nivel del gen APC implica una disminución de la proteína APC que permite el acúmulo de β -catenina, exceso molecular que al unirse a los factores de transcripción de las células T permite la activación de la transcripción genética a través de la vía Wnt, señal de transducción implicada en la homeostasis epitelial. Por lo tanto, la mutación del gen APC conlleva un incremento de la β -catenina a nivel de las criptas de la mucosa del colon, lo que provoca la hiperproliferación del epitelio del colon que favorece la aparición de fenómenos displásicos.^{15,21,22}

El gen de p53, localizado en el cromosoma 17p13.1, es el gen supresor de tumores más frecuentemente alterado en la globalidad de las neoplasias, presente en un 4-26% de los adenomas y en un 70% de los tumores colorrectales. En condiciones normales, el p53 reconoce el DNA dañado y bloquea la progresión del ciclo celular para intentar su reparación, desencadenando la apoptosis en situaciones en las que no es posible subsanar el fallo genético. Se ha postulado que la inactivación funcional del p53 es uno de los factores necesarios para la transición de adenoma a carcinoma en el colon. Las mutaciones de p53 son más frecuentes en las neoplasias de colon distal y recto, estando relacionadas con un pronóstico peor y con una supervivencia menor.^{20,22,24}

La proteína DCC es una glicoproteína de membrana con actividad proapoptoica, codificada por el gen DCC (deleción en el cáncer de colon) que se ubica en el cromosoma 18q21 y que despliega una función supresora; a este mismo nivel también se localizan los genes SMAD2 y SMAD4. Se ha determinado una deleción heterocigota de este gen DCC hasta en un 70% de neoplasias colónicas, particularmente en tumores colorrectales avanzados con metástasis hepáticas. En consecuencia, se la considera un fenómeno tardío en el cáncer colorrectal, cuya consecuencia es una aceleración en la progresión de la carcinogénesis invasiva.^{22,24}

A nivel de la membrana plasmática se ubican los receptores de los factores de crecimiento β , que en condiciones normales tienen una función inhibitoria de la proliferación celular. El gen receptor TGFBR1 se localiza en el cromosoma 9q33-34, mientras que el gen del receptor TGFBR2 se encuentra en

el cromosoma 3p21-22. La funcionalidad fisiológica de estas proteínas implica las modificaciones moleculares de SMAD2 y SMAD4 que interactúan en el ciclo celular, por lo que las mutaciones a nivel de los receptores de los factores de crecimiento β o las mutaciones a nivel de las proteínas SMAD conllevarán un crecimiento celular descontrolado. La secreción patológica de los receptores de los factores de crecimiento β -por parte de las células tumorales- confiere propiedades anómalas de adhesión celular, incrementándose la capacidad metastásica.^{20,22,24}

• Oncogenes

La familia de proto-oncogenes ras son proteínas citoplasmáticas cuya función es la transducción de la señal mitógena extracelular, incluye los genes H-ras (11p15.5), N-ras (1p13.2) y K-ras (12p12.2). Las mutaciones de K-ras se caracterizan por ser mutaciones simples, que afectan a los aminoácidos que intervienen en la transducción intracelular. El producto mutado de K-ras induce la proliferación celular, por lo que se hallan involucrados en el proceso de invasión tumoral y metastatización. La frecuencia de mutaciones a nivel de K-ras es mayor, entre un 15-68%, a medida que aumenta el tamaño del adenoma, mientras que en el cáncer colorrectal se ha determinado la mutación de K-ras en hasta un 50-90%.^{20,22,24}

En el cromosoma 12q13 se emplaza el gen de WNT-1, que tiene función de señalización extracelular y que participa en el crecimiento celular, en la diferenciación y en la muerte celular. La activación de WNT1 provocará la inhibición de la degradación de la β -catenina.²²

2. VÍA DE LA INESTABILIDAD DE LOS MICROSATÉLITES

Los microsatélites son secuencias de DNA de longitud variable, constituidas por uno o dos nucleótidos que se repiten un número diferente de veces y que están repartidos por todo el genoma. Durante la replicación pueden producirse errores a nivel de los microsatélites, con respecto a la "hebra molde", aunque en condiciones normales estas alteraciones son corregidas por los sistemas de reparación enzimáticos (mismatch repair genes), que detectan y reparan las alteraciones respecto a la complementariedad de las secuencias. La inestabilidad de los microsatélites resulta del fallo de estos sistemas de reparación, dando lugar a una gran variabilidad en la longitud de las repeticiones de dichas secuencias.²⁵

El fallo en el sistema de reparación del DNA predispone al desarrollo de mutaciones en las células hijas. Trastornos genéticos que afectarán a genes que poseen pequeñas secuencias repetidas cuya función es mantener la estabilidad cromosómica, entre los que se incluyen TGFBR11, IGF2R y BAX.^{18,21}

Los carcinomas colorrectales que poseen una alteración en el sistema de reparación del DNA representan aproximadamente un 15% de los tumores colorrectales. Se caracterizan por una diferenciación pobre, una abundante secreción de mucina, una importante infiltración linfocítica, una preferencia de localización en colon proximal y un mejor pronóstico.^{8,24,25}

Los errores producidos durante la replicación del DNA son solventados por el sistema reparador, al cual pertenecen los genes MSH2, MLH1, PMS1, PMS2 y MSH6. La mutación a nivel de este sistema reparador implica el crecimiento celular descontrolado, conllevando una inestabilidad genética y un incremento en la tasa de mutación de otros genes: El gen MSH2 se localiza en el cromosoma 2p22-21 y su mutación está presente hasta en un 5% de todas las neoplasias colorrectales. La mutación de MSH1 y MSH2 es la causa más frecuente de cáncer

colorrectal hereditario no polipósico (síndrome de Lynch).^{15,21,22,24}

Se considera que uno de los mecanismos responsables de la progresión de adenoma a carcinoma es la mutación en la repetición de mononucleótidos a nivel de la región codificante de TGFBR2. Ésta se inactiva, como consecuencia de la hipermetilación del promotor, en alrededor del 90% de los tumores colorrectales que muestran inestabilidad de los microsatélites. Entre los adenomas esporádicos, el estadio más precoz en el que puede detectarse la mutación del receptor 2 radicaría en el adenoma displásico de alto grado; se han determinado mutaciones a este mismo nivel hasta en un 75% de los adenomas con focos de adenocarcinoma invasor.²⁰

3. VÍA DEL ADENOMA SERRADO

La vía del adenoma serrado es una vía alternativa a la secuencia patogénica adenoma-carcinoma, sugiriéndose que el 10-15% de las neoplasias colorrectales derivan de la vía del adenoma serrado.³

Se considera que el origen del adenoma serrado es el pólipo hiperplásico, caracterizándose por presentar un tamaño entre 0.2-0.5 cm, una disposición epitelial en "dientes de sierra" con mínimos cambios arquitecturales y sin atipias citológicas. Suelen aparecer en el colon ascendente de mujeres de edad media, muestran alteraciones proliferativas con dilatación de criptas y se extienden ocasionalmente a la muscularis mucosae;14 de forma que, se denomina adenoma serrado al pólipo hiperplásico con morfología en "dientes de sierra" y presencia de displasia. Su clasificación histológica incluye los adenomas serrados sésiles, los adenomas serrados tradicionales y los pólipos serrados mixtos.^{3,20,22,24,26}

La característica mutacional de los adenomas serrados se localiza a nivel del gen BRAF quinasa, mutación presente en un 3-10% de los adenomas. Además, se ha determinado la presencia de inestabilidad de los microsatélites en un 30-50%, la existencia de mutaciones de p53 y una tasa baja de mutaciones en el APC y en K-ras.^{20,24,26}

Las mutaciones en el gen de BRAF afectan a las zonas activas de la proteína, conllevando un aumento de la actividad cinasa que, probablemente, sea la responsable de una señal de crecimiento incontrolada y, por ende, del inicio de la carcinogénesis. El estudio de las mutaciones de BRAF y K-ras -en pólipos serrados e hiperplásicos- puso de manifiesto una mayor predominancia de mutaciones de BRAF con respecto a K-ras, apareciendo la mutación BRAF en el 100% de los adenomas serrados y en un 36% en los pólipos hiperplásicos. En la vía del adenoma serrado, como mecanismos de progresión tumoral junto a la mutación de BRAF se han implicado asimismo: la participación de la pérdida de expresión de MLH1 y el silenciamiento de IGFBP7 (insuline-like growth factor binding protein 7), lo que permitiría una proliferación celular incontrolada.^{20,25,26}

4. GENES RELACIONADOS CON LA INVASIÓN Y LAS METÁSTASIS

El proceso invasivo y metastásico de la carcinogénesis colorrectal comprende un complejo mecanismo secuencial, que incluye la proteólisis de la matriz extracelular, la adhesión, la angiogénesis, la diseminación y el crecimiento celular.

Las proteinasas producidas por las células tumorales y por los fibroblastos son las responsables de la degradación proteolítica de la matriz extracelular. En este aspecto, serán las metaloproteinasas las que presenten el máximo efecto funcional, permitiendo la separación de las células neoplásicas de

su lugar de origen. En el cáncer colorrectal también se han identificado diversas moléculas de adhesión como las integrinas, las cadherinas, las selectinas, CD44, ICAM-1, VCAM-1 y el antígeno carcinoembrionario (CEA), que al unirse a las proteínas de la matriz extracelular facilitarán los procesos de invasión y de metástasis.²⁴

Para el crecimiento tumoral resulta necesaria la angiogénesis, que permite igualmente la diseminación hematológica, la progresión y el proceso metastásico. El factor más importante en este proceso es el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), del que se han descrito seis moléculas diferentes (VEGF A-F), que provoca la proliferación endotelial, la migración celular, la formación de nuevos vasos y un incremento de la permeabilidad vascular y, por tanto, un pronóstico peor.²⁴

5. MICRORNAs IMPLICADOS EN LAS VÍAS MOLECULARES DEL CÁNCER COLORRECTAL

Se ha determinado que varios microRNAs se encuentran implicados en la patogenia del cáncer colorrectal. Estos fragmentos ribonucleicos pueden hallarse sobre-expresados como

acontece con el miR-31, el miR-183, el miR-17-5, el miR-18a, el miR-20a y el miR-92 o, por el contrario, mostrar niveles disminuidos como ocurre con el miR-143 y el miR-145.

Se ha demostrado que el miR-135a y el miR-135b tienen como diana molecular la región 3' del gen APC, suprimiendo su función y activando la vía de señalización Wnt; recíprocamente, el gen APC regula de modo negativo la expresión del miR-122a provocando una disminución de la misma. Diferentes estudios han evidenciado que el incremento de miR-21 en adenomas y cáncer colorrectal representa un evento temprano en la progresión adenoma-carcinoma, promotor de la migración celular y de la invasión por la interacción que presenta con PDCD4 y PTEN.²⁷

Una menor expresión de miR-143 y miR-145 repercute sobre su actividad supresora de tumores, por interactuar con el gen de DNMT3A (DNA metiltransferasa) y sobre su función inhibitoria de la traslación del K-ras.²⁷

Aunque no se conoce íntegramente el mecanismo molecular por el cual existe una alteración en la expresión de los

CLASIFICACIÓN TNM Y ESTADIAJE DE LOS TUMORES COLORRECTALES^{8,30}

Tabla IV

| TUMOR PRIMARIO | | METÁSTASIS A DISTANCIA | | | |
|--------------------------------|---|------------------------|---|-------------|-----|
| TX | Tumor primario no evaluable | M0 | | | |
| T0 | Sin evidencia de tumor primario | M1 | Sin evidencia de metástasis a distancia | | |
| Tis | Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia | M1a | En un órgano | | |
| | | M1b | Más de un órgano o peritoneo | | |
| T1 | Invasión tumoral de la submucosa | | | | |
| T2 | Invasión tumoral de la muscular propia | | | | |
| T3 | Invasión tumoral a través de la muscular propia hasta la subserosa o hacia los tejidos no peritonizados pericólicos o perirrectales | | | | |
| T4 | Invasión tumoral de otros órganos o estructuras y/o perfora el peritoneo visceral | | | | |
| | T4a Perforación de peritoneo visceral | | | | |
| | T4b Invasión tumoral de otros órganos o estructuras | | | | |
| GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES | | ESTADIO | | | |
| NX | Ganglios linfáticos no evaluables | Estadio 0 | Tis | N0 | M0 |
| N0 | Sin evidencia de metástasis ganglionares | Estadio I | T1, T2 | N0 | M0 |
| N1 | Metástasis ganglionares en 1-3 ganglios | Estadio II | T3, T4 | N0 | M0 |
| | N1a 1 ganglio | Estadio IIA | T3 | N0 | M0 |
| | N1b 2-3 ganglios | Estadio IIB | T4a | N0 | M0 |
| | N1c Nódulos satélites en la subserosa sin metástasis ganglionares regionales | Estadio IIC | T4b | N0 | M0 |
| N2 | Metástasis ganglionares en ? 4 ganglios | Estadio III | Cualquier T | N1, N2 | M0 |
| | N2a 4-6 ganglios | Estadio IIIA | T1, T2 | N1 | M0 |
| | N2b ≥7 ganglios | | T1 | N2a | M0 |
| | | Estadio IIIB | T3, T4a | N1 | M0 |
| | | | T2, T3 | N2a | M0 |
| | | | T1, T2 | N2b | M0 |
| | | Estadio IIIC | T4a | N2a | M0 |
| | | | T3, T4a | N2b | M0 |
| | | | T4b | N1, N2 | M0 |
| | | Estadio IV | Cualquier T | Cualquier N | M1 |
| | | Estadio IVa | Cualquier T | Cualquier N | M1a |
| | | Estadio IVb | Cualquier T | Cualquier N | M1b |

microRNAs, se ha relacionado al p53 con la maduración de diferentes microRNAs. Por la vía de la hipermetilación podría producirse un silenciamiento epigenético, como ocurre con miR-34b, miR-34c, miR-9-1, miR-129-2 y miR-137; se ha relacionado la metilación del miR-9-1 con la presencia de metástasis linfáticas.²⁸

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

Las principales características tumorales que se tienen en cuenta para la estadificación del cáncer colorrectal serían: la extensión del tumor primario, la afectación linfática regional y la presencia de metástasis a distancia. Actualmente, las decisiones sobre el tratamiento se han de tomar con respecto a la clasificación TNM (Tabla IV) establecida por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer (UICC), que ha desplazado a las clasificaciones previas de Dukes o las modificadas de Astler y Coller.

En el proceso del crecimiento tumoral y tras la afectación neoplásica de la capa muscular propia, la enfermedad puede diseminarse a estructuras vecinas. Las diseminaciones linfática o vascular pueden producirse en etapas tempranas de la enfermedad, tras la afectación de la muscularis mucosae y de la submucosa, permitiendo la presencia tumoral a niveles sistémicos.⁸

La importancia de la correcta estadificación del cáncer colorrectal radica en la necesidad de tratamientos suplementarios a la cirugía y en la correlación existente con el pronóstico de la enfermedad. Así, la existencia de metástasis linfáticas regionales determinará la necesidad de tratamiento adyuvante, la afectación ganglionar y las metástasis a distancia se relacionarán directamente con la supervivencia y el periodo libre de enfermedad.²⁹

BIBLIOGRAFÍA

- McManus MT. MicroRNAs and cancer. *Semin Cancer Biol* 2003;13(4):253-8.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100(1):57-70.
- Risio M. The natural history of adenomas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24(3):271-80.
- Boland CR, Goel A. Somatic evolution of cancer cells. *Semin Cancer Biol* 2005;15(6):436-50.
- Gupta AK, Pretlow TP, Schoen RE. Aberrant crypt foci: what we know and what we need to know. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(5):526-33.
- Alrawi SJ, Schiff M, Carroll RE, Dayton M, Gibbs JF, Kulavlat M, et al. Aberrant crypt foci. *Anticancer Res* 2006;26:107-19.
- Orlando FA, Tan D, Baltodano JD, Khoury T, Gibbs JF, Hassid VJ, et al. Aberrant crypt foci as precursors in colorectal cancer progression. *J Surg Oncol* 2008;98(3):207-13.
- Hamilton SR, Vogelstein B, Kudo S, Riboli E, Nakamura S, Hainaut P, et al. Carcinoma of the colon and rectum. En: *World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of Tumors of the digestive system*. SR Hamilton y LA Aaltonen editores. Lyon, Francia. IARC Press, 2000; pp:103-19.
- Gupta AK, Schoen RE. Aberrant crypt foci: are they intermediate endpoints of colon carcinogenesis in humans? *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25(1):59-65.
- Tsuchiya N, Ochiai M, Nakashima K, Ubagai T, Sugimura T, Nakagama H. SND1, a component of RNA-induced silencing complex, is up-regulated in human colon cancers and implicated in early stage colon carcinogenesis. *Cancer Res* 2007;67(19):9568-76.
- Tsuchiya N, Nakagama H. MicroRNA, SND1, and alterations in translational regulation in colon carcinogenesis. *Mutat Res* 2010;693(1-2):94-100.
- Sakai E, Takahashi H, Kato S, Uchiyama T, Hosono K, Endo H, et al. Investigation of the prevalence and number of aberrant crypt foci associated with human colorectal neoplasm. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(9):1918-24.
- Leon V, Roque F. Aberrant crypt foci. The beginning of the history. *Gastr Latinoam* 2007;18(4):383-9.
- Lanza G, Messerini L, Gafa R, Risio M. Colorectal tumors: the histology report. *Dig Liver Dis* 2011;43 Suppl 4:344-55.
- Tanaka T. Colorectal carcinogenesis: Review of human and experimental animal studies. *J Carcinog* 2009;8:5.
- Rubio CA, Nesi G, Messerini L, Zampi GC, Mandai K, Itabashi M, et al. The Vienna classification applied to colorectal adenomas. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(11):1697-703.
- Rubio CA. Colorectal adenomas: time for reappraisal. *Pathol Res Pract* 2002;198(9):615-20.
- Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle PR, Büchler MW. Colorectal cancer. *Lancet* 2005;365(9454):153-65.
- Mitchell PJ, Haboubi NY. The malignant adenoma: when to operate and when to watch. *Surg Endosc* 2008;22(7):1563-9.
- Beggs AD, Hodgson SV. The genomics of colorectal cancer: state of the art. *Curr Genomics* 2008;9(1):1-10.
- Jass JR. Pathogenesis of colorectal cancer. *Surg Clin North Am* 2002;82(5):891-904.
- García Foncillas J, Macías E. biología y anatomía patológica del cáncer de colon. En: *Cáncer colorrectal. Biblioteca Oncológica Merck Serono*. Sastre Valera J y López López R editores, Madrid 2009; pp:81-96.
- Abdel-Rahman WM. Genomic instability and carcinogenesis: an update. *Curr Genomics* 2008;9(8):535-41.
- Takayama T, Miyaniishi K, Hayashi T, Sato Y, Niitsu Y. Colorectal cancer: genetics of development and metastasis. *J Gastroenterol* 2006;41(3):185-92.
- Imai K, Yamamoto H. Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetics and epigenetics. *Carcinogenesis* 2008;29(4):673-80.
- Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2010;138(6):2088-100.
- Goel A, Boland CR. Recent insights into the pathogenesis of colorectal cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26(1):47-52.
- Tang JT, Fang JY. MicroRNA regulatory network in human colorectal cancer. *Mini Rev Med Chem* 2009;9(8):921-6.
- Martínez-Ramos D, Escrig-Sos J, Miralles-Tena JM, Rivadulla-Serrano I, Salvador-Sanchis JL. Is there a minimum number of lymph nodes that should be examined after surgical resection of colorectal cancer? *Cir Esp* 2008;83(3):108-17.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed New York: Springer, 2010; pp:143-164.