

CANCER COLORRECTAL: UNA MIRADA CLÍNICA, GENÉTICA Y MOLECULAR

BRENDA LUCÍA ARTURO ARIAS*, ESP, NATALIA GARCÍA RESTREPO**, ESP, PAULA
TATIANA URIBE***, MSc, JHON FREDY BETANCUR****, Ph.D.

Recibido para publicación: 19-02-2013 - Versión corregida: 23-09-2013 - Aprobado para publicación: 14-11-2013

Resumen

El cáncer Colorrectal ocupa la cuarta causa de muerte por cáncer en Estados Unidos de América y la quinta causa de muerte por cáncer en Colombia y de esta forma se convierte en un problema de salud pública. El 98 % de los cánceres Colorrectales son adenocarcinomas y el otro 2% corresponden a linfomas, carcinoides y tumores estromales gastrointestinales. Las manifestaciones clínicas se relacionan con el tamaño y la localización de la lesión, el 80% de los casos reportados de CCR no presentan un componente hereditario convirtiéndolos en CCR esporádicos. El CCR está asociado con la acumulación de mutaciones en genes supresores de tumores (p53, APC, SMAD, SCC, NM23), oncogenes (MYC y RAS) y genes reparadores del ADN (MSH1, MSH6 y MLH2) estas alteraciones genéticas hacen de este tipo de cáncer un desorden poligenético, convirtiéndolo en un modelo clásico para estudiar las bases genéticas del cáncer.

Palabras clave: Cáncer colorrectal, genética, diagnóstico clínico.

Colorectal cancer: clinical, molecular and genetics view

Summary

Colorectal cancer took the fourth leading cause of cancer death in the United States of America and the fifth leading cause of cancer death in Colombia and thus becomes

Referencia Vancouver:

Arturo-Arias BL, García-Restrepo N, Uribe PT, Betancur JF. Cancer colorrectal: una mirada clínica, genética y molecular. Arch Med (Manizales) 2013; 13(2):208-19.

Referencia Redalyc:

Brenda Lucía Arturo Arias, Natalia García Restrepo, Paula Tatiana Uribe, Jhon Fredy Betancur. Archivos de Medicina (Manizales). Volumen 13 N° 2. Julio-Diciembre 2013. ISSN versión impresa 1657-320X. ISSN versión en línea 2339-3874. Universidad de Manizales. Manizales (Colombia).

* Médico especialista en Cirugía General, Subespecialista en Gastroenterología Clínico Quirúrgica. Docente Investigador Universidad de Manizales. E-mail. barturo@umanizales.edu.co

** Médico especialista en Genética médica, Directora del programa de Medicina, Docente Investigador Universidad de Manizales. E-mail. ngarcia@umanizales.edu.co

*** Esp. Biología molecular y biotecnología; MSc en Biotecnología, Docente Investigador Universidad de Manizales. E-mail. puribe@umanizales.edu.co

**** Esp. Biología molecular y biotecnología; Ph.D en Ciencias, Docente Investigador Universidad de Manizales. E-mail. jbetancur@umanizales.edu.co

a public health problem. 98% of colorectal cancers are adenocarcinomas and the other 2% are lymphomas, carcinoids, and gastrointestinal stromal tumors, the clinical manifestations are related to the size and location of the lesion, 80% of reported cases of CRC not present a hereditary component making them sporadic CRC. The CRC is associated with the accumulation of mutations in tumor suppressor genes (p53, APC, SMAD, SCC, NM23), oncogenes (MYC and RAS) and DNA repair genes (MSH1, MSH6 and MLH2) these genetic alterations make this type of cancer a polygenic disorder, making it a classic model for studying the genetic basis of cancer.

Keywords: Colorectal cancer, genetics, clinical diagnosis.

Introducción

Según la OMS para el año 2008 se presentaron en Suramérica 22.993 casos nuevos de cáncer colorectal en ambos sexos (cuarto lugar en frecuencia) y la mortalidad causada por este cáncer ocupó el cuarto lugar con 13.465 casos. La incidencia de este cáncer ocupó el tercer lugar a nivel mundial con 1.235.108 de casos y fue la tercera causa de muerte en pacientes con cáncer. En Colombia para este mismo año, el cáncer colorectal se situó en el sexto lugar en incidencia con el diagnóstico de 4.107 casos de cáncer y ocupó la cuarta causa de muerte por cáncer siendo el responsable de la muerte en 2.388 pacientes.¹ Estas variaciones en incidencia y mortalidad pueden deberse a las características propias de cada lugar en estudio. En el último registro poblacional de cáncer de Caldas del quinquenio 2003-2007 se reportaron 114 casos de muertes en ambos sexos por cáncer Colorrectal lo que equivale a una tasa cruda de 2.5 por 100.000 habitantes. La incidencia de cáncer de colon en hombres y mujeres en el quinquenio 2003 -2007 fue de 268 casos y de recto de 162 casos. Para el departamento de Caldas el cáncer de colon en este período ocupó el séptimo lugar en incidencia y sexto lugar en términos de mortalidad, en el año 2007 se reportaron 93 casos nuevos de cáncer Colorrectal en esta población.²

El adenocarcinoma ocupa el cáncer más frecuente en el colon y el recto, los otros tipos histológicos son los carcinoides, los tumores

del estroma gastrointestinal y los linfomas; la dieta rica en grasas saturadas y baja en frutas y verduras además del sedentarismo se han asociado con el incremento en la presentación de cáncer colorrectal.³

En Colombia se ha observado un aumento en la presentación de casos de CCR en un 2% . las dos últimas décadas se ha presentado en una mejoría en la supervivencia a 5 años la cual ha aumentado de 42 a 62 % y se comporta según el estado en el cual se diagnostica siendo de 92% para estados tempranos es decir enfermedad localizada, de 64% para pacientes con metástasis regionales y 7% para los casos de metástasis a distancia en el momento del diagnóstico.³ Actualmente el 80 % de los casos de CCR se diagnostican en estado avanzado, debido al gran período asintomático de la enfermedad lo que se relaciona con un mal pronóstico.⁴

El cáncer Colorrectal se presenta de manera esporádica en el 80 - 90 % de los casos analizados y como secuencia de manifestaciones comienza con la presencia de pólipos adenomatosos que progresan a carcinoma. La detección temprana de las estas lesiones permite realizar un tratamiento oportuno, mediante la resección (endoscópica y menos frecuente quirúrgica) para evitar la progresión hacia cáncer. El otro 10 - 20 % del cáncer Colorrectal aparece en pacientes con antecedentes familiares de enfermedades polipósicas y no polipósicas del colon y aquellos con enfermedad inflamatoria intestinal.⁵ El

cáncer Colorrectal puede generar síntomas dependiendo de su tamaño y localización; en los cánceres localizados proximales al ángulo esplénico, el dolor, la anemia y la pérdida de peso son los síntomas y signos predominantes; en los tumores localizados distal a la flexura esplénica predominan los cambios en las características de las heces, el sangrado y los trastornos del hábito defecatorio.

Lamentablemente el diagnóstico de cáncer colorectal se está realizando en etapas avanzadas lo que hace que las metástasis se encuentren en un 25 a 30 %; el objetivo del tratamiento es la cirugía en la cual se reseca el segmento comprometido y los ganglios adyacentes. Cuando ocurren metástasis el sitio más afectado es el hígado, peritoneo y pulmones y en cáncer de colon y recto la extracción de estas lesiones metastásicas cuando es posible es un tratamiento indicado pues ha demostrado mejorar la supervivencia. Otros sitios menos frecuentes de lesiones metastásicas son los ovarios, las glándulas adrenales y los huesos. Las metástasis al SNC (Sistema Nervioso Central) son raras. El cáncer de recto presenta una connotación importante y es la alta tasa de recurrencia local y pulmonar. El uso de terapia neoadyuvante con radio y quimioterapia disminuyen esta posibilidad.⁵

La tamización para cáncer colorectal ha tenido mucha controversia pues hasta ahora no existe el método de tamización ideal, es decir aquel que sea inocuo, fácilmente reproducible y costo efectivo; en lo que si hay consenso es en la edad, se recomienda iniciar tamización a pacientes asintomáticos sin factores de riesgo mayores de 50 años; hay varias tendencias como son: test de sangre oculta en heces bienal y rectosigmoidoscopia cada cinco años, colonoscopia total cada cinco años y el último estudio SCORE (screeningcancercolorectal), liderado por Segnan et al. 2011, recomienda realizar rectosigmoidoscopia a pacientes entre 54 y 65 años una sola vez en su vida si el resultado de esta es normal.⁶

Cuadro clínico

El 66 % del cáncer colorectal se presenta en el recto y sigmoide. En la manifestación de este tipo de lesiones el sangrado y los cuadros de obstrucción intestinal predominan. El cambio en el hábito intestinal y las características de las deposiciones dado por la presencia de heces acintadas, con moco y/o con sangre, deposiciones líquidas frecuentes o por el contrario deposiciones muy espaciadas pueden ser la manifestación dominantes; estas características clínicas se dan debido a que los tumores en el lado izquierdo del colon, generan obstrucción al ser masas, sangrado, ya que se ulceran y la presencia de deposiciones líquidas frecuentes ocurren pues la materia fecal proximal al tumor se va diluyendo y sale a través de este por rebosamiento. La presencia de dolor abdominal y los borborigmos también son quejas frecuentes en los pacientes con cáncer colorectal a este nivel ya que la presencia de una obstrucción parcial de la luz del colon genera lucha de las asas intestinales por poder generar la propulsión de la materia fecal.⁷

Las lesiones tumorales del colon derecho son menos frecuentes y generalmente su diagnóstico es más tardío que las lesiones del lado izquierdo, esto es dado a que la posibilidad de generar obstrucción y síntomas floridos es menor por el diámetro del colon derecho y las heces son más líquidas a este nivel; en las personas que presentan este tipo de lesiones, generalmente consultan por pérdida de peso y anemia, de allí tan importante tener en cuenta que la anemia es un signo de alarma para enfermedades neoplásicas en donde el cáncer de colon y recto tiene un lugar prioritario.⁷

En casos menos afortunados el diagnóstico del cáncer colorectal se realiza en pacientes que acuden a la consulta médica por presentar masas abdominales o masas que protruyen a través de su ano o porque como hallazgo por estudio de dolor abdominal, remiten a gastroenterología u oncología porque el paciente posee unas lesiones hepáticas sugestivas de metástasis.⁷

Factores ambientales. Estilo de vida y factores dietéticos

Actualmente hay muchos estudios de factores ambientales relacionados con el cáncer colorectal (considerada una patología con genética multifactorial), en algunos estudios multicéntricos randomizados se ha observado como el sedentarismo influye en una mayor posibilidad de sufrir de cáncer colorectal, esto se cree que es debido a que el sedentarismo lleva a mayor índice de masa corporal lo cual está ligado a mayor riesgo de este cáncer, se ha observado que las dietas ricas en carbohidratos y grasas saturadas más que pobre en frutas y verduras se han asociado a mayor riesgo de padecer esta patología, se considera que la presencia de este tipo de dietas, altamente calóricas genera una reacción inflamatoria a nivel celular lo que puede degenerar el colonocito.^{8,9}

Genética y biología molecular del cáncer colorectal

Los carcinomas colorectales surgen a través de una serie de cambios histopatológicos como resultado de mutaciones genéticas específicas en algunos oncogenes (Myc, Ras, Src) y genes supresores de tumores (p53, APC, SMAD, MCC, NM23)^{10, 11}; aproximadamente el 85% de los tumores presentan inestabilidad cromosómica por mutaciones en APC, Ras y p53 mientras que, el 15% restante se presentan por inestabilidad de microsatélites (MSI); en estudios realizados se ha determinado que aquellos tumores que muestran elevada inestabilidad de microsatélites poseen pocas mutaciones en los genes APC, Ras y p53.¹²

Mutaciones en genes supresores de tumores y oncogenes

APC

El gen supresor de tumor APC (Adenomatous polyposis coli) ubicado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q21-22) fue identificado y

caracterizado en el año 1991¹³; su producto es una proteína multifuncional relacionada con la vía de señalización Wnt en la cual participa directamente la β -catenina^{14,15}. La β -catenina es un componente principal de las uniones intercelulares tipo adherentes, además de participar en señalización celular y procesos de transcripción¹⁶. El mecanismo de acción de esta proteína opera en ausencia de señal por Wnt donde la β -catenina es fosforilada por un complejo proteico (conformado por caseína cinasa-1, sintasa de glucógeno 3β -GSK3 β -, axina y APC) para ser marcada por la ubiquitina y posteriormente degradada por el proteosoma, en contraste, la presencia de Wnt desencadena la inactivación de GSK3 β , en consecuencia la β -catenina aumenta su concentración e ingresa al núcleo actuando como coactivador de la transcripción al unirse a factores de transcripción que regulan la expresión de genes que participan en proliferación y diferenciación celular.^{17,18}

Las mutaciones en el gen APC han sido encontradas en más del 80% de CCR esporádico y en los casos de poliposis adenomatosa familiar (PAF); estas mutaciones impiden la fosforilación de la β -catenina, presentándose un aumento citoplasmático de ésta, causando alteraciones en los patrones de expresión génica que originan pólipos adenomatosos.¹⁹

p53

El gen p53 debe su nombre porque codifica un polipéptido de 53000 daltons. En el año 1979, fue descubierto simultáneamente por los investigadores Arnold Levine, David Lane y Lloyd Old quienes lo clasificaron como un oncogen al observarse una sobreexpresión del mismo en células alteradas en modelos animales, diez años después Bert Vogelstein demostró que p53 era un gen supresor de tumores²⁰. p53 es esencial para la célula ya que puede adaptar su nivel de expresión en respuesta a condiciones de estrés celular, desempeñando así un papel importante en la protección de la integridad del genoma. Como un factor de transcripción

p53 se une a secuencias específicas de ADN activando o inactivando genes que desencadenan una cascada de eventos que incluye detención del ciclo celular para la reparación del material genético dañado o para inducir apoptosis cuando las alteraciones no pueden ser reparadas.^{21,22}

Uno de los genes mejor estudiados que es activado por p53 sintetiza una proteína denominada p21 cuya función es inhibir la CDK2 (cinasa dependiente de ciclina) que favorece el paso por el punto de revisión G1 del ciclo celular e iniciar la fase S (síntesis o replicación del material genético). Al presentarse un aumento en la concentración de p53 en la célula alterada, se activa la expresión del gen p21 y se detiene el ciclo celular hasta reparar el daño y evitar que el material genético se replique con alteraciones genéticas, cuando los alelos de p53 se encuentran mutados se bloquea la expresión de p21 y en consecuencia no activan los mecanismos de reparación del ADN dando lugar a células alteradas que tienen la capacidad de convertirse en células malignas. En el caso del CCR los estudios han demostrado que las mutaciones somáticas en el gen p53 se han encontrado en el 43,3% de las muestras.²³

RAS

La familia de proto-oncogenes Ras fue identificada por Edward Scolnick y colaboradores hace más de treinta años como un gen viral con propiedades oncogénicas; estos genes se han subdividido en tres tipos: Kirsten Ras (KRas), Harvey Ras (HRas) y Neuroblastoma Ras (NRas), los cuales se encuentran muy relacionados y funcionan de forma similar regulando las vías de señalización celular asociadas con crecimiento, migración, adhesión, integridad del citoesqueleto, supervivencia y diferenciación celular.^{24, 25, 26}

K-Ras es una proteína G monomérica, con capacidad de unirse tanto a GTP (forma activa) como a GDP (forma inactiva), además de poseer actividad de GTPasa, K-Ras se ubica

en la parte interna de la membrana celular la cual activa vías de transducción de señales de la siguiente manera: Inicialmente la unión de factores de crecimiento y hormonas entre otras a un receptor RTK (receptor de tirosina cinasa) permite la liberación del GDP unido a K-Ras y la unión de una molécula de GTP para su activación, este proceso es favorecido por el factor de intercambio de nucleótidos SOS (Son of Sevenless). Una vez activada la proteína K-Ras atrae a la superficie celular proteínas que son fosforiladas y que desencadenan la activación de la cascada de proteínas MAP-quinasas (proteínas activadas por mitógeno), que ingresan al núcleo y activan factores de transcripción que favorece la expresión de genes asociados con la proliferación celular.^{24,25}

Las mutaciones en K-Ras juegan un papel muy importante en la tumorigénesis, pues se ha indicado que aproximadamente el 30% de los cánceres humanos presentan mutación en K-Ras; en el caso del CCR las mutaciones somáticas son del 40-50% que corresponden principalmente a sustituciones en el codón 12 y 13 del exón 1 o codón 61 del exón 2 las cuales afectan principalmente la función de GTPasa de K-Ras, desencadenando proliferación celular aún en ausencia de señales externas.^{26, 27}

Inestabilidad de microsatélites (MSI)

La acumulación de mutaciones en una célula puede causar inestabilidad cromosómica, evidenciando anomalías en el número de cromosomas y pérdida de alelos; el 80% de los tumores esporádicos en CCR están asociados a inestabilidad cromosómica (inestabilidad de microsatélites).²⁸ Los microsatélites se caracterizan por ser pequeños fragmentos de ADN (de aproximadamente 5 nucleótidos de longitud) los cuales se repiten a lo largo del genoma; las repeticiones más observadas en el genoma humano son el dinucleótido Adenina - Citosina, (AC), estas repeticiones en el genoma han sido de gran utilidad de acuerdo a la estabilidad en el genoma, si una repetición muestra diferencias estables y heredables

dentro de una población de individuos, se dice que las repeticiones son polimórficas, por el contrario, si las repeticiones son muy estables y no se observa variación de estas a lo largo de las generaciones de individuos se dice que el microsatélite es monomórfico (caso que no es beneficioso en el momento de querer explicar las bases moleculares de un microsatélite asociado a una patología).²⁹

Se ha encontrado que en individuos con CCR ocurren inserciones o pérdida de secuencias repetidas cortas en el ADN (microsatélites), este fenómeno se conoce como inestabilidad microsatelital (MSI).³⁰ La MSI es responsable de la acumulación de mutaciones en diferentes genes tales como Bat26, hMSH2 y hMLH1 los cuales están asociados con cáncer a la vez que son cruciales en la iniciación y progresión del tumor.

La mutación de los genes asociados a reparación de errores (MMR - mismatchrepair) en la replicación del ADN, están altamente relacionados con el desarrollo de cáncer colorrectal esporádico y hereditario,³¹ el cáncer colorrectal hereditario no poliposico (HNPCC) representa entre el 10-15% del cáncer colorrectal. El primero de los seis genes asociado al cáncer fue mapeado en el cromosoma 2p21 por estudios de ligamiento; la anotación de genes reparadores del ADN se realizó con estudios comparativos entre tejidos tumorales y tejidos sanos y se encontró que el ADN proveniente de muestras tumorales presentó alteraciones en secuencias cortas repetidas (microsatélites) a lo largo del genoma,³² caso que permitió sugerir que las alteraciones en las secuencias de microsatélites están asociadas a errores generados en la replicación del ADN, causado por inestabilidad en el movimiento de la enzima ADN polimerasa. Las alteraciones en la reparación de errores del ADN es conocido como inestabilidad por microsatélites,³³ este tipo de alteraciones han sido observadas en otros tipos de tumores como el de endometrio, mama, próstata, pulmón y estómago.³⁴

Seis genes han sido descritos como causantes de la inestabilidad por microsatélites, hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2, hMLH3 y hMSH6;^{33, 35} los genes el MLH1 y MSH2 se han caracterizado por presentar una alta tasa mutacional, debido a ello han sido objeto de numerosas investigaciones que han querido explicar la genética del cáncer de colon.³⁶

Alteraciones cromosómicas

Las alteraciones cromosómicas se refieren a factores que alteran el número de cromosomas de la célula (aneuploidía o poliploidía), o factores que alteran fragmentos de cromosomas y por lo tanto alteran un número estimado de genes de forma simultánea (deleciones o adiciones). Los segmentos cromosómicos que se pierden con mayor frecuencia en el CCR son el brazo largo del cromosoma 5 (5q a nivel del gen APC), aunque la delación en este cromosoma también ha sido asociada con frecuencia a lesiones benignas como pólipos; en las etapas posteriores (adenomas) se han identificado mutaciones en el cromosoma 12 (12p nivel del gen KRAS); las alteraciones cromosómicas responsables de la transformación maligna parecen estar ubicadas en el brazo corto del cromosoma 17 (17p a nivel del gen p53) y el brazo largo del cromosoma 18 (18q a nivel del gen DCC).³⁷ Científicos de Salamanca, enfocados en buscar las alteraciones cromosómicas en cáncer colorrectal esporádico (no hereditario), encontraron anomalías en las regiones cromosómicas 17p11.2 y 22q11, donde concluyen que estas alteraciones están asociadas a procesos metastásicos, a la vez pueden explicar estadios avanzados de la patología, generando menor esperanza de vida para los portadores de dichas mutaciones.³⁸

Alteraciones nucleotídicas

Las alteraciones nucleotídicas (Errores en la secuencia de ADN), se caracterizan por generar cambios que afectan la secuencia de un gen en particular, pueden ser cambios menores en la secuencia de ADN (modificación de un

par de bases nucleotídicas), eliminaciones o inserciones cortas de un fragmento de ADN en el cromosoma, las cuales pueden generar ganancia en la función de oncogenes o pérdida de la función en genes supresores de tumores.³⁹

Diagnóstico clínico

Los signos y síntomas de alarma en la población tales como cambios en el hábito intestinal, la presencia de pérdida de peso significativa, el sangrado con las heces, la presencia de moco en las heces, el cambio en la forma de las heces, hace que actúemos para buscar esta patología. Lo ideal sería poder realizar diagnósticos de enfermedad premaligna como los pólipos, dejando el diagnóstico de enfermedad neoplásica maligna como última alternativa. Al enfrentarse con un paciente al cual se le sospeche cáncer colorectal, el mejor método diagnóstico es la colonoscopia, ya que esta permite visualizar la lesión y tomar biopsias para la realización de un diagnóstico histológico claro que nos permita dirigir la estadificación y el tratamiento. El colon por enema ha sido un método utilizado para realizar el diagnóstico de lesiones tumorales de colon pero lamentablemente este método identifica lesiones grandes y no tiene la posibilidad de tomar biopsias para el diagnóstico histológico.⁴⁰

Al tener realizado el diagnóstico histológico del cáncer colorectal y su ubicación, se debe pasar a la fase de estadificación, en donde se valora el tamaño tumoral (T), el estado de los ganglios perilesionales (N) y la presencia de metástasis (M). Esta estadificación permite la clasificación del tumor en estadios y dependiendo de estos se dirigirá el tratamiento. En estadios I y II, en la mayoría de los casos la sola resección quirúrgica es suficiente, en estadios III en cáncer de recto es preciso realizar radio y quimioterapia neoadyuvante, esto quiere decir, antes del manejo quirúrgico, y luego realizar la extirpación de la lesión. En estadios IV la cirugía puede ser realizada más quimioterapia adyuvante, aquella que se realiza después de la cirugía, y en ocasiones, en estadios muy avanzados con pacientes muy comprometidos la sola

derivación por medio de ostomía y el manejo avanzado del dolor es la única opción para estos pacientes. Para la valoración de la enfermedad metastásica, se debe realizar radiografía o tomografía axial computarizada de tórax (TAC), TAC abdominopélvico, endosonografía de recto. La medición del antígeno carcinoembrionario (ACE), es un buen marcador para seguimiento de enfermedad recurrente o recaída.⁴¹

Tratamiento

El tratamiento estándar es la resección quirúrgica, la cual a menudo es curativa. En el adenocarcinoma de recto, la administración de radio y quimioterapia neoadyuvante(terapia que se suministra antes del tratamiento quirúrgico), es recomendada, ya que esta terapia permite en la mayoría de los casos la disminución del tamaño tumoral y permite la resección completa de la lesión.^{42,43}

En los tumores de recto medio y superior la resección anterior baja es el procedimiento indicado. Para tumores del recto inferior la resección anterior ultrabaja y la resección abdominoperineal es la opción. El principal objetivo quirúrgico es la obtención de márgenes libres de tumor microscópico, con una amplia resección del meso-recto y gran cantidad de ganglios linfáticos (mínimo 12). La excisión total del meso-recto con preservación de los nervios hipogástricos ha mostrado disminución en el número de pacientes con disfunción sexual y vesical así como también de recurrencia local.⁴⁴

Tamizaje

Por su prevalencia, su larga fase asintomática y la presencia de lesiones precancerosas, el cáncer colorrectal llena idealmente todos los criterios para tamización. El objetivo de la tamización de este cáncer es aliviar la carga del carcinoma colorrectal esporádico, con dos aspectos básicos: la detección temprana, lo cual lleva a una reducción en la mortalidad y la detección de lesiones precancerosas lo cual lleva a una disminución en la incidencia.⁴⁵

A finales del año 2011 el Instituto Nacional de Cancerología Colombiano publicó las guías de tamización para cáncer colorrectal e indica que la tamización se aplica a hombres y mujeres asintomáticos mayores de 50 años sin factores de riesgo para cáncer colorrectal y hombres y mujeres con factores de riesgo para este cáncer como son:⁴⁵

- a. Síndromes hereditarios de cáncercolorrectal (poliposisadenomatosa familiar o cáncer colorrectal no polipósico hereditario).
- b. Enfermedades o condiciones que aumenten el riesgo de cáncer colorrectal (enfermedad inflamatoria intestinal o antecedentes de pólipos adenomatosos del colon).
- c. Antecedentes personales y familiares de cáncer de colon.

Las recomendaciones de la guía son:

- Sangre oculta en heces con técnica de guayaco: individuos asintomáticos mayores de 50 años, a individuos con antecedente de pólipos adenomatosos a quienes se les diagnostique pólipos hiperplásicos.
- Colonoscopia total cada 10 años: en individuos con antecedentes familiares de cáncer colorrectal no hereditario, con caso índice diagnosticado sobre los 55 años. La primera colonoscopia se debe realizar a los 40 años o 10 años antes del caso índice. Nivel de recomendación 3. Grado de recomendación: D
- Colonoscopia total a los 5 años del diagnóstico: a la población con antecedentes de pólipo adenomatosos menor de 1 cm y de bajo grado. Nivel de recomendación 3. Grado de recomendación: D
- Colonoscopia total al año del diagnóstico: a la población con antecedente de pólipos adenomatosos mayores de 1 cm con componente vellosos o con displasia de alto grado o con mas de tres adenomas o con antecedente familiar de cáncer colorrectal. Si esta colonoscopia es negativa

se debe repetir a los cinco años. Nivel de recomendación 3. Grado de recomendación: D.

- Colonoscopia total cada dos años: en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. En los pacientes con este diagnóstico y colangitis esclerosante primaria la colonoscopia se debe realizar cada año. Este exámen se debe iniciar a los ocho años del diagnóstico si el paciente tiene pancolitis y a los 15 años si tiene colitis izquierda. Nivel de evidencia. 4. Grado de recomendación: D.
- Sigmoidoscopia anual: en pacientes con poliposis adenomatosa familiar a partir de la pubertad, hasta los 30 - 35 años, a partir de la cual se puede realizar cada cinco años. Nivel de evidencia: 4. Grado de recomendación: D.
- Colonoscopia total cada dos años: en individuos con sospecha, historia o antecedente familiar de cáncer colorrectal no polipósico hereditario; este exámen se debe realizar desde los 25 años o 5 a 10 años antes de la edad del caso más joven diagnosticado en la familia. Nivel de evidencia: 4. Grado de recomendación: D.⁴⁵

Asesoría genética en cáncer colorrectal

En la mayoría de los cánceres humanos, no existe un modelo claro que explique su herencia, así como tampoco una clara definición de las causas ambientales. En determinados cánceres como el Colorrectal, los factores genéticos juegan un importante papel, aunque no exclusivo, en su etiología.

El 5% de los cánceres comunes, se desarrollan como resultado de una susceptibilidad heredada al cáncer. La susceptibilidad familiar puede darse como una susceptibilidad heredada para un solo tipo de cáncer o para un número determinado de diferentes tipos como parte de un síndrome de predisposición al cáncer familiar.

Cálculo de riesgo en cáncer colorrectal

Dentro de la evaluación de los pacientes se incluye la investigación sobre predicción de riesgo de cáncer:⁴⁶

- Historia Personal: Cáncer Colorrectal, adenomas Colorrectales, enfermedad inflamatoria intestinal.
- Historia Familiar. Si existe historia de cáncer Colorrectal investigar sobre:
- Historia de adenomas múltiples de intestino grueso que indican sobre la posibilidad de Poliposis Adenomatosa Familiar
- Otros tipos de cáncer como: endometrio, ovario, estómago, intestino delgado, pelvis renal, ureter, tracto biliar o cerebro; que indican la posibilidad de Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico.

Una vez establecidos los antecedentes se categoriza el paciente dentro de los siguientes grupos:⁴⁶

CATEGORÍA 1.

Riesgo poblacional: No existe historia personal de cáncer Colorrectal, adenomas colorrectales, o enfermedad inflamatoria intestinal (Tabla 1).

Tabla 1. Riesgo (edad-ambos sexos)

Edad	Riesgo en los próximos 5 años	Riesgo en los próximos 10 años
30 años	1 en 7000	1 en 2 000
40 años	1 en 1200	1 en 400
50 años	1 en 300	1 en 100
60 años	1 en 100	1 en 50
70 años	1 en 65	1 en 30
80 años	1 en 50	1 en 25

CATEGORÍA 2.

Moderado aumento del riesgo: Un familiar en primer grado con diagnóstico de cáncer Colorrectal antes de los 55 años

Dos familiares en primer grado o uno en primer y segundo grado de la misma familia

(materna o paterna) con cáncer Colorrectal diagnosticado a cualquier edad.

CATEGORIA 3.

Riesgo elevado: Tres o más familiares en primer grado o una combinación de familiares en primer y segundo grado de la misma familia (materna o paterna) con diagnóstico de cáncer Colorrectal.

Dos o más familiares en primer o segundo grado de la misma familia (materna o paterna) con diagnóstico de cáncer Colorrectal con cualquiera de los siguientes factores de riesgo:

- Cáncer múltiples en intestino en un solo familiar.
- Cáncer Colorrectal antes de los 50 años.
- Un miembro de la familia que tiene o ha tenido cáncer relacionado con Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico (endometrio, ovario, estómago, intestino delgado, pelvis renal, ureter, tracto biliar o cerebro).
- Al menos un familiar en primer o segundo grado con múltiples adenomas en intestino grueso (sospecha Poliposis Adenomatosa Familiar)
- Un miembro de la familia con una mutación identificada con alto riesgo para cáncer Colorrectal.

Riesgo y asesoría genética

CATEGORIA 1.

Riesgo: Los individuos con familiares afectados pueden duplicar el riesgo poblacional, pero ese riesgo adicional se expresa después de los 60 años.

Asesoría: El riesgo es igual o levemente mayor que la población general, y que el 90-95% de los individuos en este grupo nunca desarrollará cáncer intestinal.

Recomendaciones: Individuos de 50 años o mas

- Colonoscopia cada 5 años

CATEGORIA 2.

Riesgo: Tres a seis veces mayor que el riesgo poblacional

Asesoría: El riesgo para cáncer intestinal es moderadamente elevado, pero el 70-90 % de los individuos en este grupo nunca desarrollará cáncer intestinal.

Recomendaciones: Colonoscopia cada 5 años a partir de los 50 años o dependiendo de la edad del diagnóstico en un familiar restando 10 años.

CATEGORIA 3.

Riesgo: Se debe tener en cuenta que no todos los individuos con esta historia familiar tendrán una susceptibilidad genética a cáncer intestinal (Poliposis Adenomatosa Familiar o Cáncer colorrectal hereditario No Polipósico). Sin tratamiento aquellos con PAF tienen un riesgo cercano al 100 % de desarrollar cáncer.

Asesoría: El riesgo de cáncer es potencialmente alto, pero teniendo en cuenta medidas de tamización, seguimiento o profilaxis dicho riesgo puede ser controlado.

Conclusiones

El cáncer de colon y recto es una patología que se detecta en estados avanzados impactando de una manera negativa en la calidad de vida de las personas y aumentando la mortalidad por esta patología; de ahí que es de suma importancia la identificación de personas con alto riesgo, con signos o síntomas de alarma y la detección de lesiones premalignas (pólipos) que puedan impactar en el diagnóstico temprano e idealmente en la prevención del cáncer. La sugerencia de tamización del cáncer colorrectal dada por el Instituto Nacional de Cáncer de Colombia es una buena guía a seguir. La influencia genética de esta patología, aunado a factores ambientales y a casos de cáncer colorrectal esporádicos hace de este cáncer un gran reto en el diagnóstico.

Conflictos de interés: Los autores declaran que no existen conflictos de intereses que puedan influir en el interés primordial y los objetivos de este artículo o en su opinión profesional respecto al asunto.

Fuentes de financiación: Universidad de Manizales.

Literatura citada

1. IARC, WHO, ENCR. **International Agency for Research on Cancer.** (ICD-O) Third - Edition) [Internet]. Epidemiology Cancer 2011 [acceso 18 de octubre del 2012] URL Disponible en: <http://www.iarc.fr/>
2. López G, Escobar H, Arboleda W, Marín A, Otaño D. **Registro poblacional de cáncer.** Manizales Caldas quinquenio 2003 - 2007. Manizales: Universidad de Caldas; 2007.
3. Galiano-de Sánchez MT. **Cáncer Colorrectal.** *Rev Col Gastroenterol* 2005; 2(1):45-53.
4. Villamizar L, Albis R, Abadía M, Oliveros R, Gamboa O, Alba L et al. **Tamización de cáncer colorrectal en población adulta asintomática: revisión sistemática.** *Rev Col Cancerol* 2010; 14 (3):152-168.
5. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología FEDESALUD. **Guía de Atención Integral para la detección temprana, el diagnóstico, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto (Versión rápida).** Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología FEDESALUD; 2012.
6. Segna N, Armaroli P, Bonelli L, Risio M, Sciallero S, Zappa M. et al. **Once-Only Sigmoidoscopy in Colorectal Cancer Screening: Follow-up Findings of the Italian Randomized Controlled Trial—SCORE.** *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1310–1322.
7. Zuidema G, Yeo Ch. **Surgery of the alimentary tract.** Vol 4. 5° ed. New York: WB Saunders Company; 2002.
8. Rudolph RE, Dominitz J, Lampe J, Levy L, Qu P, Li S. **Risk factors for colorectal cancer in relation to number and size of aberrant crypt foci in humans.** *Cancer Epidebm Biomark* 2005; 14(3):605-8.
9. Fuchs C, Giovannucci E, Colditz G. **Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women.** *N Eng J Med* 1999; 340:169.
10. Fodde R. **The APC gene in colorectal cancer.** *Eur J Cancer* 2002; 38: 867-871.
11. Fearon ER, Vogelstein B. **A genetic model for colorectal tumorigenesis.** *Cell* 1990; 61(5):759-767.
12. Jass JR. **HNPCC and Sporadic MSI-H Colorectal Cancer: A Review of the Morphological Similarities and Differences.** *Fam Cancer* 2002; 3(2): 93-100.
13. Nieuwenhuis MH, Vasen HFA. **Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): A review of the literature.** *Crit Rev Oncol Hemat* 2007; 61:153–161.
14. Bougatafe K, Ouerhania S, Moussab A, Kourdac N, Coulet F, Colas H, et al. **Prevalence of mutations in APC, CTNNB1, and BRAF in Tunisian patients with sporadic colorectal cancer.** *Cancer Genet Cytogen* 2008; 187:12-18.
15. Cruz-Bustillo C. **Molecular genetics of colorectal cancer.** *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96(1):48-59.
16. Pancione M, Forte N, Fucci A, Sabatino L, Febbraro A, Di Blasi A. et al. **Prognostic role of β -catenin and p53 expression in the metastatic progression of sporadic colorectal cancer.** *Hum Pathol* 2010; 41:867-876.
17. Markowitz SD, Bertagnolli MM. **Molecular Basis of Colorectal Cancer.** *N Engl J Med* 2009; 361:2449-2460.
18. Brooke M, McCartney I, Nathke S. **Cell regulation by the Apc protein as master regulator of epithelia.** *Curr Opin Cell Biol* 2008; 20:186–193.
19. Quyn AJ, Steele RJ, Carey FA, Näthke IS. **Prognostic and therapeutic implications of Apc mutations in colorectal cancer.** *Surgeon* 2008; 6(6):350-356.
20. Millau JF., Bastien N, Drouin R. **P53 transcriptional activities: A general overview and some thoughts.** *Mutat Res* 2009; 681:118-133.
21. Machado-Silva A, Perrier S, Bourdoun JC. **p53 family members in cancer diagnosis and treatment.** *Semin Cancer Biol* 2010; 20:57-62.
22. Nyiraneza C, Jouret-Mourin A, Kartheuser A, Camby P, Plomteux O, Detry R. et al. **Distinctive patterns of p53 protein expression and microsatellite instability in human colorectal cancer.** *Hum Pathol* 2011; 42:1897-1910.
23. López I, Oliveira LP, Tucci P, Álvarez-Valín F, Coudry RA, Marín M. **Different mutation profiles associated to P53 accumulation in colorectal cancer.** *Gene* 2012; 499:81-87.
24. Linardou H, Briasoulis E, Dahabreh IJ, Mountzios G, Papadimitriou C, Papadopoulos S. et al. **All about KRAS for clinical oncology practice: Gene profile, clinical implications and laboratory recommendations for somatic mutational testing in colorectal cancer.** *Cancer Treat Rev* 2011; 37(3):221–233.
25. Krens LL, Baas JM, Gelderblom H, Guchelaar HJ. **Therapeutic modulation of k-ras signaling in colorectal cancer.** *Drug Disc Today* 2010; 15:502-516.
26. Rajalingam K, Schreck R, Rapp U, Albert S. **Ras oncogenes and their downstream targets.** *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773:1177–1195.
27. Akagi K, Uchibori R, Yamaguchi K, Kurosawa K, Tanaka Y, Kozu T. **Characterization of a novel oncogenic K-ras mutation in colon cancer.** *BBRC* 2007; 352:728-732.
28. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. **Microsatellite instability in cancer of the proximal colon.** *Science* 1993; 260 (5109):816-819.
29. De la Chapelle A. **Microsatellite Instability.** *N Engl J Med* 2003; 349:209-10.

30. Vilkki S, Launonen V, Karhu A, Sistonen P, Västriik I, Altonen LA. **Screening for microsatellite instability target genes in colorectal cancers.** *J Med Genet* 2002; 39:785-9.
31. Peltomäki P. **Role of DNA Mismatch Repair Defects in the Pathogenesis of Human Cancer.** *J Clin Oncol* 2003; 21:1174-1179.
32. Aaltonen LA, Peltomäki P, Leach F.S. **Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer.** *Science* 1993; 260:812.
33. Wheeler J, Bodmer W, Mortensen N. **DNA mismatch repair genes and colorectal cancer.** *Gut* 2000; 47(1):148-153.
34. Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, Shibata D, Perucho M. **Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis.** *Nature*. 1993; 363:558-561.
35. Macdonald F, Ford CHJ, Casson AG. **Molecular Biology of Cancer.** 2º Ed. London and New York: Taylor & Francis Group; 2004.
36. Weber TK, Conlon W, Petrelli NJ, Rodriguez-Bigas M, Keitz B, Pazik J, et al. **Genomic DNA-based hMSH2 and hMLH1 Mutation Screening in 32 Eastern United States Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Pedigrees.** *Cancer Res* 1997; 57: 3798-3803.
37. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. **Microsatellite instability in cancer of the proximal colon.** *Science* 1993; 260(5109):816-819.
38. Gonzalez-Gonzalez M, Muñoz-Bellvis L, Macintosh C, Fontanillo MC, Gutierrez, M L, Abad M, et al. **Prognostic Impact of del (17p) and del(22q) as Assessed by Interphase FISH in Sporadic Colorectal Carcinomas.** *PLoS ONE* 2012; 7(8):e42683.
39. Wheeler JM, Bodmer WF, Mortensen NJ. **DNA mismatch repair genes and Colorectal cancer.** *Gut* 2000; 47:148-153.
40. Kudo S. **Natural history of colorectal tumors.** En Kudo S. **Early colorectal cancer. Detection of depressed types of colorectal carcinoma.** Tokio, New York: Igaku-Shoin Ltda; 1996.
41. Compton CC, Greene FL. **The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond.** *CA cancer. J Clin* 2004; 54:295-308.
42. National Comprehensive cancer network. **Guidelines versión 1.2013. Colon cancer. Versión 1 2013.** Washington: Estados Unidos; 2013.
43. National Comprehensive cancer network. **Guidelines versión 1.2013. Rectal cancer. Versión 1 2013.** Washington: Estados Unidos; 2013.
44. Vergara-Fernandez O, Sallinas-Aragón L, Camacho-Mauries D, Medina-Franco H. **Surgical treatment of rectal cancer.** *Rev Gastroenterol Mex* 2010; 75(3):315-323.
45. Instituto Nacional de Cancerología (INC). **Recomendaciones de la guía de práctica clínica explícita basada en la evidencia sobre tamización de cáncer colorrectal para Colombia.** Bogotá: INC; 2011.
46. U.S. Preventive Services Task. **Screening for Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement.** *Ann Intern Med* 2008; 149(9):627-637.

