

# CARCINOGENESIS COLORRECTAL: DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR A LA PRÁCTICA QUIRÚRGICA

Dr. Carlos A. Vaccaro, MAAC

Sector de Coloproctología Servicio de Cirugía General Hospital Italiano de Buenos Aires

## Introducción:

Los cirujanos siempre han sido protagonistas de los grandes avances médicos. Tanto el desarrollo de antisépticos y antibióticos, la fisiopatología del shock y la transplantología contaron con el indispensable aporte de los cirujanos. En este nuevo milenio es el desarrollo genético el que ofrece una nueva oportunidad para continuar con esta tradición. Para ello todos los cirujanos, especialmente los más jóvenes, deben incorporar conocimientos adicionales a la técnica quirúrgica. Si bien la profundidad de la biología molecular probablemente sea de interés para unos pocos, el conocer sus bases se hace cada vez más necesario en la práctica diaria.

El cáncer colorrectal (CCR) es desde hace muchos años el modelo sobre el cual se basó la mayor parte del conocimiento de la carcinogénesis y probablemente el más relevante dado sus implicancias prácticas. Si bien el 80% de los pacientes con CCR no tienen antecedentes familiares, aproximadamente entre un 8 y 10% tiene familiares afectados y entre un 4 y 8% presentan formas hereditarias (tabla 1). Entre estas últimas la más conocida es la poliposis adenomatosa familiar (PAF). Sin embargo (y probablemente debido a su manejo bien establecido) la PAF sólo es responsable del 1% de los CCR. La otra forma hereditaria es el Síndrome de Lynch o cáncer colorrectal hereditario sin poliposis que representa alrededor del 4 al 6%. La falta de un marcador fenotípico (como los son los múltiples pólipos en la PAF), hacen que su diagnóstico se base en el interrogatorio y confección de árboles familiares. Esto es una tarea a la que los cirujanos no estamos acostumbrados ni bien predispuestos, causa por la cual existe un universal subdiagnóstico. Las implicancias quirúrgicas, médicas, psicológicas y legales relacionadas a la identificación de pacientes con diagnóstico de este síndrome, justifican estar informado sobre sus principales características.

## Conceptos Básicos sobre Carcinogénesis colorrectal:

El CCR es una enfermedad genética, a veces hereditaria. Está demostrado que la secuencia adenoma-carcinoma implica la adquisición de múltiples mutaciones (al menos 6). Si bien se conocen muchos detalles biomoleculares todavía existen varios interrogantes.

Las mutaciones pueden ser heredadas (mutaciones germinales) o adquiridas (mutaciones somáticas). Existe consenso en que el requisito para adquirir el número de mutaciones necesarias para el desarrollo tumoral es el establecimiento de una inestabilidad genética (IG). Actualmente se reconocen 2 tipos de inestabilidad genética: la inestabilidad cromosomal (IC) y la inestabilidad microsatélite (IM). Estas caracterizan a los dos caminos (“*pathways*”) más conocidos por los que una célula normal adquiere características tumorales.

*Inestabilidad Cromosomal (IC):* es la asociada a la pérdida o ganancia de gran parte o todo un cromosoma produciendo la denominada pérdida de heterocigotidad (“*Loss of Heterozygosity*”). El mecanismo preciso de esta inestabilidad se desconoce. Entre los genes más conocidos habitualmente involucrados están el APC (5q), el p53 (17p), el DCC (18q). Esta forma de inestabilidad es la implicada en la gran mayoría de los CCR esporádicos y en la PAF. En esta última la mutación del gen APC es de tipo germinal y por lo tanto heredable. Se estima que alrededor del 20% de estas mutaciones germinales de APC son “*de novo*” por lo que en estos casos no existen antecedentes familiares previos. Ya que tanto en las formas esporádicas como en la PAF la mutación del gen APC es hallada en las fases más tempranas de la secuencia adenoma-carcinoma, se considera que este actúa como gen guardian (“*gatekeeper*”) <sup>11,14</sup>.

*Inestabilidad Microsatélite (IM):* El reconocimiento de otro tipo de camino en la secuencia adenoma-carcinoma estuvo directamente relacionado con la caracterización del Síndrome de Lynch. Los microsatélites son una parte de los genes sin función conocida, formados por secuencias de bases cortas repetitivas (ej.CA) que están predispuestas a que durante la replicación del ADN se produzcan

errores de apareamiento de las bases (“errores de replicación”). Estos errores son reparados por complejos de proteínas codificadas por los denominados genes reparadores (hMLH1, hMLH2, hMLH6, hMSH3, hPMS1y hPMS2). Cuando estos genes adquieren mutaciones que alteran su funcionamiento, se produce una acumulación de errores que alargan o acortan los microsatélites. A este estado se lo denomina Inestabilidad Microsatélite. La disfunción de los genes reparadores produce un estado de hipermutabilidad en el resto de genes que controlan el ciclo celular y predispone a una secuencia adenoma-carcinoma acelerada. Este fenómeno biomolecular explica por que la secuencia adenoma-carcinoma (que en las formas esporádicas implica un período de 8 a 10 años) se vea reducida a 1-3 años.

### **Implicancias en nuestra práctica diaria.**

Si bien la gran mayoría de los cánceres colorrectales no son hereditarios, el diferente tratamiento, seguimiento y asesoramiento que implican las formas hereditarias hacen que no diagnosticar adecuadamente una PAF o un síndrome de Lynch sea sinónimo de mala praxis. Ya existen en los EE.UU. juicios fallados en contra de médicos que no manejaron bien este tipo de familias.

Ya que el conocimiento sobre la PAF es bastante difundido y bien establecido, la presente actualización sólo desarrollará conceptos sobre el síndrome de Lynch

### **Síndrome de Lynch: lo que no hay que olvidar:**

1. Es una forma altamente subdiagnosticada en todo el mundo. A diferencia de la PAF carece de un marcador fenotípico fácilmente reconocible. El diagnóstico se basa en el interrogatorio y desarrollo de un árbol familiar.
2. Existen numerosos criterios diagnósticos de los cuales los originales de Amsterdam (1990) son los más conocidos (tabla 2) <sup>15</sup>. Sin embargo, estos criterios son demasiado estrictos y predisponen al subdiagnóstico. En 1999 se publicó una modificación de los mismos (tabla3). De todas formas, la experiencia en el manejo de esta patología indica que el análisis del caso en particular y del familígrama en general es el mejor método para identificarla.
3. Se debe a la mutación germinal de genes reparadores, siendo los más frecuentemente afectados (>80% de los casos) los hMLH1 y hMSH2. La afectación ha sido estimada en 1 cada 200 a 2000 nacimientos, si conocerse su incidencia de aparición *de novo*. La penetrancia es del 80% para el CCR y algo menor (20-40%) para los tumores no colorrectales <sup>16,18</sup>.
4. Existen 2 formas clínicas <sup>1</sup>: la afectación colorrectal exclusiva (Lynch tipo I) y la asociada a otros tumores (Lynch II). En este segundo casos los tumores más frecuentemente asociados son los de endometrio, ovario, estómago, intestino delgado y transicionales de vías urinarias <sup>16,18</sup>.
5. El CCR en estos pacientes se caracteriza por presentarse en individuos jóvenes (promedio 45 años), predominar del lado derecho (70%), presentar alta incidencia de tumores sincrónicos (18%) y metacrónicos (50% a 10 años) <sup>9</sup>.
6. El CCR presenta una anatomía patológica característica: si bien el pólipo adenomatoso es la lesión premaligna, este suele tener una mayor incidencia de displasia severa con una transformación maligna acelerada (1 a 3 años). No suele haber más de 10 pólipos en todo el colon.  
La lesión cancerosa es típicamente mucoide con infiltrados linfocitarios peri e intratumorales, y de tipo Crohn <sup>4,10</sup>.
7. El tratamiento es diferente: debido a la alta incidencia de tumores sincrónicos y metacrónicos, debe indicarse la resección colónica ampliada (colectomía total o subtotal). La alta frecuencia del adenocarcinoma de útero y ovario hacen que la anexohistectomía profiláctica esté indicada al momento de la colectomía en mujeres menopáusicas. Las otras alternativas de cirugías profilácticas escapan al objetivo de la presente actualización <sup>5</sup>.
8. El pronóstico alejado estadio por estadio es mejor que el de las formas esporádicas <sup>13</sup>.
9. Hay alguna evidencia de que estos tumores son relativamente más resistentes a los quimioterápicos habituales.
10. El diagnóstico genético permite identificar los portadores de las mutaciones que predisponen a desarrollar el cáncer. Sin embargo son de aplicación limitada en todo el mundo. Ya que a las implicancias en la prevención y tratamiento, se le suman las psicológicas y legales se exige que su manejo sea coordinado por grupos entrenados en el asesoramiento genético.

11. Pautas de Vigilancia y Seguimiento <sup>2,3,17</sup>: la vigilancia debe comenzarse entre los 20 y 25 años con videocolonoscopia total cada 1 a 3 años. Los hijos de pacientes que han desarrollado un cáncer de colon derecho antes de los 35, sin tener antecedentes familiares, deben tener una vigilancia estricta aunque todavía no bien establecida, ya que pueden representar una mutación *de novo*. Con respecto al síndrome de Lynch II se recomienda el examen ginecológico, biopsia endometrial por aspirado, ecografía endovaginal y CA-125 en forma anual desde los 25-35.

**Consideraciones finales:**

En virtud de todos los aspecto involucrados, es imposible idear una buena estrategia de manejo de esta patología en forma personal. Por el contrario es imprescindible la formación de grupos interdisciplinarios que incluya cirujanos, cínicos, gastroenterólogos, epidemiólogos y genetistas entre otros <sup>12</sup>. En el Hospital Italiano de Buenos Aires, desde el año 1998 funciona le ProCanHe (Programa de Cáncer Hereditario) que brinda asesoramiento a los pacientes afectados y médicos interesados. Actualmente estamos desarrollando investigaciones conjuntas con la Creighton University y la Ohio State University con los Dres. Henry T. Lynch y Paivi Peltomaki habiendo logrado identificar las mutaciones responsables de la afectación de 2 de las 23 familias que cumplen con los criterios originales de Amsterdam. Este registro está abierto a todos los profesionales quienes pueden enviar los familigramas para ser incorporado en futuras publicaciones e investigaciones.

**Tabla 1: Formas Clínicas del Cáncer colorrectal**

Esporádico.....	80 %
Familiar.....	8-10 %
Hereditarios:	
- No Asociado a Poliposis.....	6-8 %
- Poliposis Adenomatosa Familiar .....	1 %
- Poliposis Adenomatosa Atenuada .....	Raro (desconocido)
- Sind. Adenoma Plano Hereditario .....	Raro (desconocido)
Secundario a enfermedad inflamatoria.....	2 %

**Tabla 2: Criterios de originales de Amsterdam (1990).**

- 1).Tres o más familiares consanguíneos, uno de ellos de primer grado en relación a los otros con cáncer colorrectal histológicamente verificado.
- 2).Compromiso de dos o más generaciones.
- 3).Afectación de un paciente antes de los 50 años.

**Tabla 3: Nuevos Criterios de Amsterdam (1999).**

- 1).Tres o más familiares consanguíneos, uno de ellos de primer grado en relación a los otros con cáncer colorrectal, endometrio, ovario, transcional de vías urinarias, intestino delgado, histológicamente verificado.
- 2).Compromiso de dos o más generaciones.
- 3).Afectación de un paciente antes de los 50 años.

**Bibliografía:**

- 1) D'Emilia John, Rodriguez-Bigas M, Petrelli N: The clinical and genetic manifestation of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. Am J Surg 1995;169:368-372.
- 2) Jarvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P: Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Gastroenterology 1995;108:1405-1411
- 3) Jass JR, Steward SM, Shroeder D: Screening for hereditary non-polyposis colorectal cancer in New Zealand. Eur J Gastroenterol Hepatol 1992, 4:523-527.

- 4) Love RR: Adenomas are precursor lesions for malignant growth in non-polyposis hereditary carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1986, 162:8-12.
- 5) Lynch H. Is there a role for prophylactic subtotal colectomy among hereditary nonpolyposis colorectal cancer germline mutation carriers? *Dis Colon Rectum* 1996;109-110.
- 6) Lynch HT, Watson P, Smyrk TC: Colon Cancer Genetics. *Cancer* 1992;70:1300-12.
- 7) Lynch HT, Smyrk TC, Watson P: Genetics, natural history, tumor spectrum and pathology of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1993;104:1535-1549.
- 8) Lynch HT: Cancer Control problems in the Lynch syndromes. *Dis Colon Rectum* 1993;36:254-260.
- 9) Mecklin JP, Svendsen LB, Vasen H, et al. Review: hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Scand J Gastroenterology* 1994;29:673-677.
- 10) Mecklin JP, Sipponen P, Jarvinen HJ: Histopathology of colorectal carcinoma and adenoma in cancer family syndrome. *Dis Colon Rectum* 1986;29:849
- 11) Muta H, Noguchi M, Perucho M, et al. Clinical implication of microsatellite instability in colorectal cancers. *Cancer* 1996;15,77,2:265-70.
- 12) Rodriguez-Bigas M, Lee PHU, O'Malley L et al. Establishment of a hereditary nonpolyposis colorectal cancer registry. *Dis Colon Rectum* 1996;39:649-653.
- 13) Sankila R, Aaltonen L, Mecklin J. Better survival rates in patients with MLH1-associated hereditary colorectal cancer. *Gastroenterology* 1996;110:682-87.)
- 14) Shibata D, Peinado Mecklin JP et al. Genomic instability in repeated sequences is an early somatic event in colorectal tumorigenesis that persists after transformation. *Nat Genet* 1994;6:273-281.
- 15) Vasen H, Mecklin J, Khan M, Lynch: The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum* 1991; 34:424-425.
- 16) Vasen H, Wijnen, Menko F et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996;110:1020-1027.
- 17) Vasen HF, Mecklin JP, Watson P, Lynch HT: Surveillance in Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer: An International Cooperative Study of 165 Families. *Dis Colon Rectum* 1993;36:1-4.
- 18) Watson P, Lynch H: Extracolonic cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993;71:677-685.