

Vías de carcinogénesis colorrectal y sus implicaciones clínicas

Pathways of Colorectal Carcinogenesis and Their Clinical Implications

María C. Sanabria^{1,2}, Adriana Umaña², Martha L. Serrano², Myriam Sánchez², Jorge Mesa³, Gustavo A. Hernández⁴

¹ Grupo de Investigación en Biología del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

² Grupo de Investigación en Hormonas, Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia

³ Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

⁴ Grupo de Investigación Epidemiológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) es la cuarta causa de mortalidad por cáncer en Colombia y en el mundo, en ambos sexos; por esta razón, es considerado un problema de salud pública. El CCR es altamente heterogéneo en su fenotipo y genotipo, lo que está en relación con las diferentes vías de carcinogénesis descritas que implican diferentes mecanismos de progresión y agresividad de la enfermedad. Las vías clásicas, supresora y mutadora, se caracterizan por una serie de alteraciones genéticas relacionadas con los cambios fenotípicos de la progresión morfológica en la secuencia adenoma-carcinoma. Las vías alternas, originadas por mutaciones en los genes, *BRAF* y *KRAS*, se relacionan con la progresión de pólipo aserrado a carcinoma. Conocer estas vías es muy importante para comprender la enfermedad de manera integral y profundizar en el estudio de sus mecanismos de control, que incluyen: diagnóstico temprano, tratamiento y seguimiento.

Palabras clave: Focos de criptas aberrantes, neoplasias colorrectales, pólipos del colon, inestabilidad cromosómica, inestabilidad de microsatélites

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is ranked fourth among causes of cancer mortality in Colombia and in the world, for both genders; it is therefore regarded as a public health issue. CRC's phenotype and genotype are highly heterogeneous, a fact related to the various carcinogenic pathways described, and which is also implicated in the different progression mechanisms and the aggressiveness of the disease. The classic pathways, suppressive and mutable, are characterized by a series of genetic alterations related to phenotype changes in the morphologic progression of the adenoma-carcinoma sequence. The alternate pathways, originated by *BRAF* and *KRAS* gene mutations, are linked to the serrated polyp progression to carcinoma. Knowledge of these pathways is very important in achieving a fuller understanding of the disease and for broadening the study of mechanisms for its control; these include: early diagnosis, treatment and follow-up.

Key words: Aberrant crypt foci, colorectal neoplasms, colonic polyps, chromosomal instability, microsatellite instability

Correspondencia

María Carolina Sanabria Salas, Grupo de Investigación en Biología del Cáncer, Bogotá, Colombia. Instituto Nacional de Cancerología. Av. 1.ª No. 9-85, Bogotá, D. C., Colombia. Teléfono: (57-1) 334 1111, ext. 4203. Correo electrónico: csanabria@cancer.gov.co.

Fecha de recepción: 30 de marzo de 2012. Fecha de aprobación: 24 de julio de 2012

Introducción

En el mundo el cáncer colorrectal (CCR) ocupa el tercer lugar en incidencia en hombres y el segundo en mujeres y es la cuarta causa de mortalidad por cáncer en ambos sexos (1). En Colombia, esta enfermedad ocupa el cuarto lugar en incidencia y mortalidad por cáncer en ambos sexos, por lo que se considera un grave problema de salud pública (1). Durante el periodo de 2000 a 2006, la mortalidad por CCR mostró un incremento anual promedio, estadísticamente significativo, del 2,2% y 1,9% entre hombres y mujeres, respectivamente. Este aumento de la mortalidad fue variable entre las diferentes regiones del país; fue mayor en el centro del país y menor en Nariño, Cauca y La Guajira (2), lo cual puede tener relación con la diversidad genética poblacional y las exposiciones ambientales relacionadas con este cáncer en diferentes zonas del país.

Las vías de carcinogénesis son una secuencia de alteraciones moleculares que llevan al desarrollo de un tumor, y su entendimiento es clave para el diseño de estrategias de prevención, diagnóstico temprano y tratamiento en cáncer. Para el desarrollo del CCR se han descrito varias vías que explican en parte la alta *heterogeneidad fenotípica y genotípica* de esta enfermedad. Estas vías son: la supresora, la mutadora y la aserrada, las cuales serán abordadas en esta revisión.

Mecanismos de malignización del epitelio colorrectal y lesiones premalignas implicadas

El mecanismo de recambio celular que ocurre en las criptas intestinales es importante para entender los procesos de malignización del tejido colorrectal. Las criptas intestinales son invaginaciones del epitelio superficial y se dividen en dos zonas: la zona proliferativa o “nicho de células madre”, que se ubica en la base, y la zona de diferenciación, que se ubica hacia la luz intestinal (figura 1) (3).

El recambio ocurre cada tres a seis días y consiste en la generación de nuevos clones de células a partir de las células madre de la zona proliferativa, que se especializan en células epiteliales intestinales en

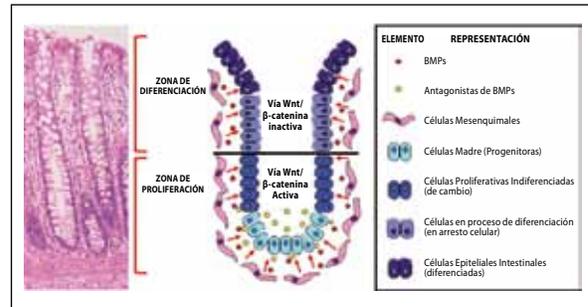


Figura 1. Procesos de recambio celular en la cripta intestinal

En la zona de proliferación, el fenotipo hiperproliferativo se mantiene gracias a la expresión de proteínas antiapoptóticas como *Bcl-2* y por la activación de la vía *Wnt/β-catenina*. En la zona de diferenciación, la especialización de las células intestinales se mantiene gracias a la inactivación de la vía *Wnt/β-catenina*.

la zona de diferenciación, manteniendo así la mucosa colónica (3,4). En la zona proliferativa existe predominio de señales antiapoptóticas, como la proteína *Bcl-2*, y proliferativas, como la vía *Wnt/β-catenina*. La preponderancia de esta última vía está influenciada por la acción de proteínas *antagonistas de Bmp*, secretadas por las células madre, permitiendo la *proliferación* y el recambio celular (5,6). Por otra parte, en la zona de diferenciación existen señales antiproliferativas, como la proteína APC y las proteínas *Bmp*, que regulan negativamente la vía *Wnt/β-catenina* (figura 1) (6,7).

Alteraciones en las vías de señalización que regulan el recambio celular de las criptas colónicas y que llevan a la persistencia de las señales proliferativas y antiapoptóticas propias del nicho de células madre pueden iniciar una vía de carcinogénesis y conducir a la aparición de CCR, al favorecer la supervivencia celular a este nivel, aun a pesar de la existencia de células defectuosas, haciendo que el tejido sea susceptible al desarrollo de cáncer (8).

Un desequilibrio en el patrón normal de recambio, que favorece la proliferación y disminuye la *apoptosis*, lleva a que ocurra un agrandamiento y fisión de las criptas, formando focos de criptas aberrantes (ACF, por su nombre inglés: *aberrant crypt foci*) (9), que a escala macroscópica se ven como pólipos o protrusiones de tejido hacia la luz intestinal.

Los pólipos adenomatosos se refieren a pólipos de origen epitelial caracterizados por un exceso de células displásicas. Estos pólipos son de tipo:

tubular, veloso o túbulo-veloso; los de tipo veloso son los de mayor potencial maligno (figura 2D, E, F) (10,11). Por otro lado, los pólipos hiperplásicos aserrados deben su nombre a su arquitectura glandular aserrada o en dientes de sierra, y se caracterizan por presentar dilatación de las criptas y una apariencia normal en su superficie celular; estos pueden ser displásicos (10%-20%) o no displásicos (80%-90%) (12-14).

Los pólipos aserrados no displásicos incluyen: pólipos hiperplásicos (variantes microvesicular, rica en células caliciformes y pobres en mucina) y el pólipo o adenoma séstil aserrado (SSP/SSA, por su nombre en inglés: *sessile serrated polyp/sessile serrated adenoma*) (figura 2B) (12-14).

Los pólipos aserrados displásicos incluyen: el adenoma aserrado o adenoma aserrado tradicional (SA/TSA, por su nombre en inglés: *serrated adenoma/traditional serrated adenoma*) (figura 2C) y los pólipos mixtos (12-14). El SA/TSA consiste en un pólipo de componente aserrado con displasia celular, que contiene mayor número de células epiteliales anormales que los SSP/SSA, pero menos atipia que los adenomas convencionales. Por último, los pólipos mixtos consisten en lesiones que contienen componentes histopatológicos de adenomas convencionales y de pólipos hiperplásicos aserrados; estos son poco frecuentes.

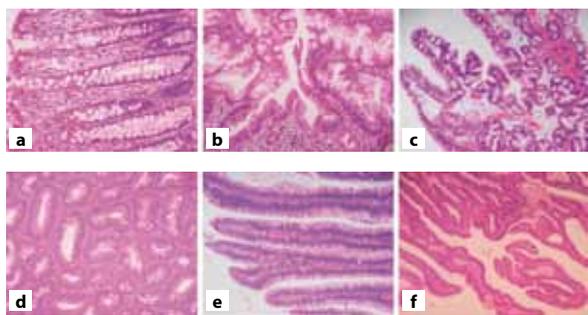


Figura 2. Histología de la mucosa normal y de los diferentes patrones histológicos de los pólipos colorrectales

(a) Mucosa intestinal normal. Coloración H&E. 4X. (b) Pólipo séstil aserrado o adenoma séstil aserrado (SSP/SSA). Estos se caracterizan por ser séstiles con criptas de aspecto aserrado hasta la base y dilatadas con centros de proliferación hacia la mitad de la cripta. (c) Adenoma aserrado o adenoma aserrado tradicional (SA/TSA). Coloración H&E. 4X. Estos se caracterizan por presentar criptas ectópicas, de aspecto aserrado y displasia citológica. (d) Adenoma tubular. H&E.10X. (e) Adenoma veloso. H&E.10X. (f) Adenoma túbulo-veloso. H&E. 4X.

Vías de carcinogénesis colorrectal según su localización

Existen diferencias fenotípicas en condiciones normales y patológicas a lo largo del colon. Anatómicamente, el colon se puede dividir en derecho o proximal, e izquierdo o distal, teniendo como referencia el ángulo esplénico (15,16). Esta división es importante, porque se han identificado diferencias embriológicas, morfológicas y moleculares de la mucosa normal a estos niveles que explican diferencias en las lesiones premalignas y malignas, de acuerdo con su localización (tabla 1) (17-22). Estas diferencias se sustentan en diferentes procesos de carcinogénesis, donde en colon proximal predominan la vía mutadora y la vía aserrada, mientras que en colon distal predomina la vía supresora.

Desde el punto de vista genético, el CCR puede clasificarse como hereditario y esporádico (23,24). El CCR hereditario incluye síndromes causados por *mutaciones germinales* en genes de alta *penetrancia*, como *APC*, *MYH*, familia de genes *MMR*, *SMAD4*, *BMPRI*, *STK11* y *PTEN* estos síndromes explican un bajo porcentaje de todos los casos de CCR. La gran mayoría corresponde al tipo esporádico, lo que implica la interacción de múltiples factores ambientales (dieta, actividad física, entre otros) (25,26) y genéticos, por la ganancia de *mutaciones somáticas* y *polimorfismos* en genes de baja penetrancia (27-33). En cualquiera de los dos casos, hereditario o esporádico, la progresión de la enfermedad mediante diferentes vías de carcinogénesis colorrectal se acompaña de la ganancia de alteraciones en genes importantes en el control del ciclo celular, como: *oncogenes*, *genes supresores de tumor* y *genes "cuidadores o mutadores"* de reparación del ADN.

Las vías de carcinogénesis colorrectal incluyen las vías clásicas de carcinogénesis, que son aquellas que favorecen la progresión de un adenoma convencional a adenocarcinoma, conocido como secuencia adenoma-adenocarcinoma, y las vías alternas de carcinogénesis, que son aquellas que permiten la progresión de un pólipo aserrado a adenocarcinoma, conocido como la vía aserrada de carcinogénesis.

La secuencia adenoma-adenocarcinoma fue evidenciada debido a la frecuente yuxtaposición

Tabla 1. Diferencias entre colon proximal y colon distal

Características		Colon proximal	Colon distal
Tejido normal			
Origen embriológico		Intestino medio	Intestino caudal
Morfología	Clasificación	Ciego - ángulo esplénico	Colon descendente - recto
	Irrigación	Arteria mesentérica superior	Arteria mesentérica inferior
	Red capilar	Varias capas	Una sola capa
Molecular	Expresión de Bak	Baja	Alta
	Apoptosis	Baja	Alta
Tejido tumoral			
Morfología	Número de células caliciformes	Menor	Mayor
	Producción de moco	Baja	Alta
Molecular	Cariotipo	Diploidía	Aneuploidía
	Inestabilidad genética	Inestabilidad de microsatélites	Inestabilidad cromosómica
	Epigenética	Alta	Baja
Vías de carcinogénesis			
Clásicas		Vía mutadora	Vía supresora
Alternas		Vía aserrada por mutaciones en BRAF	Vía aserrada por mutaciones en KRAS

de tejido adenomatoso en regiones circundantes del adenocarcinoma y a la disminución en la incidencia de CCR, con la implementación de la polipectomía endoscópica en la práctica clínica (34,35). En 1988, Volgstein describió lo que hoy conocemos como la primera vía de carcinogénesis, que corresponde a la vía supresora, como una secuencia de múltiples pasos a escala molecular y morfológica, donde la ganancia de cambios moleculares en los pólipos adenomatosos llevan a su malignización (36). Años después se describió otra vía de progresión adenoma-adenocarcinoma conocida como la vía mutadora (37); al ser las primeras vías descritas, estas dos vías se consideran como las clásicas.

La vía supresora, también conocida como de inestabilidad cromosómica del CCR, es la vía más común. Representa el 85% de los CCR esporádicos y también explica los casos de poliposis adenomatosa familiar (38). Afecta más frecuentemente el colon distal y se caracteriza por generar *inestabilidad cromosómica, aneuploidía y pérdida de heterocigidad* (17,18,22).

Las alteraciones descritas en esta vía son (figura 3):

- Mutaciones en los genes *APC* y *CTNNB1*, importantes en la vía de señalización Wnt/ β -

catenina, generan una resistencia a la degradación de β -catenina mediante el *sistema ubiquitina-proteosoma*, por lo que se acumula en citoplasma y se trasloca al núcleo, donde actúa promoviendo la sobreexpresión de oncoproteínas (3,39,40); esto genera un fenotipo hiperproliferativo que favorece la ganancia de mutaciones en otros genes, permitiendo la progresión a adenoma temprano (36,41). Más aún, se considera que la activación constitutiva de la vía Wnt/ β -catenina no solo es importante en la iniciación de la carcinogénesis colorrectal, sino que podría controlar el potencial maligno de las células en etapas más avanzadas, pudiendo ser blanco de desarrollo de nuevas terapias en CCR (40).

En los casos de poliposis adenomatosa familiar, la mutación en *APC* es una mutación germinal.

- El adenoma temprano progresa a adenoma intermedio por mutación de ganancia de función en el gen *KRAS*, lo que conduce a la activación constitutiva de este oncogén (36,41,42).
- En el adenoma intermedio, el patrón hiperproliferativo es muy marcado, lo que permite el desarrollo de un fenotipo de inestabilidad cromosómica

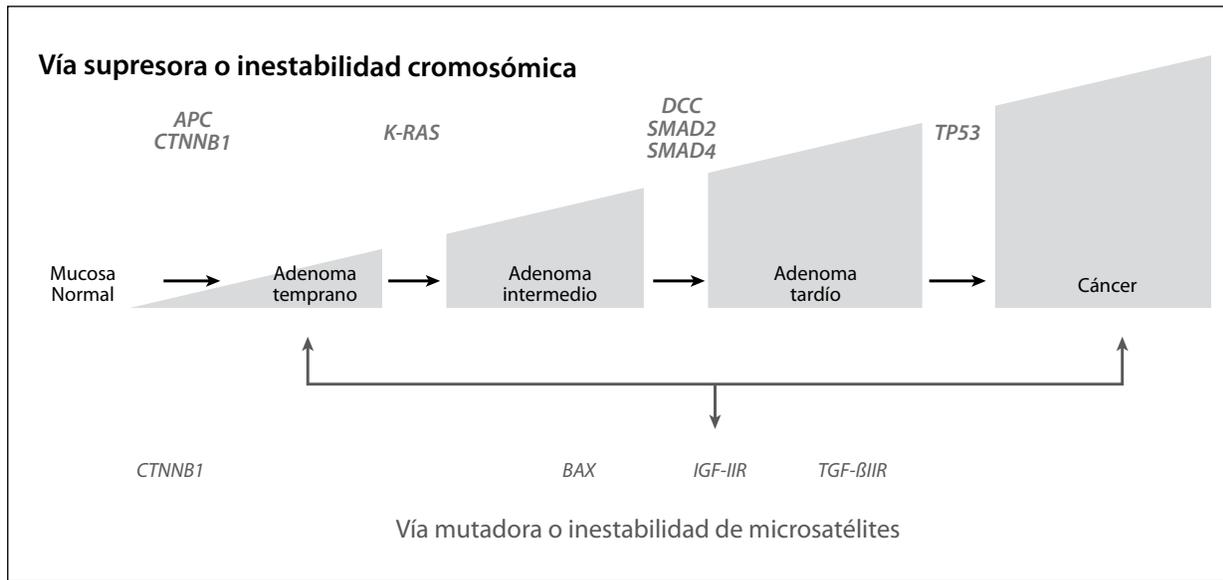


Figura 3. Vías clásicas de carcinogénesis colorrectal a partir de adenomas

Se muestra la progresión de las lesiones en correlación con las alteraciones moleculares. Las alteraciones de la vía supresora están en rojo y las de la vía mutadora están en azul.

* Pueden existir mutaciones germinales heredadas en algún alelo de los genes MMR (primer golpe) e iniciar el proceso de carcinogénesis por un mecanismo de pérdida de heterocigocidad (segundo golpe).

que lleva a la pérdida de copias de genes ubicados en el brazo largo del cromosoma 18, como: *DCC*, *SMAD4*, *SMAD2* e *ITF-2* (43-47). Lo anterior contribuye a la inmortalización de las células y favorece la progresión al adenoma tardío (36).

- Por último, el fenotipo de inmortalización celular del adenoma tardío conduce a la adquisición de más mutaciones, incluidas las del gen *TP53*, evento gatillante en el desarrollo del adenocarcinoma (36,48,49).

Estudios en modelos animales han permitido la confirmación de varias alteraciones moleculares descritas en humanos en los ACF de adenomas que progresaron a adenocarcinoma, como: acúmulo importante de β -catenina en el núcleo y mutaciones en *CTNNB1* y *APC* (50-52). Por otro lado, la vía mutadora o de *inestabilidad de microsatélites* (MSI, por su nombre en inglés: *microsatellite instability*) del CCR se ha asociado con el 15% de los CCR esporádicos (38) y también, con el síndrome de Lynch I o HNPCC (por su nombre en inglés: *hereditary non-polyposis colorectal cancer*). Esta vía es más común en colon proximal y se caracteriza por presentar un fenotipo mutador en regiones

microsatélite, acompañado de estabilidad cromosómica; es decir, son tumores *diploides*.

A diferencia de la vía supresora, esta vía no se ha relacionado con una cascada de eventos progresivos a escala genética. A pesar de lo anterior, se acepta que el primer paso de progresión del epitelio normal a adenoma se da por un mecanismo de “dos golpes”, que incluye la mutación o inactivación de los dos alelos en un gen de la familia MMR (por nombre en inglés: *mismatch repair genes*) (figura 3); en los casos de HNPCC, la primera mutación es germinal. Esto predispone a fallas en los sistemas de reparación del ADN y a un fenotipo mutador que provoca MSI, alterando genes importantes en el control del ciclo celular, como: *CTNNB1*, *TGF-βIIR*, *IGF-IIR*, *BAX* y *PTEN* (figura 3) (53-55).

Mutaciones en *CTNNB1* se relacionan con un fenotipo hiperproliferativo, mientras que mutaciones en *TGF-βIIR*, *IGF-IIR* y *BAX* le confieren a la célula resistencia a la apoptosis. Se ha descrito que las mutaciones en *TGF-βIIR* y *BAX* contribuyen a la progresión del tumor, mas no en su inicio, pues se han encontrado principalmente en CCR avanzado con MSI (55). Igualmente, la ganancia de una

mutación o metilación en las dos copias del gen supresor de tumor, *PTEN*, lleva a la inmortalización y malignización celular, favoreciendo rápidamente la progresión de adenoma-adenocarcinoma (56).

Estudios adicionales han evaluado la presencia de mutaciones en *TP53* y *KRAS*, relacionados con la vía supresora, en CCR con MSI, y han encontrado que estas son menos frecuentes en este tipo de tumores (57). De manera interesante, la ocurrencia concomitante de mutaciones en *APC* y *TGF-βII* es rara en CCR (58), lo que está a favor de dos vías de carcinogénesis independientes para la progresión adenoma-adenocarcinoma.

Respecto a la vía aserrada de carcinogénesis, estas incluyen dos vías alternas de malignización del tejido en colon a partir de pólipos aserrados por mutaciones en los genes *KRAS* o *BRAF* (59), cada uno con características fenotípicas diferentes. Anteriormente, estos pólipos se consideraban benignos; sin embargo, su potencial premaligno surge, recientemente, a partir de varias observaciones, como: la presencia de pólipos hiperplásicos adyacentes a adenomas y adenocarcinomas (60); la concomitancia de características histológicas de tipo hiperplásico y adenomatoso (61), y la alta frecuencia de estos pólipos en la población de alto riesgo de CCR hereditario y en CCR esporádico (62,63). Actualmente, se considera que hasta un 20% de todos los CCR se desarrollan por la vía aserrada de carcinogénesis (59).

El 61% de los SA se desarrollan por la vía aserrada de carcinogénesis a partir de mutaciones en el gen *BRAF*, y se caracterizan por un fenotipo de *hipermetilación del ADN* y MSI (64).

La ganancia de una mutación en *BRAF* (figura 4A) conduce a la alteración de la vía de señalización *Ras/Raf/MAPK* (64). Esto lleva al desarrollo de un ACF que progresa a un pólipo hiperplásico de variante microvesicular no displásico, precursor del SSP/SSA (64-66). Posteriormente, los SSP/SSA progresan a SA con evidencia de metilación en islas CpG del ADN, lo que causa el silenciamiento de genes, como los de la familia MMR, que favorece el desarrollo de un fenotipo de MSI y su progresión a CCR (14,65). De acuerdo con esto, se ha detectado ausencia de expresión del gen de reparación

hMLH1, por metilación en su promotor, en pólipos aserrados de pacientes con CCR con MSI (62). Recientemente, un estudio también resaltó el papel de las proteínas p53 y β-catenina en la progresión de lesiones aserradas no displásicas a lesiones aserradas con displasia y cáncer (19).

El 27% de los SA inician por la vía aserrada de carcinogénesis por mutaciones en *KRAS* y se caracteriza por presentar un fenotipo de inestabilidad cromosómica, sin fenotipo de hipermetilación ni MSI. De acuerdo con esto, existen estudios en los que se demuestra la concomitancia de lesiones típicas de la vía aserrada, tipo SA con alto grado de displasia, con adenocarcinomas originados por la vía supresora (59).

La ganancia de una mutación en *KRAS* (figura 4B) altera la vía *Ras/Raf/MAPK*, al igual que la vía aserrada por mutaciones en *BRAF* (64). No está claro cuál es el precursor en esta vía, pero se han encontrado mutaciones en *KRAS* en el 43% de los pólipos aserrados ricos en células caliciformes, 24% de los SA, 26% de adenomas convencionales y en el 37,3% de los adenocarcinomas, lo que está a favor de la progresión maligna por esta vía (64). Por el contrario, este tipo de mutación se ha encontrado poco representada en la variante microvesicular (13%) y en SSP/SSA (7%), lesiones relacionadas con mutaciones en *BRAF*, lo que permite concluir que son dos vías diferentes (64). Debido a su fenotipo de inestabilidad cromosómica, se considera que esta vía se sobrelapa con la vía supresora y que mutaciones en *KRAS* no son un buen marcador de esta vía alterna (64).

Existe un síndrome de poliposis hiperplásica, recientemente descrito y poco diagnosticado, que se desarrolla por la vía aserrada, del cual no se conoce el gen implicado ni el patrón de herencia con que es transmitido; sin embargo, se ha identificado que la hipermetilación del gen *MGMT* es la alteración molecular más frecuente (67). Otro estudio ha puntualizado tres fenotipos asociados con este síndrome: i. el de colon derecho, en el que predominan pólipos largos y sésiles tipo SSP/SSA, asociados con mutaciones en *BRAF*; ii. el de colon izquierdo, en el que predomina la presencia de múltiples pólipos hiperplásicos pequeños asociados con mutaciones

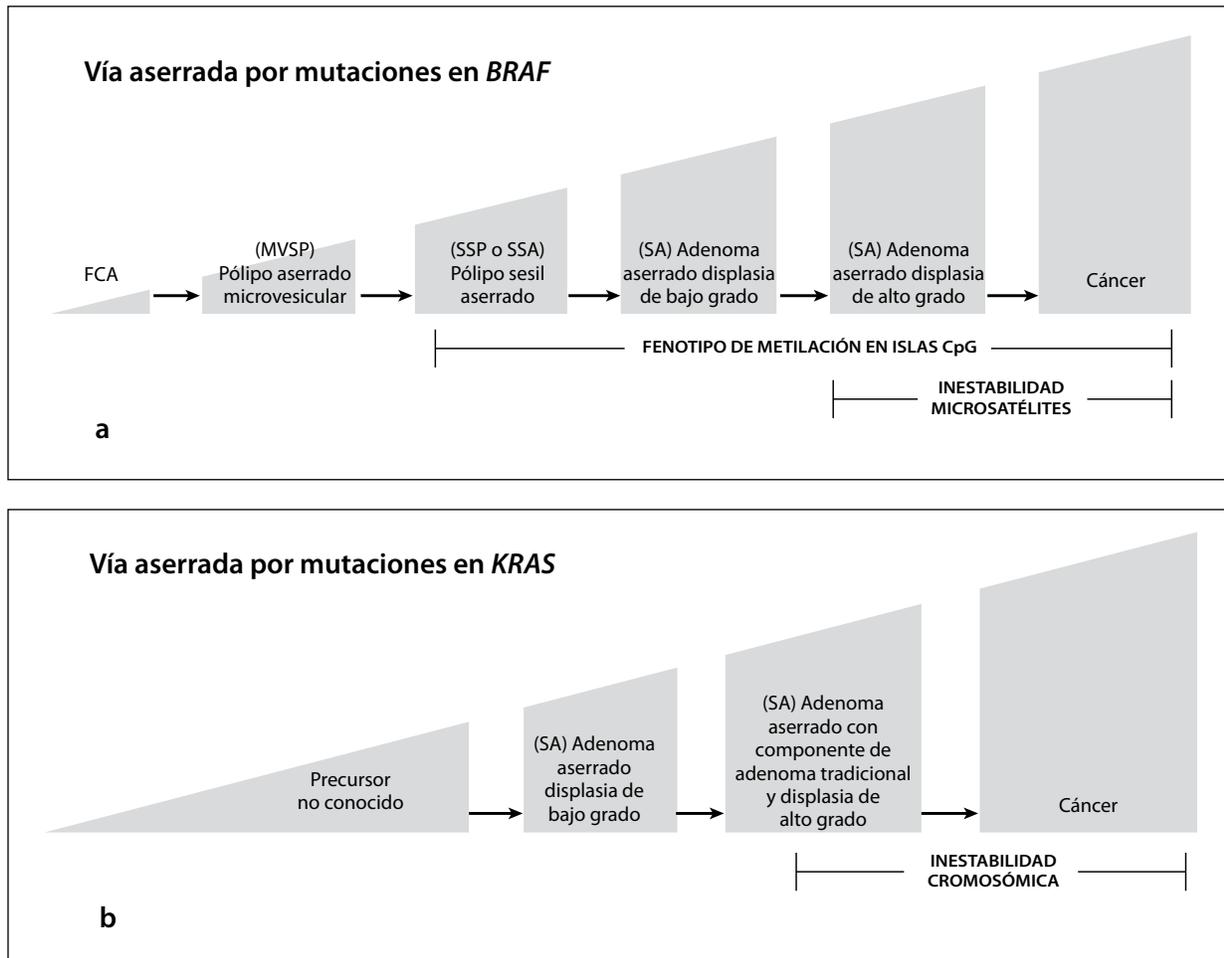


Figura 4. Vías alternas de carcinogénesis colorrectal a partir de pólipos hiperplásicos aserrados. **(a)** Vía aserrada por mutaciones en *BRAF*. **(b)** Vía aserrada por mutaciones en *KRAS*

En ambas figuras se muestra la progresión de las lesiones aserradas hasta su malignización, en correlación con las alteraciones moleculares; las lesiones sin displasia citológica están escritas en negro y las lesiones con displasia están escritas en amarillo.

en *KRAS*; y iii. el mixto, en el cual se encuentran las lesiones anteriores asociadas con SA (65).

Implicaciones clínicas de las vías de carcinogénesis colorrectal

Respecto al papel de las vías clásicas en la progresión y pronóstico del CCR, se ha encontrado que los tumores originados por la vía supresora son de peor pronóstico comparados con los tumores originados por la vía mutadora (17,20,68).

Tumores colorrectales con MSI, característicos de la vía mutadora y aserrada por mutaciones en *BRAF*, son en su mayoría esporádicos, más

frecuentes en mujeres y pobremente diferenciados (69,70). En comparación con los tumores con estabilidad de microsatélites (MSS, por su nombre en inglés: *microsatellite stable*), los tumores con MSI son frecuentemente múltiples, bien sea de aparición sincrónica o metacrónica (11% frente a 4%; $P = 0,006$), y tienen menor probabilidad de hacer metástasis a ganglios linfáticos (OR 0,33; IC 95% 0,21-0,53; $P < 0,001$) y a órganos distantes (OR 0,49; IC 95% 0,27 a 0,89; $P < 0,02$), por lo tanto, se caracterizan por una mejor sobrevida (69).

Aunque en estudios *in vitro* se ha evidenciado que en líneas celulares de CCR con mutación en

TGF-βIIIR, la restauración de la expresión normal de este gen promueve la motilidad, sobrevida celular y progresión metastásica (71), no existe evidencia de que mutaciones en los genes *TGF-βIIIR* ni en *BAX* puedan ser biomarcadores de pronóstico en pacientes con CCR con MSI (72).

Respecto a la respuesta al tratamiento en tumores con CCR, los estudios son contradictorios. Algunos han encontrado que los tumores con MSI responden mejor al tratamiento adyuvante con quimioterapia que los tumores MSS (73,74), mientras que otros estudios no han encontrado estos hallazgos (75,76).

Un aspecto muy importante en el estudio de mecanismos oncogénicos es la identificación de proteínas necesarias para el mantenimiento y progresión de tumores, conocida como adicción oncogénica, que permite el desarrollo de medicamentos dirigidos a blancos moleculares específicos. En CCR se identificó recientemente que la β-catenina es necesaria para el mantenimiento de tumores colorrectales con mutaciones en el gen *APC* en modelos *in vitro* e *in vivo*, pudiendo ser este un potencial blanco terapéutico (40).

Respecto a las lesiones aserradas, existen fallas en su identificación y seguimiento, debido a su reciente reconocimiento como precursores de malignidad, lo cual favorece la aparición de tumores de intervalo, entre una colonoscopia y otra. Se ha encontrado que la localización proximal (OR 1,85; IC 95% 1,01-3,8) y la MSI (OR 2,7; IC 95% 1,1-6,8) son factores asociados de manera independiente con los tumores de intervalo, mientras que no se vio esta asociación con mutaciones en *BRAF* (77); esto puede deberse al difícil acceso endoscópico en colon proximal o por una rápida progresión de lesiones con este fenotipo; en cualquiera de los dos casos, se requiere mejorar el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes, lo que implicaría la resección total de lesiones aserradas para un mayor control de la enfermedad (78-81).

Por otro lado, existe un grupo de SA acompañado de adenocarcinoma *in situ*, localizado en colon proximal y asociado con mutaciones en *KRAS*, que se caracteriza por presentar metilación del gen *MGMT*; este último evento está relacionado con la

persistencia de mutaciones en el ADN y la progresión y malignización de estas lesiones aserradas (59).

Todas estas diferencias ameritan ampliar el estudio respecto a los procesos de carcinogénesis colorrectal, para aplicar medidas de seguimiento más estrictas a pacientes que, aun diagnosticados en estadios tempranos, tengan una mayor susceptibilidad de recaer en la enfermedad. Igualmente importante es la identificación de nuevos blancos terapéuticos involucrados en estas vías, cuyo desarrollo permitirá lograr un mayor control de la enfermedad y mejorar las tasas de curación y calidad de vida de los afectados.

Conclusiones

El CCR es un problema de salud pública en el país, que se caracteriza por ser heterogéneo en su genotipo y fenotipo, lo que se ha confirmado con los hallazgos respecto a las diferentes vías moleculares que siguen las lesiones precursoras durante la oncogénesis. Se han podido identificar lesiones premalignas que antes se consideraban benignas (pólipos hiperplásicos aserrados), pero que, según la evidencia, realmente consisten en lesiones con perfiles moleculares característicos que favorecen su progresión a cáncer. Igualmente, hay algunos estudios que se han esforzado por determinar las implicaciones clínicas de los tumores colorrectales de acuerdo con la vía de progresión mediante la cual se desarrolló el cáncer y su localización, resaltando las diferencias que existen, principalmente, en el pronóstico y respuesta al tratamiento de la enfermedad en relación con la presencia de MSI.

También, vale la pena resaltar que respecto a los estudios de pólipos hiperplásicos aserrados y su papel como precursores de CCR, existen algunas dificultades en la aplicación de los criterios para la clasificación de estos por los patólogos; esto se debe a que no se cuenta con el entrenamiento para su identificación; evidencia de esto es que el componente aserrado rara vez es reportado en los informes de histopatología de lesiones colorrectales en el país.

Entonces, es importante reconocer y entender las diferencias en los perfiles moleculares, de tal manera que permitan la identificación de biomarcadores de

susceptibilidad, diagnóstico, pronóstico o respuesta al tratamiento de la enfermedad; permitiendo avanzar en el establecimiento de patrones o perfiles moleculares diferenciales para cada tipo histopatológico y su correlación con la clínica, de manera que se creen herramientas para el control de la enfermedad en nuestro país. De acuerdo con lo anterior, es indispensable contar con el conocimiento necesario para la implementación de métodos a gran escala de genotipificación (82-88), expresión génica (39,89-92), expresión proteica (93,94) y mecanismos epigenéticos, como la metilación del ADN (95,96), en individuos afectados.

Todo lo anterior sustenta el uso de técnicas moleculares de punta que permitan estudiar de una manera más eficiente el CCR en nuestra población, con el fin de identificar perfiles moleculares característicos y determinar su correlación con el fenotipo y pronóstico de la enfermedad.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a Jovanny Zabaleta, PhD., director del laboratorio Illumina Genomics/Core del Stanley S. Scott Cancer Center, del Louisiana State University, en Estados Unidos, por la revisión del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses personales ni financieros, ni ningún tipo de acuerdo que pudiera interferir con el contenido de la publicación.

Referencias

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality worldwide IARC CancerBase No 10 [internet]. 2008 [citado: 16 de agosto de 2012]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
2. Piñeros M, Pardo C, Gamboa O. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. Bogotá: Imprenta Nacional; 2010.
3. van de Wetering M, Sancho E, Verweij C, et al. The beta-catenin/TCF-4 complex imposes a crypt progenitor phenotype on colorectal cancer cells. *Cell*. 2002;111:241-50.
4. Graham TA, Humphries A, Sanders T, et al. Use of methylation patterns to determine expansion of stem cell clones in human colon tissue. *Gastroenterology*. 2011;140:1241-50.
5. Fevr T, Robine S, Louvard D, et al. Wnt/beta-catenin is essential for intestinal homeostasis and maintenance of intestinal stem cells. *Mol Cell Biol*. 2007;27:7551-9.
6. Kosinski C, Li VS, Chan AS, et al. Gene expression patterns of human colon tops and basal crypts and BMP antagonists as intestinal stem cell niche factors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:15418-23.
7. Smith KJ, Johnson KA, Bryan TM, et al. The APC gene product in normal and tumor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90:2846-50.
8. Sinicrope FA, Ruan SB, Cleary KR, et al. Bcl-2 and p53 oncoprotein expression during colorectal tumorigenesis. *Cancer Res*. 1995;55:237-41.
9. Roncucci L, Pedroni M, Vaccina F, et al. Aberrant crypt foci in colorectal carcinogenesis. Cell and crypt dynamics. *Cell proliferation*. 2001;33:1-18.
10. Colina F, Ibarrola C. Protocolo e información sistematizada para los estudios histopatológicos relacionados con el carcinoma Colorrectal. *Rev Esp Patol*. 2004;37:73-90.
11. Konishi F, Morson BC. Pathology of colorectal adenomas: a colonoscopic survey. *J Clin Pathol*. 1982;35:830-41.
12. Higuchi T, Sugihara K, Jass JR. Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. *Histopathology*. 2005;47:32-40.
13. Snover D, Ahnen D, Burt R. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated ('hyperplastic') polyposis. En: Bozman FT, Carneiro F, Hruban RH (Eds). *WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the Digestive System*. 4th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2010.
14. Torlakovic EE, Gómez JD, Driman DK, et al. Sessile serrated adenoma (SSA) vs. traditional serrated adenoma (TSA). *Am J Surg Pathol*. 2008;32:21-9.
15. Iacopetta B. Mini review-Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer*. 2002;101:403-8.
16. Li FY, Lai MD. Colorectal cancer, one entity or three. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2009;10:219-29.
17. Azzoni C, Bottarelli L, Campanini N, et al. Distinct molecular patterns based on proximal and distal sporadic colorectal cancer: arguments for different mechanisms in the tumorigenesis. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22:115-26.
18. Delattre O, Olschwang S, Law DJ, et al. Multiple genetic alterations in distal and proximal colorectal cancer. *Lancet*. 1989;2:353-6.
19. Fujita K, Yamamoto H, Matsumoto T, et al. Sessile serrated adenoma with early neoplastic progression: a clinicopathologic and molecular study. *Am J Surg Pathol*. 2011;35:295-304.

20. Hawkins N, Norrie M, Cheong K, et al. CpG island methylation in sporadic colorectal cancers and its relationship to microsatellite instability. *Gastroenterology*. 2002;122:1376-87.
21. Liu LU, Holt PR, Krivosheyev V, et al. Human right and left colon differ in epithelial cell apoptosis and in expression of Bak, a pro-apoptotic Bcl-2 homologue. *Gut*. 1999;45:45-50.
22. Reichmann A, Levin B, Martin P. Human large-bowel cancer: correlation of clinical and histopathological features with banded chromosomes. *Int J Cancer*. 1982;29:625-9.
23. Søreide K, Nedrebø BS, Knapp JC, et al. Evolving molecular classification by genomic and proteomic biomarkers in colorectal cancer: potential implications for the surgical oncologist. *Surgical Oncology*. 2009;18:31-50.
24. van Puijbroek M. Molecular pathology of colorectal cancer predisposing syndromes. Leiden, Holanda: Leiden University; 2008.
25. Gunter MJ, Leitzmann MF. Obesity and colorectal cancer: epidemiology, mechanisms and candidate genes. *J Nutr Biochem*. 2006;17:145-56.
26. Hauret KG, Bostick RM, Matthews CE, et al. Physical activity and reduced risk of incident sporadic colorectal adenomas: observational support for mechanisms involving energy balance and inflammation modulation. *Am J Epidemiol*. 2004;159:983-92.
27. Curtin K, Wolff RK, Herrick JS, et al. Exploring multi-locus associations of inflammation genes and colorectal cancer risk using hapConstructor. *BMC Med Genet*. 2010;11:170.
28. Houlston RS, Cheadle J, Dobbins SE, et al. Meta-analysis of three genome-wide association studies identifies susceptibility loci for colorectal cancer at 1q41, 3q26.2, 12q13.13 and 20q13.33. *Nat Genet*. 2010;42:973-7.
29. Houlston RS, Tomlinson IPM. Polymorphisms and colorectal tumor risk. *Gastroenterology*. 2001;121:282-301.
30. Kury S, Buecher B, Robiou-du-Pont S, et al. Low-penetrance alleles predisposing to sporadic colorectal cancers: a French case-controlled genetic association study. *BMC Cancer*. 2008;8:326.
31. Pomerantz MM, Ahmadiyeh N, Jia L, et al. The 8q24 cancer risk variant rs6983267 shows long-range interaction with MYC in colorectal cancer. *Nat Genet*. 2009;41:882-4.
32. von Holst S, Picelli S, Edler D, et al. Association studies on 11 published colorectal cancer risk loci. *Br J Cancer*. 2010;103:575-80.
33. Webb EL, Rudd MF, Sellick GS, et al. Search for low penetrance alleles for colorectal cancer through a scan of 1467 non-synonymous SNPs in 2575 cases and 2707 controls with validation by kin-cohort analysis of 14 704 first-degree relatives. *Hum Mol Genet*. 2006;15:3263-71.
34. Galiano MT. Cáncer colorrectal (CCR). *Rev Colomb Gastroenterol*. 2005;20:43-53.
35. Eide TJ. Prevalence and morphological features of adenomas of the large intestine in individuals with and without colorectal carcinoma. *Histopathology*. 1986;10:111-8.
36. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Eng J Med*. 1988;319:525-32.
37. Liu B, Nicolaides NC, Markowitz S, et al. Mismatch repair gene defects in sporadic colorectal cancers with microsatellite instability. *Nat Genet*. 1995;9:48-55.
38. Moran A, Ortega P, de Juan C, et al. Differential colorectal carcinogenesis: Molecular basis and clinical relevance. *World J Gastrointest Oncol*. 2010;2:151-8.
39. Kim IJ, Kang HC, Jang SG, et al. Oligonucleotide microarray analysis of distinct gene expression patterns in colorectal cancer tissues harboring BRAF and K-ras mutations. *Carcinogenesis*. 2006;27:392-404.
40. Scholer-Dahirel A, Schlabach MR, Loo A, et al. Maintenance of adenomatous polyposis coli (APC)-mutant colorectal cancer is dependent on Wnt/beta-catenin signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:17135-40.
41. Yuan P, Sun MH, Zhang JS, et al. APC and K-ras gene mutation in aberrant crypt foci of human colon. *World J Gastroenterol*. 2001;7:352-6.
42. Haigis KM, Kendall KR, Wang Y, et al. Differential effects of oncogenic K-Ras and N-Ras on proliferation, differentiation and tumor progression in the colon. *Nat Genet*. 2008;40:600-8.
43. Fearon ER, Cho KR, Nigro JM, et al. Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers. *Science*. 1990;247:49-56.
44. Gallione C, Aylsworth AS, Beis J, et al. Overlapping spectra of SMAD4 mutations in juvenile polyposis (JP) and JP-HHT syndrome. *Am J Med Genet A*. 2010;152A:333-9.
45. Herbst A, Bommer GT, Kriegl L, et al. ITF-2 is disrupted via allelic loss of chromosome 18q21, and ITF-2B expression is lost at the adenoma-carcinoma transition. *Gastroenterology*. 2009;137:639-48.
46. Hibi K, Mizukami H, Shirahata A, et al. Aberrant methylation of the netrin-1 receptor genes UNC5C and DCC detected in advanced colorectal cancer. *World J Surg*. 2009;33:1053-7.

47. Langeveld D, van Hattem WA, de Leng WW, et al. SMAD4 immunohistochemistry reflects genetic status in juvenile polyposis syndrome. *Clin Cancer Res.* 2010;16:4126-34.
48. Kamada R, Nomura T, Anderson CW, et al. Cancer-associated p53 tetramerization domain mutants: quantitative analysis reveals a low threshold for tumor suppressor inactivation. *J Biol Chem.* 2011;286:252-8.
49. Kouidou S, Malousi A, Maglaveras N. Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndrome mutations in p53 are associated with exonic methylation and splicing regulatory elements. *Mol Carcinog.* 2009;48:895-902.
50. Cooke T, Kirkham N, Stainthorp DH, et al. Detection of early neoplastic changes in experimentally induced colorectal cancer using scanning electron microscopy and cell kinetic studies. *Gut.* 1984;25:748-55.
51. Hu Y, Le Leu RK, Young GP. Detection of K-ras mutations in azoxymethane-induced aberrant crypt foci in mice using LNA-mediated real-time PCR clamping and mutant-specific probes. *Mutat Res.* 2009;677:27-32.
52. Ochiai M, Ushigome M, Fujiwara K, et al. Characterization of dysplastic aberrant crypt foci in the rat colon induced by 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine. *Am J Pathol.* 2003;163:1607-14.
53. Kim IJ, Kang HC, Park JH, et al. Development and applications of a beta-catenin oligonucleotide microarray: beta-catenin mutations are dominantly found in the proximal colon cancers with microsatellite instability. *Clin Cancer Res.* 2003;9:2920-5.
54. Souza RF, Wang S, Thakar M, et al. Expression of the wild-type insulin-like growth factor II receptor gene suppresses growth and causes death in colorectal carcinoma cells. *Oncogene.* 1999;18:4063-8.
55. Yashiro M, Hirakawa K, Boland CR. Mutations in TGFbeta-RII and BAX mediate tumor progression in the later stages of colorectal cancer with microsatellite instability. *BMC Cancer.* 2010;10:303.
56. Narayan S, Roy D. Role of APC and DNA mismatch repair genes in the development of colorectal cancers. *Mol Cancer.* 2003;2:41.
57. Samowitz WS, Holden JA, Curtin K, et al. Inverse relationship between microsatellite instability and K-ras and p53 gene alterations in colon cancer. *Am J Pathol.* 2001;158:1517-24.
58. Olschwang S, Hamelin R, Laurent-Puig P, et al. Alternative genetic pathways in colorectal carcinogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1997;94:12122.
59. Kim KM, Lee EJ, Kim YH, et al. KRAS mutations in traditional serrated adenomas from Korea herald an aggressive phenotype. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:667-75.
60. Azimuddin K, Stasik JJ, Khubchandani IT, et al. Hyperplastic polyps: "more than meets the eye"? Report of sixteen cases. *Dis Colon Rectum.* 2000;43:1309-13.
61. Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 1990;14:524-37.
62. Hawkins NJ, Ward RL. Sporadic colorectal cancers with microsatellite instability and their possible origin in hyperplastic polyps and serrated adenomas. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:1307-13.
63. Jeevaratnam P, Cottier DS, Browett PJ, et al. Familial giant hyperplastic polyposis predisposing to colorectal cancer: a new hereditary bowel cancer syndrome. *J Pathol.* 1996;179:20-5.
64. O'Brien MJ, Yang S, Mack C, et al. Comparison of microsatellite instability, CpG island methylation phenotype, BRAF and KRAS status in serrated polyps and traditional adenomas indicates separate pathways to distinct colorectal carcinoma end points. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:1491-501.
65. Kalady MF, Jarrar A, Leach B, et al. Defining phenotypes and cancer risk in hyperplastic polyposis syndrome. *Dis Colon Rectum.* 2011;54:164-70.
66. Lu FI, van Niekerk de W, Owen D, et al. Longitudinal outcome study of sessile serrated adenomas of the colorectum: an increased risk for subsequent right-sided colorectal carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:927-34.
67. Musulén E, López-Martos R, Sanz C, et al. Clinicopathological and morphological characteristics of colorectal carcinoma in hyperplastic polyposis syndrome. *Rev Esp Patol.* 2011;44:75-82.
68. Sarli L, Bottarelli L, Bader G, et al. Association between recurrence of sporadic colorectal cancer, high level of microsatellite instability, and loss of heterozygosity at chromosome 18q. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:1467-82.
69. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2000;342:69-77.
70. Samowitz WS, Curtin K, Ma KN, et al. Microsatellite instability in sporadic colon cancer is associated with an improved prognosis at the population level. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10:917-23.
71. Liu XQ, Rajput A, Geng L, et al. Restoration of transforming growth factor-beta receptor II expression in colon cancer cells with microsatellite instability increases metastatic potential in vivo. *J Biol Chem.* 2011;286:16082-90.
72. Shima K, Morikawa T, Yamauchi M, et al. TGFBR2 and BAX mononucleotide tract mutations, microsatellite

- instability, and prognosis in 1072 colorectal cancers. *PLoS One*. 2011;6:e25062.
73. Elsaleh H, Iacopetta B. Microsatellite instability is a predictive marker for survival benefit from adjuvant chemotherapy in a population-based series of stage III colorectal carcinoma. *Clin Colorectal Cancer*. 2001;1:104-9.
 74. Papat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol*. 2005;23:609-18.
 75. Benatti P, Gafa R, Barana D, et al. Microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *Clin Cancer Res*. 2005;11:8332-40.
 76. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:247-57.
 77. Shaikat A, Arain M, Thaygarajan B, et al. Is BRAF mutation associated with interval colorectal cancers? *Dig Dis Sci*. 2010;55:2352-6.
 78. Aust DE, Baretton GB. Serrated polyps of the colon and rectum (hyperplastic polyps, sessile serrated adenomas, traditional serrated adenomas, and mixed polyps)-proposal for diagnostic criteria. *Virchows Arch*. 2010;457:291-7.
 79. Huang CS, Farraye FA, Yang S, et al. The clinical significance of serrated polyps. *Am J Gastroenterol*. 2010;106:229-40; quiz 41.
 80. Lazarus R, Junttila OE, Karttunen TJ, et al. The risk of metachronous neoplasia in patients with serrated adenoma. *Am J Clin Pathol*. 2005;123:349-59.
 81. Young J, Jenkins M, Parry S, et al. Serrated pathway colorectal cancer in the population: genetic consideration. *Gut*. 2007;56:1453-9.
 82. Lascorz J, Forsti A, Chen B, et al. Genome-wide association study for colorectal cancer identifies risk polymorphisms in German familial cases and implicates MAPK signalling pathways in disease susceptibility. *Carcinogenesis*. 2010;31:1612-9.
 83. Pittman AM, Naranjo S, Jalava SE, et al. Allelic variation at the 8q23.3 colorectal cancer risk locus functions as a cis-acting regulator of EIF3H. *PLoS Genet*. 2010;6 pii: e1001126.
 84. Tenesa A, Farrington SM, Prendergast JG, et al. Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on 11q23 and replicates risk loci at 8q24 and 18q21. *Nat Genet*. 2008;40:631-7.
 85. Tomlinson I, Webb E, Carvajal-Carmona L, et al. A genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility variant for colorectal cancer at 8q24.21. *Nat Genet*. 2007;39:984-8.
 86. Tomlinson IP, Webb E, Carvajal-Carmona L, et al. A genome-wide association study identifies colorectal cancer susceptibility loci on chromosomes 10p14 and 8q23.3. *Nat Genet*. 2008;40:623-30.
 87. Tuupainen S, Turunen M, Lehtonen R, et al. The common colorectal cancer predisposition SNP rs6983267 at chromosome 8q24 confers potential to enhanced Wnt signaling. *Nat Genet*. 2009;41:885-90.
 88. Zanke BW, Greenwood CM, Rangrej J, et al. Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on chromosome 8q24. *Nat Genet*. 2007;39:989-94.
 89. Bertucci F, Salas S, Eysteris S, et al. Gene expression profiling of colon cancer by DNA microarrays and correlation with histoclinical parameters. *Oncogene*. 2004;23:1377-91.
 90. Carrer A, Zacchigna S, Balani A, et al. Expression profiling of angiogenic genes for the characterisation of colorectal carcinoma. *Eur J Cancer*. 2008;44:1761-9.
 91. Galamb O, Sipos F, Solymosi N, et al. Diagnostic mRNA expression patterns of inflamed, benign, and malignant colorectal biopsy specimen and their correlation with peripheral blood results. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:2835-45.
 92. Glebov OK, Rodríguez LM, Soballe P, et al. Gene expression patterns distinguish colonoscopically isolated human aberrant crypt foci from normal colonic mucosa. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2006;15:2253-62.
 93. Han M, Liew CT, Zhang HW, et al. Novel blood-based, five-gene biomarker set for the detection of colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14:455-60.
 94. Mazzanti R, Solazzo M, Fantappie O, et al. Differential expression proteomics of human colon cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;290:G1329-38.
 95. Ibrahim AE, Arends MJ, Silva AL, et al. Sequential DNA methylation changes are associated with DNMT3B overexpression in colorectal neoplastic progression. *Gut*. 2011;60:499-508.
 96. Vaughn CP, Wilson AR, Samowitz WS. Quantitative evaluation of CpG island methylation in hyperplastic polyps. *Mod Pathol*. 2010;23:151-6.