



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



EDITORIAL

Cáncer colorrectal: del laboratorio al paciente, un paso ya imprescindible



Colorectal cancer: From the laboratory to the patient, a now indispensable step

El cáncer colorrectal es el tercer cáncer más común en hombres y el segundo en mujeres a nivel mundial mientras que el cáncer gástrico es el cuarto cáncer más frecuente en hombres y el quinto en mujeres¹. En ambos casos las diferencias en incidencia entre las diversas áreas geográficas del mundo son muy sustanciales y están claramente asociadas a factores nutritivos y ambientales. Diversos registros latinoamericanos muestran incidencias de cáncer colorrectal bastante más bajas que otras zonas, particularmente en los países más desarrollados². Desafortunadamente, mientras la incidencia de este cáncer está disminuyendo en el mundo occidental, los países latinoamericanos han registrado aumentos significativos en la mortalidad por este cáncer en los últimos años². Por su parte, la incidencia de cáncer gástrico es particularmente elevada en algunos países latinoamericanos como Chile o Costa Rica pero mucho menor en otras zonas como México o Puerto Rico³. En este caso, las tasas de infección por *Helicobacter pylori* y el consumo de tabaco han sido determinantes para explicar la mayoría de estas diferencias. Afortunadamente, la incidencia de este cáncer está disminuyendo progresivamente en América Latina, como en muchas otras partes del mundo.

En los últimos años hemos aprendido mucho sobre los mecanismos moleculares involucrados en los procesos carcinogénicos de estos tumores. Este hecho es de suma trascendencia ya que estos conocimientos están revolucionando las aproximaciones terapéuticas, permitiendo tratamientos dirigidos que son más eficaces en grupos determinados de cánceres con alteraciones específicas de unas vías en lugar de otras. Es lo que se ha venido llamando medicina de precisión.

Por lo que se refiere al cáncer colorrectal, este se desarrolla a través de un proceso con múltiples etapas, conocido como la secuencia adenoma-carcinoma, propuesto por Fearon y Vogelstein hace más de 2 décadas⁴. Durante este proceso se van acumulando alteraciones genéticas y

epigenéticas en genes cruciales en el control del crecimiento y la diferenciación celular. La inestabilidad genómica es característica del cáncer colorrectal y afecta a todo el genoma implicando la pérdida de la integridad del ADN lo cual acelera el proceso de acumulación de mutaciones. Esta inestabilidad puede ser cromosómica o de microsatélites (MSI). Los tumores con inestabilidad cromosómica son los más comunes y presentan pérdida de heterocigocidad, frecuentes alteraciones citogenéticas y pérdida alélica⁵. Este proceso es conocido como la vía supresora del cáncer colorrectal. Los tumores que presentan inestabilidad cromosómica también muestran inactivación de genes oncosupresores como *APC*, *p53*, *DCC*, *SMAD2* y *SMAD4*, sin embargo los genes que permiten el establecimiento de esta inestabilidad aún no están bien establecidos. Los tumores con MSI se desarrollan como resultado de la alteración del sistema del *mismatch repair* (MMR) o de reparación de desapareamientos del ADN. La función de las proteínas codificadas por los genes de este sistema (*MLH1*, *MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *PMS2*) es reparar los errores de apareamiento entre bases que se producen habitualmente y de forma periódica durante la replicación del ADN⁶. Cuando estos genes no funcionan, se acumulan mutaciones a lo largo del genoma especialmente en secuencias repetitivas de nucleótidos conocidas como microsatélites. Los microsatélites se localizan en zonas no codificantes y también en secuencias codificantes de genes que controlan importantes mecanismos celulares como *IGFR2*, *TGFβR2*, *BAX* o *MSH6*. En la gran mayoría de estos casos la presencia de MSI se debe a la hipermetilación del promotor del gen *MLH1* con la consecuente inactivación de la transcripción génica y la pérdida de la expresión proteica⁷. La alteración de la metilación de *MLH1* es una de las evidencias más sólidas de la implicación de defectos epigenéticos en el desarrollo del cáncer colorrectal y es la responsable de un 80% de casos con MSI.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2014.05.005>

0375-0906/© 2014 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

El uso de las alteraciones moleculares para guiar los tratamientos quimioterapéuticos es ya una realidad. Por ejemplo, el uso del inhibidor del receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR) cetuximab está indicado en el tratamiento del cáncer colorrectal solo en pacientes que no tienen tumores con mutaciones de *K-Ras* ya que estas mutaciones previenen la respuesta a este agente. Por otro lado, la utilización de dianas epigenéticas para el desarrollo de nuevos tratamientos de quimioterapia está emergiendo como una estrategia con gran potencial, dado que, en principio, las alteraciones epigenéticas son potencialmente reversibles. Así, el fármaco revertiría la represión génica de genes oncosupresores. Entre estos fármacos, los más estudiados son los agentes demetilantes que funcionan inactivando las metiltransferasas del ADN (DNMT). En la actualidad, 2 inhibidores de DNMT (azacitidina y decitabina) están aprobados por la administración norteamericana para su utilización en pacientes con enfermedades hematológicas y se está evaluando su uso en diferentes cánceres, incluyendo el de colon.

Resulta pues realmente importante para la apropiada atención de los pacientes poder disponer de la capacidad de evaluar estos tipos de alteraciones moleculares en los tumores de una forma cada vez más sistematizada e incorporarlas progresivamente en la rutina médica. El estudio de estas mutaciones toma una relevancia muy especial en el caso de los cánceres diagnosticados en América Latina, no solo por la importancia de lo ya explicado sino porque hay una total ausencia de datos moleculares procedentes de pacientes de esta zona. Resulta pues altamente gratificante finalmente poder contar con aportaciones como la de Palacio-Rúa et al. en esta edición de la revista. Los autores examinaron 59 tumores gástricos y colorrectales para las mutaciones más habitualmente descritas de los genes *APC*, *p53* y *KRAS*. El número de mutaciones encontrado fue relativamente más bajo que el reportado en series de otras áreas del mundo y esto puede ser debido al hecho de que se limitó el estudio a las zonas de los genes *APC* y *p53* que acostumbra a alojar la mayoría de las mutaciones patogénicas. Así, no se puede descartar que algunas mutaciones no fuesen detectadas por estar fuera de estas zonas pero es también posible, como apuntan los autores, que haya una incidencia

diferencial que puede depender de muchos factores que aun no se han podido identificar. En cualquier caso, este estudio no solo prueba la capacidad de realizar este tipo de análisis en América Latina sino que abre la puerta a un futuro estudio con un mayor número de casos y ensanchando las áreas génicas a cubrir que sin duda tendrá un extraordinario valor. Sirva ya este trabajo para ayudar a tomar consciencia de la importancia de estos estudios ya que tienen una implicación directa en la elección de los fármacos a utilizar para el tratamiento de estos cánceres⁸.

Bibliografía

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127:2893–917.
2. Center MM, Jemal A, Smith RA, et al. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin*. 2009;59:366–78.
3. Ferro A, Peleteiro B, Malvezzi M, et al. Worldwide trends in gastric cancer mortality (1980–2011), with predictions to 2015, and incidence by subtype. *Eur J Cancer*. 2014;50:1330–44.
4. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med*. 1988;319:525–32.
5. Fodde R, Kuipers J, Rosenberg C, et al. Mutations in the APC tumour suppressor gene cause chromosomal instability. *Nat Cell Biol*. 2001;3:433–8.
6. Boland CR, Koi M, Chang DK, et al. The biochemical basis of microsatellite instability and abnormal immunohistochemistry and clinical behavior in Lynch syndrome: From bench to bedside. *Fam Cancer*. 2008;7:41–52.
7. Herman JG, Umar A, Polyak K, et al. Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:6870–5.
8. Palacio Rúa KA, Isaza Jimenez LF, Ahumada Rodríguez E, et al. Análisis genético en *APC*, *KRAS* y *TP53* en pacientes con cáncer de estómago y colon. *Rev Gastroenterol Méx*. 2014;79:79–89.

X. Llor
Medical Director, Colorectal Cancer Prevention Program,
Yale University School of Medicine, Section of Digestive
Diseases Department of Internal Medicine
Correo electrónico: Xavier.llor@yale.edu