

PUNTO DE VISTA

Bases moleculares del cáncer colorrectal: ¿Hacia un manejo individualizado?

J. Perea, M. Lomas y M. Hidalgo

Servicio de Cirugía General B. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

RESUMEN

La importancia que está adquiriendo el cáncer colorrectal (CCR) hoy en día es importantísima. En este sentido, los avances en el conocimiento de sus bases moleculares son esenciales para su adecuado manejo. Desde la formulación del modelo de carcinogénesis de la secuencia adenoma-carcinoma hasta hoy, en que, entre otros aspectos, se han identificado tres grandes vías de carcinogénesis, el concepto de CCR ha llegado a transformarse desde el de una enfermedad única a la idea de que cada CCR es una entidad diferenciada respecto al resto de CCR. La vía supresora o de la inestabilidad cromosómica, la vía mutadora o de la inestabilidad de microsatélites, y la vía metiladora o del fenotipo metilador de islas CpG, permiten identificar diferentes fenotipos dentro del CCR. De la misma forma, la presencia de diferentes alteraciones a nivel de determinados genes confiere a los CCR distintas conductas desde el punto de vista pronóstico, o de respuesta a terapias concretas. Sin embargo la aparente complejidad, no hace sino ayudar en el desarrollo del manejo clínico de esta enfermedad a través de la identificación de nuevas dianas terapéuticas más específicas, o también de marcadores que determinan diferentes comportamientos dentro de la misma entidad, conduciéndonos, muy probablemente, a un manejo individualizado de estos pacientes.

Palabras Clave: Cáncer colorrectal. Inestabilidad de Microsatélites. Fenotipo metilador. Inestabilidad cromosómica. Fenotipo mutador.

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) has become a highly relevant condition nowadays. In this respect, advances in the understanding of its molecular basis are key for an adequate management. From the time when the adenoma-carcinoma sequence was formulated as a carcinogenesis model to this day, when —among other things— three major carcinogenic pathways have been identified, the CRC concept has evolved from that of a single disease to the notion that each CRC is a differentiated condition in itself. The suppressor or chromosome instability pathway, the mutator or microsatellite instability pathway, and the methylator or CpG island methylation pathway allow various phenotypes to be identified within CRC. Similarly, the presence of different changes in certain genes confers several behaviors on CRC from both the prognostic and responsive standpoints to specific therapies. However, this apparent complexity does help develop the clinical management of this disease through the identification of novel, more specific therapy targets, and also markers for various behaviors within the condition, which will most likely lead us to an individualized management for these patients.

Key Words: Colorectal cancer. Microsatellite instability. Methylator phenotype. Chromosome instability. Mutator phenotype.

Perea J, Lomas M, Hidalgo M. Bases moleculares del cáncer colorrectal: ¿Hacia un manejo individualizado? Rev Esp Enferm Dig 2011; 103: 29-35.

Recibido: 10-12-10.

Aceptado: 10-12-10.

Correspondencia: José Perea García. Servicio de Cirugía General B. Hospital Universitario 12 de Octubre. Avda. de Córdoba s/n. 28041 Madrid.
e-mail: josepereag@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La importancia que está adquiriendo el cáncer colorrectal (CCR) es innegable. En España constituye el tumor maligno más prevalente, siendo la segunda causa más frecuente de mortalidad por cáncer (1). Teniendo en

cuenta ambos sexos, en España se diagnostican cada año más de 25.000 casos nuevos y fallecen aproximadamente 13.000 personas por esta causa (2). Así, su incuestionable importancia obliga más que nunca a profundizar en su conocimiento, algo que ha venido evolucionando desde que Fearon y Vogelstein formularon en 1990 su modelo de carcinogénesis colorrectal (3). Hoy en día, sin embargo, a pesar de que en muchas ocasiones se asume que la mayoría de los CCR surgen de adenomas a través de la vía supresora, que se inicia por medio de una mutación del gen *APC* (la descripción clásica de la carcinogénesis colorrectal correspondiente a la secuencia adenoma-carcinoma) (3), actualmente esta vía la cumplen tan sólo el 60% de los casos (4), surgiendo además otras dos vías alternativas. Esta progresiva, aunque sólo aparente complejidad, va colaborando, sin embargo, en el desarrollo del manejo clínico de esta enfermedad a través de la identificación de nuevas dianas terapéuticas más específicas, o también de marcadores que determinan diferentes comportamientos dentro de la misma entidad. Quizás así no sea atrevido aventurar que no esté muy lejano el momento en que, a partir de un perfil molecular concreto, se defina un tratamiento individual bien definido.

LA EVOLUCIÓN EN EL CONOCIMIENTO DE LAS BASES MOLECULARES: LA CATEGORIZACIÓN DE LA DIVERSIDAD

Desde una perspectiva general, la formación de un tumor consiste en la acumulación de múltiples alteraciones en el genoma de las células que lo forman. Existen dos tipos: cambios en la secuencia del ADN y cambios epigenéticos, que afectan, no a los propios genes, sino a la expresión de los mismos. Las alteraciones a nivel de la secuencia abarcan deleciones de regiones cromosómicas, que implican pérdida de genes que pueden estar relacionados con la regulación negativa del ciclo celular (genes supresores de tumores); mutaciones génicas que pueden activar o inactivar distintas proteínas; amplificaciones génicas que conllevan la sobreexpresión de genes específicos; e incluso pérdidas o ganancias de cromosomas enteros. En relación a las alteraciones epigenéticas se encuentran, entre

otros, el silenciamiento (ausencia de expresión) de genes debido a hipermetilación de las islas CpG localizadas en sus promotores, como en el caso del gen *MLH1*.

Uno de los motivos más importantes del gran desarrollo en el conocimiento de las bases moleculares del CCR es su alta incidencia, llegando a alcanzar una tasa de mortalidad específica cercana al 33% en los países desarrollados (5). Esto ha hecho que el concepto actual de CCR no sea el de una única enfermedad, sino que pase a ser el de un grupo heterogéneo de enfermedades causadas por un sustrato genético/epigenético diferenciado. En principio, cada CCR surgiría y se desarrollaría de una manera única, y es improbable que sea superponible a otro CCR (6). El CCR surgiría finalmente de una progresión guiada a través de múltiples pasos que darán lugar a la transformación de la célula normal en neoplásica, y aunque haya una secuencia preferente, lo que importa es la acumulación de los cambios mutacionales (de cinco a siete), que a la larga son los que darán el fenotipo final.

Han sido múltiples las clasificaciones del CCR (localización tumoral, anatomo-patológica), pero cada vez con mayor frecuencia el CCR se clasifica en diferentes fenotipos, atendiendo a sus perfiles moleculares. A pesar de lo referido anteriormente en relación a la posible exclusividad de cada CCR, la clasificación desde el punto de vista molecular se confecciona a partir de los eventos celulares globales predominantes: Inestabilidad Cromosómica (IC); Inestabilidad de Microsatélites (IMS); o el fenotipo metilador de islotes CpG (FM). De manera equivalente, según el factor iniciador de acontecimientos: vía supresora en el caso de la IC; vía mutadora en el de la IMS, o vía metiladora. Sin embargo, tampoco hay que olvidar otras alteraciones que, sin ser globales, pueden ser útiles a la hora de clasificar los CCR con el objetivo, por ejemplo, de predecir respuestas a terapias dirigidas (presencia de *KRAS* mutado o nativo en la respuesta al tratamiento con anticuerpos monoclonales frente a receptores del Factor de Crecimiento Epidérmico, *cetuximab*); la identificación de biomarcadores de utilidad clínica, en relación al pronóstico o a la respuesta al tratamiento, según los casos; o bien a la hora de realizar el correspondiente consejo genético en casos de CCR hereditarios. Una esquematización de la clasificación según las vías de carcinogénesis principales se señala en la tabla I, en la

Tabla I. Resumen de la clasificación molecular del Cáncer colorrectal. Modificado de Cunningham D. et al. 2010 (4)

	VÍA DE LA INESTABILIDAD CROMOSÓMICA	VÍA MUTADORA	VÍA "SERRADA"	
	<i>Hereditaria y esporádica</i>	<i>Hereditaria</i>	<i>Hereditaria</i>	<i>Esporádica</i>
Estado de metilación	Negativo	Negativo	Alta	
IMS	EMS	IMS alta	IMS alta	IMS baja
IC	++++	—	—	—
KRAS	++++	+/-	—	—
BRAF	—	—	++++	++++
MLH1	Normal	Mutado	Metilado	Parcialmente metilado

IMS: Inestabilidad de Microsatélites. EMS: Estabilidad de Microsatélites. IC: Inestabilidad Cromosómica.

que además se indican otras características de las mismas desde el punto de vista molecular.

Vías principales de carcinogénesis

Inestabilidad cromosómica

Los tumores con IC presentan con frecuencia alteraciones del cariotipo, con ganancias y pérdidas cromosómicas (7), así como translocaciones. De la misma forma, las pérdidas alélicas son relativamente frecuentes, presentando un desequilibrio alélico a nivel de múltiples *loci* (incluyendo 5q, 8p, 17 p, y 18q). La aneuploidia es la característica de este tipo de tumores (8,9). Para su detección se utilizan técnicas como el análisis de la ploidia del ADN, o análisis de la pérdida de heterocigosidad a nivel de marcadores microsatélites (LOH, *Loss of Heterozygosity*). El factor presumiblemente iniciador de esta vía sería la pérdida de un gen supresor como es el gen *APC*. De ahí la denominación de vía supresora de carcinogénesis colorrectal, al ser este gen del tipo supresor (relacionado con la regulación negativa del ciclo celular), aunque también se observen, como se ha dicho, ganancias en el número de copias de oncogenes.

Las causas para que se produzca la IC son también heterogéneas, habiéndose identificado múltiples candidatos capaces de originarla: genes codificantes de proteínas reguladoras de mitosis (*BUBR1*) (10); amplificación de *AURKA* (Aurora Kinasa A), una serina-treonina kinasa asociada al centrómero (11); *APC* (12,13); *TP53* (14); entre otros.

Otra de las denominaciones que reciben este tipo de tumores, y que los diferencia de los que se describen en el siguiente apartado, es el de Tumores con Estabilidad de Microsatélites (EMS), para distinguirlos, por tanto, de los que presentan IMS. Se considera que los tumores con IC y aquellos que presentan IMS serían mutuamente excluyentes. En este grupo de CCR (CCR con IC) se encontrarían la mayor parte de los casos de CCR esporádicos (cerca del 85%), pero también aquellos casos de Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) que presentan mutaciones a nivel germinal del gen *APC* como base genética. Sin embargo, como se ha referido ya, no hay que olvidar que las divisiones por grupos no son excluyentes; al contrario, se presentan casos con características comunes de alguno de los diferentes grupos. De este modo, una parte de los casos con FM positivo (60%) también se expresan con EMS.

Inestabilidad de microsatélites

La IMS se refiere a las longitudes alteradas de secuencias cortas y repetitivas de nucleótidos (microsatélites) en el ADN tumoral en comparación con el ADN normal (15). Términos equivalentes serían fenotipo RER (errores de replicación), o fenotipo mutador y, por tanto, la vía de carci-

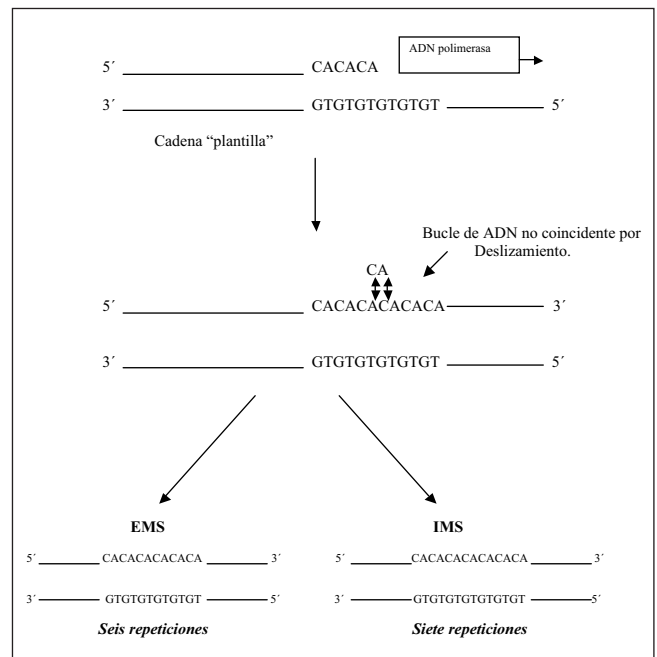


Fig. 1. Esquemización de la Inestabilidad y Estabilidad de Microsatélites, según el estado del sistema de reparación de errores del ADN.

nogénesis correspondiente sería la vía mutadora. En realidad, la IMS es reflejo de la existencia de una alteración del sistema de reparación de errores de emparejamiento del ADN, que está encargado de corregir los fallos que se producen durante la replicación del ADN, y es controlada por varios genes (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, entre otros) (Fig. 1). La alteración de este sistema conduce a la acumulación de alteraciones de los microsatélites, que están distribuidos a lo largo de todo el genoma (16).

Hoy en día los tumores con IMS se refieren a aquellos que presentan IMS alta (2 ó más marcadores de microsatélites según el panel de Bethesda) (17), y está presente en un 15% de los CCR (18), pudiendo producirse de dos formas diferenciadas. En primer lugar, la que sucede en los casos de síndrome de Lynch, cuya base molecular serían mutaciones a nivel germinal de cualquiera de los genes relacionados con el sistema de reparación del ADN. En segundo lugar, en el que se hallan englobados la mayoría de los casos esporádicos, el mecanismo de la IMS es debido a la hipermetilación a nivel de la región promotora de los genes del sistema de reparación del ADN (con mayor frecuencia a nivel de *MLH1*).

Entre los genes que se ven implicados en la aparición de mutaciones en las secuencias repetidas de mononucleótidos codificantes (microsatélites codificantes) se encuentran distintos genes supresores tumorales, como son el del Receptor para el Factor de Crecimiento Transformador- α tipo 2 (*TGFBR2*), o el gen *BAX* (19,20).

La presencia de IMS alta da como consecuencia ciertos rasgos fenotípicos característicos, que no exclusivos, de este tipo de tumores. Así, existe una mayor frecuen-

cia de tumores con diferenciación mucinosa, mayor frecuencia de tumores con células “en anillo de sello”, con reacción linfocitaria tipo “Crohn”, o con presencia de infiltrado linfocitario peritumoral, necrosis tumoral, o mayor frecuencia de tumores pobremente diferenciados, o de localización a nivel del colon derecho (4,21). Como se verá más adelante, este tipo de tumores también presentan características propias en relación al pronóstico clínico, o determinada respuesta ante cierto tipo de tratamientos antineoplásicos. El hecho de que un CCR presente una, o mejor aún, más características de las citadas como más frecuentes en este tipo de tumores, no hace más que servir de llamada de atención para entonces descartar en especial su asociación con el síndrome de Lynch. Sin embargo, al no ser características exclusivas de los CCR con IMS, previo al estudio genético, se ha de realizar el referido análisis de la IMS, o bien, y más sencillo todavía, el estudio inmunohistoquímico de la expresión de las proteínas del sistema de reparación del ADN, ausentes cuando hay un defecto de los genes de dicho sistema.

Por otro lado, y de la misma forma que sucediera también para algunos casos con IC, en este grupo de tumores existe a su vez solapamiento con otra de las vías, la vía del FM, siendo aproximadamente un 40% de los tumores los que presentan fenotipo IMS los que se pueden asociar a la vía “serrada” de CCR.

Vía serrada o fenotipo metilador

Las islas CpG son regiones del ADN que conforman aproximadamente un 40% de los promotores de los genes de mamíferos. Son regiones donde existe una gran concentración de pares de Citosina y Guanina enlazados por fosfatos (de ahí la “p” en CpG). Estos sitios CpG se encuentran desmetilados si los genes están expresados, y por tanto, la metilación de los dichos sitios CpG en los promotores de los genes puede inhibir la expresión del gen en cuestión, inactivándolo.

La inactivación transcripcional mediante la metilación de islas CpG promotoras de genes supresores de tumores es un importante mecanismo de carcinogénesis, también denominado fenotipo metilador. El mecanismo a través del cual tiene lugar la metilación de regiones promotoras de distintos genes se ha confirmado que participa en una proporción de CCR cercana al 35% (22). Esta denominada también vía serrada de carcinogénesis colorrectal surgiría de una lesión precursora serrada (cuya caracterización histológica engloban los pólipos hiperplásicos, pólipos serrados sesiles, y adenomas serrados), y parece no seguir los mecanismos habituales de la secuencia clásica de adenoma-carcinoma.

En este tipo de tumores pueden identificarse ciertos rasgos diferenciadores. Así, parece que se presentarían más en mujeres, tumores con localización a nivel proximal del colon, más frecuencia de tumores pobremente diferenciados y, desde el punto de vista molecular, una ma-

yor presencia de mutaciones del gen *BRAF*, mientras que la tasa de mutaciones en *TP53* es más baja (23-26).

El mecanismo de los CCR más comunes que surgen a través de esta vía parece iniciarse mediante una mutación que activa el gen *BRAF*, lo que ocasiona una inhibición de la apoptosis fisiológica a nivel de las células epiteliales del colon. A partir de este suceso, las lesiones serradas pueden dar lugar a pólipos hiperplásicos o pólipos serrados sesiles. Estas lesiones son muy propensas a la metilación de islotes CpG de regiones promotoras de múltiples genes, y por tanto, provocaría un silenciamiento epigenético (inactivación indirecta del gen) de varios genes, siendo en principio aleatorio los genes específicos que se alteran. En el caso de la metilación del promotor de *MLH1*, muy frecuente en estos casos, originan los CCR esporádicos con IMS. Parece ser, sin embargo, un evento tardío, pero a partir del cual se produce una rápida adición de mutaciones de otros genes, como sucede también en el síndrome de Lynch, y por tanto, la progresión tumoral más rápida.

CLASIFICACIÓN

Como se ha señalado previamente, las vías de carcinogénesis en ciertos casos son mutuamente excluyentes (como pueden ser la IMS y la IC), mientras que en otros, existe cierto solapamiento de las mismas, como sucede con el FM (Fig. 2). Hay que señalar en este último supuesto que también se empieza a ver dentro de la vía del FM una división atendiendo al grado de metilación del mismo, clasificándose en FM alto, bajo o cero, según la proporción de promotores de genes metilados (6), igual que sucediera con la IMS, también dividida en IMS alta (en muchas ocasiones considerada propiamente la IMS), baja o EMS. La clasificación del FM también ha surgido al apreciarse diferencias fenotípicas, así como asociación con determinadas alteraciones genéticas, entre los grupos, en especial entre el de FM alto y bajo (Tabla 2). También hay que considerar (de nuevo hablando de solapamiento), que habría una relación proporcional entre el grado de IMS y el del FM, siendo los CCR con IMS alta esencialmente FM alta, mientras que los CCRs con EMS se relacionarían esencialmente con el grupo FM bajo y cero.

Con el mismo objetivo de categorizar el mosaico de alteraciones moleculares relacionadas con la carcinogénesis colorrectal, en 2007 Jass JR (4) formuló una clasificación del CCR en el que lo dividía en cinco grupos según el estado de la IMS y el FM, encontrando una correlación con ciertas características anatomo-patológicas y moleculares. Más recientemente Ogino y Goel (2008) (6) la modificaron, dividiendo finalmente el CCR en seis grupos (Tabla 3), al considerar que la presencia de EMS y la IMS-baja presentan sólo sutiles diferencias, de igual manera que lo hacen el FM bajo y el denominado “cero”.

Grupo 1. Presencia de IMS alta y FM alto: aparte de las características representadas en la Tabla 3, específica-

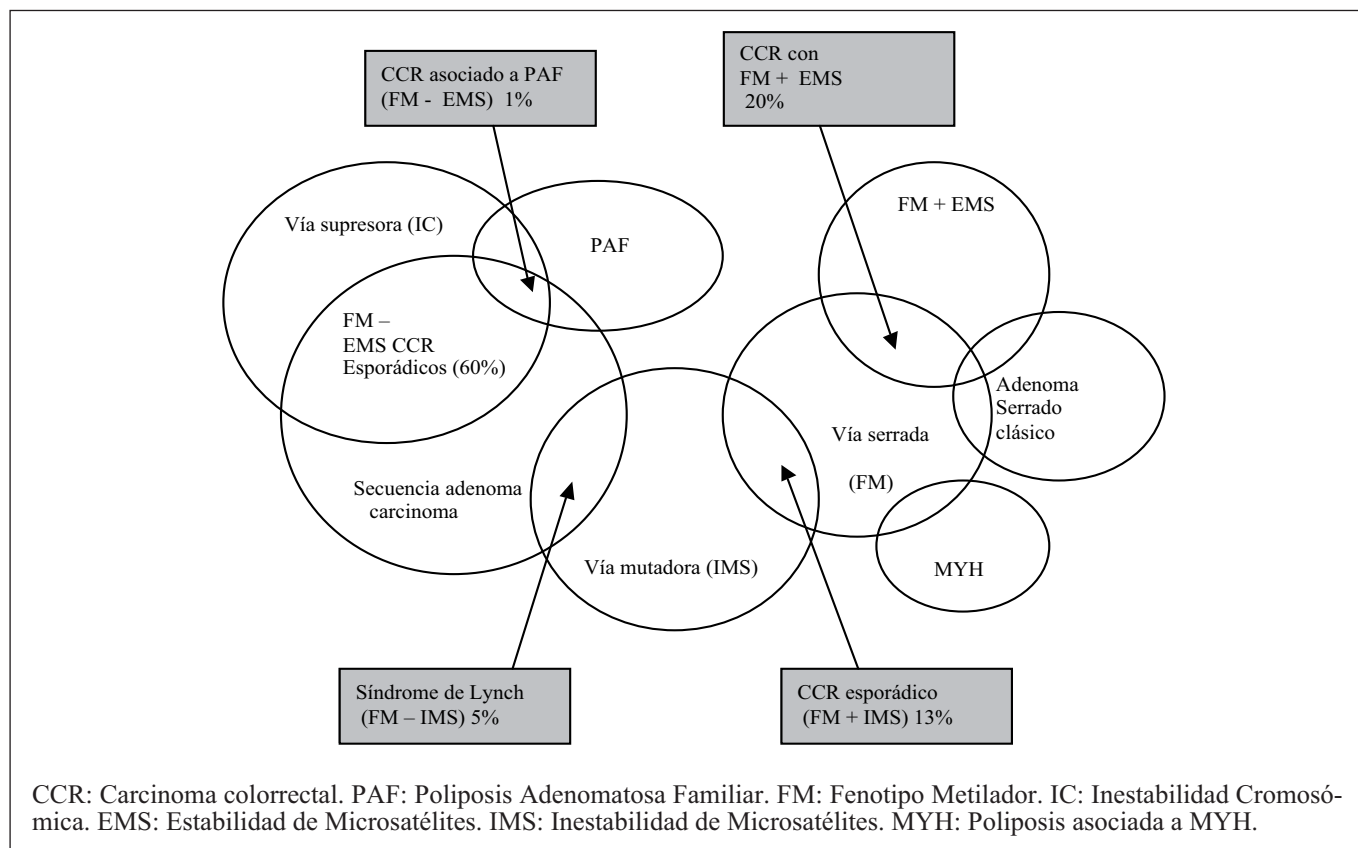


Fig. 2. Representación de los diferentes grupos de CCR según las distintas vías de carcinogénesis, así como los correspondientes solapamientos (Modificado de Snover DC. 2010) (21).

mente muestran metilación del promotor de *MLH1*. Correspondería al grupo de CCR con IMS alta esporádicos, asociados a buen pronóstico.

Grupo 2. Presencia de IMS alta y FM bajo/cero: aquí se halla incluido el síndrome de Lynch, aunque también otros casos esporádicos. Existiría una predisposición del CCR en el colon derecho. Es importante destacar la ausencia de propensión a presentar tumores pobremente diferenciados o con células en “anillo de sello”, por lo que hoy en día la presencia de estos rasgos no aumenta de por sí la posibilidad de un síndrome de Lynch (21).

Grupo 3. Presencia de IMS baja/EMS y FM alto: se asocia con un mal pronóstico, mujeres ancianas, y localización predominante en colon derecho.

Grupo 4. Presencia de IMS baja y FM bajo: en este grupo de tumores se ha visto la presencia de metilación de *MGMT* (27).

Grupo 5. Presencia de EMS y FM bajo.

Grupo 6. Presencia de IMS baja/EMS y FM cero: se asocia con una localización predominante en colon distal (28).

Las proporciones según los grupos son orientativas, aunque permiten tener una idea aproximada de la distribución general. Los cuatro primeros sería los menos frecuentes, siendo un 10% el Grupo 1; el segundo un 5%; el

Tabla II. Clasificación de Fenotipo Metilador del Carcinoma Colorrectal y sus características.

Fenotipo metilador	Características
Alto	Localización proximal en colon, ancianos, mujeres, BRAF +
Bajo Cero	Varones, KRAS + Igualdad entre sexos, localización distal en colon, IC y BRAF y KRAS no mutados.

IC: Inestabilidad Cromosómica.

tercero un 5-10%; y el cuarto el 5%; mientras que los dos últimos serían los predominantes, con un 30-35%, y un 40%, respectivamente (27,29).

UTILIDAD CLÍNICA DE LOS MARCADORES MOLECULARES

Estas clasificaciones de los CCR según las diferentes vías moleculares, así como la identificación de las distintas alteraciones tendrían escaso valor si sólo se aplicaran para la categorización o el conocimiento. Las bases moleculares y alteraciones genéticas dan como consecuencia

Tabla III. Clasificación de los tumores según su estado de Inestabilidad de microsátelites y fenotipo metilador. Modificado de Ogino S. y Goel A, 2008 (5).

Grupo	<i>BRAF</i>	<i>IC</i>	<i>TP53</i>	<i>KRAS</i>	Histopatología
IMS Alta FM Alto	Mutado	Negativa	Normal	Normal	CCR pobremente diferenciados, con reacción linfocitaria y presencia de células en "anillo de sello" y tumores mucinosos
IMS Alta FM Bajo/0	Normal	Negativa	Normal	Mutado	Reacción linfocitaria, características mucinosas
IMS Baja/ EMS FM Alto	Mutado	Negativa	Normal	Normal	Presencia de CCR pobremente diferenciados, con Células en "anillo de sello"
IMS Baja FM Bajo	Normal	Negativa	Normal	Mutado	
EMS FM Bajo	Normal	Negativa	Normal	Mutado	
IMS Baja/ EMS FM Cero	Normal	Positiva	Normal	Normal	

IMS: Inestabilidad de Microsatélites. EMS: Estabilidad de Microsatélites. IC: Inestabilidad Cromosómica. FM: Fenotipo Metilador. CCR: Cáncer Colorrectal.

un fenotipo concreto, que en muchas ocasiones viene acompañado de diferentes comportamientos de los tumores, bien sea desde un punto de vista pronóstico (mayor o menor supervivencia), diferente respuesta ante ciertos tratamientos, etc.

El desarrollo más importante de los últimos años en el tratamiento del CCR metastático ha sido la identificación del estado de mutación a nivel del gen *KRAS*, como factor predictivo de la respuesta o no a terapias específicas frente al Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR). Cerca de un 40% de los pacientes con CCR metastático presentan una mutación somática de *KRAS*, siendo esto un signo de la ausencia de respuesta a los inhibidores de EGFR, como el cetuximab, haciendo hoy en día imprescindible el análisis de mutaciones en dicho gen antes de iniciar la terapia en este tipo de pacientes. De igual forma se ha visto que en el 60% restante, con *KRAS* nativo o no mutado, existen otras alteraciones moleculares que podrían determinar de nuevo una falta de respuesta a los anticuerpos monoclonales frente a EGFR. Es el caso concreto del gen *BRAF*. Este gen se altera en el 8-10% de los CCR metastáticos, siendo excluyente su mutación de la presentada en *KRAS* (5), y se ha visto un peor pronóstico, asociado a los intervalos total y libre de enfermedad, en pacientes tratados con los anticuerpos mencionados y la presencia de mutaciones en *BRAF* (30), aunque aún se ha de investigar en mayor profundidad para confirmar la asociación de las mutaciones en dicho gen con la resistencia al tratamiento con anticuerpo monoclonales frente a EGFR.

La IMS alta se ha asociado a su vez con un mejor pronóstico en los CCR que la presentan, especialmente en estadios II (31). Otro aspecto importante de la presencia de IMS alta es la ausencia de respuesta de estos tumores frente a la terapia adyuvante con fluorouracilo (32), y también, en particular, en aquellos casos que presentan alteraciones del sistema de reparación de errores del ADN característico del síndrome de Lynch. Así, hoy en día se plantea la utilización del estado IMS para decidir qué casos con pacientes en estadio II tumoral (una quinta parte de todos los pacientes con estadio II) no han de ser tratados con una adyuvancia en que esté implicado el fluorouracilo (31).

Otros estudios se hallan en curso con el objeto de valorar otros marcadores como posibles factores pronósticos o de respuesta al tratamiento, como puede ser la pérdida de heterocigosidad a nivel del brazo largo del cromosoma 18, la timidilato sintetasa, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), o diversas interleukinas.

CONCLUSIÓN

Como se aprecia en todo lo descrito, conforme se va avanzando en el conocimiento de la carcinogénesis colorrectal, la formulación primitiva de la secuencia mucosa normal-adenoma-carcinoma se ha ido complicando, hasta alcanzar hoy en día la identidad individual de cada CCR. A pesar de esto, se han podido hacer diferentes categorías dentro del mismo, no sólo con el objetivo de simplificar

dicha complejidad, sino también confirmando la existencia de diferentes perfiles fenotípicos no sólo desde el punto de vista clínico o anatomopatológico, sino además desde el punto de vista terapéutico o de pronóstico, volviendo a reafirmar también en este sentido la idea de que el CCR no se comporta de manera uniforme. Estos conocimientos permiten, por tanto, no sólo identificar los rasgos individualizadores de cada tumor, sino también son los primeros pasos para un más que probable manejo diagnóstico y terapéutico único, según el perfil molecular que presente cada CCR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Béjar Prado LM, Gili M, Ramírez G, et al. Dietary changes and colorectal cancer trends in Spain during 1951-2007. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102:159-68.
2. Quintero E, Andréu M, Lanás A, et al. Estrategias para la detección precoz del Cáncer Colorrectal. En: Bandrés F, Castells A, Morillas JD, eds. La prevención del cáncer colorrectal en España. Fundación Tejerina, 2009.
3. Fearon ER and Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-67.
4. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50:223-30.
5. Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, et al. Colorectal cancer. *Lancet* 2010; 375: 1030-47.
6. Ogino S and Goel A. Molecular classification and correlates in colorectal cancer. *J Mol Diagn* 2008; 10: 13-27.
7. Grady WM. Genomic instability and colon cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2004; 23:11-27.
8. Ventura RA, Martin-Subero JI, Jones M, et al. FISH analysis for the detection of lymphoma-associated chromosomal abnormalities in routine paraffin-embedded tissue. *J Mol Diagn* 2006; 8:412-19.
9. Akin C. Molecular diagnosis of mast cell disorders: a paper from the 2005 William Beaumont Hospital Symposium on Molecular Pathology. *J Mol Diagn* 2006; 8:141-51.
10. Cahill DP, Lengauer C, Yu J, et al. Mutations of mitotic checkpoint genes in human cancers. *Nature* 1998; 392:300-3.
11. Nishida N, Nagasaka T, Kashiwagi K, et al. High copy amplification of the Aurora-A gene is associated with chromosomal instability phenotype in human colorectal cancer. *Cancer Biol Ther* 2007; 6:525-33.
12. 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.
13. Fodde R, Smits R, Clevers H. APC signal transduction and genetic instability in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2001; 1:55-67.
14. Gualberto A, Aldape K, Kozakiewicz K, et al. An oncogenic form of p53 confers a dominant, gain-of-function phenotype that disrupts spindle checkpoint control. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:5166-71.
15. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993; 260:816-9.
16. Peltomaki P. Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:1174-9.
17. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58:5248-57.
18. Grady WM. Genomic instability and colon cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2004; 23:11-27.
19. Markowitz S, Wang J, Myeroff L, et al. Inactivation of the type II TGF-beta receptor in colon cancer cells with microsatellite instability. *Science* 1995; 268:1336-8.
20. Rampino N, Yamamoto H, Ionov Y, et al. Somatic frameshift mutations in the BAX gene in colon cancers of the microsatellite mutator phenotype. *Science* 1997; 275:967-9.
21. Ogino S, Odze RD, Kawasaki T, et al. Correlation of pathologic features with CpG island methylator phenotype (CIMP) by quantitative DNA methylation analysis in colorectal carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:1175-83.
22. Snover DC. Update on serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2010 Sep 23. [Epub ahead of print].
23. van Rinjsoever M, Grieu F, Eisaleh H, et al. Characterisation of colorectal cancers showing hypermethylation at multiple CpG islands. *Gut* 2002; 51:797-802.
24. Samowitz W, Albertsen H, Herrick J, et al. Evaluation of a large, population-based sample supports a CpG island methylator phenotype (CIMP) in colon cancer. *Gastroenterology* 2005; 129:837-45.
25. Ogino S, Cantor M, Kawasaki T, et al. CpG island methylator phenotype (CIMP) of colorectal cancer is best characterised by quantitative DNA methylation analysis and prospective cohort studies. *Gut* 2006; 55:1000-6.
26. Bustamante-Balén M, Bernet L, Cano R, et al. Assessing the reproducibility of the microscopic diagnosis of sessile serrated adenoma of the colon. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101:258-64.
27. Ogino S, Kawasaki T, Kirkner GJ, et al. Molecular correlates with MGMT promoter methylation and silencing support CpG island methylator phenotype-low (CIMP-low) in colorectal cancer. *Gut* 2007; 56:1564-71.
28. Ogino S, Kawasaki T, Kirkner GJ, et al. CpG island methylator phenotype-low (CIMP-low) in colorectal cancer: possible associations with male sex and KRAS mutations. *J Mol Diagn* 2006; 8: 582-8.
29. Ogino S, Kawasaki T, Kirkner GJ, et al. Evaluation of markers for CpG island methylator phenotype (CIMP) in colorectal cancer by a large population-based sample. *J Mol Diagn* 2007; 9:305-14.
30. Di NF, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 5705-12.
31. Tejpar S, Bosman F, Delorenzi M, et al. Microsatellite instability (MSI) in stage II and III colon cancer treated with 5-FU-LV or 5FU-LV and Irinotecan (PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60/00 trial). *Proc ASCO Meeting Abstract* 2009; 27:4001.
32. Ribic CM, Sargent DJ, Moore DJ, 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.