

CONCEITOS ATUAIS SOBRE A CARCINOGENESE COLORRETAL

MAURO PINHO - TSBCP
BENEDITO MAURO ROSSI

PINHO M & ROSSI BM - Conceitos atuais sobre a carcinogênese colorretal. *Rev bras Coloproct*, 19(1): 57 - 60

Apesar do grande número de estudos realizados ao longo das últimas décadas visando a compreensão da carcinogênese colorretal, esta permanece sendo tema de grande controvérsia. Sabe-se hoje no entanto que qualquer teoria a ser elaborada neste sentido deverá obrigatoriamente contemplar o fato de que o desenvolvimento de um câncer colorretal é resultado de uma complexa interação de variáveis incluindo elementos externos como agentes ambientais e dietéticos assim como fatores internos de natureza somática ou hereditária.

Apesar desta complexidade, grandes avanços tem sido realizados nos últimos anos e importantes estudos, em particular na área da biologia molecular, tem contribuído para uma maior compreensão sobre o processo da carcinogênese colorretal⁽¹⁻⁹⁾. Podemos dizer que os conceitos atuais baseiam-se basicamente nas seguintes linhas de evidências:

a. Fatores dietéticos

Existem hoje evidências aparentemente irrefutáveis de que elementos dietéticos e possivelmente ambientais desempenham um papel significativo no desenvolvimento do câncer colorretal. Dentre estas poderíamos destacar os aspectos epidemiológicos que demonstram uma clara diferença na distribuição geográfica desta doença, a qual ocorre com uma maior incidência em países da Europa e América do Norte, enquanto países da África, Ásia e América do Sul apresentam índices bastante reduzidos em relação àqueles. Além disto, tem sido ainda demonstrada uma predominância do câncer colorretal em populações urbanas quando comparada àquela observada nas áreas rurais, além de fortes indícios de uma correlação positiva com o grau de desenvolvimento cultural das regiões.

Sucessivos estudos demonstram que estas diferenças populacionais parecem obedecer muito mais a fatores dietéticos e ambientais do que a uma eventual predisposição genética, uma vez que indivíduos migrantes de áreas de menor risco para regiões de maior incidência de câncer colorretal tendem a adquirir uma maior probabilidade de desenvolver a doença. Isto foi demonstrado em estudos com imigrantes japoneses, porto-riquenhos e poloneses para os Estados

Unidos os quais passaram a apresentar um risco de câncer colorretal superior àquele observado em seus compatriotas que permaneceram em seu país de origem.

Outra evidência interessante refere-se ao fato de que judeus de origem européia moradores em Israel apresentam uma incidência maior do que judeus nascidos em países asiáticos ou africanos.

Estes achados sugerem um papel fundamental de fatores dietéticos como elementos desencadeadores do processo de carcinogênese colorretal. Neste sentido o baixo consumo de fibra dietética tem sido relacionado a um risco mais elevado de desenvolvimento da doença desde os trabalhos pioneiros de Burkitt⁽¹⁰⁾ devidos a vários aspectos que podem ser sumarizados da seguinte forma:

- Aumento do bolo fecal levando a uma diluição dos agentes carcinogênicos;
- Alteração da flora bacteriana;
- Modificação do ritmo de proliferação celular da mucosa intestinal;
- Redução dos efeitos deletérios dos ácidos biliares sobre a mucosa intestinal através da alteração de seu metabolismo;
- Redução do pH fecal;
- Aceleração do trânsito intestinal, reduzindo o contato direto entre os agentes carcinogênicos fecais e a mucosa intestinal;

Além das fibras intestinais, a ingestão de gordura animal tem também sido amplamente documentada como um fator de risco relacionado ao câncer colorretal. Embora alguns autores tenham questionado esta associação, diversos estudos sugerem que a dieta ocidental rica em gordura favorece o desenvolvimento de uma flora bacteriana contendo organismos capazes de degradar sais biliares em elementos carcinogênicos para a mucosa intestinal. Esta hipótese tem sido reforçada pelos achados de que populações com elevado risco de câncer colorretal apresentam uma maior eliminação fecal de ácidos biliares do que aquelas de menor risco. Outros fatores dietéticos tem ainda sido relacionados ao câncer colorretal, como a redução na ingestão de cálcio e vegetais.

Entretanto, ao demonstrar que fatores epidemiológicos e dietéticos podem desempenhar um papel primordial como agentes desencadeantes do câncer colorretal, estes estudos nos remetem a uma outra questão importante qual seja a necessidade de identificar os mecanismos pelos quais estes fatores externos irão interagir com elementos da mucosa intestinal de forma a facilitar o desenvolvimento de tumores.

Neste sentido, analisaremos a seguir os conceitos atuais sobre as alterações ocorridas na mucosa intestinal durante o processo da carcinogênese assim como seus correspondentes aspectos genéticos.

b. Seqüência adenoma-carcinoma

Dentre todos os tumores malignos existentes, o câncer colorretal destaca-se pelo avançado estágio de conhecimento a respeito de seu processo de carcinogênese. Isto se deve principalmente à freqüente ocorrência de lesões polipóides benignas na mucosa colônica, permitindo o estabelecimento de uma clara relação entre os adenomas e o câncer colorretal. Esta relação, enfatizada em especial após os trabalhos de Morson⁽¹¹⁻¹²⁾, pode ser demonstrada através do achado de lesões invasivas incipientes em pólipos adenomatosos e a elevada incidência de adenomas associados em pacientes portadores de câncer colorretal, caracterizando um elevado índice de proliferação do epitélio intestinal. Além disto, a existência da polipose adenomatosa familiar auxiliou de forma decisiva a compreensão da etiopatogenia do câncer colorretal por representar um verdadeiro modelo "in vivo" de carcinogênese. Como veremos em capítulo adiante, esta doença caracteriza-se por um epitélio intestinal com um elevado índice de proliferação da mucosa intestinal adquirido de forma hereditária, no qual coexistem os múltiplos estágios da carcinogênese. Assim sendo, podemos encontrar nestes pacientes desde uma mucosa macroscopicamente normal até a eventual presença de um câncer observando-se ainda uma infinidade de pólipos adenomatosos em diversos estágios intermediários de tamanho e displasia.

Como resultado do estudo exaustivo dos fatores acima descritos, há várias décadas encontra-se estabelecido o conceito de que todo pólipo adenomatoso apresenta um potencial para malignização e que este potencial é proporcional ao tamanho do pólipo, podendo atingir índices acima de 30% em casos de lesões polipóides vilosas e sésseis com base extensa. Tal conceito originou-se da observação do padrão de degeneração histológica em pólipos adenomatosos os quais apresentam-se em geral com aspecto de adenoma simples com preservação de estruturas glandulares quando pequenos, enquanto que lesões de maior tamanho apresentam um grau crescente de displasia, com perda progressiva do padrão glandular. Estes adenomas, ainda que displásicos, são considerados como lesões de natureza benigna enquanto permanecem restritos à mucosa intestinal devido à ausência de linfáticos nesta, impedindo assim a propagação da doença à distância. Entretanto, uma vez ocorrendo a penetração desta lesão adenomatosa além da camada muscular da mucosa passa a existir o risco de disseminação linfática através da submucosa, passando então a ser denominada como adenocarcinoma.

Em 1990, o estudo da carcinogênese colorretal apresentou um grande avanço através da publicação por Fearon e Vogelstein⁽⁴⁾ de uma proposta de um modelo genético capaz de explicar a evolução da seqüência adenoma-carcinoma. Este modelo foi o resultado de uma série de estudos a respeito das

proteínas descritas anteriormente neste capítulo e seu envolvimento na formação de adenomas e adenocarcinomas colorretais. Através destes estudos ficou demonstrado que adenomas de tamanhos diferentes apresentam diferentes tipos de proteínas mutadas, estabelecendo assim uma correlação entre o estágio do adenoma e a alteração genética correspondente. Para uma melhor compreensão desta correlação citamos abaixo alguns exemplos a respeito de mutações de genes e suas proteínas correspondentes:

- Vogelstein e cols.⁽⁶⁾ demonstraram que 58% dos adenomas maiores de 1 cm apresentavam mutações na proteína K-ras enquanto que estas mutações estavam presentes em apenas 9% dos adenomas menores do que 1 cm.

- Benedetti e cols.⁽¹³⁾ relataram que 77% dos adenomas vilosos ou tubulovilosos apresentavam mutação do gene APC, enquanto que apenas 33% dos adenomas tubulares, reconhecidamente de menor potencial maligno, apresentavam a mesma mutação.

- Ieda e cols.⁽¹⁴⁾ estudaram a incidência de mutações da proteína p53 em adenomas colorretais de diferentes estágios e encontraram uma correlação significativa com o tamanho da lesão, havendo 15% de mutações em adenomas com displasia moderada e 42% em adenomas com displasia severa.

Assim sendo, Fearon e Vogelstein⁽⁶⁾ demonstraram que o surgimento de tumores colorretais é o resultado de um acúmulo seqüencial de quatro ou cinco mutações genéticas distintas, correspondendo cada uma destas a um estágio histológico diferente na seqüência adenoma-carcinoma. A partir destes achados, elaboraram um modelo conforme apresentado na Fig. 1, o qual pode ser resumido da seguinte forma:

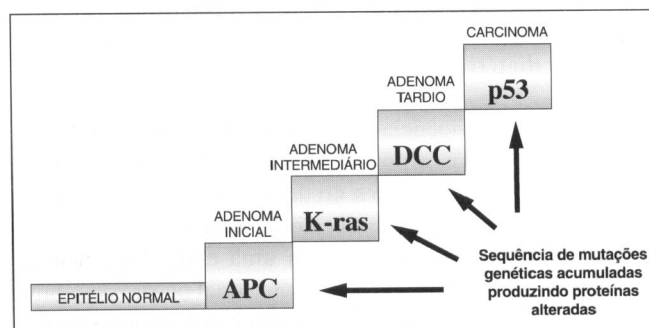


Fig.1 - Carcinogênese colorretal. Seqüência adenoma-carcinoma.

- *Primeiro estágio: Mutação do gene APC* - Esta parece ser a primeira alteração na seqüência adenoma carcinoma. Conforme vimos acima, a proteína APC exerce uma função reguladora na proliferação epitelial e sua inativação através de mutação irá conseqüentemente resultar na perda deste controle. Em conseqüência disto, ocorrerá então um desequilíbrio no sentido de uma maior produção celular levando ao surgimento de um estado hiperproliferativo e à formação de um pequeno adenoma.

- *Hipometilação do DNA* - Conforme vimos acima, a "leitura" e cópia do DNA representa um procedimento fundamental na proliferação celular. Um dos fatores reguladores intrínsecos desta replicação do DNA é a colocação de um

radical metila na cadeia de DNA anteriormente a um determinado gene de forma a impedir a leitura deste. Assim sendo, a falta deste radical metila, ou hipometilação, irá servir como um estímulo à proliferação celular. Isto é, aparentemente, uma das primeiras conseqüências da mutação do gene APC, contribuindo para o desenvolvimento do adenoma inicial.

- *Segundo estágio: Ativação da proteína K-ras* - Conforme demonstrado acima, a proteínas K-ras promove uma ativação do crescimento e diferenciação celular a partir de estímulos extracelulares. Assim sendo, uma vez existindo um adenoma inicial já com um desequilíbrio na proliferação celular, uma mutação adicional ocorrida no gene K-ras irá produzir uma proteína alterada a qual irá funcionar como um oncogene, ou seja, estimular mais ainda a proliferação, contribuindo para uma evolução do adenoma inicial para um adenoma intermediário.

- *Terceiro estágio: Mutação da proteína DCC* - Uma vez demonstrada a importante função da proteína DCC na adesão entre as células, compreende-se a importância deste estágio da carcinogênese. Ao adicionarmos mais esta mutação na seqüência adenoma-carcinoma introduzimos um elemento decisivo qual seja a perda da capacidade de aglutinação celular. Esta mutação foi encontrada por Vogelstein e cols.⁽⁴⁾ em cerca de 70% dos carcinomas colorretais e 50% dos adenomas tardios, caracterizando-se assim como uma alteração que ocorre tardiamente no processo da carcinogênese.

- *Quarto estágio: Mutação da proteína p53* - Esta pode possivelmente ser considerada como a alteração decisiva no processo de malignização de uma lesão adenomatosa benigna, sendo encontrada em cerca de 75% dos carcinomas colorretais e relativamente infreqüente nos adenomas em qualquer estágio. Como vimos acima, a proteína p53 representa em seu papel de "guardião do genoma" um fator de segurança contra a reprodução de células contendo alterações no DNA. Uma vez havendo a perda desta função em um tecido já em estado de hiperproliferação teremos então um acúmulo de mutações cromossomiais, sendo esta uma característica básica nos carcinomas invasivos.

Uma vez apresentado o modelo de carcinogênese proposto por Fearon & Vogelstein⁽⁴⁾, é importante que seja feita aqui uma ressalva. Embora a seqüência de mutações acima descrita pareça ocorrer preferencialmente na maior parte dos casos, existem fortes indícios de que o acúmulo destas mutações é mais importante do que a ordem propriamente dita. Como foi dito acima, é importante a compreensão de que esta teoria foi elaborada a partir das evidências de que este acúmulo de mutações ocorre de forma progressiva, caracterizando um processo gradual de tumorigênese. Em seu trabalho de descrição deste modelo, Fearon & Vogelstein⁽⁴⁾ relataram que enquanto apenas 7% dos adenomas iniciais apresentam mais do que uma das quatro mutações apresentadas acima, esta porcentagem subia para 25% e 49% nos adenomas intermediários e tardios, respectivamente, até o estágio final de carcinoma, onde mais de 90% dos casos apresentam pelo menos duas das quatro mutações.

c. Reparos defeituosos ("Mismatch Repair") - Um outro caminho na carcinogênese

Embora o modelo descrito seja adequado para explicar a seqüência adenoma-carcinoma responsável aparentemente pela maior parte dos casos de câncer colorretal esporádico ou em pacientes portadores de polipose familiar, existem fortes evidências de que um outro caminho seja ainda capaz de promover a carcinogênese no epitélio colorretal (Fig. 2). Estas evidências baseiam-se principalmente no achado de que as mutações acima descritas comprometendo os genes APC, K-ras, DCC ou p53 são raramente encontradas em pacientes portadores de câncer colorretal hereditário não-polipóide (HNPCC). Estes pacientes apresentam como principal característica genética uma perda da função dos genes responsáveis pelo reparo do DNA, conhecidos como hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2 e hMSH6. Como resultado desta incapacidade de reparo iremos observar nestes indivíduos um acúmulo de mutações genéticas no DNA o qual irá desencadear um processo de carcinogênese distinto daquele previamente descrito, não estando ainda esclarecida a participação ou não neste processo da seqüência adenoma-carcinoma. É importante destacar que embora este caminho alternativo de carcinogênese tenha sido descoberto através do estudo de pacientes portadores de HNPCC, existem evidências de que cerca de 15% dos carcinomas colorretais esporádicos sejam formados a partir deste mesmo caminho.

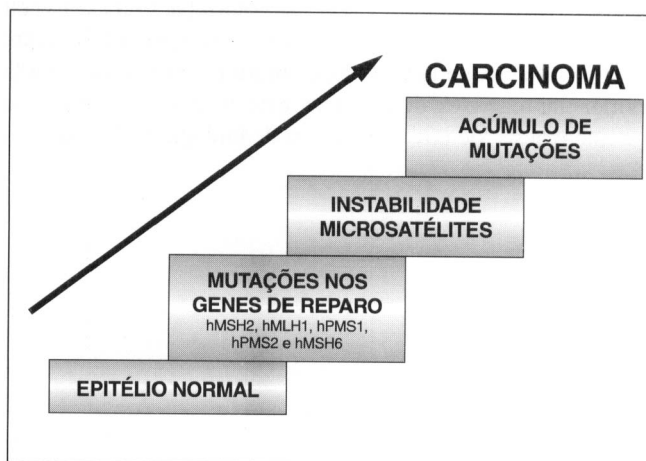


Fig. 2 - Carcinogênese colorretal. Reparos Defeituosos ("Mismatch repair").

Conforme dito acima, o diagnóstico deste estado de reparo defeituoso ("mismatch repair") em tumores colorretais é feito a partir da comparação entre as seqüências repetitivas conhecidas como microssatélites existentes nas células tumorais e células de tecidos normais. Quando estas seqüências são diferentes entre si, diz-se que há uma *instabilidade de microssatélites*, sendo então estes tumores classificados como *positivos para erros de replicação*, ou simplesmente RER (+). Este é um teste de crescente importância clínica devido às características especiais destes tumores e será abordado com mais detalhes no capítulo dedicado ao estudo do câncer colorretal hereditário.

d. Carcinogênese a partir de adenoma plano

Além das duas vias acima descritas para explicar a carcinogênese colorretal, alguns autores, em sua maioria oriundos da escola japonesa^(7,15), tem postulado a existência de um outro caminho capaz de levar ao surgimento de um câncer colorretal. Esta teoria baseia-se no achado de que alguns carcinomas colorretais pareciam desenvolver-se a partir de áreas de mucosa desprovidas de alterações macroscópicas prévias compatíveis com adenomas, não ocorrendo conseqüentemente a chamada seqüência adenoma-carcinoma. Esta formação de carcinomas a partir de mucosa aparentemente normal, também conhecido como carcinoma “*de novo*”, foi posteriormente melhor estudada após a identificação endoscópica de áreas de mucosa colorretal apresentando uma discreta elevação acompanhada de coloração avermelhada e ocasionalmente contendo uma depressão central. O estudo histológico destas áreas sugere um aspecto compatível com adenoma tubular com tendência à expansão lateral através da muscular da mucosa e uma elevada frequência de atípias severas. Estas áreas, denominadas como *adenomas planos*, foram então identificadas como responsáveis pelo surgimento de carcinomas “*de novo*”, sendo ainda relatada a existência de uma transmissão familiar descrita como *Síndrome do Adenoma Plano Hereditário* (também conhecida por sua abreviatura em inglês HFAS)⁽¹⁶⁾.

Embora o índice de malignização destes adenomas planos seja considerado elevado, podendo atingir até 13%, existem ainda controvérsias a respeito de sua real incidência assim como de sua importância na carcinogênese colorretal. Embora a Lynch e cols.⁽¹⁶⁾ tenham sugerido a existência de mutações relacionadas ao gene APC em portadores desta síndrome, não existem ainda evidências capazes de explicar este possível processo de carcinogênese “*de novo*” em bases de biologia molecular.

REFERÊNCIAS

1. Cho KR, Vogelstein B. Genetic alterations in the adenoma-carcinoma sequence. *Cancer* 1992; 70: 1727-31.
2. Boland CR. The biology of colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71: 4180-6.
3. Fearon E. The genetics of colorectal tumor development: the emerging picture and clinical implications. *Seminars in Colon & Rectal surgery* 1991; 2: 253-61.
4. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-67.
5. Lynch HT, Watson P, Smyrk TC, Lanspa SJ, Boman BM, Boland CR, Lynch JF, Cavalieri RJ, Leppert M, White R, Sidransky D, Vogelstein B. Colon cancer genetics. *Cancer* 1992; 70: 1300-12.
6. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AMM, Bos JL. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319: 525-32.
7. Muto T, Nagawa H, Watanabe T, Masaki T, Sawada T. Colorectal carcinogenesis. Historical review. *Dis Colon rectum* 1997; 40(suppl):S8s0-85.
8. Cunningham C, Dunlop MG. Molecular genetic basis of colorectal cancer susceptibility. *Br J Surg* 1996; 83: 321-329.
9. Keighley MRB, Williams NS. *Surgery of the anus, rectum and colon*. London: WB Saunders, 1993.
10. Burkitt DP. Epidemiology of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1971; 28: 3-13.
11. Morson BC. Precancerous lesions of the colon and rectum. *JAMA* 1962; 179: 316-21.
12. Morson BC, Dawson MP. *Gastrointestinal pathology*. Oxford: Blackwell Scientific, 1990.
13. De Benedetti L, Sciallero S, Gismondi V, James R, Bafico A, Biticchi R, Masetti E, Bonelli L, Houaine A, Picasso M, et al. Association of APC gene mutations and histological characteristics of colorectal adenomas. *Cancer Res* 1994; 54: 3553-6.
14. Ieda S, Watatani M, Yoshida T, Kuroda K, Inui H, Yasutomi M. Immunohistochemical analysis of p53 and ras p21 expression in colorectal adenomas and early carcinomas. *Surg Today* 1996; 26(4): 230-5.
15. Muto T, Kamiya J, Sawada T, et al. Small “flat adenoma” of the large bowel with special reference to its clinico-pathologic features. *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 847-51.
16. Lynch HT, Smyrk T, Lanspa SJ, et al. Flat adenoma in a colon cancer-prone kindred. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 278-82.