

An anatomical illustration of the human digestive system, showing the esophagus, stomach, small intestine, and large intestine. Three tumors are highlighted in red, indicating the location of colorectal adenocarcinoma. The tumors are located in the sigmoid colon, the descending colon, and the ascending colon.

L'adenocarcinoma Colorectal

Meritxell Vilà Huguet
INS la Serra
19 de novembre del 2012
Núria de Dalmau

Índex

1	Introducció.....	pàg. 2
2	Epidemiologia del CCR.....	pàg. 2
3	Patogènia del CCR.....	pàg. 3
3.1	Factors genètics.....	pàg. 3
3.2	Factors ambientals.....	pàg. 7
4	Etiologia del CCR.....	pàg. 8
4.1	Càncer esporàdic.....	pàg. 8
4.2	Càncer hereditari.....	pàg. 8
4.2.1	Síndromes polipòsiques.....	pàg. 9
4.2.2	Síndromes no polipòsiques.....	pàg. 11
5	Pòlips del CR.....	pàg. 12
6	Manifestacions clíniques.....	pàg. 14
7	Diagnòstic.....	pàg. 14
8	Factors de pronòstic.....	pàg. 19
9	Tractament.....	pàg. 20
10	Investigació.....	pàg. 22
10.1	Amb cèl·lules.....	pàg. 22
10.2	Assajos clínics	pàg. 22
10.3	Models animals.....	pàg. 23
10.3.1	Xenografts.....	pàg. 23
10.3.2	Animals transgènics.....	pàg. 23
10.3.3	Induïts amb carcinogen.....	pàg. 24
11	Part pràctica.....	pàg. 25
12	Conclusions.....	pàg. 34
13	Agraïments.....	pàg. 34
14	Bibliografia.....	pàg. 35
15	Annex 1.....	pàg. 38
16	Annex 2.....	pàg. 40

1. Introducció

El tema d'aquest treball és el càncer colorectal, una neoplàsia¹ maligna caracteritzada pel creixement ilimitat i autònom d'una neoformació (creixement tumoral), que és capaç de desenvolupar-se, invair teixits i òrgans i en alguns casos provocar metàstasis ganglionars o hematogèniques.

Habitualment es produeix una neoformació de vasos capil·lars predecessora, anomenada angiogènesi, que afavoreix la nutrició del tumor maligne.

En aquest cas, la displàsia² es troba al budell o intestí gran (còlon) o al recte.

He decidit escollir aquest tema perquè és un tema d'actualitat que afecta, cada cop més, a persones del nostre entorn. El que em motiva a investigar, saber-ne més i aprofundir en aquest tema és que hi ha moltes investigacions científiques en procés per intentar prevenir diverses tipologies de càncer, d'aquesta manera el meu objectiu principal és poder saber més sobre aquestes investigacions i sobre el càncer colorectal.

El treball, en un principi, havia d'estar enfocat des del punt de vista estadístic, però com que és impossible treballar amb dades de pacients he dirigit el treball cap a la recerca, d'aquesta manera observaré com treballa un grup de recerca. Aquest, ha estat un impuls molt gran, ja que durant un temps, podré observar un grup d'investigadors que treballa dia rere dia amb el càncer de còlon.

2. Epidemiologia del càncer colorectal

El càncer colorectal (CCR) és la segona neoplàsia maligna més freqüent als països occidentals, darrera del de pulmó i pròstata en el cas dels homes i del de mama en el de les dones. El CCR és força comú al Nordoest d'Europa, Amèrica del Nord i altres zones anglosaxones, mentre que a l'Àsia, l'Àfrica i el Sud Amèrica és menys freqüent. És així, un càncer característic dels països desenvolupats, en els quals s'observa un increment lent però constant en la seva incidència, ja que afecta a ambdós sexes alhora, i per tant, és la primera causa de mort per càncer en aquests països. Tot i així, si es compara la tendència de la incidència i la mortalitat podem observar que el descens de la mortalitat és notable des de mitjans dels anys noranta i això és gràcies a la millora de les tècniques de diagnosi, com l'endoscòpia, a la generalització de l'escissió total del mesorecte i a l'ús de la quimioradioteràpia neoadjuvant³.

1 Neoplàsia: Formació d'un teixit nou anormal, de caràcter tumoral, benigne o maligne.

2 Displàsia: Anomalia en el desenvolupament.

3. Patogènia del càncer colorectal

Part de la patologia que estudia el mecanisme pel qual les causes morboses actuen damunt l'organisme per produir qualsevol malaltia, en aquest cas el càncer de còlon. Podem trobar dos factors que influeixen en el seu desenvolupament, els factors genètics i els factors ambientals.

3.1. Factors genètics

Les alteracions genètiques del DNA (mutacions) poden esdevenir a un carcinogen. Aquestes mutacions poden afectar a gens, com és el cas dels gens supressors de tumors, els oncogens⁴ i els gens mutadors. A més a més, durant el procés de la tumorigènesi poden tenir lloc altres successos com la inestabilitat genòmica, la inserció de genomes vírics i l'activitat de la telomerasa.

Oncogens

L'activació d'un oncogen és el resultat d'una o diverses mutacions en un protooncogen⁵ que alteren estructural i funcionalment el producte. Aquestes mutacions poden ser causades per agents físics, químics o biològics. Els agents que indueixen mutacions sobre l'ADN es diuen mutagens. Quan aquestes mutacions comporten oncogènesi i transformació maligna parlem de carcinogens.

Sigui quina sigui la causa trobarem els següents mecanismes d'activació d'oncogens:

- Mutacions puntuals: són aquelles en que es canvia un nucleòtid per un altre en la seqüència del DNA.
- Amplificació gènica: és la producció d'un nombre elevat de còpies d'un determinat gen o seqüències de gens modificant la seva funció.
- Translocació cromosòmica: quan part d'un cromosoma es lliga amb un altre. Aquesta translocació pot afectar l'estructura d'un protooncogen i determinar la seva activació.

3 Neoadjuvant: Realitzada abans de la cirujia.

4 Oncogen: Que produeix tumors. És la forma mutada d'un protooncogen, que controla la proliferació i diferenciació cel·lular normal. En ésser mutat, l'oncogen contribueix a la transformació neoplàstica de forma dominant. Això vol dir que només cal l'alteració d'un al·lel, per tal de veure's el fenotip. Les mutacions activadores poden ésser puntuals, amplificacions o translocacions.

5 Protooncogen: és un gen normal que pot convertir-se amb oncogen degut a mutacions o un augment de la expressió.

•Mutagènesis insercional:

INSERCIÓ PROMOTORA: quan la inserció de l'ADN viral es produeix propera a la regió del promotor⁶ de manera que aquest s'activa i l'oncogen cel·lular comença a transcriure's de forma descontrolada.

INSERCIÓ FACILITADORA: quan l'ADN del virus s'insereix sota el lloc d'iniciació del protooncogen i actua com un amplificador genètic.

•Delecció: és la pèrdua de material genètic d'un cromosoma.

Un dels principals oncogens en el càncer colorectal és el K-ras.

Aquest gen codifica una proteïna de la subfamília de les GTPases. Una única substitució d'aminoàcids n'és la responsable d'una mutació activadora. La proteïna que en resulta està implicada en diversos tumors malignes, incloent l'adenocarcinoma de pulmó, l'adenoma mucinos⁷, el carcinoma de pàncrees i el carcinoma colorectal.

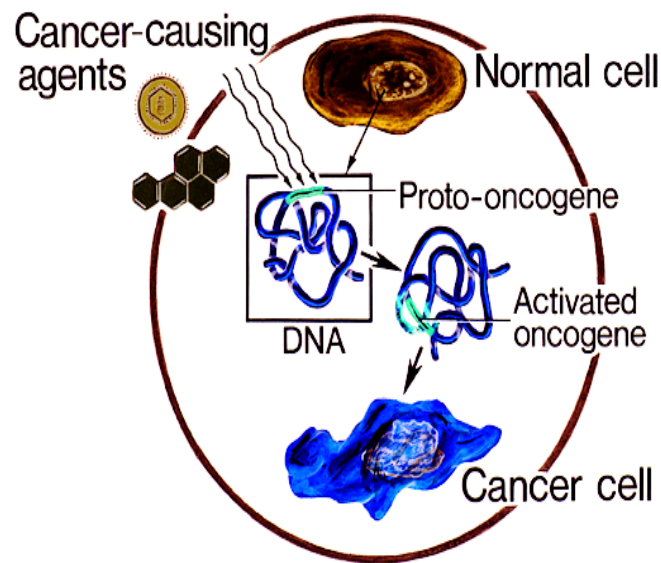


Fig.1 Esquema de la mutació del DNA en oncogens degut als agents cancerigens

[Font: www.beltina.org, *encyklopedia of health*]

6 Promotor: substància que potencia l'acció dels iniciadors però que aïlladament no és capaç d'induir el càncer.

7 Adenoma mucinos: és un carcinoma ductal invasor de baix grau de malignitat que es caracteritza per cèl·lules tumorals immerses en cúmuls de moc extracel·lular.

Gens supressors de tumors

Els gens supressors de tumors són gens que els seus productes serveixen per controlar la divisió cel·lular. La seva inactivació (pèrdua o mutació d'ambdues còpies) dóna lloc al desenvolupament de tumors i aquesta inactivació pot tenir lloc a causa de mecanismes semblars als oncogen. Hi ha diversos gens supressors de tumors, els més coneguts són p53, retinoblastoma (RB), DCC, MCC, APC, NF1, NF2 i WT-1.

Gens mutadors

El càncer pot desenvolupar-se, també, a causa de la mutació dels gens encarregats de mantindre la integritat del genoma i corregir els errors produïts en la replicació del DNA. La seva mutació no és suficient per tal que hi hagi desenvolupament tumoral, però facilita que apareguin noves mutacions que portin al desenvolupament del càncer. Les mutacions en aquests tipus de gens poden ser heretades o adquirides.

La majoria de les mutacions es produeixen en zones repetitives, ja que és on el DNA polimerasa⁸ pot cometre més fàcilment errors, i si aquests no són reparats es transmeten a les cèl·lules filles. Com a conseqüència després de la primera mutació en un gen que intervingui en la reparació del DNA, es pot reduir l'activació d'oncogens, l'alteració de gens supressors de tumors i fins i tot l'alteració d'altres gens mutadors, donant lloc a una desestabilització generalitzada en el genoma i augmentant la probabilitat d'aparició del tumor.

8 DNA polimerasa: Proteïna enzimàtica encarregada de duplicar les cadenes d'ADN durant la replicació.

Inestabilitat genòmica

Es defineix com la capacitat que presenta una cèl·lula de produir alteracions genètiques a un ritme elevat, tenint com a conseqüència la generació d'una elevada heterogeneïtat⁹ cel·lular. El càncer colorectal pot ser subdividit en dos tipus d'inestabilitat genòmica: els caracteritzats per cariotips poliploides (cèl·lules amb més de 46 cromosomes) i amb inestabilitat cromosòmica (CIN), i els que presenten inestabilitat de microsatèl·lits¹⁰ (MSI) i són majoritàriament diploides. Ambdues contribueixen a l'evolució del càncer colorrectal.

Virus

Existeixen retrovirus capaços d'integrar-se en el genoma humà per tal d'infectar la cèl·lula i induir la formació de tumors. Aquests virus poseeixen una elevada eficàcia per a la integració aleatòria en el genoma de la cèl·lula i poden ser portadors d'un oncogen com a part del seu genoma o bé actuar com a tal inserint-se a prop i modificant l'expressió del protooncogens cel·lulars.

Telomerasa

Enzim que afegeix seqüències telomèriques¹¹ d'ADN a l'extrem dels cromosomes eucariotes.

És formada per una proteïna catalítica i una cadena d'ARN, motlle que en dirigeix la síntesi. És activa només en les cèl·lules gametogèniques, a les quals confereix immortalitat replicativa. També pot ser activa en determinades cèl·lules canceroses, però no és l'origen de la seva capacitat tumoral.

9 Heterogeneïtat: Producció de fenotips similars per mecanismes genètics diferents. El fenotip resultant rep el nom de genocòpia.

10 Inestabilitat de microsatèl·lits: Seqüència de DNA genòmic formada per múltiples repeticions en tàndem d'una unitat o nucli de menys de sis nucleòtids. El nombre de repeticions és variable entre els individus de la mateixa espècie, i aquest elevat grau de polimorfisme els fa molt útils com a marcadors moleculars tant en l'estudi de malalties genètiques com en la identificació d'individus en medicina forense i legal.

11 Telòmer: Estructura especialitzada present a l'extrem dels cromosomes alineats. En els humans consisteix en una repetició d'un hexàmer (TTTAGC) que ha estat afegit al cromosoma per l'enzim telomerasa. A les cèl·lules tumorals l'activitat telomerasa és augmentada, cosa que contribueix a la seva immortalització després d'haver patit moltes divisions cel·lulars.

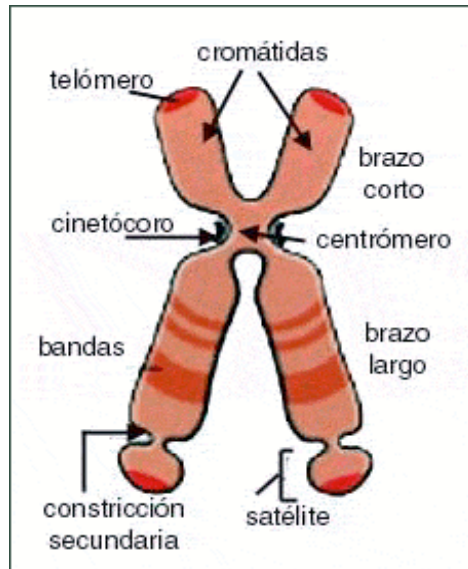


Fig 2. Cromosoma

[/http://bio0911.blogspot.com.es/2009/12/correccion-de-errores-las-celulas-no.html](http://bio0911.blogspot.com.es/2009/12/correccion-de-errores-las-celulas-no.html) /

3.2. Factors ambientals

Com ja he dit, el càncer colorectal és una neoplàsia que afecta sobretot en els països industrialitzats, en canvi en països com Àfrica i Àsia la seva incidència és més baixa. Nombrosos estudis epidemiològics demostren que el risc de patir CCR té relació amb determinats factors ambientals, com és el cas de la dieta i l'estil de vida.

Els principals factors són:

1)Dieta

Una alimentació amb un alt consum de carn vermella i de greixos saturats pot augmentar el risc de patir CCR.

En canvi la ingesta dels vegetals, les verdures, la fruita... s'associa a un menor risc de patir aquest càncer, degut al seu elevat contingut en fibra i micronutrients com ara les vitamines antioxidants, l'àcid fòlic, el calci, etc, que ajuden a regular el tracte intestinal.

2)Activitat física i obesitat

Tot i que no estan clars els mecanismes pels quals l'activitat física disminueix el risc de patir càncer de còlon, alguns estudis han demostrat que els individus físicament més actius

presenten un menor risc de patir aquesta malaltia. Així com la obesitat i el sobrepes l'augmentarien.

3) Factors hormonals

Hormones com la gastrina i la leptina augmentarien el risc de patir CCR.

4) Tabac i begudes alcohòliques

La majoria dels estudis recentment fets mostren una clara associació entre el tabaquisme i els adenomes colorectals lligats al CCR. Això és degut a que durant la combustió d'un cigarret es formen més de 60 carcinogens que podrien afectar a la mucosa del còlon, sent dissolts per la saliva i després ingerits.

El consum d'alcohol en excès, tendeix al dèficit d'àcid fòlic.

5) Malalties prèvies

Les persones amb diabetis de tipus 2 o altres que han patit colitis ulcerosa, augmenten el risc de desenvolupar CCR.

4. Etiologia del càncer colorectal

4.1. Càncer esporàdic

El càncer esporàdic és aquell que es presenta en persones que no tenen antecedents familiars d'aquest càncer ni un canvi heretat en l'ADN que augmentaria el risc de patir-lo. Aquest és degut a l'acumulació de mutacions genètiques durant un període de temps relativament llarg i pot ser causat per factors ambientals. En aquests casos els teixits han sofert una transformació tumoral. Els gens involucrats en el desenvolupament de càncer poden dividir-se en tres principals grups: oncogenes/ protooncogenes, gens supressors de tumors i gens encarregats de mantenir l'estabilitat genòmica o mutadors.

4.2. Càncer hereditari

Els càncers hereditaris són aquells en que les mutacions en cèl·lules germinals seràn transmissibles (hereditàries) en les generacions successives. Les continues mutacions com que són de caràcter adquirit tindran lloc posteriorment en cèl·lules somàtiques, per tant el que es transmet en la descendència no és el càncer propiament dit, sinó una predisposició a aquest.

Podem classificar els CCR hereditaris en:

➤ Síndromes polipòsiques:

Alguns casos de càncer presenten una causa genètica ben definida. Per demostrar l'existència d'un càncer hereditari cal identificar la mutació causant en un gen concret de la línia germinal. La majoria de les síndromes familiars es transmeten com malalties autosòmiques¹² dominants i gran part dels gens associats a aquestes síndromes són gens supressors.

1) Poliposi Adenomatosa Familiar (FAP)

Esdevé en l'1% de tots els càncers colorectals. La mutació del gen APC dona lloc a aquesta síndrome. Té un patró d'herència autosòmica dominant, que afecta un de cada 7.000 individus. El gen APC presenta una penetrància superior al 90% i sembla estar implicat en processos apoptòtics¹³. Es caracteritza per la presència de centenars de pòlips en el còlon. A més, es poden trobar pòlips adenomatosos en tot el tracte gastrointestinal, quists cutanis, adenomes suprarenals, osteomes de mandíbula, etc.

12 Autosoma: Cromosoma que no determina el sexe de l'individu, a diferència de l'heterocromosoma o cromosoma sexual.

13 Apoptosi: Mecanisme de suïcidi cel·lular que permet l'eliminació de cèl·lules senescentes, malmeses o que sobren. Es caracteritza, en contrast amb la citòlisi, per una mort cel·lular programada amb degradació del DNA i destrucció nuclear abans que es perdi la integritat de la membrana plasmàtica. Les cèl·lules tumorals han perdut la seva capacitat d'entrar en apoptosi quan contenen un dany genòmic augmentat.

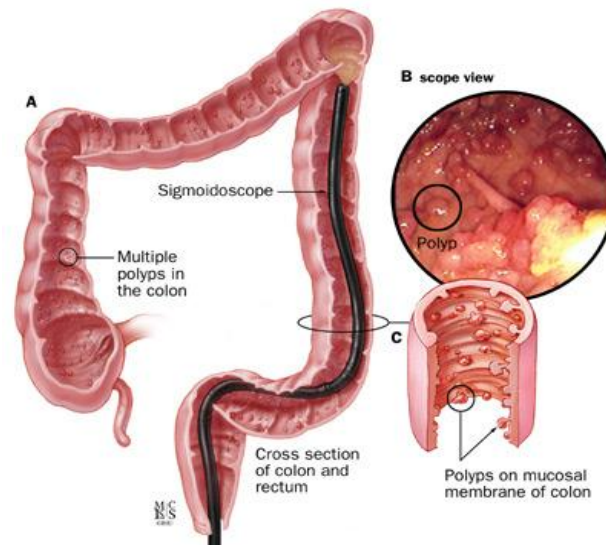


Fig 3 Poliposi adenomatosa familiar, caracteritzada per la formació de centenars de pòlips en tot el tracte intestinal.

[Font: www.beltina.org, *encyklopedia of health*]

2) Poliposi Adenomatosa Familiar Atenuada (AFAP)

Aquesta variant és caracteritzada per presentar una menor quantitat d'adenomes¹⁴ i en edats més avançades que la forma clàssica (FAP). Els individus amb poliposi atenuada normalment no tenen hipertròfia congènita de l'epiteli de la retina, però poden presentar adenomes duodenals, pòlips gàstrics, etc. La mutació germinal que provoca aquesta síndrome es troba en el gen APC.

3) Síndrome de Gardner

El síndrome de Gardner és una variant fenotípica de la FAP, ja que té les mateixes característiques, com quists epidermoides a la pell, osteomes¹⁵ mandibulars, hipertrofia¹⁶ congènita del pigment de la retina CHRPE, etc.

14 Adenoma: Tumor epitelial benigne format en un òrgan glandular.

15 Osteoma: Massa tumoral benigna, formada per teixit ossi normal, però molt dens, derivat del periosti. Es presenta sobretot en ossos del crani i de la cara: si frontal, si etmoïdal, maxil·lars i taules externa i interna dels ossos del crani.

16 Hipertròfia: Creixement o engrandiment d'un òrgan, o d'una part d'un òrgan, degut a un augment de la grandària de les seves cèl·lules constituents.

4) Síndrome de Turcot

És una síndrome caracteritzada per adenomes colorectals múltiples i tumors primaris del sistema nerviós central (SNC). Hi ha alguns casos associats a mutacions en el gen APC mentre que altres estan associats als gens reparadors de l'ADN (MLH1 i PMS2). Els tumors del SNC amb mutacions en el gen APC tendeixen a ser medul·loblastomes¹⁷ i les mutacions en els gens reparadors són glioblastomes¹⁸.

5) Síndrome de Peutz-Jeghers

És una malaltia autosòmica dominant associada recentment a mutacions en el gen STK11 al cromosoma 19. Els pacients amb aquesta síndrome tenen múltiples pòlips en el tracte gastrointestinal, predominant en l'intestí prim.

El risc de CCR no és tan alt com en la FAP.

6) Poliposis juvenils

Malaltia infreqüent de transmissió autosòmica dominant, que es caracteritza per la presència de pòlips hamartomatosos¹⁹ en el tracte gastrointestinal i un risc augmentat de CCR. Els pòlips múltiples s'expressen en la joventut. S'identifica per les mutacions en el gen de la proteïna tirosina fosfat (PTEN) del cromosoma 10.

➤ Síndromes no polipòsiques:

1) Càncer de còlon hereditari no polipòsic (CCHNP)

És la principal síndrome no polipòsica anomenada també síndrome de Lynch i es tracta del 5-6% dels càncers colorectals. El CCHNP és un trastorn d'herència autosòmic dominant, caracteritzat per l'aparició precoç de tumors malignes. Aquesta també ocasiona un alt risc d'altres càncers, com ara: endometri, estòmac, intestí prim, ovaris, encèfal, etc.

El CCHNP es causat per mutacions en un dels gens dels enzims reparadors de l'ADN: MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, o PMS2.

17 Medul·loblastoma: Tumor cerebral compost de cèl·lules neuroepiteliais indiferenciades o medul·loblasts. Es localitza preferentment al vermis cerebel·lós o al sòl del quart ventricle, afecta sobretot els infants i els adolescents i presenta un creixement ràpid amb molta tendència a la disseminació. És considerat el tumor nerviós de màxim grau de malignitat.

18 Glioblastoma: Tumor del sistema nerviós format per astròcits de grau IV.

19 Hamartoma: Malformació congènita d'aspecte tumoral deguda a una barreja anormal d'elements tissulars constitutius normals; l'anormalitat pot consistir en la distribució o en la proporció dels elements. No té caràcter neoplàstic ja que els teixits no presenten creixement autònom.

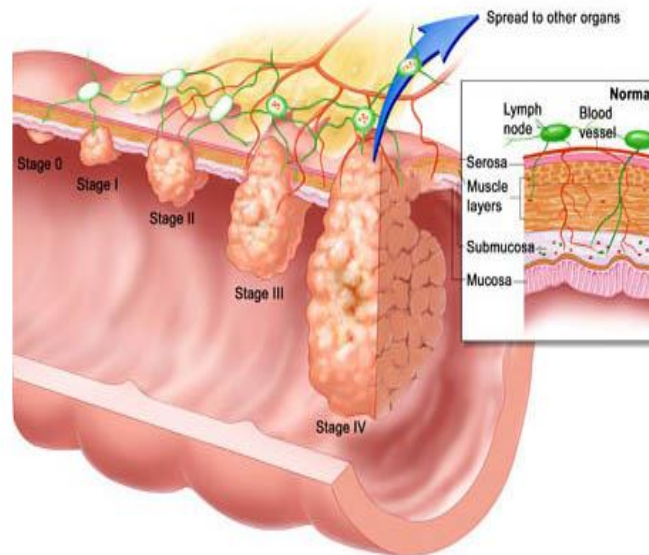


Fig 4 CCHNP té tendència a crear metàstasi

[Font: www.beltina.org, *encyklopedia of health*]

5. Pòlips del càncer colorectal

Els pòlips es poden classificar en neoplàsics (amb potencial maligne) i no neoplàsics (sense potencial maligne) segons la seva naturalesa.

Pòlips neoplàsics:

Els pòlips neoplàsics, anomenats també adenomes o pòlips adenomatosos, són lesions premalignes que poden canviar a adenocarcinomes²⁰. Aquests es classifiquen en tubulars, vellosos i tubulo-vellosos. És molt important el diagnòstic precoç ja que únicament un 1% dels pòlips menors d'1 cm corresponen a un carcinoma invasiu, mentre que els pòlips tubulo-vellosos de més de 2cm tenen focus d'adenocarcinoma en un 46-50% de casos. Per tant el seu diagnòstic precoç té una gran importància en el pronòstic de la malaltia.

20 Adenocarcinoma: Carcinoma de les túniques mucoses revestides per un epiteli cilíndric i dels òrgans glandulars caracteritzat per la presència d'un epiteli disposat en forma de glàndula d'una estructura molt primitiva.

Pòlips no neoplàsics:

1)Pòlips hiperplàsics o metaplàsics

Són els més freqüents dels pòlips colònics i es donen en persones d'edat avançada. Generalment són petits (2-5mm) i se'n troben pocs, se solen localitzar en el còlon distal. El seu aspecte és indistingible del dels adenomes "dents de serra" i es consideren com no neoplàsics.

2)Pòlips amartomatosos

Habitualment és produeixen en pacients amb el síndrome de Peutz-Jeghers. Solen aparèixer en la tercera dècada de vida. Es localitzen al recte i sigma i tenen una mida variable.

3)Pòlips inflamatoris

Poden assolir una grandària notable i són la conseqüència del procés regeneratiu d'un focus inflamatori, poden identificar-se en diferents malalties del còlon que cursen amb processos inflamatoris de la mucosa, com la colitis ulcerosa o la malaltia de Crohn, entre d'altres.

4)Pòlips juvenils

Tenen lloc en les dues primeres dècades de la vida. La seva localització és més freqüent en el recte i solen ser únics i menors de 3cm. La seva superfície és llisa i brillan.

5)Adenomes serrats

En l'última dècada s'han descrit els pòlips serrats que mantenen una histologia similar a la dels pòlips hiperplàsics però amb increment en la concentració de cèl·lules epitelials d'aspecte serrat o dentat. Podrien ser responsables dels adenocarcinomes esporàdics amb inestabilitat de microsatèl·lits. Es classifiquen segons les seves característiques histològiques i s'inclouen als pòlips mixtes que contenen components hiperplàsics i adenomatosos.

6. Manifestacions clíniques

Alteració del ritme intestinal:

Canvis en el ritme intestinal normal. Es pot mostrar de diverses formes com ara en forma de diarrea o estrenyiment fixes o alternants.

Sagnat intestinal:

És degut a la ulceració de la neoplàsia. Es pot manifestar en forma de rectorràgia, encara que normalment el sagnat és microscòpic i va barrejat amb les deposicions. Aquest sagnat ocult de les deposicions s'ha utilitzat per al diagnòstic precoç del CCR.

Una altra forma possible de presentació és la detecció d'una anèmia. En el recte la sang sol manifestar-se per hematoquècia o rectorràgies²¹.

Massa palpable:

El tumor pot ser palpable en l'exploració abdominal quan està molt desenvolupat.

Si es tracta d'un càncer de recte pot ser detectat amb un exàmen rectal.

Dolor:

En general es tracta d'una sensació de plenitud o una molèstia indefinida que a vegades pot ser difusa o altres localitzada en una zona determinada. El dolor pot augmentar la seva intensitat quan es presenten problemes d'obstrucció.

Síndrome constitucional:

Suposa l'existència d'un tumor evolucionat generalment amb metàstasis a distància. Es defineix i caracteritza per la presència d'astènia, anorèxia i pèrdua de pes.

7. Diagnòstic

Endoscopia:

-Recotsgmoidoscòpia: És una exploració que permet la visualització directa del sigmoide per mitjà d'un tub rígid o flexible (d'uns 60 centímetres) que és introduït per via anal i porta incorporat un llum.

²¹ Hematoquècia o rectorràgia: Sortida per l'anus de sang procedent del recte, proctorràgia.

-Colonoscòpia: És una exploració que permet la visualització directa i completa de l'interior del còlon, i en general, de tot l'intestí gros, mitjançant un tub flexible que s'introdueix per l'anus i que porta incorporat un llum, anomenat colonoscopi. Aquesta prova permet detectar la presència de pòlips i altres anormalitats que poden ser causades pel càncer. Durant aquest procediment es pot fer una biòpsia. El teixit extret serà enviat al laboratori per examinar-lo amb microscopi i determinar si hi ha càncer. Amb la mostra es pot saber més detalls sobre el càncer.

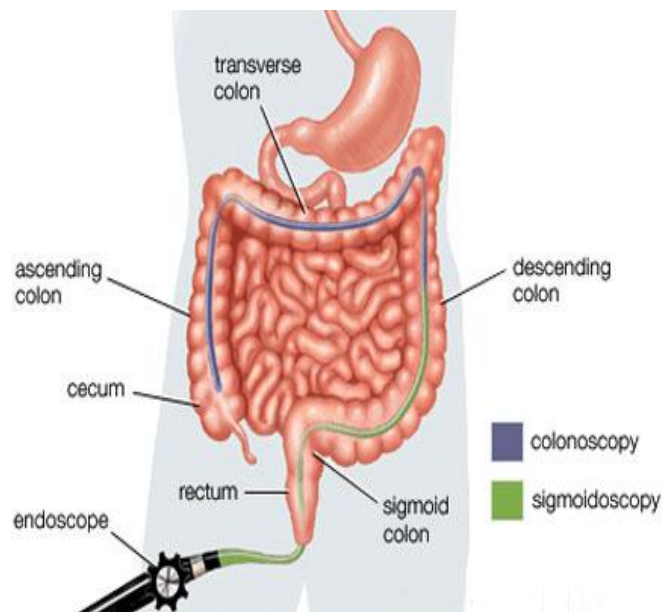


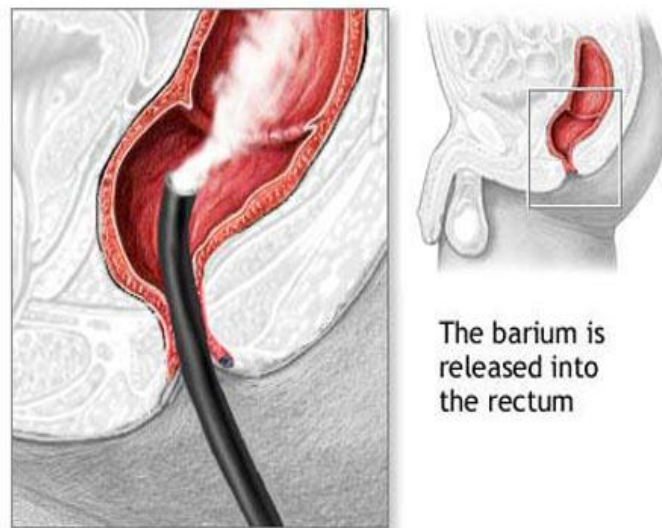
Fig 5 Model esquemàtic d'una colonoscòpia/ sigmoidoscòpia.

[Font: www.beltina.org, *encyklopedia of health*]

Ènema opac/ doble contrast:

L'ènema opac és una tècnica que ens permet visualitzar el còlon mitjançant l'ús de raig X, en radiografies, havent introduït previament dins del còlon bari. D'aquesta manera, podrem estudiar l'anatomia de l'intestí i si hi ha pòlips o tumors, etc.

En l'ènema de doble contrast, després d'haver inserit el bari, se li afegeix aire. El resultat d'aquest procés és una fina capa de bari al revestiment intern del còlon, així doncs, els petits defectes de la mucosa es fan més patents.



ADAM.

Fig 6 Model esquemàtic d'un enema opac

[Font: www.beltina.org, *encyklopedia of health*]

Tomografia computaritzada (TC/TAC):

El TAC utilitza raigs X per fer fotografies del cos i després combinar-les en un ordinador per tal de produir una imatge transversal detallada. El TAC abdominal presenta una elevada sensibilitat en la valoració de les metàstasis a distància, així ens pot mostrar si el càncer s'ha propagat a altres òrgans com el fetge, el pulmò, etc.

Actualment es pot practicar la colonoscòpia virtual per TC o colonografia, la qual ofereix una exploració precisa, segura, ràpida, rendible i és més ben acceptada pels pacients. Utilitza també una sèrie de raigs X per captar imatges del còlon detallades i així poder observar si hi ha pòlips o algun tret inusual en la superfície interna del còlon.

També hi ha un altre tipus de tomografia, l'anomenada tomografia per emissió de positrons. Aquesta prova és una tecnologia d'exploració en tres dimensions en la qual s'injecta un tipus de sucre radioactiu en la vena del pacient. Aquest sucre passa pel cos i és absorbit per les cèl·lules canceroses. Després, al col·locar-se en la màquina de tomografia per emissió de positrons (PET per les seves sigles en anglès) una càmera especial pot detectar la radioactivitat. Com que les cèl·lules canceroses absorbeixen grans quantitats de sucre, aquestes apareixen a les imatges com "punts radioactius". La tomografia per emissió de positrons examina tot el seu cos, i és útil quan el metge pensa que el càncer s'ha propagat

però no sap a on. Hi ha màquines especials que poden fer una PET i una TC mateix temps (PET / CT scan). Això permet al metge comparar els punts radioactius en la PET amb les imatges més detallades de la TC.

Ecografia abdominal:

L'ecografia és una prova indolora, de fàcil realització. La tècnica es basa en emetre ones sonores (ultrasons), que reboten en xocar amb les diferents estructures del cos a les que arriben i, a través d'un ordinador formen una imatge que es visualitza en una pantalla.

En el càncer colorectal es poden realitzar:

Ecografia abdominal: s'utilitza, fonamentalment per valorar l'estat del fetge, per determinar si el càncer s'hi ha propagat.

Ecografia endorectal: s'usa quan les lesions estan a nivell del recte, introduint una sonda a través de l'anus. Permet visualitzar la mida, l'afectació en profunditat i la possible extensió del tumor a altres òrgans propers.

Examen rectal digital/ tacte digital:

És una exploració física que consisteix en la exploració digital del anus i el recte. El metge ho fa introduint un dit enguantat i lubricat per l'anus i palpa la zona per si hi ha possibles alteracions o anomalies existents a les parets del recte. Només és útil com a prova de detecció inicial.

Anàlisi de sang en la matèria fecal (TSOH)(test de sang oculta en la femta):

Els test de sang oculta en femta s'han desenvolupat per detectar sang no evident o oculta a la femta. Encara que patologies no greus com hemorroides o fissures anals poden causar hemorràgia, no es pot descartar la possible existència d'un CCR.

Actualment es disposa de dos grans grups de (TSOH): els químics (guaiac o benzidina), (TSOH-Q) i els immunològics (TSOH-I). La diferència entre ells està en el tipus de reacció emprada per detectar l'hemoglobina humana en la femta.

Els TSOH-Q es basen en l'oxidació d'un compost fenòlic a una estructura quinona, el procés d'oxidació és catalitzat per peroxidases i catalases entre les quals hi ha l'hemoglobina humana i on el peroxid d'hidrogen facilita aquest procés d'oxidació. Els indicadors actualment utilitzats en els tests químics inclouen el guaiac i la benzidina.

Els TSOH-I es fonamenten en una reacció immunològica específica entre l'hemoglobina humana i un anticòs específic. En funció de la metodologia immunològica emprada es diferencien cinc grans grups de test immunològics.

La intermitència en el sagnat o la quantitat d'aquest poden induir falsos negatius en els test de sang oculta en femta.

Als individus amb resultat positiu després TSOH, se'ls recomana realitzar un examen colorectal complet.

Resonància magnètica:

Igual que la tomografia computada, les imatges per ressonància magnètica (MRI per les seves sigles en anglès) mostren una imatge transversal del cos. No obstant això, el MRI utilitza ones radials i imants potents en comptes de radiació per a la captura d'imatges. Igual que la TC, es pot utilitzar un tint de contrast, encara que això no és necessari per a tots els estudis per MRI. També es pot arribar a saber si els càncers rectals s'han propagat als teixits propers.

Proves genètiques:

Si hi ha antecedents familiars o es sospita de la possibilitat d'un càncer hereditari o la poliposi adenomatosa familiar, és aconsellable realitzar un estudi genètic per poder detectar les diverses anomalies. En cas d'existir alteracions genètiques en la família, s'han d'iniciar les exploracions de còlon i recte a una edat primerenca (20 anys) i continuar-periòdicament.

Examens de sang:

Les anàlisis de sang del pacient per detectar nivells elevats de certes proteïnes pot donar una indicació de la càrrega tumoral. En particular, els nivells elevats d'antigen carcinoembrionari (CEA) en la sang pot indicar metàstasi d'adenocarcinoma. Tot i això, aquestes proves són sovint falsos positius o falsos negatius, i no es recomana per a la detecció del tumor, però pot ser útil per avaluar la recurrència de la malaltia.

Angiografia:

Aquesta prova consisteix en un procediment radiològic per examinar els vasos sanguinis. Per aquesta prova, s'introdueix una cànula (tub anomenat catèter) prima en un got sanguini, la qual es manipula fins que arriba a l'àrea que serà estudiada (la pell s'adorm abans de col·locar el tub). Després s'injecta un tint a través del catèter i es prenen les fotografies. Un cop acabades les imatges, es retira el catèter. Els cirurgians usen algunes vegades aquesta prova per localitzar els vasos sanguinis propers al càncer que s'ha pogut propagar. Aquesta informació pot ajudar als cirurgians a decidir si un càncer es pot extirpar i, en aquest cas, pot ajudar a planificar l'operació.

8. Factors de pronòstic

Les estadístiques ens mostren que les recurrències apareixen en un 71% dels pacients operats dins els primers 2 anys i en un 91% ho fan dins els 5 anys. La taxa de supervivència en aquests 5 anys oscil·la entre el 40 i el 60%. La reaparició del carcinoma o les metàstasis ganglionars es presenten al voltant del 90% dels casos.

En són factors de pronòstic en el CCR:

1) L'edat: Els tumors que poden aparèixer en edats extremes, és a dir, molt joves o edats avançades, s'associen a una pitjor pronosticació.

2)Sexe: S'ha demostrat que les dones tenen un millor pronòstic.

3)Localització.

4)Extensió local: Hi ha un rellevant pronòstic pels carcinomes microscòpics situats sobre un pòlip i molt bo pels carcinomes limitats a la mucosa i a la submucosa.

Aquest pronòstic és dolent si en una metàstasi ganglionar el tumor ha travessat la paret intestinal.

5)Mida: En el còlon no es un indicador de pronòstic fiable a diferència d'altres òrgans.

6)Obstrucció: S'identifica amb un factor de pitjor pronòstic.

7)Marges tumorals: Els carcinomes amb un patró de creixement infiltratiu tenen un pitjor pronòstic que els que segueixen un patró expansiu.

8)Invasió vascular i perineural: Aquestes invasions són un signe de malaltia avançada i tenen un mal pronòstic.

9)Afectació de ganglis limfàtics: Quan hi ha metàstasi als ganglis limfàtics la taxa de supervivència disminueix, igual que passa amb la invasió vascular i perineural. El nombre de ganglis limfàtics afectats també influeix.

10)Estadi de Dukes: L'estadi d'invasió del tumor representa el primer i principal factor pronòstic, relacionat directament amb la supervivència. Si el nivell d'afectació és molt alt, el nivell de supervivència es redueix.

9. Tractament

L'establiment d'un pla terapèutic òptim per als pacients amb CCR és un procés complex que haurà de tenir en compte decisions sobre l'acte quirúrgic i també haurà de valorar l'impacte del tractament en el pacient. En alguns casos tractar d'assolir ambdós objectius alhora, pot convertir-se en un veritable repte.

Tractament quirúrgic

La cirurgia és el principal tractament amb intenció curativa del CCR. Varia el tipus de resecció dependent de la localització i l'extensió del tumor. L'objectiu de la cirurgia curativa és l'extirpació del tumor amb un marge adequat, tenint en compte els marges de seguretat del teixit establert en cada cas. Així s'aconsegueix extreure el pòlip per complet per tal que no quedin cèl·lules canceroses.

El tractament pal·liatiu s'aplica en els pacients amb un estat avançat de la malaltia i que no poden sotmetre's a un tractament quirúrgic radical. D'aquesta manera es pot aconseguir part del control dels símptomes i millorar el dolor o anormalitats funcionals. La finalitat d'aquest tipus de cirurgia és millorar la qualitat de vida dels malalts amb cancer. La cirurgia pal·liativa inclou, generalment, l'alleugeriment dels problemes mecànics, com poden ser l'obstrucció intestinal i l'extirpació de masses que provoquen dolor o alteracions importants de la pròpia imatge corporal.

Tractament adjuvant

Aquesta teràpia s'aplica després del tractament quirúrgic radical amb la intenció de disminuir els símptomes de la malaltia i augmentar la supervivència, extirpant la malaltia metastàsica. Podem trobar la radioteràpia i la quimioteràpia.

Tot i que la radioteràpia s'usa ocasionalment en pacients amb càncer de còlon, i moltes vegades és combinada amb la quimioteràpia, pot reduir els símptomes quan el càncer no té possibilitat de curació. D'aquesta manera se n'alleujeren els símptomes causats per aquest propi càncer o per una metastasi. Aquest tractament que consisteix a aplicar radiacions ionitzants, com poden ser els raigs X, sobre la zona on es localitza el càncer, té alguns efectes secundaris com poden ser el cansament i la fatiga, però poden atenuar-se si es té una bona alimentació i descans.

La quimioteràpia pot ser administrada tant amb una finalitat adjuvant com pal·liativa. Tot i que la seva principal limitació n'és la toxicitat, aquesta pot combinar-se amb altres fàrmacs per tal de reduir-la i així disminuir també alguns efectes secundaris. La quimioteràpia actua evitant la reproducció de les cèl·lules canceroses així com també les sanes. Alguns dels seus efectes secundaris en són les nàusees i vòmits, l'anèmia, l'alopecia (caiguda del cabell).

Tractament neoadjuvant

Aquest tractament s'administra abans de la cirurgia, ja sigui la quimioteràpia o la radioteràpia. Alguns estudis, han arribat a demostrar que el tractament preoperatori, ha mostrat la seva eficàcia millorant-ne el control de la malaltia i la supervivència, i que pot ser inclús més eficaç que si s'administra després de la cirurgia.

Després de qualsevol tractament és necessari un seguiment del CCR que té com a finalitat la detecció precoç de nous càncers, d'aquesta manera als pacients els fan un seguiment postoperatori.

10. Investigació

10.1. Amb cèl·lules

Cultiu de línies cel·lulars

El càncer és una malaltia complexa, per la qual cosa hi ha una necessitat contínua de millorar-ne el tractament i de desenvolupar nous fàrmacs.

Aquest procés preclínic consisteix en agafar cèl·lules, ja siguin canceroses o no, i provar nous fàrmacs per la prevenció i el tractament de la malaltia, en aquest cas el càncer. D'aquesta manera es poden observar les reaccions de les cèl·lules envers el medicament aplicat en aquestes. A partir d'aquí es trien els fàrmacs amb bons resultats per usar-los en altres etapes o fases d'experimentació més avançades, com en animals i/o humans.

10.2. Assajos clínics

Els assajos clínics exerceixen un paper essencial en el desenvolupament de noves teràpies per a combatre el càncer. Aquests permeten la recerca experimental amb éssers humans (que els donen el seu consentiment), i asseguren que els estudis són ètics i que se supervisen correctament.

Els assajos clínics de fase I tenen lloc una vegada que els estudis preclínic han demostrat que una substància podria ser una nova teràpia contra el tumor o que podria comportar una millora en els tractaments convencionals de què es disposa (menys toxicitat, fàrmacs específicament dirigits, etc.). Aquests estudis permeten que els pacients oncològics que no han respost de manera òptima a altres teràpies puguin seguir tractant-se.

10.3. Models animals

10.3.1. Xenografts

Les cèl·lules procedents del tumor del pacient s'incereixen als animals i es crea un *xenopacient*. Aquestes cèl·lules són capaces de produir la malaltia amb les mateixes característiques distintives de cada pacient en particular i alhora mantenir les seves alteracions genètiques i clinicopatològiques originals. Els xenopacients formen una realitat paral·lela de cada pacient, i això permet estudiar l'evolució de la malaltia i la seva resposta als fàrmacs experimentals abans de sotmetre al malalt a nous tractaments. Aquest model es podria convertir en un futur proper en la base d'una medicina funcional, predictiva i personalitzada del càncer.

10.3.2. Transgènics

L'experimentació animal ens serveix per poder reproduir les malalties que afecten les persones en organismes semblants a nosaltres. Entre aquests organismes destaquen els ratolins, uns mamífers de petita mida però molt adequats per a la recerca biomèdica. El genoma del ratolí comparteix un gran nombre de gens existents en el genoma humà (entre 20.000 i 25.000 gens). Per aquest motiu, la recerca sobre els gens del genoma del ratolí, indirectament, és una recerca sobre la funció dels gens humans. Finalment, els ratolins permeten la manipulació del seu genoma mitjançant tècniques de modificació genètica. Aquests són els ratolins que anomenem ratolins transgènics o mutants, que porten nous gens o alteracions específiques en algun dels seus gens. Amb ells es poden preparar models animals de moltes malalties que afecten als humans, i així augmentar el nostre coneixement sobre aquestes malalties i poder desenvolupar noves estratègies terapèutiques.

10.3.3. Induïts amb carcinogen

Els principals carcinogens coneguts són:

Taula1.

Isòtop Itrio 91	Rata	or	Tub digestiu
Irradiació per Rx	Rata	general	Mucosa intestinal
Irradiació per neutrons ràpids	Rata	general	Mucosa intestinal
1,2-Dibezantré	Rata	or	Intestí
20-Metilcolantré	Rata	or	Intestí
Oli lubricant	Rata	or	Intestí
20-Metilcolantré	Rata	ir	I.G.
Alcohol	Rata	ir	I.G.
20-Metilcolantré	Rata	sc	I.G.
2-Acetamidofluoré	Rata		Intestí
Bencidina (4,4-Diaminofenil)	Rata		Oïda, fetge, intestí
N-N-Dimetil-aminodifenil	Rata		Intestí
3,2-Dimetil-4-aminodifenil	Rata	sc,or	I.D. i I.G.
Cicasina	Rata	or	I.G.
1,2-Dimetilhidracina	Rata, ratolí, hamster	or, sc, ip, ir	I.D. i I.G.
Azoximetà	Rata, ratolí	or, sc, ir	I.D. i I.G.
Metilazoximetà	Rata	or, sc, ip, ir	I.D. i I.G.
N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina	Rata, ratolí, conill d'indies	ir	I.G. distal
3-Metil-N-nitrosourea	Rata, ratolí, conill d'indies	ir	I.G. distal
3-Metil-2-aminonaftalé	Rata	or, sc	I.D. i I.G.
3-Metilcolantré	Hamster	or	I.G.

or=oral sc=subcutani ip=intraperitoneal ir= intrarrectal I.D.= intestí prim I.G.= intestí gran

Els més utilitzats i coneguts són l'azoximetà (AOM) i la 1,2-Dimetilhidracina (DMH).

DMH (1,2-Dimetilhidracina) és un precursor metabòlic del metilazoximetanol (MAM), usat en diversos estudis per induir tumors als ratolins. Es va deduir que un repetitiu tractament amb aquest agent de metilació provocava càncer de còlon als rosegadors que exhibeixen moltes de les característiques patològiques associades amb la malaltia humana. Per tant el DMH ha proporcionat als investigadors del càncer l'estudi de les formes esporàdiques del CCR.

AOM (azoximetà) ofereix avantatges sobre el DMH incloent una potència millorada i una major estabilitat en la solució de dosificació. Aquest es sol combinar amb una solució de DSS (agent proinflamatori), d'aquesta manera els ratolins desenvolupen els tumors amb un període curt de temps.

11. Part pràctica

Introducció:

La principal finalitat d'aquest projecte de la facultat de medicina de la UdL, era dur a terme un estudi de carcinogènesi colorectal analisant l'efecte d'un panís transgènic multivitamínic en un model de ratolins. Aquest panís havia estat elaborat pel grup de Biotecnologia Vegetal Aplicada del Departament de Producció Vegetal i Ciència Forestal de la UdL.

A partir d'aquest aliment, modificat genèticament ric en antioxidants, s'ha pretès dur a terme un estudi que avaluï les propietats protectores, preventives i l'efecte retardant de l'aparició del càncer colorectal. Als models de ratolí de càncer colorectal se'ls ha subministrat una dieta basada en aquest panís, se'ls ha monitoritzat l'aparició de lesions pre-neoplàsiques amb l'ajuda d'un colonoscopi, l'anàlisi molecular i histològic d'aquestes mitjançant la presa de biòpsies, i finalment se'ls ha efectuat una presa de mostra de sang, una necròpsia i posteriors anàlisis histològics i moleculars. Es tractava d'una anàlisi comparativa entre els animals alimentats amb una dieta estàndard, una dieta basada en el panís *wild-type* (el panís convencional, no modificat genèticament, del qual prové aquest transgènic) i el panís multivitamínic.

Materials i mètodes:

Animals, substàncies químiques i dietes

S'han utilitzat quaranta-dos ratolins CD-1 per dur a terme aquesta investigació.



Fig. 7 Ratolí CD-1 menjant el panís multivitamínic

Tot i que existeixen diferents models animals per a aquesta malaltia, en aquest experiment s'ha escollit el model AOM/DSS, Azoximetà (carcinogen)/Dextrà Sulfat de Sodi (agent proinflamatori) per la seva elevada reproductibilitat i potència. Aquest reproduceix la carcinogènesis colorectal promoguda per una inflamació aguda durant la fase inicial i amb un període de latència curt que el converteix en un bon model experimental ja que segueix el patró de desenvolupament del CCR observat en humans.

La varietat de panís multivitamínic, havia estat modificat per 3 rutes metabòliques diferents, d'aquesta manera s'aconsegueix que una varietat de panís blanc provinent de Sud Àfrica, en el qual no hi havia aquestes vitamines, tingui 169 vegades més de betacarotens, 6 vegades més d'àcid ascòrbic i dos vegades més de folat. Per aconseguir això, s'han afegit 4 gens diferents mitjançant vectors en embrions zigòtics immadurs per la tècnica del bombardeig de partícules fins finalment aconseguir una tercera generació amb nivells d'aquestes provitamines.

La dieta que van seguir els animals era variada per un 60% de la dieta normal de ratolí (AIN-76A) i un 40% blanc (*wild type*) o transgènic (multivitamínic), depenent del grup en el que pertanyien.

Procediment experimental

Quaranta-dos ratolins CD-1²² de 6 setmanes de vida es van estabular en gàbies de 3 o 4 animals, sota condicions d'aigua i menjar *ad libitum* (lliure disposició de menjar i aigua) i en condicions cícliques de llum/foscor de 12h en un ambient controlat. Els animals eren distribuïts per sexes i marcats mitjançant perforació en les orelles per a la seva identificació individual durant l'estudi (sota anestèsia d'isofluorà 3%) en grups diferents:

Animals sense carcinogen:

- 1.- Grup wild-type: 4 animals (femelles) alimentats amb una dieta basada en 40% de panís wild-type i 60% AIN-76A
- 2.- Grup multivitamínic: 4 animals (femelles) alimentats amb una dieta basada en 40% de panís multivitamínic i 60% AIN-76A

Models de càncer colorectal:

- 3.- Grup wild-type: 9 animals (femelles) alimentats amb una dieta basada en 40% de panís wild-type i 60% AIN-76A
- 4.- Grup multivitamínic: 10 animals (femelles) alimentats amb una dieta basada en 40% de panís multivitamínic i 60% AIN-76A

Els animals van ser alimentats des de les 6 setmanes fins a les 14 amb les seves respectives dietes sense cap injecció de carcinogen. A les 14 setmanes de vida els animals dels grups 3 i 4 van rebre una injecció via intraperitoneal d'azoximetà (AOM) de 10 mg/kg de pes corporal seguit d'una setmana de DSS (dextran sodium sulfate) al 2% en l'aigua (la setmana següent a la injecció del carcinogen). Els animals van ser pesats i el consum d'aliment va estar monitoritzat una vegada per setmana des de l'inici de l'experiment.

22 CD-1: El grup original de ratolins suïssos que van servir com a progenitors d'aquesta població es componia de dos mascles i set femelles de ratolí albí derivats d'una població no endogàmica al laboratori del Dr Coulon, Centre Anticancerèux Romand, Lausanne, Suïssa. Aquests animals van ser importats als Estats Units per la Dra Clara Lynch, de l'Institut Rockefeller el 1926. El Hauschka ha / ICR estoc es va iniciar el 1948 a l'Institut d'Investigació del Càncer (ICR) a Filadèlfia "Suïssa" ratolins d'origen Rockefeller. Per al Dr Edward Mirand de Roswell Park Memorial Institute, on van ser designats com HAM / ICR. Per Charles River el 1959.

A les 4 setmanes després de la injecció del carcinogen (AOM), a aquests se'ls va practicar una colonoscòpia (18 setmanes de vida), sota condicions d'anestèsia general per isofluorà 3%, introduint el colonoscopi via rectal fins a 4 centímetres (al colon distal).

Es repeteix aquest procediment cada dos setmanes.

Anàlisi histopatològic

A les 30 setmanes de vida, tots els animals van ser anestesiats (isofluorà 3%) i la presa de mostres de sang es va efectuar a través de la vena submandibular obtenint un 10% del volum de sang total segons el pes (uns 250 ml), aquesta es posarà en uns tubs amb heparina (anticoagulant) i tot seguit es realitzà un hemograma amb l'analitzador Roche, Badalona, Espanya. Immediatament, l'animal va ser sacrificat. Se li efectuà una necròpsia i se li va extreure el colon, que va ser netejat amb PBS (solució salina) i tot seguit amb cura s'inspeccionà la presència de pòlips, la mesura i el número. També van ser extrets el fetge i els ronyons per posteriors anàlisis moleculars i histopatològics. Aquests òrgans van ser posats amb formol al 10% 24h (màx 48h). Passades les hores i tot el procés de deshidratació i aclarament, les mostres van ser envoltades de parafina per tal de realitzar talls suficientment fins per observar la mostra al microscòpi.

Resultats:

Administració dietètica

La figura 8 ens mostra que no s'observen signes de toxicitat ni de pèrdua de pes corporal durant el tractament. També podem observar en la figura 9 que la incidència al final de l'experiment és molt alta i l'han desenvolupat els dos grups de ratolins. En canvi en la figura 10 podem observar que la dieta amb el panís multivitamínic redueix la mitjana de tumors en cada animal després d'haver iniciat el tractament d'AOM.

Pes corporal dels ratolins

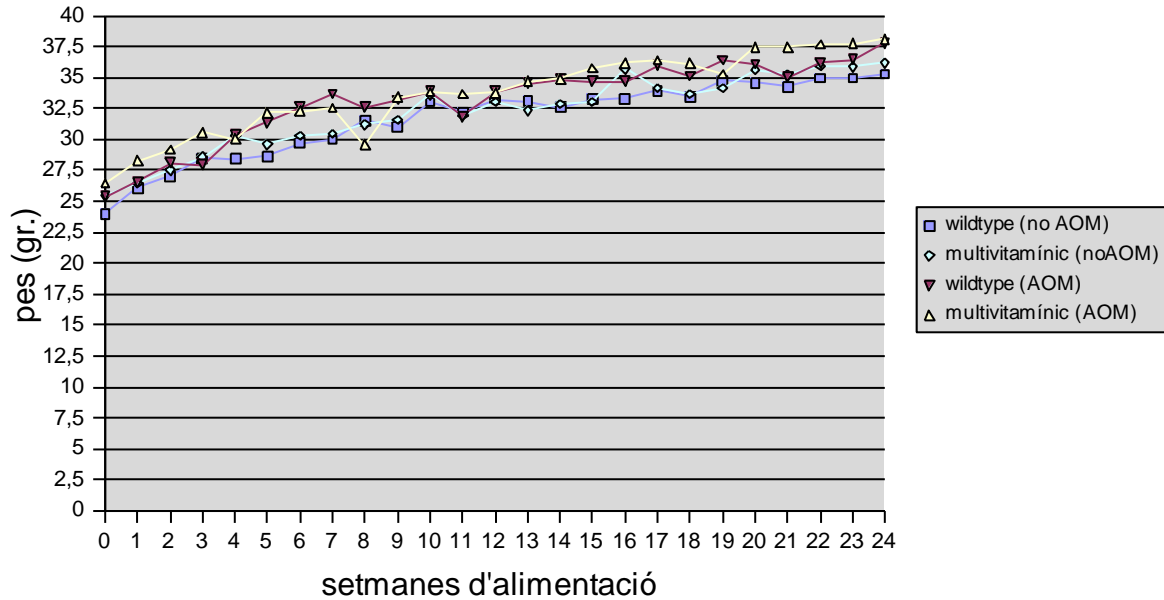


Fig. 8 Observació del pes corporal dels ratolins durant les 24 setmanes de l'experiment. No s'observa una pèrdua de pes en els ratolins. Aquests ratolins es van anar pesant cada setmana des de l'inici del tractament. L'administració de la diferent alimentació no causa pèrdua de pes significativa durant el temps.

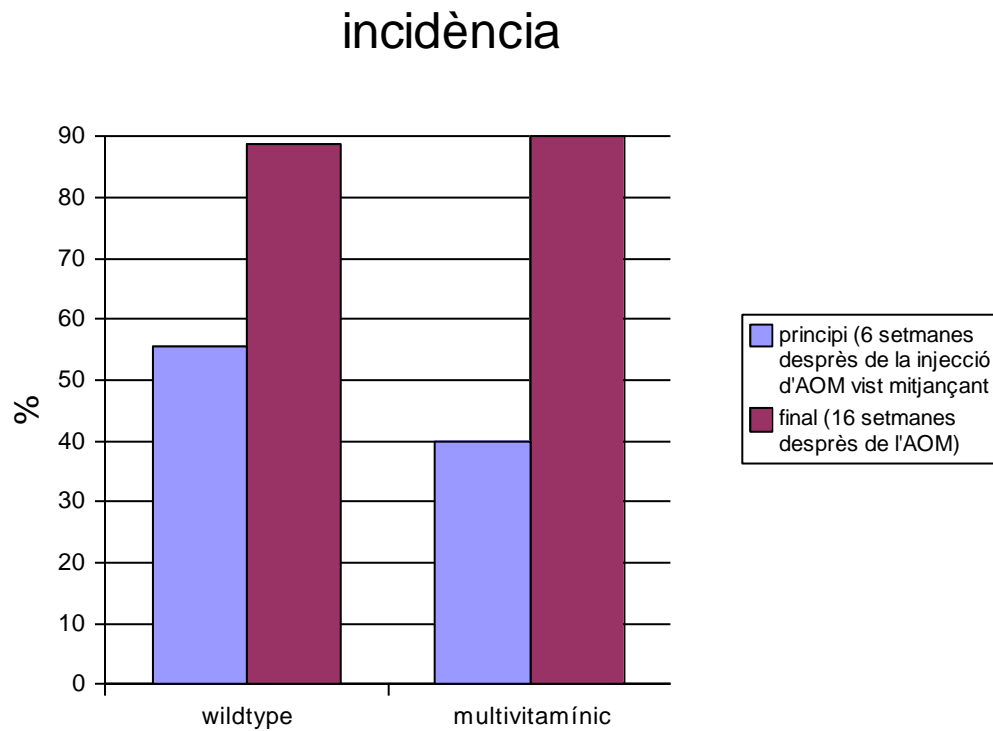


Fig. 9 Percentatge d'incidència de tumors en els animals dels dos grups a les 6 setmanes després de la injecció d'AOM i al final de l'experiment. Tot i que s'observa que en el wildtype te tendència a aparèixer abans un tumor de còlon, l'eficàcia de l'AOM fa que al final de l'experiment la incidència sigui del 90% i que aquest model de carcinogen de còlon aconsegueixi quasibé el desenvolupament de tumors en el 100% dels animals.

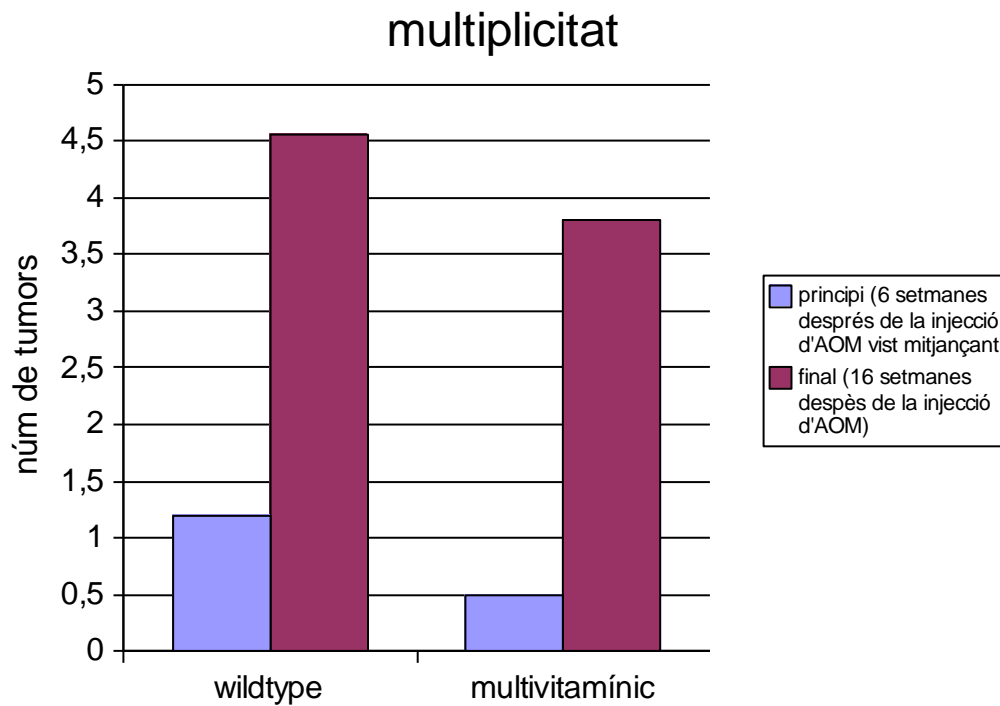


Fig. 10 Mitjana de tumors dels animals dels dos grups 6 setmanes després de la injecció d'AOM i al final de l'etapa d'experimentació. A simple vista es veu que apareixen una mica més del doble tumors en el wildtype que en el multivitaminic. Al final, tot i que les diferències no són molt grans, el wildtype té una mitjana més gran de tumors per animal. Podem dir que hi ha una tendència a que sorgeixin més neoplàsies en el grup del wildtype.

Taula 2 Hemograma

	WBC (glòbuls blancs)	neutròfils	limfòcits	monòcits	eosinòfils	basòfils	HGB
Wildtype (no AOM)	3,89	15,15	84,2	0,6	0	0,05	13,4
Multivitamínic (no AOM)	6,49	9,1	89,85	0,95	0	0,08	14,05
Wildtype (AOM)	5,51	13,7	80,57	4,16	0,09	1,49	12,97
Multivitamínic (AOM)	3,51	13,07	83,16	4,16	0	0,18	13,55

Els resultats de l'hemograma bàsic no han donat cap valor fora del normal, i comparant els dos grups (AOM i no AOM) podem observar que hi ha nivells molt similars de glòbuls blancs, hemoglobina, etc.

**Fig.11** Pòlips colorectals**Fig.12** Pòlips colorectals vistos mitjançant una colonoscòpia

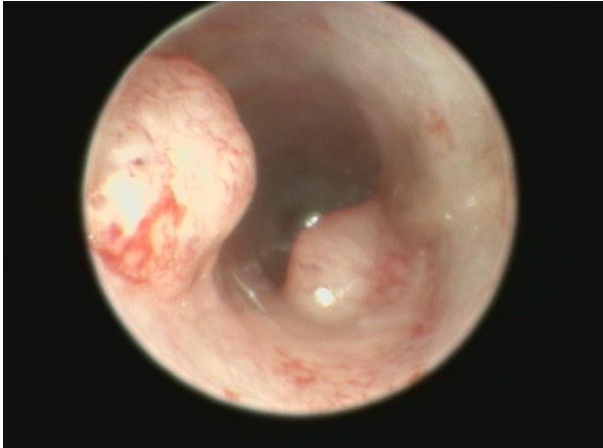


Fig.13 Pòlips colorectals vistos mitjançant una colonoscòpia



Fig. 14 Còlon d'un ratolí

Discussió:

El propòsit que tenia aquest estudi era investigar l'eficàcia que pot tenir un panís transgènic multivitamínic en el càncer colorectal. S'ha demostrat que el panís multivitamínic és eficaç en la prevenció de la carcinogènesi colorectal induïda amb el model d'AOM/DSS ja que si ens fixem en el gràfic de la multiplicitat (fig.10) podem observar que en el grup dels ratolins amb la dieta multivitamínica hi ha menys número de tumors per animal. Per aquest motiu crec que ajuda a prevenir el desenvolupament tumoral. Tot i aixó, com ja he comentat anteriorment, l'eficàcia del carcinogen fa que hi hagi un nivell alt d'incidència en els dos grups.

No ho puc dir res del tot cert ja que no tinc suficients coneixements ni cap tipus de resultat histològic que pugui avalar la meva discussió.

12. Conclusió

Al llarg d'aquest treball he pogut estudiar el càncer colorectal, d'aquesta manera he ampliat els meus coneixements sobre aquest tema que afecta a tanta gent ja que és la segona neoplàsia maligna que afecta en ambdós sexes alhora en els països més desenvolupats i tan poc se'n parla i es coneix amb comparació d'altres tipologies de càncer.

Tot i no tenir una hipòtesi clara, puc arribar a conclusions com que hi ha diversos factors que poden ser promotors de crear una neoplàsia maligna al còlon i aquesta neoplàsia pot ser de diferents tipus, com és el cas del càncer esporàdic o hereditari. A més a més, hi ha diferents pòlips que afecten de diverses maneres.

Els sistemes de detecció de les lesions són procediments que es recomanen fer amb freqüència, ja que avui en dia hi ha tècniques de diagnosi que no costen temps ni són doloroses com l'anàlisi de sang en la matèria fecal, d'aquesta manera s'evita una lesió de major grau.

Puc dir també que gràcies als avenços de la recerca en biomedicina és possible que hi hagi nous tractaments amb millors resultats i es continua investigant per tal de trobar una cura definitiva.

13. Agraïments

M'agradaria agrair el suport de la meva tutora Núria de Dalmau per haver estat ajudant-me amb tot des del principi del treball fins al final i haver-me posat amb contacte amb el departament d'oncologia del laboratori de recerca biomèdica de Lleida per tal de poder realitzar la part pràctica. D'aquesta manera dono les més sinceres gràcies a l'oportunitat que m'han ofert la Gemma Arjó i la Carme Piñol per haver-me donat un cop de mà cada vegada que ho he necessitat i haver-me deixat estar observant com treballaven en el projecte que tenien entre mans durant l'estiu del 2012, ja que gràcies a elles he pogut realitzar la part pràctica que m'ha servit de molt, a nivell del treball i personal. Agraïco també el suport constant dels meus pares durant tot el projecte.

14. Bibliografia

American Cancer Society <http://www.cancer.org/> [consultada el 9 de Novembre del 2012]

Asociación española contra el càncer: <https://www.aecc.es/>

Assajos clínics: <http://www.vhio.net/research/clinical-trials-program/reference.html> [consultada el 9 de Novembre del 2012]

[A. Franco, A. K. Sikalidis i J. A. Solís Herruzo. "Revista española de enfermedades digestivas" \(Madrid, juny de 2005\) \[en línia\]: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082005000600006&script=sci_arttext&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082005000600006&script=sci_arttext&lng=es) [consultada el 21 de Setembre del 2012]

Camps Polo, Jordi. "Noves pistes sobre la progressió dels tumors" (febrer del 2006) [en línia]: <http://www.uab.es/uabdivulga/tesis/2006/colorectal0206.htm> [consultada el 31 d'Octubre del 2012]

Càncer de còlon: http://www.doctoraycart.es/pdf_definitivo/colon_red2.pdf [consultada el 28 de Setembre del 2012]

Carlos Sarroca, Adriana Della Valle, Jorge Pouso. "Càncer hereditari" [en línia]: http://www.proctosite.com/library/books/livro_reis_novo/cap04.pdf [consultada l'1 de Novembre del 2012]

Daniel W. Rosenberg, Charles Giardina i Takuji Tanaka. "Mouse models for the study of colon carcinogenesis" *Carcinogenesis* vol.30 no.2 pp.183-196, 2009

Diagnòstic del càncer colorectal: [http://www.news-medical.net/health/Colorectal-Cancer-Diagnosis-\(Spanish\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Colorectal-Cancer-Diagnosis-(Spanish).aspx)

Dmedicina: <http://www.dmedicina.com/enfermedades/cancer/cancer-de-colon-1>

Dorta, Javier. "Càncer hereditari" [en línia]: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/salaprensa/notasprensa/2001/061001_cancer_hereditario.pdf [consultada el 21 de Setembre del 2012]

Enciclopèdia Britànica: <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/608802/tumour>

Esclapex Valero, Josep Pere. "La cirugia oncològica" *Llibre de Ponncies*, p. 257-262 (2000) [en línia]: <http://taller.iec.cat/cmibllc/fons/16/16.01.029.pdf> [consultada el 5 d'Octubre del 2012]

Hermes, J.Garbán. "Bases moleculares del cáncer: oncología molecular" [en línia]:
<http://caibco.ucv.ve/caibco/vitae/VitaeCinco/Articulos/MedicinaMolecular/introduc.htm>
[consultada el 16 de Setembre del 2012]

José Luis Rosa i Francesc Ventura. "Biologia del càncer" *Treballs de la SCB*, vol 50. (2000) [en línia]:
<http://130.206.88.107/revistes224/index.php/TSCB/article/viewFile/6529/6528>
[consulta el 14 de Setembre del 2012]

J. Carcinog "The AOM/DSS murine model for the study of colon carcinogenesis: From pathways to diagnosis and therapy studies " vol 10 pàg 9

Ka Lung Cheung, Tin Oo Khor, Mou-Tuan Huang i Ah-Ng Kong. "Differential *in vivo* mechanism of chemoprevention of tumor formation in azoxymethane/dextran sodium sulfate mice by PEITC and DBM" *Carcinogenesis* vol.31 no.5 pp.880-885 (2009)

Mecanismos de activación oncogénica: <http://www.biocancer.com/journal/592/22-mecanismos-de-activacion-oncogenica> [consultada el 16 de Setembre del 2012]

MedlinePlus:<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000262.htm>

Montoliu, Lluís. "Animals transgènics en recerca i models animals de malalties" *Treballs de la SCB*. Vol. 61 (2010) [en línia]:
<http://www.raco.cat/index.php/TreballsSCBiologia/article/viewFile/238467/320727>
[consultada el 9 de Novembre del 2012]

M. Andreu García y A. Ferrández Arenas. "Pólipos colorrectales y poliposis intestinal" [en línia]:
<http://www.elsevierinstituciones.com/ficheros/booktemplate/9788475927220/files/Capitulo30.pdf> [consultada l'1 de Novembre del 2012]

Núñez Villén, Ana. "Oncogenes" (maig del 2008) [en línia]:
<http://mural.uv.es/anuvi/indextrabajo.html> [consultada el 14 de Setembre del 2012]

N. Zabalegui, R. Zárate, V. Catalán, B. Honorato, F. García, E. Bandrés, J.L. Hernández, J. García-Foncillas. "Susceptibilidad genética en cáncer de colon" Rev. Med. Univ. Navarra vol.47, núm 1 (2003) [en línia]: <http://es.scribd.com/doc/3488735/Susceptibilidad-genetica-en-cancer-de-colon> [consultada el 21 de Setembre del 2012]

Quiroga Gómez, Sergi. "Tumors del còlon" (8 d'octubre del 2008) [en línia]: http://www.radiolegsdecatalunya.cat/formacio/resums/GE49EA24_R.pdf [consultada l'1 de Novembre del 2012]

Saludalia: <http://www.saludalia.com/digestivo/enema-opaco>

University of Maryland Medical Center: http://www.umm.edu/esp_ency/article/000262sym.htm

Valls i Butista, Cristina. "Comportament i regulació dels telòmers en la carcinogènesi colorectal. Utilitat com a marcadors pronòstics" *Tesis doctoral* (2007)

Vilardell Villellas, Felip. "Avaluació de la utilitat com a marcadors pronòstics en el càncer colorectal de P53, P21, P27 i ciclina E" *Tesi doctoral* (Abril de 2005)

"Oncogenes y genes supresores de tumores" [en línia]: <http://www.med.unne.edu.ar/catedras/bioquimica/pdf/oncogenes.pdf> [consultada el 14 de Setembre del 2012]

15. Annex 1

Tècniques histològiques

• Fixació:

Aquest procés consisteix amb tractar la mostra biològica amb substàncies químiques anomenades conservants o fixadors que preserven la morfologia de les cèl·lules, la seva organització interna i la seva composició química, evitant l'autolisi que provocaria la degeneració de la mostra. Els fixadors més utilitzats són el formol al 10% i el formaldehid al 5%. Han d'estar 24h.

• Deshidratació:

Després que la mostra hagi estat fixada s'elimina el fixador i es deshidrata.

S'aplica una sèrie gradual de solucions aquoses, de menor a major agent deshidratant, alcohol al 60% (1 hora), alcohol al 95% (3 vegades, 1 hora per cada) i finalment l'alcohol al 100% (pot estar molt de temps).

• Aclariment:

Tot seguit la mostra es posa al xilol per tal que la mostra es torni més clara o transparent.

• Inclusió:

El medi d'inclusió més utilitzat en histologia és la parafina, una substància que es vessa fosa, a uns 60°C, sobre la mostra, i es manté a aquesta temperatura un mínim de 4 hores.

Degut a la calor, el xilol s'evapora i els espais anteriorment ocupats per ells ara els ocupará la parafina. Després la mostra es col·loca amb un motlle i s'hi aplica parafina fosa i es deixa solidificar a temperatura ambient, formant-se un bloc sòlid de parafina.

• Tall:

Els aparells més utilitzats per tallar les mostres són els micròtoms. Aquests poden efectuar talls extremament fins, egneralment entre 3 i 12 micres de gruix.

Quan ja s'ha tallat es posa amb una mica d'aigua a uns 45°C i després s'agafen amb el portaobjectes.

• Muntatge i tinció:

Tot seguit es fa la tinció i s'utilitzen diversos colorants per les diverses estructures que es volen observar. Com el blau de metilè, l'eosina, l'hematoxilina, el Sudan, etc.

Una vegada tenyida es deshidrata de nou de tal manera que es pugui fixar de mode

permanent.

El muntatge consisteix amb cobrir la mostra tenyida, amb un medi de muntatge viscos i molt transparent, i després col·locar-hi al damunt un cobreobjectes de vidre que protegeixi la mostra. D'aquesta manera s'aconseguixen preparacions definitives, és a dir, que puguin ser observades al micorscòpi durant molts anys.

16. Annex 2

El càncer de colon és el més freqüent i en canvi, és el més desconegut, tot i que a Catalunya, cada any, hi ha 6000 casos nous. Diagnosticar-lo a temps és clau per a poder-lo tractar. En Pedro Labrador té 63 anys i, gràcies a una nova prova de detecció precoç, ha descobert que té un tumor maligne a l'intestí gruixut. Cal extirpar-li el colon sencer per evitar que es reproduïxi el tumor. De totes maneres, el que més l'angoixa a en Pedro és la possibilitat que li facin un anus artificial. El Dr. Antoni Castells, del Clínic de Barcelona, explica que ara és molt fàcil prevenir el càncer colorectal. N'hi ha prou amb una petitíssima mostra per saber si la femta conté traces de sang. Si hi ha sang, pot ser que hi hagi un pòlip o be un càncer. I per saber-ho es fa una colonoscòpia.

De la ma del Dr. Castells, la reportera Georgina Pujol practica sobre un model de plàstic la tècnica de la colonoscòpia, que és molt poc agressiva. Més tard entra a quiròfan amb el cirurgià Antonio de Lacy, que opera a en Pedro amb una nova tècnica que permet veure l'interior del cos en 3 dimensions. Això permet que l'operació sigui més ràpida i segura.

<http://blogs.tv3.cat/quequicom.php?itemid=46633>

Aquest és un link que em sembla molt interessant ja que parla de molts dels temes els quals tracto en el meu treball.

En aquest link podem trobar un gràfic en 3D de la marató de TV3 que tracta sobre el càncer colorectal:

<http://www.tv3.cat/videos/3380321/Grafic-en-3D-del-cancer-colorectal>

“Els hospitals Clínic de Barcelona i General de Massachusetts extreuen un càncer de recte a través de l'anús”

<http://blog.hospitalclinic.org/2009/12/els-hospitals-clinic-de-barcelona-i-general-de-massachusetts-extreuen-un-cancer-de-recte-a-traves-de-l%E2%80%99anus/>

“Un equip de l'Institut d'Oncologia de la Vall d'Hebron ha aconseguit burlar algunes resistències al tractament del càncer de còlon”

<http://www.324.cat/noticia/1739052/societat/Un-equip-de-lInstitut-dOncologia-de-la->

[Vall-dHebron-ha-aconseguit-burlar-algunes-resistencies-al-tractament-del-cancer-de-colon](#)

Descoberta una causa de les metàstasis de càncer de còlon

Els científics intenten frenar la progressió de la malaltia



LUBERT TEIXIDÓ

Elena Sancho i Eduard Batlle, codirectors de la investigació

JOSEP CORBELLA
Barcelona

Un equip d'investigadors de l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona han descobert una alteració genètica necessària perquè els càncers colorectals s'escampin a altres òrgans causant metàstasi. El descobriment obre la via a millorar tant el diagnòstic com el tractament del càncer colorectal, el segon tipus de càncer que més morts causa en la població espanyola.

Per millorar el diagnòstic, els autors de la investigació tenen previst desenvolupar un test que permeti distingir els pacients que tenen alt risc de metàstasi dels que el tenen baix. Per millorar el tractament, diferents companyies farmacèutiques disposen de fàrmacs experimentals per contrarestar l'alteració genètica de què depenen les metàstasis del càncer colorectal, segons va anunciar ahir Eduard Batlle, codirector de la investigació.

Si els resultats obtinguts fins ara en cultius de cèl·lules i en ra-

tolins es repeteixen en pacients, la investigació podria ajudar a reduir de manera significativa les 2.500 morts que el càncer colorectal causa a l'any a Catalunya i les més de 15.000 que causa a Espanya.

Segons els resultats presentats ahir a *Cancer Cell*, considerada la revista d'investigació de càncer

La investigació obre la via a millorar el diagnòstic i el tractament dels tumors colorectals

més important del món, la capacitat del càncer colorectal per formar metàstasi depèn d'una molècula anomenada TGF-beta. Un funcionament anòmal d'aquesta molècula permet que les cèl·lules canceroses prenguin el comandament de les cèl·lules del seu entorn -les cèl·lules estromales- i se n'aprofitin per arribar i escam-

par-se a altres òrgans. La investigació, en la qual s'han analitzat mostres de pacients dels hospitals Clínic, del Mar i de Sant Pau, demostra que el risc que un càncer colorectal formi metàstasi és molt alt quan la TGF-beta està alterada, però molt baix quan no ho està. A més, si s'administra un fàrmac que inhibeix l'activitat anòmal de la TGF-beta, el càncer perd la capacitat de formar metàstasi, segons s'ha observat en experiments realitzats amb ratolins.

En l'actualitat, el 80% dels càncers colorectals s'aconsegueixen diagnosticar abans que s'hagin estès a altres òrgans, va informar ahir Eduard Batlle. Encara que gran part d'ells es curen, en un percentatge apreciable de casos el càncer s'estén al fetge o als pulmons. Els fàrmacs que inhibeixen l'activitat del TGF-beta, avui experimentals, poden convertir-se en el futur en teràpies eficaces per frenar la progressió del càncer en aquests pacients. "Pensem que aquests fàrmacs poden ser eficaços si s'administren abans que el càncer hagi format metàstasi", afirma el codirector de la investigació. "No tenim dades per saber si també podrien ser eficaços en pacients que ja tenen metàstasi".

L'equip de l'Institut de Recerca Biomèdica ha protegit la propietat intel·lectual de la investigació amb l'objectiu de desenvolupar un test de diagnòstic per estimar el risc que tenen els càncers colorectals de formar metàstasi. Segons els investigadors participants, aquest test seria millor que els que es fan servir en l'actualitat per diagnosticar al càncer colorectal. "Estem en procés de captació de fons per crear una empresa", va anunciar ahir Elena Sancho, coautora de la investigació junt amb Eduard Batlle. Segons la seva estimació, el test diagnòstic podria comercialitzar-se en un termini d'entre tres i cinc anys.●



Un pacient, a l'ar

La pre la diab ritme

ANA MACPHERSON
Barcelona

Amb la meitat de de Catalunya amb una bona part ja a el panorama de la l'adult, la denom II, és preocup més gran sobre aq tis ha culminat a nya després d'ana des de la història milions de pacier ma que almenys ciutadans té aqu metabòlic que ne crònic i a més po se molt.

"I probablement d'un 6% més no també el té" va

COMPRO BRILLANTES