

# ÍNDEX

0.	INTRODUCCIÓ .....	3
1.	CICLE CEL·LULAR .....	4
2.	CÀNCER .....	7
2.1.	CLASSIFICACIÓ .....	8
2.2.	NOMENCLATURA .....	9
2.3.	PROPIETATS DEL CREIXEMENT TUMORAL .....	9
2.3.1.	LES CÈL·LULES PATEIXEN MUTACIONS GENÈTICAMENT.....	10
2.3.2.	ELS TUMORS INDUEIXEN LA FORMACIÓ DE NOUS VASOS SANGUÍNIS.....	12
2.3.3.	PER PRODUIR METÀSTASI HAN DE SUPERAR DIFERENTS OBSTACLES.....	13
2.3.4.	UNA PETITA POBLACIÓ DE CÈL·LULES PROGENITORES TUMORALS MANTENEN EL TUMOR .....	14
2.3.5.	UNA SOLA MUTACIÓ NO ÉS SUFICIENT PER CAUSAR CàNCER .....	14
2.3.6.	ELS CàNCERS ES DESENVOLUPEN GRADUALMENT A PARTIR D'UN NOMBRE CREIXENT DE CÈL·LULES MALIGNES .....	16
2.3.7.	LES CÈL·LULES CANCEROSSES EVITEN LA LIMITACIÓ DE DIVISIONS CEL·LULARS .....	17
2.4.	MECANISMES GENÈTICS QUE PERMETEN ADQUIRIR AQUESTES PROPIETATS .....	17
2.4.1.	PROTOONCOGENS .....	18
2.4.2.	GENS SUPRESSORS DE TUMORS .....	18
2.4.3.	GENS REPARADORS DE L'ADN .....	19
3.	EL COLON .....	20
3.1.	L'APARELL DIGESTIU.....	21
4.	CÀNCER COLORRECTAL .....	23
4.1.	PÒLIPS.....	23
4.2.	ADENOMES.....	24
4.3.	DESENVOLUPAMENT D'UN CARCINOMA A PARTIR D'UN ADENOMA .....	26
4.3.1.	ESTADIATGE .....	27
4.3.2.	ASPECTES GENÈTICS DE LES VIES DE DISSEMINACIÓ .....	28
4.4.	CAUSES .....	30
4.4.1.	FACTORS GENÈTICS.....	30
4.4.2.	FACTORS AMBIENTALS .....	33
4.5.	PREVENCIÓ .....	36
4.6.	SÍMPTOMES.....	36
4.7.	DETECCIÓ.....	37
4.7.1.	DIAGNÒSTIC A PARTIR D'UNA BIÒPSIA.....	38
4.7.2.	IMATGES MICROSCÒPIQUES QUE HEM OBSERVAT .....	45
4.8.	TRACTAMENTS .....	50
4.8.1.	LA CIRURGIA.....	51
4.8.2.	QUIMIOTERÀPIA .....	52
4.8.3.	RADIOTERÀPIA .....	53
4.8.4.	TERÀPIA DIRIGIDA.....	54
4.8.5.	DETERMINACIÓ DEL TRACTAMENT SEGONS L'ESTADI DEL CàNCER .....	55

<b>4.9. INCIDÈNCIA.....</b>	<b>56</b>
<b>4.10. FUTUR DE LA MALALTIA.....</b>	<b>60</b>
4.10.1. TRACTAMENTS EN VIES D'INVESTIGACIÓ .....	60
4.10.2. FUTURA EVOLUCIÓ DEL CÀNCER COLORRECTAL.....	62
<b>5. CONCLUSIONS.....</b>	<b>64</b>
<b>6. FONTS D'INFORMACIÓ .....</b>	<b>66</b>
<hr/>	
<b>ANNEXES .....</b>	<b>1-13</b>

## 0. INTRODUCCIÓ

Càncer. Malauradament, podem dir que tothom n'ha sentit a parlar, ja sigui perquè l'ha patit un amic, familiar, conegut... Però realment coneixem la malaltia? Per què hi ha gent que la pateix i d'altres que no? Què la causa?

Nosaltres hem volgut conèixer aquesta malaltia, ja que actualment afecta a la nostra societat i és una de les malalties més destructives que existeixen. Per aquest motiu hem decidit fer aquest treball i respondre així a les nostres preguntes i donar a conèixer les respostes a la resta de persones interessades.

En el desenvolupament d'aquest treball ens centrarem en el càncer colorrectal, un dels càncers més comuns tant en homes com en dones.

El nostre objectiu és entendre de què tracta i com funciona el càncer en general i, més específicament, el càncer de colon i recte: la seva causa, la seva evolució i mecanismes d'expansió, el procés de diagnòstic i, sobretot, aprendre a identificar les cèl·lules cancerígenes, cosa que hem tingut la oportunitat de realitzar a l'Hospital Clínic de Barcelona.

Aquestes pràctiques representen una oportunitat única de veure com funciona el laboratori d'un hospital, cosa que ens ajudarà molt a conèixer millor aquesta feina i l'ambient de treball. Aquest aspecte és positiu de cara al nostre futur, ja que esperem que ens ajudi a l'hora de decidir quina carrera universitària volem estudiar i a què ens voldrem dedicar després; ja que, tot i saber, que serà de tendència científica, no tenim del tot clar quin camí triar.

Esperem que aquest treball sigui profitós i resulti ser una bona experiència, tant pel resultat final com per l'aprenentatge de nous coneixements. Les nostres expectatives són realitzar un bon treball en equip, coordinar-nos i extreure'n el millor resultat possible.

## 1. CICLE CEL·LULAR

Per poder parlar del càncer, hem de saber com funcionen les cèl·lules d'una persona sana. La cèl·lula és la unitat mínima d'un organisme capaç d'actuar de manera autònoma per realitzar les funcions vitals. El cos humà té 50 bilions de cèl·lules aproximadament i cada una d'elles consta principalment de:

1. **Nucli:** Està envoltat per un embolcall nuclear, és el lloc on s'emmagatzema l'ADN.
2. **Citoplasma:** És una substància rica en aigua que conté gran quantitat d'orgànuls<sup>1</sup> i molècules. Es troba entre la membrana nuclear i la cel·lular.
3. **Membrana cel·lular:** Separa el medi extracel·lular del medi intracel·lular.

Hi ha dos grans tipus de cèl·lules, les sexuals (òvuls i espermatozoides) i les somàtiques (tota la resta). Les somàtiques constitueixen els teixits i òrgans del nostre organisme, i les sexuals són les encarregades de la reproducció.

L'**ADN** és una macromolècula d'àcids nucleics (àcid desoxiribonucleic), formada per dos cadenes de nucleòtids (molècules orgàniques formades per la unió d'una pentosa, una base nitrogenada<sup>2</sup> i un grup fosfat) complementaris<sup>3</sup>, enrotllades en forma de doble hèlix, tal i com observem a l'annex A. Conté tota la informació genètica necessària pel funcionament, creixement i reproducció de la cèl·lula.

La realització d'aquestes funcions s'aconsegueix mitjançant la replicació i transcripció de l'ADN i la traducció de l'ARN (missatger de la informació genètica). Aquests processos es poden realitzar gràcies als enzims corresponents.

- La **replicació** és simplement la còpia d'un filament d'ADN, que seguidament es complementa obtenint així dues dobles hèlix de ADN amb la mateixa informació genètica. Al finalitzar aquest procés, la cèl·lula aconsegueix el doble de material genètic inicial.

---

<sup>1</sup> Orgànuls: Estructures cel·lulars que estan especialitzades en una determinada funció.

<sup>2</sup> Base nitrogenada: Compost orgànic cíclic que conté un o més àtoms de nitrogen. N'existeixen quatre tipus en l'ADN: adenina, guanina, citosina i timina.

<sup>3</sup> Complementaris: Les bases nitrogenades dels nucleòtids s'enllacen de la següent manera entre una cadena d'ADN i l'altre: l'adenina (A) s'enllaça amb la timina (T) i la citosina (C) amb la guanina (G).

- La **transcripció** és el pas d'una seqüència d'ADN a una de complementaria, anomenada ARN missatger, el qual pot sortir del nucli cel·lular.
- Finalment la **traducció** consisteix en la síntesi de la proteïna corresponent a partir de la informació que conté el fragment d'ARN missatger que, de fet, és la informació de l'ADN. Es produeix als ribosomes (orgànuls encarregats de sintetitzar proteïnes).

Les cèl·lules somàtiques contenen tota la informació genètica de l'individu, en 23 parells de cromosomes<sup>4</sup> (23 cromosomes provinents del pare i 23 de la mare), per això reben el nom de diploides ( $2n$ ). En totes les cèl·lules somàtiques d'un mateix individu la informació genètica és idèntica ja que es divideixen per mitosi com explicarem a continuació.

Les sexuals (òvuls<sup>5</sup> i espermatozoides<sup>6</sup>), en canvi, reben el nom d'haploides ( $n$ ) ja que contenen la meitat d'informació genètica, és a dir, 23 cromosomes. Aquesta informació genètica es combina amb els altres 23 cromosomes d'una cèl·lula sexual d'un individu del sexe oposat, formant un zigot: la primera cèl·lula d'un organisme, que és diploide i al dividir-se contínuament per mitosi acabarà formant un nou individu.

El cicle cel·lular és el procés mitjançant el qual les cèl·lules creixen, dupliquen el seu material genètic i es divideixen en dos cèl·lules filles. Aquest cicle està constantment regulat per una sèrie de proteïnes i consta de dos grans fases: la interfase i la divisió cel·lular o mitosi.

- Interfase: És el període de repòs de la cèl·lula i ocupa un 90% del cicle. Dura aproximadament entre 16 i 24 hores (en cèl·lules de cicle cel·lular curt) i es divideix en les següents parts:
  - G1: Fase de creixement de la cèl·lula. Es sintetitza ADN.
  - S: Es duplica la cadena de DNA.

---

<sup>4</sup> Cromosoma: Estructura en forma de bastonet quan la cromatina (ADN) es condensa.

<sup>5</sup> Òvul: Cèl·lula o gàmeta femení que es produeix als ovaris.

<sup>6</sup> Espermatozoide: Cèl·lula o gàmeta masculí que es produeix als testicles.

- G<sub>2</sub>: La cèl·lula es prepara per fer la mitosi, es transcriuen i tradueixen gens necessaris per la divisió.
- La mitosi o fase M, explicada detalladament a l'annex B, consta de diferents passos:
  - Profase
  - Metafase
  - Anafase
  - Telofase

Un cop la cèl·lula s'ha dividit, s'obtenen dues cèl·lules filles amb idèntica informació genètica entre elles i amb la seva progenitora, les quals reprenen el cicle cel·lular en la fase G<sub>1</sub>.

En algunes ocasions, però, la cèl·lula després de dividir-se pot iniciar una fase variant de la G<sub>1</sub>, anomenada G<sub>0</sub>. En aquesta fase la cèl·lula pateix un seguit de transformacions que donen lloc a la diferenciació cel·lular, és a dir, s'especialitza i només utilitza una part de la informació del seu ADN ja que té una única funció determinada.

A vegades s'especialitza tant que li resulta impossible tornar a entrar al cicle i perd la possibilitat de reproduir-se. En altres casos la cèl·lula especialitzada pot tornar a iniciar la fase G<sub>1</sub>, fer el cicle cel·lular amb normalitat i finalment reproduir-se.

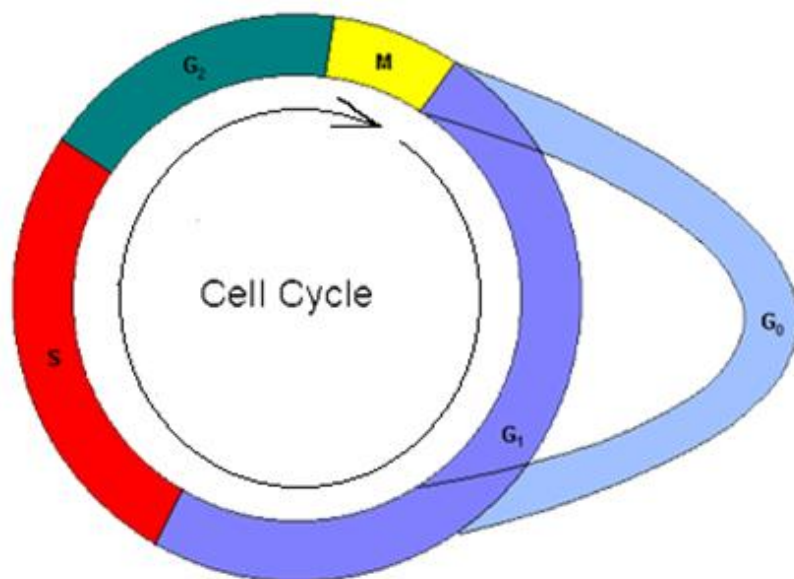


Fig. 1: Esquema del cicle cel·lular.

## 2. CÀNCER

El cos humà està format per  $10^{14}$  cèl·lules i milions d'aquestes cèl·lules pateixen mutacions<sup>7</sup> cada dia. Però el més perillós és que una mutació d'aquest tipus permeti que la cèl·lula es divideixi més ràpidament que les seves veïnes i es converteixi en la creadora d'un clon<sup>8</sup> mutant en creixement. Qualsevol mutació que origini un canvi d'aquest tipus en cèl·lules individuals del cos posa en perill la salut d'aquest. Cicles repetits de mutacions actuant dins d'una població de cèl·lules somàtiques provocaran problemes que empitjoraran amb el temps. Aquestes són les característiques bàsiques del càncer: és una malaltia en la qual els clons de cèl·lules mutants comencen a créixer dividint-se molt més que les seves veïnes i, finalment, destrueixen òrgans.

Tractarem el càncer com un procés d'evolució. En l'home, aquest procés es produeix durant anys o dècades en un grup de cèl·lules del cos.

Les cèl·lules cancerígenes es caracteritzen per dues propietats:

- 1- Es reproduïxen superant les restriccions normals.
- 2- Envaeixen i colonitzen territoris normalment reservats a altres cèl·lules.

La combinació d'aquestes característiques és el que fa que els càncers siguin tan peril·losos. Una cèl·lula normal que creix (augmenta de massa) i prolifera (es divideix) més del normal, produirà un tumor o neoplasma (literalment nou creixement). Mentre que les cèl·lules del neoplasma no es converteixen en invasores, es diu que el tumor és **benigne** i en aquest estadi generalment es pot aconseguir la curació completa extirpant quirúrgicament la massa tumoral. Un tumor es considera cancerigen només si és **maligne**, és a dir, si les seves cèl·lules tenen la capacitat d'envair el teixit que les envolta. Els permet alliberar-se del teixit original, entrar en el torrent sanguini o en els vasos limfàtics i formar tumors secundaris o **metàstasi**<sup>9</sup> en altres llocs del cos. Com més àmplia sigui la metàstasi, més difícil serà erradicar el càncer i són generalment les metàstasis les que maten al pacient de càncer.

---

<sup>7</sup> Mutació: Canvi en la seqüència de l'ADN.

<sup>8</sup> Clon: Conjunt de cèl·lules idèntiques genèticament.

<sup>9</sup> Metàstasi: Tumors malignes secundaris que es troben a altres teixits del tumor inicial, a partir del qual s'ha disseminat a través del torrent sanguini.

## 2.1. CLASSIFICACIÓ

Els càncers es classifiquen d'acord amb el teixit o el tipus de cèl·lules a partir del qual s'originen:

- Els **carcinomes** són els càncers que s'originen a les cèl·lules epitelials<sup>10</sup>. Són, amb diferència, els càncers més freqüents en les persones, sobretot els de mama i colon.
- Els **sarcomes** són càncers que s'originen en cèl·lules que es troben en els teixits de suport del cos, com per exemple: a l'ós, al cartílag, a la grassa, al teixit connectiu<sup>11</sup> i al múscul.

Entre els càncers que no encaixen en cap d'aquestes 2 àmplies categories es troben les diverses formes de **leucèmies** i **limfomes**, que afecten els glòbuls blancs o leucòcits (cèl·lules sanguínies que són les defenses de l'organisme).

- Les **leucèmies** són càncers de la sang o medul·la òssia i es caracteritzen per una proliferació massiva de glòbuls blancs que s'acumulen en el torrent sanguini.
- Els **limfomes** són càncers que s'originen en els ganglis limfàtics i en els teixits del sistema limfàtic<sup>12</sup>, que formen part del sistema immunitari<sup>13</sup> del cos.

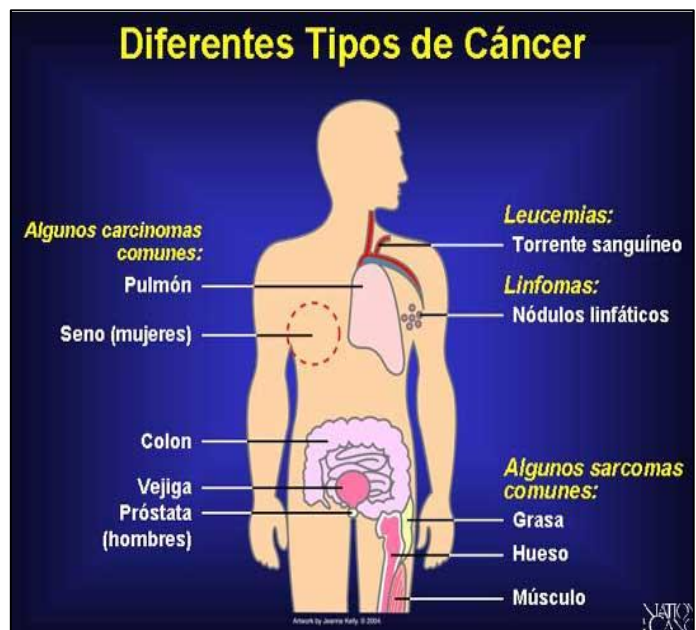


Fig. 2: Classificació dels càncers

<sup>10</sup> Epitelials: Cèl·lules que cobreixen les superfícies externes i internes del cos, com per exemple les cèl·lules epitelials del pulmó, de la pròstata, de la pell...

<sup>11</sup> Teixit connectiu o conjuntiu: Teixit que dona suport, envolta i uneix la resta de teixits de l'organisme.

<sup>12</sup> Sistema limfàtic: Es considera part del sistema circulatori i és un dels components principals del sistema immunitari. Està format pels ganglis i vasos limfàtics.

<sup>13</sup> Sistema immunològic: És l'encarregat de detectar les substàncies, virus i microorganismes externs al cos i neutralitzar-los.



## 2.2. NOMENCLATURA

Els científics utilitzen una varietat de noms tècnics per distingir els molts diferents tipus de carcinomes, sarcomes, limfomes i leucèmies. En general, aquests noms són creats utilitzant diferents prefixes llatins que corresponen a la localització on el càncer comença el seu creixement descontrolat, és a dir, segons l'origen del càncer.



Fig. 3: Nomenclatura dels càncers.

Per exemple, el prefix "osteo" significa ós, de manera que un càncer que s'origina a l'ós es coneix com un osteosarcoma. Similarment, el prefix "adeno" significa glàndula, per tant, un tumor benigne de cèl·lules glandulars s'anomena adenoma i un càncer de les mateixes cèl·lules es coneix com un adenocarcinoma. Per exemple: un adenocarcinoma de pit és un càncer de mama.

El càncer es pot originar en gairebé qualsevol part del cos. I, tot i compartir característiques, en general, els càncers originats a partir de diferents tipus cèl·lules són molt diferents.

## 2.3. PROPIETATS DEL CREIXEMENT TUMORAL

Diferents càncers requereixen combinacions diferents d'aquestes propietats. Però, podem establir una llista de comportaments clau per a les cèl·lules cancerígenes en general:

1. Les cèl·lules pateixen mutacions genèticament
2. Els tumors indueixen la formació de nous vasos sanguinis
3. Per produir metàstasi han de superar diferents obstacles
4. Una petita població de cèl·lules progenitores tumorals mantenen el tumor
5. Una sola mutació no és suficient per causar càncer
6. Els càncers es desenvolupen gradualment a partir d'un nombre creixent de cèl·lules malignes
7. Les cèl·lules canceroses eviten la limitació de divisions

### 2.3.1. LES CÈL·LULES PATEIXEN MUTACIONS GENÈTICAMENT

El càncer s'origina per una pèrdua de control del creixement normal. En els teixits sans, el creixement de noves cèl·lules i la mort de cèl·lules velles es manté en equilibri. En el cas del càncer, aquest balanç s'altera; ja sigui com a resultat d'un creixement cel·lular descontrolat o de la no-realització del suïcidi cel·lular mitjançant un procés anomenat "apoptosi"<sup>14</sup>.

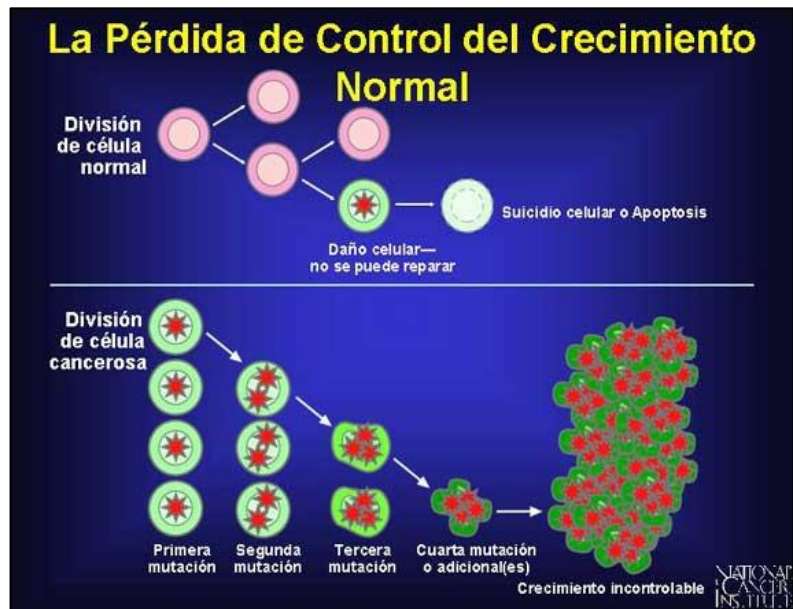


Fig. 4: Creixement incontrolat de les cèl·lules malignes

Aquesta anomalia és deguda a canvis genètics, és a dir, alteracions de la seqüència de l'ADN de la cèl·lula. En el desenvolupament del càncer, però, també influeixen els canvis epigenètics (epi= per fora); els quals no afecten a l'ADN, però sí a la seva expressió gènica (traducció; síntesi de proteïnes). Els canvis epigenètics es produeixen durant el desenvolupament normal del fetus. Són fenòmens en els quals les cèl·lules han patit canvis que provoquen una mala traducció i, per tant, no es sintetitzen les

<sup>14</sup> Apoptosi (també anomenada "mort cel·lular"): és el mecanisme mitjançant el qual les cèl·lules velles o amb mutacions normalment s'autodestruïen gràcies a enzims propis.

proteïnes correctament. Són canvis hereditaris, és a dir, es transmeten de cèl·lula en cèl·lula a la divisió cel·lular, tot i que són reversibles.

Per exemplificar la diferència entre un control de creixement normal amb un càncer, ens imaginarem la pell. La capa prima més externa de la pell normal, coneguda com la epidermis, té un gruix d'aproximadament dotze cèl·lules. Les cèl·lules en la fila inferior d'aquesta capa, coneguda com la capa basal, es divideix de manera exacta suficientment ràpid per substituir les cèl·lules ja mortes que estan contínuament desprenent-se de la superfície de la pell. Quan una d'aquestes cèl·lules es divideix, produeix una cèl·lula que es queda a la capa basal i reté la capacitat per dividir-se i una altra que emigra cap a fora de la capa basal i perd la capacitat per dividir-se. El número de cèl·lules amb capacitat de divisió a la capa basal es manté constant, i per tant el creixement i l'equilibri de cèl·lules continua estable.

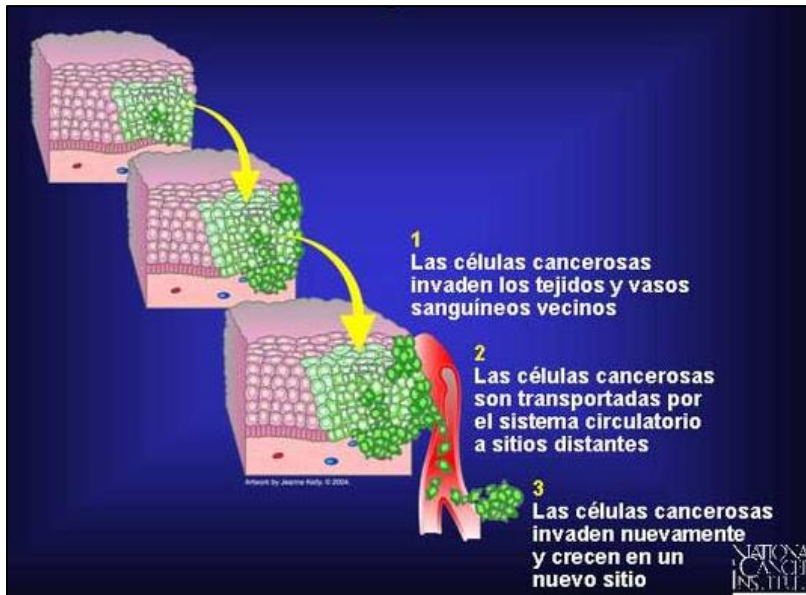


Fig. 5: Exemple de creixement normal de les cèl·lules.

Durant el desenvolupament del càncer de pell, el balanç normal entre la divisió cel·lular i la pèrdua cel·lular s'altera. Les cèl·lules basals ara es divideixen més ràpidament del que és necessari per substituir les cèl·lules que s'estan desprenent de la superfície de la pell. Cada vegada que una d'aquestes cèl·lules basals es divideix, les dues cèl·lules recentment formades sovint retenen la capacitat per dividir-se, cosa que condueix a un augment en el nombre total de cèl·lules amb la capacitat per dividir-se.

Si la taxa de divisió cel·lular és relativament ràpida i no hi ha mort cel·lular, llavors es produiran quantitats de cèl·lules amb capacitat de dividir-se majors del necessari, s'acumularan alterant així la organització del teixit i formant una massa que anomenarem tumor. Gradualment aquest anirà creixent de dimensions.

Els càncers són capaços de disseminar-se a través de tot el cos mitjançant dos mecanismes: invasió i metàstasi. La invasió es refereix a la migració i penetració directes de les cèl·lules canceroses en els teixits veïns. La metàstasi es refereix a la



habilitat de les cèl·lules canceroses de penetrar dins dels vasos limfàtics i sanguinis, circular a través del torrent sanguini i després envair els teixits normals en altres parts del cos.

Fig. 6: Invasió i metàstasi del càncer.

La probabilitat de la progressió del càncer augmenta amb qualsevol circumstància que suposi un augment de mutacions que comportin errors en els controls normals de divisió cel·lular, apoptosi i diferenciació. Aquest principi s'aplica tant a l'inici del càncer com a la seva progressió. Per exemple, una persona amb obesitat clínica té un risc més elevat de patir algun tipus de càncer en comparació amb les que tenen un pes normal, degut a l'augment del nombre de cèl·lules del cos amb possibilitat de mutar.

### 2.3.2. ELS TUMORS INDUEIXEN LA FORMACIÓ DE NOUS VASOS SANGUÍNIS

Per què un tumor pugui créixer àmpliament ha de poder disposar de suficient quantitat d'oxigen i de nutrients, per tal de poder realitzar les seves funcions. Per això necessita el seu propi abastament sanguini. Així doncs, la angiogènesi és la formació de nous vasos sanguinis per tal que el tumor creixi per sobre d'unes determinades dimensions. Igual que en els teixits normals, els tumors atrauen els vasos sanguinis a partir de senyals químics. Aquestes senyals es produeixen com a resposta a una falta d'O<sub>2</sub>, estat que afecta a les cèl·lules quan el tumor supera el mil·límetre o els 2 mil·límetres de diàmetre. La hipòxia o falta d'oxigen, afavoreix la transcripció de

proteïnes que atrauen a les cèl·lules endotelials<sup>15</sup> i estimulen el creixement de nous vasos sanguinis. Aquests vasos no només proporcionen nutrients i oxigen al tumor, sinó que també la ruta per escapar-se i produir metàstasi.

Tot i això, els nous vasos són tortuosos, dèbils i tenen multituds de ramificacions amb extrems morts. Aquestes anormalitats comporten que el flux sanguini sigui irregular a l'interior del tumor, cosa que genera noves zones d'hipòxia. La falta d'oxigen, a la vegada, selecciona les cèl·lules tumorals que millor sobreviuen en aquestes condicions difícils i estressants, que generalment són les més malignes. En definitiva, el creixement del tumor depèn dels vasos sanguinis anormals formats a l'interior del tumor. Aquests són clarament una diana per nous fàrmacs terapèutics.

### **2.3.3. PER PRODUIR METÀSTASI HAN DE SUPERAR DIFERENTS OBSTACLES**

La metàstasi és l'aspecte més temut del càncer i és el responsable del 90% de les morts associades a aquesta malaltia. Quan un càncer s'ha estès per tot el cos és quasi impossible erradicar mitjançant cirurgia o irradiació localitzada. La metàstasi és un procés de diferents etapes: les cèl·lules tumorals envaeixen el teixit local i els vasos sanguinis, i seguidament estableixen noves colònies en llocs diferents. Cada una d'aquestes etapes és un procés complex i els mecanismes moleculars implicats en elles encara no són totalment coneguts.

Els tumors malignes mostren un patró desorganitzat de creixement i bores desiguals amb prolongacions cap al teixit veí. Normalment les cèl·lules estan sotmeses a unes restriccions que fan que es mantinguin unides entre elles organitzadament. Per tant, amb la formació de tumors, aquestes restriccions desapareixen i les cèl·lules del tumor adquireixen la capacitat d'envair el teixit del seu voltant.

La següent etapa del procés de metàstasi és establir colònies en teixits més distants, és una operació complexa, lenta i poc eficient; ja que molt poques cèl·lules ho aconsegueixen (menys d'una de cada mil). Abans, però, una cèl·lula tumoral ha de penetrar en un vas sanguini o en un vas limfàtic travessant les cèl·lules endotelials que

---

<sup>15</sup> Endotelials: Cèl·lules que recobreixen l'interior dels vasos sanguinis.

envolten el vas, entrar a la sang o a la limfa<sup>16</sup>, sortir de la circulació en un altre lloc de l'organisme i créixer en un nou lloc, formant un petit grup de cèl·lules. Per completar el procés de metàstasi, algunes d'aquestes cèl·lules ha de dividir-se i la seva descendència ha de sobreviure i proliferar abundantment en un nou ambient, un procés difícil conegut com a colonització.

#### **2.3.4. UNA PETITA POBLACIÓ DE CÈL·LULES PROGENITORES TUMORALS MANTENEN EL TUMOR**

Existeixen cada vegada més proves que corroboren que la majoria de càncers s'organitzen de la mateixa forma jeràrquica. Les que l'encapçalen són unes poques cèl·lules mare progenitores que es divideixen amb lentitud i són les responsables de mantenir la població total de cèl·lules que formen el tumor. Aquestes cèl·lules estan capacitades per autorenovar-se de forma indefinida (crear noves cèl·lules progenitores), però també poden derivar cap a cèl·lules de divisió ràpida que tenen una capacitat limitada per autorenovar-se. Últimament s'ha reconegut de forma general que aquestes últimes cèl·lules són les que constitueixen la immensa majoria de cèl·lules de molts càncers, ja que encara que tinguin un límit de divisions, quan l'esgotin ja hauran creat moltes altres cèl·lules cancerígenes amb la mateixa capacitat.

Així doncs, sembla que la majoria de tumors humans s'originen a partir d'una cèl·lula progenitora, que per conseqüència de canvis epigenètics i/o mutacions en l'ADN, ha adquirit la capacitat de dividir-se produint moltes altres cèl·lules progenitores.

#### **2.3.5. UNA SOLA MUTACIÓ NO ÉS SUFICIENT PER CAUSAR CÀNCER**

El que és clar, és que la causa del desenvolupament del tumor i dels càncers són les mutacions, els canvis genètics i els epigenètics. Per tant, molts agents que provoquen canvis genètics també estan relacionats amb la carcinogènesi<sup>17</sup>. Aquesta relació és clara per als següents agents:

---

<sup>16</sup> Limfa: Substància que circula pels vasos limfàtics.

<sup>17</sup> Carcinogènesi: Generació del càncer.

- Els carcinògens químics: Substàncies químiques que lesionen els gens causant simples canvis locals en la seqüència de nucleòtids.
- Les radiacions ionitzants, com els rajos X o la llum UV: Lesionen greument l'ADN.
- Virus: Introdueixen els seus propis gens dins de les cèl·lules.
- Herència: Transmet alteracions en els gens que fan que la persona sigui més susceptible al càncer.

Els gens s'alteren o "muten" de varies formes, cosa que provoca que sorgeixi el càncer. A l'annex C es poden trobar les diferents formes de mutacions.

Al final d'una vida normal, en un cos humà s'han produït unes  $10^{16}$  divisions cel·lulars. Tot i estar en un espai sense agents que produeixen mutacions, aquestes es produirien espontàniament amb una freqüència del voltant de  $10^{-6}$  mutacions per gen i per divisió cel·lular. Per tant, en el transcurs de la vida de qualsevol ésser humà, un gen pot haver patit mutacions unes  $10^{10}$  ocasions diferents i independents. A més, és necessari que aquestes mutacions afectin als gens relacionats amb la regulació del creixement i de la divisió cel·lular per tal de que es produeixi el càncer.

Evidentment, si una sola mutació fos suficient per convertir una cèl·lula sana normal en una cèl·lula tumoral que prolifera sense restricció, no seríem organismes viables. Diverses evidències indiquen que en realitat la creació d'un càncer requereix que en una mateixa cèl·lula es produeixin varis accidents independents. Una indicació clara prové d'estudis epidemiològics sobre la incidència de càncer en funció de la edat. Si fos suficient una sola mutació per desenvolupar càncer, la probabilitat de desenvolupar-lo hauria de ser independent de la edat, ja que en qualsevol any de la vida d'una persona



Fig. 7: Gràfic del risc de desenvolupar càncer en funció de l'edat.

es podria produir aquesta mutació.

Però, en la majoria dels càncers la incidència s'incrementa abruptament amb l'edat, tal i com veiem a la gràfica. Aquest fet indica que el càncer es produeix per una acumulació lenta de nombroses mutacions a l'atzar a una

sola línia de cèl·lules. El resultat ens mostra que una persona de 75 anys té una probabilitat cent vegades més gran de desenvolupar càncer de colon que una persona de 25 anys. Degut a que les persones avui en dia viuen més temps que fa 50 o 100 anys, tenen més temps d'exposició als factors que poden iniciar els canvis genètics múltiples en una sola cèl·lula, els quals provocaran la ràpida proliferació d'aquesta i el desenvolupament del tumor.

### **2.3.6. ELS CÀNCERS ES DESENVOLUPEN GRADUALMENT A PARTIR D'UN NOMBRE CREIXENT DE CÈL·LULES MALIGNES**

La incidència del càncer de pulmó, per exemple, no comença a augmentar ràpidament fins als 20 anys després de fumar amb intensitat. De forma semblant, la incidència de leucèmies a Hiroshima i Nagasaki no va augmentar de forma significativa fins 5 anys després de l'explosió de les bombes atòmiques i els treballadors industrials exposats durant un període limitat a agents cancerígens químics no desenvolupen càncer fins 10, 20 o inclús més anys després de l'exposició. Durant aquest temps d'incubació, les futures cèl·lules canceroses pateixen canvis genètics i epigenètics successius i es van acumulant.

La majoria de les cèl·lules normals deixen de dividir-se de forma permanent quan es diferencien en cèl·lules especialitzades. Tot i això, la diferenciació no és la única raó per la qual una cèl·lula para de dividir-se; també pot fer-ho responent a l'estrès o a lesions al seu ADN. Les cèl·lules normals disposen d'un cert temps per corregir aquest problema. La ruptura de cromosomes i altres tipus de lesions generen senyals que fan que s'aturi el cicle cel·lular, permetent així, reparar les lesions abans que avanci al llarg del cicle i es divideixi. Si la lesió és irreparable, una cèl·lula normal es suïcidarà mitjançant apoptosi abans d'originar cèl·lules filles amb el genoma lesionat.

Algunes cèl·lules, però, són incapaces de reparar l'ADN lesionat, de manera que el problema no es corregeix i la cèl·lula es continua multiplicant amb l'ADN lesionat sense morir. Altres no poden mantenir el nombre o la totalitat dels seus cromosomes, de manera que acumulen grans anomalies en el conjunt dels seus cromosomes. A més, els canvis epigenètics ja per si sols apareixen de forma accidental i independents dels



genètics i també faciliten nous canvis, siguin genètics o no. Així, es van acumulant els danys en l'ADN i en la cèl·lula, cosa que afavoreix el camí cap a la malignitat.

### **2.3.7. LES CÈL·LULES CANCEROSES EVITEN LA LIMITACIÓ DE DIVISIONS CÈL·LULARS**

Moltes cèl·lules paren de dividir-se després d'un cert nombre de duplicacions. Aquest mecanisme depèn generalment del progressiu escurçament dels telòmers<sup>18</sup> en els extrems dels cromosomes, que canvia la seva estructura. Els telòmers s'escurcen a cada divisió i el seu casquet protector es deteriora. Finalment, aquests extrems alterats dels cromosomes condueixen a una parada del cicle cel·lular.

Es creu que els humans necessitem la “senescència de la replicació cel·lular”<sup>19</sup> per impedir el càncer, ja que existeixen moltes oportunitats a la nostra llarga vida pel desenvolupament tumoral i si les cèl·lules tenen un màxim de divisions no es poden acumular tant les mutacions. Per tant, les cèl·lules canceroses humanes tenen que evitar o superar aquesta barrera per formar grans tumors i ho fan de dues maneres:

- Adquireixen canvis genètics i epigenètics que els permeten superar els punts de control de forma que continuen realitzant el cicle inclús amb els telòmers desprotegits.
- Les cèl·lules canceroses sovint mantenen una activitat telomerasa<sup>20</sup> mentre proliferen i per tant, els seus telòmers ni s'escurcen ni perden el casquet.

### **2.4. MECANISMES GENÈTICS QUE PERMETEN ADQUIRIR AQUESTES PROPIETATS**

Ara explicarem com és possible que una cèl·lula pugui adquirir unes característiques tant inusuals. Els gens que permeten l'aparició del càncer quan es muten s'anomenen **gens crítics del càncer**. Bàsicament en tenim 3 classes:

---

<sup>18</sup> Telòmers: Regions de l'ADN repetitiu situades als extrems dels cromosomes, i serveixen per a protegir els extrems de ser destruïts.

<sup>19</sup> Senescència de la replicació cel·lular: Limitació del nombre de divisions d'una cèl·lula.

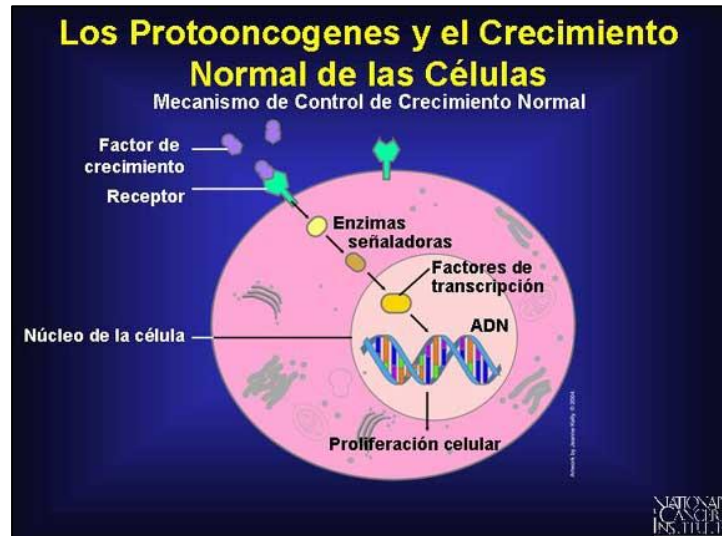
<sup>20</sup> Telomerasa: Enzim que sintetitza ADN telomèric pels telòmers i, així, mantenir-los.

- Protooncogens
- Gens supressors de tumor
- Gens de manteniment de l'ADN

### 2.4.1. PROTOONCOGENS

Els protooncogens són gens que codifiquen les proteïnes que controlaran el creixement normal de la cèl·lula.

Fig. 8: Esquema del funcionament dels protooncogens en una cèl·lula sana. Observem com un cop transcrits i traduïts els protooncogens, els enzims resultants regulen els receptors dels factors de creixement, els quals estimulen la proliferació i la diferenciació cel·lular, l'apoptosi i mantenen la supervivència de la cèl·lula.



Quan els protooncogens muten es formen els **oncogens**. Los oncogens s'assemblen als protooncogens en el sentit que codifiquen proteïnes que controlen el creixement de la cèl·lula. Quan apareixen oncogens a les cèl·lules normals, poden contribuir al desenvolupament del càncer donant instruccions a les cèl·lules per que produeixin proteïnes que estimulin la divisió i el creixement excessiu de cèl·lules.

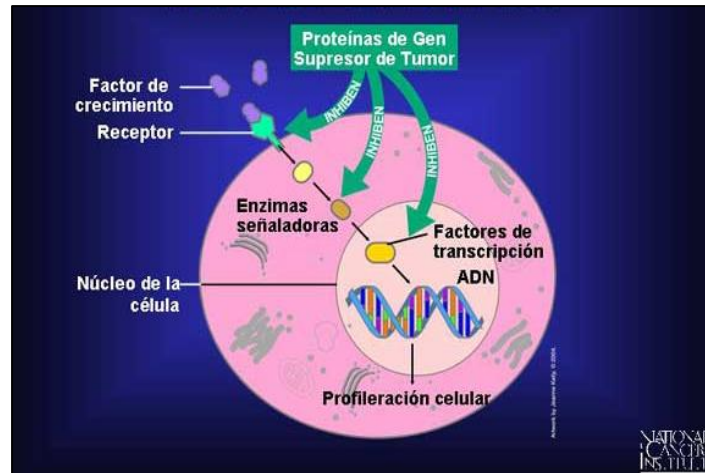
Els oncogens fan que el mecanisme de senyalització del creixement de la cèl·lula es torni hiperactiu. Com més actiu és el mecanisme, més ràpid es divideixen i creixen les cèl·lules. La presència d'un oncogen provoca que les cèl·lules creixin i es divideixin contínuament. Una cèl·lula cancerosa pot contenir un o més oncogens, cosa que significa que un o més components en aquest mecanisme seran anormals.

### 2.4.2. GENS SUPRESSORS DE TUMORS

Un segon grup de gens implicats en el càncer són els "gens supressors de tumor". Els gens supressors de tumor ordenen a les cèl·lules produir proteïnes que restringeixin el creixement i la divisió cel·lular. La falta d'aquests gens pot conduir al càncer. En altres

paraules, si una cèl·lula perd per mutació un parell de gens supressors de tumor o si són inactivats, llavors permetrà que la cèl·lula es divideixi i creixi contínuament i que el càncer es desenvolupi. Els individus que hereten un risc elevat de desenvolupar càncer freqüentment és a causa de néixer amb una copia defectuosa del gen supressor de tumor.

Fig. 9: Esquema del funcionament dels gens supressors de tumor. En aquesta imatge veiem com la presència de proteïnes sintetitzades a partir de gens supressors de tumor inhibeixen els mecanismes de creixement cel·lular.



Un gen supressor de tumor en particular codifica la proteïna coneguda com a “p53”, la qual pot provocar el suïcidi de les cèl·lules (apoptosi). En cèl·lules que han patit danys al seu ADN, la proteïna p53 actua com un “fre” que deté el creixement i la divisió de les cèl·lules. Si no es pot reparar el dany, la proteïna p53, amb el temps, iniciarà el suïcidi cel·lular, prevenint així, el creixement descontrolat de les cèl·lules. Per tant, quan aquest gen supressor de tumor es desactiva, la cèl·lula maligna no mor i les conseqüències són grans afavoridores del càncer.

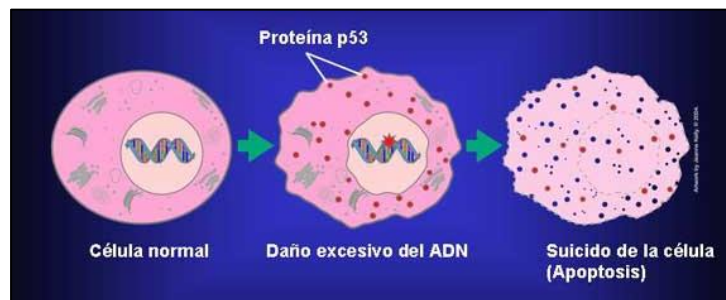


Fig. 10: Esquema del funcionament de la proteïna p53. Veiem com activa el suïcidi de les cèl·lules quan aquestes tenen masses lesions en el seu material genètic.

### 2.4.3. GENS REPARADORS DE L'ADN

Els “gens reparadors de ADN” són la tercera classes de gens implicats en el càncer. Aquests gens codifiquen proteïnes, la funció normal de les quals és corregir errors que sorgeixin quan les cèl·lules dupliquen el seu ADN abans de dividir-se. Les mutacions en els gens reparadors de l'ADN poden conduir al fracàs en la reparació de l'ADN, cosa

que a la vegada permet que mutacions s'acumulin i, per tant, que augmenti la predisposició a desenvolupar càncer.

Certes formes de càncer de colon heretat també impliquen defectes en la reparació de l'ADN. Aquest grup de gens tenen efectes més indirectes al càncer, però com que quan són lesionats afavoreixen l'acumulació de mutacions en el genoma, també contribueixen a provocar la malaltia.

Les persones afectades de *xeroderma pigmentosum*<sup>21</sup>, per exemple, presenten defectes en el sistema que repara l'ADN lesionat per la llum UV i, com que no poden reparar eficientment els danys de l'ADN causats per els raigs de sol, pateixen una major incidència de càncer de pell.

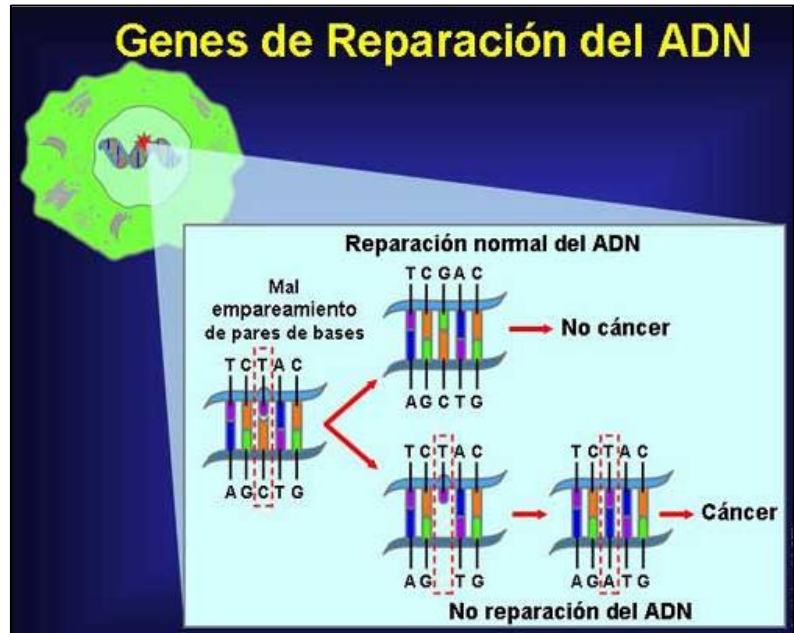


Fig. 11: Esquema del funcionament dels gens reparadors del DNA

### 3. EL COLON

Abans de parlar del càncer de colon és necessari explicar com funciona un colon dins de l'aparell digestiu. L'aparell digestiu és el conjunt d'òrgans encarregat de fer la digestió, és a dir, aconseguir els nutrients dels aliments ingerits i extreure l'aliment no digerit.

Diferenciem dos tipus de digestió: la química i la mecànica. Aquesta última són els processos mecànics, com per exemple "mastegar", que possibiliten la ruptura dels aliments i faciliten el seu pas per tot l'aparell digestiu.

<sup>21</sup> Xeroderma Pigmentosum: Estranya malaltia hereditària de la pell a conseqüència de defectes en els mecanismes de reparació de l'ADN.

La digestió química és un procés on els aliments són digerits fins a obtenir nutrients com glúcids<sup>22</sup>, lípids<sup>23</sup>, proteïnes<sup>24</sup>, vitamines<sup>25</sup> i minerals<sup>26</sup> gràcies a un conjunt de glàndules que aboquen suc sobre els aliments per fer possible l'absorció dels nutrients. Cal aclarir que la fibra vegetal no es pot digerir i per tant no s'obtenen nutrients i ajuda a l'excreció dels residus.

La digestió química es realitza mitjançant el suc intestinal, el suc gàstric, el suc pancreàtic i la bilis, els quals hidrolitzen<sup>27</sup> o digereixen els glúcids, els lípids i les proteïnes gràcies als enzims que contenen. Per veure quins són i quina funció tenen en cada tram de l'aparell digestiu consulteu l'annex D.

### 3.1. L'APARELL DIGESTIU

Els seu funcionament és aquest:

Primerament els aliments entren per la **boca** on són trossejats. A la saliva hi ha un enzim, l'amilasa salivar que hidrolitza els glúcids. Després empassem i empenyem els aliments cap a la **faringe**.

Passen a l'**esòfag** i un cop a l'**estómac**, els aliments es barregen amb els àcids gàstrics els quals tenen un pH d'entre 1 i 4 i són digerits (es trenca l'aliment en compostos de mida menor i mata els bacteris) per enzims.

Les molècules del menjar ja no són tant grans i continuaran sent digerides i absorbides per

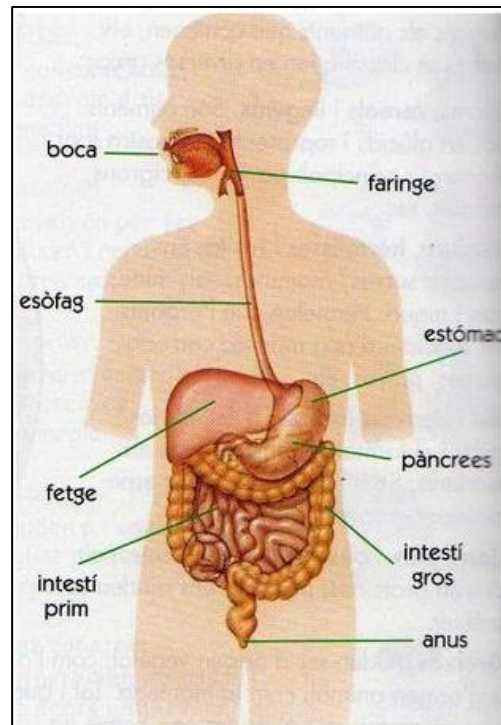


Fig. 12: Dibuix de l'aparell digestiu

<sup>22</sup> Glúcid: Biomolècula orgànica formada per carboni, hidrogen i oxigen. La seva funció és energètica.

<sup>23</sup> Lípids (o greixos): Biomolècules orgàniques formades per carboni, hidrogen i oxigen. Són insolubles en aigua, però solubles en dissolvents orgànics. Tenen funcions estructurals i de reserva energètica.

<sup>24</sup> Proteïna: Biomacromolècula orgànica formada per aminoàcids. La seva funció és estructural.

<sup>25</sup> Vitamina: Substància essencial pel funcionament de les cèl·lules. Molt poques són sintetitzades per la cèl·lula. Cada vitamina té una funció específica.

<sup>26</sup> Minerals (sals minerals): Molècules inorgàniques de fàcil ionització. Tenen funcions de regulació i estructural.

<sup>27</sup> Hidrolitzar: Trencar els enllaços.

l'intestí prim. L'**intestí prim** (format pel **duodè**<sup>28</sup>, el **jejú**<sup>29</sup> i l'**ili**<sup>30</sup>) és un tub que mesura aproximadament 5 metres de llargada i té un diàmetre d'uns 4 centímetres. Té la funció de seguir digerint els aliments i absorbir la majoria de nutrients aprofitables pel nostre cos, accions majoritàriament produïdes al jejú i ili. A la part del duodè actuen enzims de la bilis (la qual està composta a part d'aigua per àcids biliars, que emulsionen<sup>31</sup> els greixos en l'aigua), del suc pancreàtic, que separen els nutrients en molècules fent que el resultat sigui quasi bé líquid, i del suc intestinal.

Els aliments tarden entre 3-5 hores en recorre'l tot l'intestí prim. Per últim trobem l'**intestí gros** (format pel **cec**, el **colon**, el **recte** i el **canal anal**). El colon és un tub muscular amb una mida aproximada de 120-150 centímetres situat a l'abdomen. Aquí és on s'absorbeix l'aigua dels aliments. Tot el que no s'han pogut digerir es converteix en matèria fecal i és excretada quan arriba al final del recte, per l'anus.

El colon es divideix en quatre parts:

- **Colon ascendent:** comença on s'acaba l'intestí prim i constitueix tot el primer tram vertical del còlon, és a dir, fins l'angle hepàtic. És la part on la matèria fecal puja.
- **Colon transvers:** a partir de l'angle hepàtic fins al segon angle (esplènic). Es tracta d'un recorregut horitzontal.
- **Colon descendent:** a la part esquerra de l'abdomen, la femta<sup>32</sup> baixa.
- **Colon sigmoide:** és la part final del colon i l'uneix amb el recte. Un cop s'acaba el colon sigmoide l'intestí s'introdueix a la part pèlvica<sup>33</sup>, aquí ja podem parlar de recte, al final hi ha l'anus i és per on s'excreta la matèria fecal.

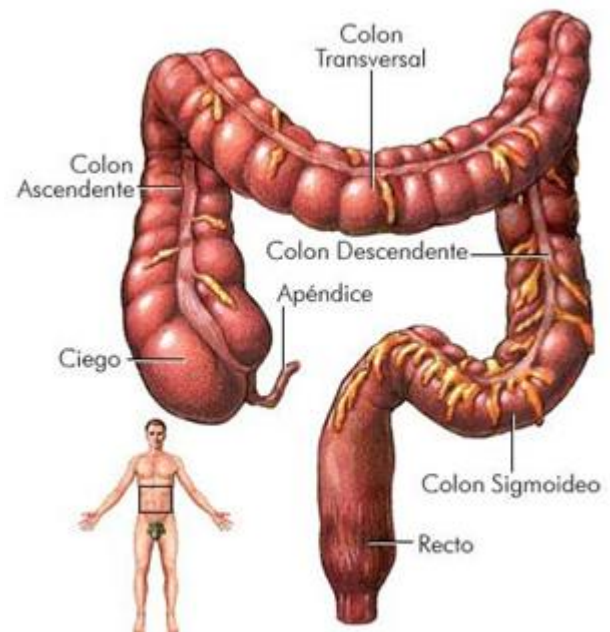


Fig. 13: Dibuix de les parts de l'intestí gros

<sup>28</sup> Duodè: Part primera i més curta de l'intestí prim. És on té lloc la majoria de digestió química.

<sup>29</sup> Jejú: Part segona de l'intestí prim.

<sup>30</sup> Ili: Part última de l'intestí prim.

<sup>31</sup> Emulsionen: Dispersen.

<sup>32</sup> Femta: Matèria fecal.

<sup>33</sup> Part pèlvica: Part del cos situada sota el tronc, que l'uneix amb les extremitats inferiors.

## 4. CÀNCER COLORRECTAL

El càncer de colon és un tumor maligne localitzat al colon o al recte del nostre organisme, com ja hem dit, les cèl·lules d'aquest teixit comencen a dividir-se sense control. Aquestes cèl·lules poden envair i destruir teixits del seu voltant. Si el càncer s'inicia al còlon es denomina càncer de colon i si el seu inici és al recte s'anomena càncer de recte, en cada cas els símptomes i el tractament seran diferents. Aproximadament, s'inicien un 25% dels CCR (càncer colorrectal) en cada una de les parts del colon.

El colon és una zona propícia per a l'aparició d'un càncer ja que s'hi perquè s'hi emmagatzemen els excrements, degut al que quan es forma la matèria fecal, no s'excreta immediatament sinó que es tarden unes hores, i l'acumulació de matèria fecal pot produir danys en les parets del colon. Per això és important una dieta equilibrada per tal de reduir el temps d'emmagatzematge d'aquests, si mengem fibra, com que aquesta no és digerible per al nostre organisme, arrossega la matèria fecal ja formada i al augmentar el volum de la femta, fa que l'excreció d'aquesta es produeixi al cap de menys temps.

Hem de tenir en compte l'existència dels pòlips intestinals, que són tumors benignes sense la capacitat de formar metàstasi, els quals s'extreuen de l'organisme sense cap complicació. El problema, és que hi ha tipus de pòlips, com el adenomes, que a causa de la proliferació del teixit sí que poden transformar-se en tumors malignes, poden fer metàstasi. És probable que tardin molt de temps a esdevenir malignes, depèn de l'agressivitat i de la mida d'aquests i per això en aquest tipus de càncer és difícil el diagnòstic prematur ja que evoluciona lentament abans de fer-se evident. Com a conseqüència, un cop es detecta el càncer de colon aquests pòlips ja han danyat el teixit intestinal.

### 4.1. PÒLIPS

Per entendre bé el paper que juguen els pòlips cal explicar-los mitjanament, així que, direm pòlip a una massa que sobresurt del revestiment de l'intestí. Es forma a causa



d'una maduració, inflamació i forma anormals de la mucosa (la mucosa és una membrana humida<sup>34</sup> que recobreix el colon per la part exterior).

Hi ha varis tipus de pòlips com hem dit. Els més freqüents són els pòlips hiperplàsics, els quals són pòlips que no comporten càncer). Mesuren menys de 5 mil·límetres de diàmetre, són petites protuberàncies de la mucosa en forma de mugró i de tacte llis. Poden sorgir en qualsevol lloc però els més habituals són la part del recte i el colon sigmoide.

Els pòlips que no tenen potencial maligne solen aparèixer esporàdicament i en abundant nombre i la seva freqüència augmenta amb l'edat de la persona. Representen un 90% dels pòlips al colon, i més de la meitat de la població majors de 60 anys en té.

Un altre dels tipus de pòlips sense potencial maligne (no neoplàsics) més habituals, tot i que amb una gran diferència de freqüència són el pòlips juvenils. Freqüents en nens menors de 5 anys i en adults de qualsevol edat. Mesuren entre 1 i 3 centímetres de diàmetre. De formes arrodonides, i tacte llis. Al no ser malignes la única cosa que provoquen són hemorràgies rectals.

## **4.2. ADENOMES**

El problema arriba quan comencem a parlar de adenomes, que són pòlips que tenen potencial maligne, poden causar des de petits tumors fins a grans i greus lesions.

Els adenomes són un tipus de pòlip molt freqüent al colon. Tots ells són causats per la proliferació de les cèl·lules epitelials i apareixen aïllats, no en solen aparèixer varis alhora.

El seu desenvolupament anormal del teixit es caracteritza per: una forma allargada de les cèl·lules i el nucli, desdiferenciació<sup>35</sup> de les cèl·lules, degut a l'alteració del cicle cel·lular d'aquestes, i alteració de la seva arquitectura. Es consideren una lesió precancerosa tant pel desenvolupament anormal del teixit com perquè s'ha observat que són sempre presents en els carcinomes (càncers). Una malaltia hereditària, com és

---

<sup>34</sup> Membrana humida: Capa de cèl·lules que segregen muc.

<sup>35</sup> Desdiferenciació: Pèrdua de les funcions obtingudes en la diferenciació cel·lular.



la poliposis familiar, de la qual parlarem més endavant, dóna bastant suport a aquesta consideració.

Existeixen diferents tipus d'adenomes segons la seva morfologia, que són:

- Adenoma tubular: Els més freqüents amb superioritat, els quals hem vist al laboratori fent les pràctiques. Poden aparèixer en qualsevol lloc però els més habituals són el recte i el colon sigmoide. Un 50% són pòlips aïllats. Són petits, menys d'un o dos centímetre de diàmetre amb una base de suport (part més ampla a la base del tumor, que l'aguanta). A simple vista veiem el tronc de cèl·lules normals de la mucosa, i el cap format de cèl·lules canceroses amb una forma semblant a un gerd.

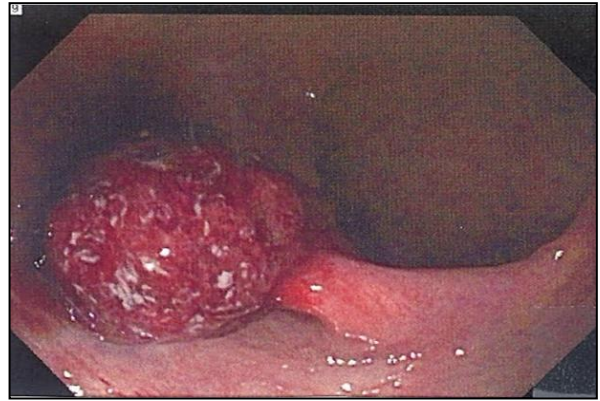


Fig. 14: Fotografia d'un adenoma tubular

Per calcular el risc de que aparegui un carcinoma s'ha de tenir en compte

- 1) La localització del pòlip.
  - 2) La forma de les cèl·lules.
  - 3) La quantitat de teixit anormal.
  - 4) I el diàmetre màxim del pòlip, que és el que realment determina el risc cancerigen.
- Adenoma vellós (papil·lar): Mesuren més de 3 cm, no tenen una base de suport i macroscòpicament tenen forma de coliflor. Hi ha una alta possibilitat de que desemboqui en carcinoma quan mesura més de 4 cm de diàmetre.
  - Adenoma tubulovellós: Tenen una mida intermèdia entre el vellós i el tubular, i el seu potencial de malignitat també és intermig.
  - Adenoma serrat sèssil: Mesuren més de 5cm, tenen les criptes<sup>36</sup> allargades i normalment afecten al colon descendent.

Un cop els adenomes han evolucionat cap a carcinomes es classifiquen, histològicament<sup>37</sup> de la següent manera:

---

<sup>36</sup> Cripta: Conjunt de glàndules de la superfície del colon.

- Adenocarcinomes: Cobreixen les parets internes del colon i el recte. Un 70% dels CCR són adenocarcinomes.
- Adenocarcinoma mucinos: És un adenocarcinoma en el qual les cèl·lules segreguen gran quantitat de moc.
- Adenocarcinoma de cèl·lules en anell de segell: És un subtipus d'adenocarcinoma mucinos, amb la diferència que el moc segregat per les cèl·lules tumoral es queda dins d'aquestes, en lloc de sortir a l'exterior.

#### 4.3. DESENVOLUPAMENT D'UN CARCINOMA A PARTIR D'UN ADENOMA

El risc de desenvolupar un càncer de colon es relaciona amb el nombre d'adenomes present en el pacient, per tant està clar que un programa de seguiment dels pòlips i l'extracció d'aquests redueixen la incidència de CCR.

S'anomena cariogènesi l'evolució al carcinoma i la majoria segueixen la *seqüència adenoma-carcinoma*. Cal dir que perquè de l'adenoma en derivi un carcinoma és necessària l'acumulació de múltiples mutacions.

##### Seqüència adenoma-carcinoma:

El creixement d'un petit adenoma el qual desemboca en càncer és degut a l'acumulació de mutacions en oncògens i gens supressors de tumors i també en gens reparadors de l'ADN.

El 80% dels CCR evolucionen per aquesta via:

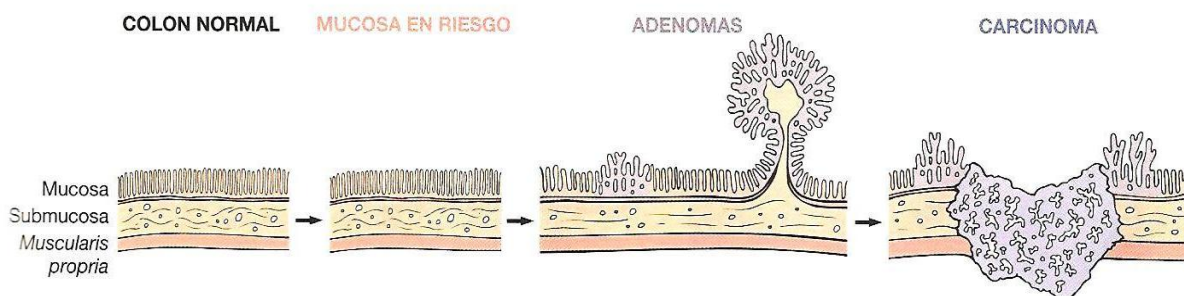


Fig.15: Esquema del desenvolupament d'un carcinoma

<sup>37</sup> Histològicament: Estudiant els teixits des d'un punt de vista morfològic, fisiològic, bioquímic i molecular.

Un cop iniciat el càncer classifiquem l'evolució en diferents estadis.

#### 4.3.1. ESTADIATGE

En un càncer com ja sabem hi ha diferents estadis o etapes. Per un correcte diagnòstic i tractament cal saber en quin d'aquests estadis es troba el càncer. El mètode internacional d'estadiatge patològic és el pTNM, on cada majúscula indica una característica del tumor.

T: es refereix al tumor primari.

N: per indicar el nombre de ganglis limfàtics afectats.

M: indica si hi ha metàstasi o no a òrgans llunyans, com pot ser el fetge, els pulmons, els ossos...

- La T es mesura en una escala de 1 a 4:

T0 vol dir que no existeix cap tumor primari, en cas contrari s'anomena Tis, que vol dir tumor in situ. Veiem cèl·lules cancerígenes per la mucosa de la paret del colon.

Un cop sabem que hi ha tumor el classifiquem:

- T1: el tumor s'ha disseminat des de la mucosa fins a la submucosa del colon.
- T2: si el tumor ha envaït la capa muscular.
- T3: el càncer travessa la capa muscular i arriba fins a la capa de greix del colon que és la més interna.
- T4: el tumor s'estén per altres estructures o òrgans propers o bé perfora l'epiteli de l'abdomen.

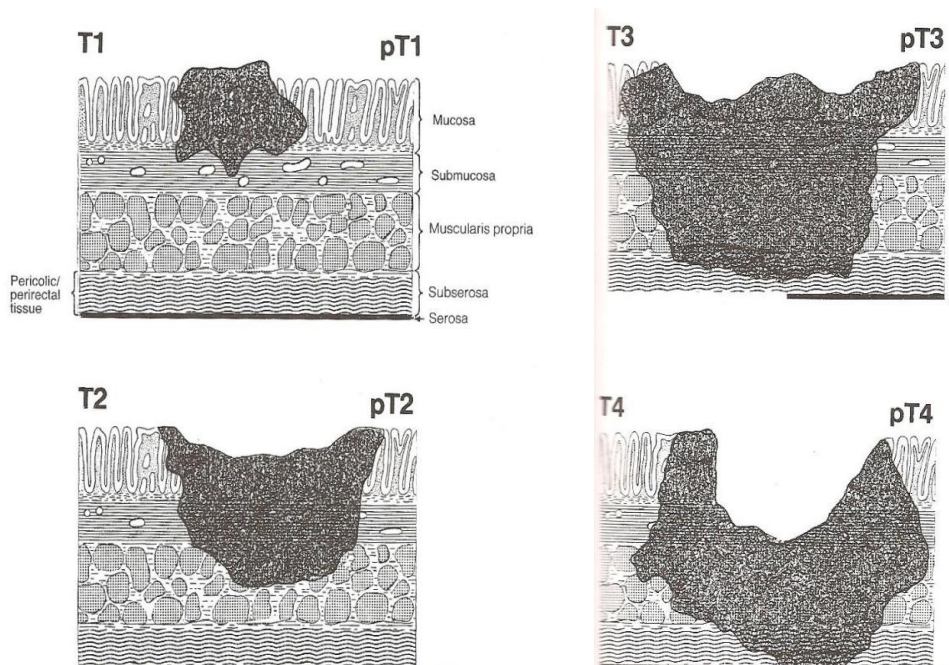


Fig. 16: Esquema de les fases del desenvolupament d'un carcinoma

- Per mesurar la N tenim en compte els valors del 0 al 2:
  - N0: no hi ha cap gangli afectat pel tumor.
  - N1: de 1 a 3 ganglis limfàtics regionals, és a dir propers al tumor, ja estan afectats.
  - N2: hi ha metàstasi en 4 o més ganglis.
- La M només pot ser que sí o que no hi ha hagut metàstasi per tant només tindrem:
  - M0: no hi ha metàstasi.
  - M1: el tumor ja s'ha estès a òrgans llunyans del tumor primari.

Existeix un mètode d'estadiatge més familiar el qual podeu consultar a l'annex E.

#### **4.3.2. ASPECTES GENÈTICS DE LES VIES DE DISSEMINACIÓ**

La raó per la qual un adenoma pot evolucionar fins a formar un carcinoma és la modificació d'alguns gens determinats:

##### **1) Pèrdua del gen APC**

El gen APC és un gen supressor de tumors. Aquest gen promou la degradació de la proteïna  $\beta$ -cateïna, la qual s'uneix a una altra proteïna, s'uneixen a la cadena de DNA i activen la transcripció de varis gens, entre ells el C-myc que provoca la proliferació cel·lular. Quan el gen APC perd la seva funció a causa de mutacions la  $\beta$ -cateïna s'acumula al nucli i activa la transcripció del C-myc. Al transcriure's més del normal el gen C-myc, la proliferació cel·lular augmenta de manera descontrolada. En un 60-80% dels CCR el gen APC està mutat.

##### **2) Mutació del gen K-RAS**

La funció del gen K-RAS és activar i desactivar la mitosi. Quan està mutat perd la funció de desactivar-la, per tant la mitosi està sempre activada. Les cèl·lules no paren de dividir-se i l'apoptosi és impossible de realitzar ja que el gen no és capaç de desactivar la mitosi.

La mutació del gen K-RAS apareix en menys del 10% dels adenomes menors a 1 cm, en un 50% dels adenomes majors a 1 cm i en un 50% també del carcinomes.

### 3) **Supressió del 18q21**

Supressió significa la pèrdua d'un fragment del cromosoma.

El 18q21 és una regió cromosòmica que conté 3 gens. El gen més important és l'SMAD, el qual s'encarrega de la senyalització del cicle cel·lular. La supressió d'aquest fragment del cromosoma comporta la desaparició del gen SMAD i es provoca el creixement cel·lular descontrolat. Aquesta mutació es dona en un 60-70% dels CCR.

### 4) **Pèrdua del gen p53:**

El gen p53 és, com hem explicat, un gen supressor de tumors. És un factor de transcripció molt important ja que activa la transcripció de gens per senyalitzar el cicle cel·lular, per parar-lo i per reparar l'ADN.

La seva funció és evitar la replicació de cèl·lules amb danys en el DNA i activar la transcripció dels gens encarregats de provocar l'apoptosi o d'aturar el cicle cel·lular.

- Si es realitza l'apoptosi ja no hi ha perill de que la cèl·lula amb l'ADN danyat es repliqui i per tant les mutacions no s'acumularan.
- Si el que ordena el p53 és l'aturada momentània del cicle cel·lular, en la fase G1, els gens transcrits s'encarreguen de reparar l'ADN. Un cop el DNA ha set reparat, o sigui, la mutació desapareix, el cicle es torna a posar en marxa.

Quan una mutació afecta al gen p53 o simplement es perd aquest gen, tot aquest procés no es realitza correctament o directament no es realitza. El DNA danyat no es pot reparar i la cèl·lula mutada es divideix amb normalitat contínuament fins que acumula les suficients mutacions per a esdevenir una cèl·lula maligne. Això passa en un 70-80% dels CCR. En els adenomes no passa ja que la mutació del gen p53 esdevé durant l'evolució de l'adenoma a carcinoma. Per tant, el gen p53 mutat és un precursor del càncer.

## 5) Alteració dels gens reparadors de DNA

Degut a una acumulació de mutacions els gens reparadors del DNA com per exemple l'MSH2, MSH6 (són els més importants) s'inactiven. Això porta a una reparació defectuosa de l'ADN, esdeveniment fonamental perquè el càncer s'iniciï. Si l'ADN no s'ha reparat correctament possiblement es perden gens.

Al DNA hi ha unes seqüències senzilles de gens repetides (microsatèl·lits) i la pèrdua d'alguns gens fa que aquests microsatèl·lits siguin inestables. Durant la replicació el fet de que els microsatèl·lits siguin inestables, és a dir, ja no són seqüències iguals repetides a causa de la falta d'algun gen, comporta a alteracions en el DNA replicat.

En aquest cas dos dels gens que comprenen aquests microsatèl·lits són el TGF- $\beta$ , el qual inhibeix el creixement cel·lular i el BAX, que provoca l'apoptosi. Està clar doncs, que si hi ha alteracions en la replicació d'aquests gens el càncer és molt possible que es desenvolupi.

Aquesta via de disseminació és present en tan sols un 10-15% dels CCR.

## 4.4. CAUSES

Aquesta patologia del Sistema Digestiu no té una causa específica de la seva aparició, però diversos factors hi influeixen, en trobem de genètics i també d'ambientals.

### 4.4.1. FACTORS GENÈTICS

El càncer no es considera una malaltia genètica ja que depèn de molts factors, però sí és cert que existeix el factor genètic alhora de desenvolupar un càncer. Així, les persones més grans tenen més possibilitats de tenir càncer a conseqüència d'una acumulació de major nombre de mutacions en el seu ADN. En trobem d'hereditaris i de no hereditaris.

Només un 10% d'aquests tumors tenen un component hereditari. En el cas del càncer de colon és freqüent que familiars dels malats també l'hagin patit. És a dir, que en cas

de tenir dos o més familiars propers que l'hagin patit o que se'ls hagi diagnosticat abans dels 50 anys es possible que aquesta persona també el pateixi.

#### 4.4.1.1. HEREDABLES

##### 1) Poliposis colònica o adenomatosa familiar

És una malaltia autosòmica<sup>38</sup> dominant en la qual els malalts presenten més de 100 pòlips intestinals al colon o al recte i la majoria desenvolupen el càncer abans dels 50 anys.

Normalment solen aparèixer entre 500-2500 adenomes que cobreixen la mucosa del colon, aquests pòlips sovint són adenomes tubulars i s'evidencien durant l'adolescència i la joventut.

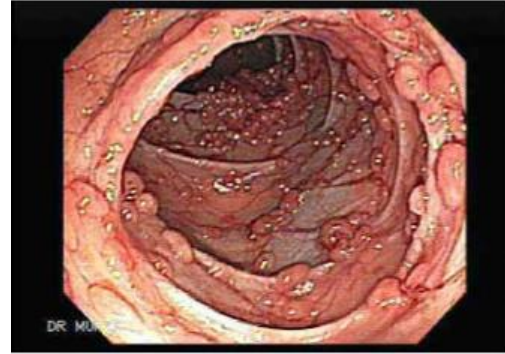


Fig. 17: Fotografia d'un colon amb poliposis colònica

Aquesta malaltia és causada per un defecte genètic del gen APC. Com que és autosòmica dominant si una persona la pateix té un 50% de possibilitats de transmetre-la als seus fills ja que només amb un al·lel la malaltia es manifestaria. Quan es detecta aquesta malaltia el diagnòstic és clar, llavors cal estudiar els familiars i informar-los. L'únic tractament possible és la cirurgia per extreure els pòlips.

És la causa d'un de cada 100 càncers colorrectals, tot i que si no s'extreuen els pòlips es provocarà un càncer en el 100% dels casos.

##### 2) Càncer colorrectal hereditari no polipòsic (Síndrome de Lynch)

Provoca aproximadament entre un 3 i un 5 % dels càncers colorrectals. Aquesta malaltia és provocada per una acumulació d'errors en el procés de copia de DNA i el desenvolupament del tumor és prematur. Si una persona pateix d'aquest síndrome, els seus fills tenen un risc molt més elevat de patir càncer de colon.

Normalment el tumor apareix en dues zones de l'intestí gros alhora. Hi ha més risc de que el tumor afecti a zones exteriors al colon.

<sup>38</sup> Autosòmica: que afecta una gen d'una cromosoma no sexual.

#### **4.4.1.2. NO HEREDABLES**

##### **3) Síndrome de Gardner**

En aquesta malaltia també es presenten nombrosos pòlips intestinals que es convertiran en tumors malignes però, a més a més, apareixen tumors benignes (pòlips) en altres teixits com el conjuntiu, adipós<sup>39</sup> o als ossos. Com en la poliposi familiar aquest síndrome és causat per un defecte en el gen APC, la diferència són els pòlips en teixits externs al colon.

Aquí també tenim un 100% de probabilitat de desenvolupar el càncer de colon si no s'aplica el tractament adequat.

##### **4) Síndrome de Peutz-Jeghers**

És un síndrome estrany en el que, a part de més de 100 pòlips per l'intestí gros i l'estómac, apareixen taques a la boca, braços i cames, ja que la mucosa del colon és melanòmica<sup>40</sup>.

És provocat per mutacions en el gen LKB1. El risc de que desenvolupi en càncer no és del 100% però és molt elevat.

##### **5) Síndrome de Cowden**

Rarament és el causant d'un càncer de colon. És un síndrome que afecta la mama o l'endometri<sup>41</sup> però en alguns casos pot afectar la mucosa del colon. És produït per mutacions en el gen PTEN (gen supressor tumoral), el qual codifica una proteïna que té la capacitat de regular moltes vies intracel·lulars de senyalització. Aquesta proteïna actua com a inhibidor de creixement interrompent les senyals de varis receptors i afavoreix l'apoptosi.

Si el gen està mutat, la proteïna codificada no serà la correcta ja que també estarà mutada i no podrà exercir la seva funció.

##### **6) Altres**

---

<sup>39</sup> Teixit adipós: És un conjunt heterogeni de teixits connectius propi dels animals vertebrats. En ell s'emmagatzema energia en forma de greixos.

<sup>40</sup> Melanòmica: Afecta els pigments de les cèl·lules de la pell.

<sup>41</sup> Endometri: Teixit que recobreix l'interior de l'úter.



Segons un estudi als Estats Units, publicat a la revista "Science" i realitzat per els investigadors del Centre de Oncologia Integral de la Universitat Estatal de Ohio, s'ha descobert una irregularitat en un parell de gens que podria tenir relació amb la majoria dels càncers de colon.

Abans de tot cal explicar que hi ha uns gens (TGFBR1) els quals ajuden a prevenir el càncer canviant la configuració d'un receptor de creixement ( $\beta 1$ ) i evitant així que la cèl·lula proliferi, ja que el receptor no pot realitzar la seva funció.

El que passa és que en algunes persones una de les dues còpies d'aquest gen és menys productiva que l'altre, és a dir, que un permet la transformació de molts més receptors de creixement que l'altre. Aquesta deficiència s'ha trobat en més d'un 10% dels casos de càncer de colon i en quasi cap persona que no hagi patit aquesta malaltia, prova bastant evident de que existeix alguna relació.

És a dir, intenten demostrar que el fet de que un d'aquests gens presenti una deficiència alhora de transformar factors de creixement és una causa del càncer de colon.

#### **4.4.2. FACTORS AMBIENTALS**

Tot i no saber exactament què causa el càncer colorrectal, sí que sabem que hi ha certs factors de risc que s'associen amb aquesta malaltia. Un factor de risc és qualsevol cosa que afecti les probabilitats d'una persona de contreure una malaltia. Alguns factors de risc, com l'edat d'una persona, no es poden canviar; mentre que altres, com el fumar i beure, poden controlar-se.

Però els factors de risc no ho indiquen tot. Tenir un factor de risc, o fins i tot diversos factors, no vol dir que una persona contraurà la malaltia. A més, algunes persones que desenvolupen la malaltia poden no tenir cap factor de risc conegut. Fins i tot si una persona amb càncer colorrectal que presenta un factor de risc, sovint és molt difícil saber en quina mesura aquest factor de risc contribuir al seu càncer.

Els investigadors han trobat diversos factors de risc que potser augmentin les probabilitats de desenvolupar pòlips o càncer colorrectal.

#### 4.4.2.1. FACTORS DE RISC ASSOCIATS QUE ES PODEN CONTROLAR

Diversos factors relacionats a l'estil de vida han estat associats al càncer colorrectal. De fet, la relació que hi ha entre l'alimentació, el pes i l'exercici amb el risc de càncer colorrectal és una de les més fortes per qualsevol dels tipus de càncer.

- **Certs tipus d'hàbits de l'alimentació:** Una alimentació alta en carns vermelles (carn de res, de xai i fetge), així com carns processades com els embotits, “hot dogs”, mortadel·la, poden incrementar el risc de càncer colorrectal. Les carns cuinades a temperatures molt altes (fregides, rostides o a la graella) poden alliberar químics que podrien augmentar el risc de càncer. Una alimentació alta en fruites i verdures s'ha relacionat a una reducció en el risc de càncer colorrectal.
- **Falta d'exercici:** Fer més exercici potser ajudi a reduir el seu risc.
- **Sobrepès:** Tenir molt sobrepès augmenta el risc que una persona desenvolupi càncer colorrectal i mori a causa d'aquesta malaltia.
- **Fumar:** La majoria de les persones saben que fumar causa càncer del pulmó, però els fumadors de molt temps són més propensos a morir d'un càncer colorrectal que els no fumadors, ja que certes substàncies tòxiques es barregen amb la saliva i s'empassen, afectant així a l'aparell digestiu i als seus òrgans. A més, fumar augmenta el risc de molts altres càncers.
- **Alcohol:** El consum excessiu d'alcohol ha estat associat amb el càncer colorrectal.
- **Diabetis:** Les persones amb diabetis tipus 2 tenen una probabilitat augmentada de tenir càncer colorrectal. També tendeixen a una taxa major de mortalitat per aquest càncer.
- **Radiacions:** Les radiacions ionitzants són un dels factors causals més reconeguts. L'origen de la radiació és molt variable, pot procedir de les armes nuclears, la radioactivitat natural en certes regions, el tractament amb radioteràpia, la manipulació de materials radioactius o l'exposició exagerada a la radiació ultraviolada. La radiació produeix canvis en l'ADN, com ruptures o transposicions cromosòmiques en què els caps trencats de dos cromosomes poden intercanviar. La radiació actua com un iniciador del càncer, induint alteracions que progressen

fins a esdevenir càncer després d'un període de latència de diversos anys. En aquest interval pot produir-se una exposició a altres factors.

- **Productes químics:** El procés pel qual els productes químics produeixen càncer ha estat àmpliament estudiat. Alguns actuen com a iniciadors, per exemple: pesticides i tints. Només es requereix una única exposició, però el càncer no apareix fins passat un llarg període de latència i després de l'exposició a un altre agent anomenat promotor.

#### **4.4.2.2. FACTORS DE RISC QUE NO ES PODEN CONTROLAR**

- **Edat:** Les probabilitats de desenvolupar càncer colorrectal augmenten a partir dels 50 anys. La malaltia pot afectar individus de qualsevol edat, però en més del 90% dels casos els pacients són majors de 50 anys, i després d'aquesta edat, el risc es dobla cada 10 anys. Sobretot al voltant dels 70 és quan n'apareixen més.
- **Haver tingut pòlips o càncer colorrectal abans:** S'ha demostrat que els que tenen una major predisposició a patir aquesta malaltia són les persones que tenen o han tingut: pòlips (creixement benigne) de còlon o recte. Si heu patit càncer colorrectal (encara que li hagi extirpat completament), té més probabilitats de patir nous càncers en altres àrees del còlon i recte.
- **Haver patit càncer de mama, úter o ovari.**
- **Haver patit malalties inflammatòries intestinals prèvies:** Els malalts amb colitis ulcerosa amb una evolució de 7-10 anys presenten un risc augmentat de càncer colorrectal. També els pacients amb malaltia de Crohn tenen un risc 20 vegades més gran de generar un càncer colorrectal. En aquestes malalties, el còlon es troba inflammat per un temps molt prolongat. Amb qualsevol d'aquestes malalties, és possible que el metge indiqui la realització de proves de detecció del càncer colorrectal amb més freqüència.
- **Antecedents familiars de càncer colorrectal:** Si té parents propers que han tingut aquest càncer, podria ser que el seu risc es vegi incrementat. Això és especialment el cas si es tracta de dos o més familiars directes (pares, germans o fills) afectats pel CCR o també algun cas diagnosticat abans dels 50 anys d'edat. Les persones amb un historial familiar de càncer colorrectal han de parlar amb el

seu metge sobre en quin moment i amb quina freqüència s'han de sotmetre a les proves de detecció.

- **Antecedents ètnics o racials:** Alguns grups racials i ètnics com les persones de raça negra o les persones d'Europa de l'est de descendència jueva, presenten un risc més alt de càncer colorrectal. Les raons d'això no han estat encara compreses.

#### **4.5. PREVENCIÓ**

Per prevenir aquest risc a patir un càncer de colon són molt importants els programes de detecció precoç de càncer colorrectal.

Aquests programes tenen com a objectiu detectar la presència de pòlips intestinals i poder-los extreure abans de que es formi el càncer o simplement detectar el càncer a una fase suficientment inicial per poder-lo curar, ja que en un 90% dels casos el càncer de colon es pot curar si es detecta a temps.

Si parlem de mesures preventives a nivell individual, ajuden a disminuir el risc hàbits com tenir una dieta equilibrada rica en fibres, evitar el consum habitual d'aliments amb greix abundant, realitzar exercici físic rutinàriament, no fumar i no beure alcohol sovintment. Bàsicament actuen sobre els factors de risc que podem controlar.

#### **4.6. SÍMPTOMES**

Els signes o símptomes són senyals de lesió o malaltia, o de que alguna cosa no funciona bé en el nostre cos.

El càncer de colon té una llarga evolució i ja que pot passar molt temps des que un adenoma es desenvolupi i es formi el càncer, pot mantenir-se asimptomàtic durant anys. Per tant, observem que en molts casos no es presenten símptomes fins que es troba en fases avançades on el tumor ja ha envaït tota la paret intestinal o ha afectat els ganglis regionals. Tot i això, les molèsties més freqüents de la malaltia solen ser les següents:

- Canvis en els ritmes intestinals.

- Diarrea o sensació de tenir el ventre ple.
- Estrenyiment
- Sang en els excrements (hemorràgia rectal)
- Canvis en la consistència dels excrements (més estrets)
- Dolor o molèstia abdominal sobretot en la part inferior
- Pèrdua de la gana
- Cansament constant
- Vòmits
- Pèrdua de pes sense raó coneguda

Els símptomes varien segons on es localitza el tumor i com s'ha estès la malaltia. A l'annex F en podeu veure una ampliació.

En les persones en les que el càncer ha avançat durant molt temps sense presentar símptomes, poden presentar una important pèrdua de pes i cansament crònic, degut a les possibles metàstasis o per infeccions secundàries d'origen intestinal.

L'aparició de qualsevol d'aquests símptomes s'ha de considerar un motiu de consulta mèdica. És important tenir en compte que no són específics i que poden aparèixer sense que es trobi cap malaltia d'importància, però el significat d'aquests símptomes els ha d'establir un metge.

#### **4.7. DETECCIÓ**

Un cop existeix la sospita de que el pacient tingui un càncer colorrectal, es duen a terme varies proves:

1. El primer que es duu a terme és un tacte rectal i un anàlisi fecal, aquest últim per detectar hemorràgies ocultes.
2. La sigmoidoscòpia i la colonoscòpia, que ens proporciona una visió de l'interior del sigma<sup>42</sup> o del colon gràcies a una càmera que s'introdueix amb un tub.
3. Per observar la disseminació metastàtica es fa servir la tomografia computaritzada<sup>43</sup> i altres mètodes radiogràfics.

---

<sup>42</sup> Sigma (o colon sigmoide): Part final del colon que l'uneix amb el recte.

4. Una altra prova diagnòstica són les mutacions de gens supressors de tumors en cèl·lules que estan lluny del colon.

Però el que ens dóna més informació de com és el tumor i sense la qual no podem fer un diagnòstic segur és una biòpsia. Amb aquesta podem diagnosticar el càncer de colon però per indicar el pronòstic l'únic indicador que tenim és l'estadi en què es troba el càncer, seguint l'estadiatge TNM que hem explicat prèviament.

La part pràctica d'aquet treball consisteix en realitzar un diagnòstic a partir d'una biòpsia i veure el procés pel qual ho aconseguim.

#### **4.7.1. DIAGNÒSTIC A PARTIR D'UNA BIÒPSIA**

La ciència que ens permet determinar un diagnòstic clar a partir d'una mostra del pacient per un posterior tractament és la patologia, que és la part de la medicina que s'encarrega de l'estudi de les malalties mitjançant exàmens d'òrgans, teixits, etc. per a poder diagnosticar-les.

Els diagnòstics que es realitzen no sempre són de tumors, poden ser infeccions o altres malalties. I, tot i així, sempre es comprova que no hi hagi cap neoplàsia. Les mostres poden ser de tres tipus: biòpsies, citològiques o autòpsies.

- Una biòpsia és l'extracció de part del teixit que es vol analitzar. N'hi ha de petites d'aproximadament 0,5 mm o de grans que poden ser, per exemple, una part del colon de 20 cm.
- Una mostra citològica és l'extracció de cèl·lules del teixit, però sense extreure part d'aquest.
- Una autòpsia és l'estudi del pacient després de la mort per determinar la causa d'aquesta.

Nosaltres vam realitzar aquestes pràctiques a l'Hospital Clínic de Barcelona, al Pavelló 3, Planta 5, al departament d'Anatomia Patològica amb la Doctora Míriam Quatrecaes.

---

<sup>43</sup> Tomografia computaritzada: Tècnica de diagnòstic que es basa en els rajos X i crea imatges transversals del cos, s'utilitzen ordinadors molt potents per fer-ho.

Ens vam plantejar: “Realment podem distingir les cèl·lules cancerígenes de les sanes amb un microscopi òptic?”

La nostra hipòtesi és que sí que es poden identificar les cèl·lules cancerígenes amb un microscopi òptic a partir de la seva morfologia mitjançant diferents mecanismes de tinció.

L’objectiu de les pràctiques ha estat aprendre a diferenciar les cèl·lules sanes de les canceroses, així com identificar i conèixer el procés pel qual es realitza un diagnòstic de càncer de colon dins el departament de patologia d’un hospital.

La variable independent són les diverses tincions de les mostres de cèl·lules; i la dependent la observació de cèl·lules amb característiques cancerígenes.

El nostre horari de treball va ser el següent:

DIA (hores)	QUÈ VAM FER?
23-07-12 (de 10 a 13 h)	Visita de les instal·lacions de la planta i accés a informació bibliogràfica necessària pel treball
24-07-12 (de 9 a 13 h)	Aprendre a analitzar les mostres al microscopi i identificar les cèl·lules cancerígenes
25-07-12 (de 9 a 13 h)	Veure el procés mecanitzat de la biòpsia a la preparació per analitzar (part 1)
26-07-12 (de 9 a 13 h)	Veure el procés mecanitzat de la biòpsia a la preparació per analitzar (part 2)
27-07-12 (de 10 a 13 h)	Aconseguir les fotografies pel treball i descriure-les
28-07-12 (de 9 a 12 h)	Últims dubtes i informació complementària al treball

Nosaltres ens centrarem en la biòpsia, el procediment complet per tal de realitzar el diagnòstic és el següent:

1. La mostra del teixit del pacient prové de l'especialista, és a dir, de l'oncòleg, digestòleg, etc. Aquesta mostra és enviada a la recepció de mostres del departament d'anatomia patològica on s'omple una petició perquè sigui analitzada, la qual que conté la historia clínica del pacient i un número que quedarà associat a aquesta mostra concreta i al pacient en qüestió. L'ús dels números en lloc del nom del pacient és justificat per evitar confusions de noms similars i errades que serien desastroses. La importància d'aquest número és present en tot el procés, ja que a l'hora de diagnosticar una malaltia no hi poden haver errors de pacient.

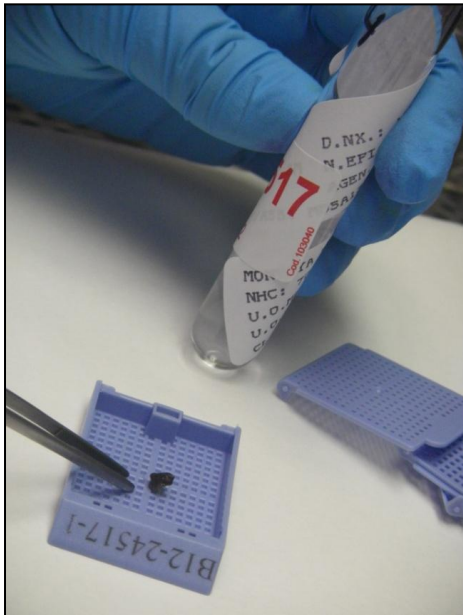


Fig. 18: Fotografia d'una biòpsia

2. La història clínica amb el número de la mostra i el nom del pacient s'introdueix a l'ordinador perquè constin totes les dades, tal i com marca el protocol. D'aquesta manera, si en qualsevol acció futura es necessita confirmar una dada, es pot recórrer a l'ordinador per confirmar-la.

3. L'estudi de la mostra comença quan el doctor/a agafa la mostra en qüestió, la qual està en formol i etiquetada amb el número

Després treu la mostra del tub d'assaig o d'un flascó i en realitza una descripció macroscòpica, que consta bàsicament en proporcionar les dades de les dimensions de la mostra. Aquesta descripció es dicta utilitzant una gravadora de veu.

4. La mostra es col·loca en unes caixetes reixades etiquetades. Seguidament, es posa la caixeta en formol. En cas que la mostra sigui gran, se'n fan talls més petits per,





així, poder-los observar al microscopi més endavant. La resta de teixit es guarda durant un mes en un magatzem per a possibles consultes futures i, passat aquest temps, es crema.

5. Amb el formol s'aconsegueix conservar temporalment el teixit però no permanentment. Per a això, cal fer un bloc de parafina que, a més, és necessari per poder tallar la mostra i més tard observar-la al microscopi.

Fig. 19: Fotografia de la màquina de centrifugació de mostres

6. El procés està molt mecanitzat. El següent pas té lloc en unes màquines on es processen els teixits. Primer de tot es comença centrifugant la mostra en un bany d'alcohol. Després, el mateix, però en xilol; i finalment, en parafina líquida, la qual es troba a 60° (el punt de fusió de la parafina és a 58°). Sempre dins la caixeta.



Fig. 21: Fotografia del bloc de parafina

8. Perquè la parafina solidifiqui es col·loca aquesta estructura sobre una base de gel i amb uns minuts aconseguim el bloc sòlid de parafina amb la mostra integrada i l'etiqueta corresponent.

Fig. 22: Fotografia del micròtom



Fig. 20: Fotografia del dispensador de parafina líquida

7. L'objectiu del pas següent és que la mostra quedi integrada en un bloc de parafina sòlida, així la mostra ja es conservarà intacte per sempre.



9. Seguidament es desmotlla per poder tallar bé la mostra al micròtom<sup>44</sup>.
10. Un cop al micròtom, es col·loca el bloc en una placa sobre una fulla de bisturí. S'aconsegueixen talls de 2 µm de gruix ( $1\text{ }\mu\text{m} = 0,000\text{ }001\text{ }\underline{\text{m}} = 1 \times 10^{-6}\text{ }\underline{\text{m}}$ ). De cada mostra se'n fan centenars de talls.

Aquests talls es van col·locant de dos en tres a la superfície d'un recipient on hi ha parafina líquida a 43° i es pesquen amb el portaobjectes prèviament retolats amb el número de mostra corresponent.



Fig. 23: Fotografia del pescament del tall de la mostra

No tota la mostra es talla i la part que resta es guarda en un magatzem indefinidament. Així, es pot recórrer a la mostra en el futur en cas de que es vulguin fer més talls ja sigui per el mateix pacient o perquè algun familiar seu a desenvolupat també càncer de colon o qualsevol altre malaltia.

11. La parafina ha quedat introduïda al teixit i mentre això sigui així, el teixit no es pot tenyir, ja que la parafina i la tinta es repel·leixen. La tinció és necessària per poder mirar bé la mostra al microscopi. Per tant, hem de fondre la parafina. Es col·loquen els portaobjectes en una gradeta i s'introdueix en una estufa durant 30 minuts. La parafina es fon i el teixit queda encara més enganxat al portaobjectes. Tot i així, encara resta parafina dins la mostra.



Fig. 24: Fotografia de l'estufa per fondre la parafina

<sup>44</sup> Micròtom: Instrument per a realitzar talls molt petits.

12. Perquè s'acabi de fondre la parafina és necessària una màquina de tinció, la qual submergeix el portaobjectes en diferents dissolvents de parafina i compostos de tinció com alcohols, xilols, metoxilina, àcids...



Fig. 25: Fotografia de la màquina de tincions del portaobjectes

Un cop tenyida la mostra, la

mateixa màquina col·loca el cobreobjectes sobre el portaobjectes després d'haver-hi fet una pinzellada de cola, de manera que la mostra quedi ben fixada i apunt per analitzar-la al microscopi.

13. Aquí és on comença la feina del patòleg. Aquest rep la làmina de la mostra juntament amb un informe on hi consta la localització del pòlip, d'on s'ha extret aquell teixit, l'historial clínic del pacient i fotografies de l'endoscòpia que ha estat realitzada prèviament. Tot això és

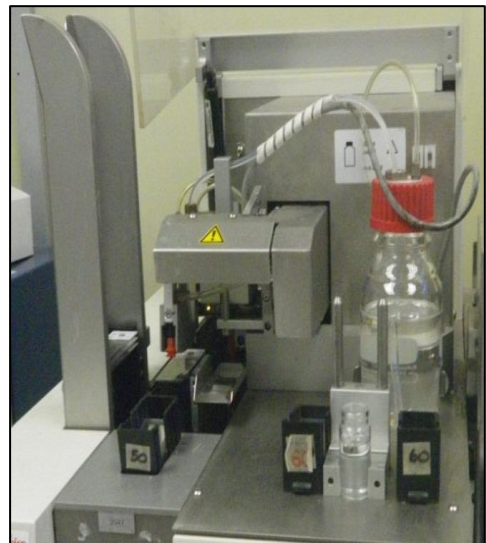


Fig. 26: Fotografia de la màquina de fixació del portaobjectes

en el que el patòleg es basa per realitzar el diagnòstic. En ocasions, però, necessita més informació per aclarir algun dubte i, així, assegurar bé el diagnòstic.

14. Per determinar el diagnòstic s'ha d'interpretar les imatges que s'observen al microscopi tenint en compte la informació de la mostra i del pacient. Nosaltres ens centrarem en les mostres de càncer de colon.

15. Primer de tot, hem de saber si les cèl·lules malignes pertanyen al colon o és metàstasi d'algun altre òrgan. Si el tumor està suficientment diferenciat<sup>45</sup> es pot saber amb un simple cop d'ull (ja que la morfologia d'aquestes serà semblant a les

<sup>45</sup> Diferenciat: presenta les característiques pròpies de les cèl·lules del colon.

cèl·lules normals de colon) però en cas contrari és necessària una tinció per comprovar-ho. Aquesta tinció consisteix en subministrar un anticòs<sup>46</sup> determinat a aquestes cèl·lules. Cada anticòs és específic per un antigen<sup>47</sup> i com que les cèl·lules del colon tenen un antigen determinat que reacciona amb l'anticòs anomenat citoqueratina 20, quan introduïm aquests anticossos, si el resultat és positiu (ha reaccionat i veiem com s'ha tenyit) voldrà dir que aquelles cèl·lules pertanyen al colon. Si el resultat hagués estat negatiu i no haguéssim observat cap tinció, significaria que es tracta de cèl·lules provinents d'un altre òrgan i que per tant, hi ha hagut metàstasi i que el càncer s'ha estès fins al colon. Aquesta tècnica d'immunohistoquímica<sup>48</sup> també s'utilitza per tenyir els vasos si hi ha dubte de que el tumor els hagi envaït. Evidentment es subministra un altre anticòs que és específic per l'antigen determinat dels vasos.

16. Un cop hem comprovat l'origen d'aquestes cèl·lules hem d'observar la lesió causada per les cèl·lules tumorals malignes. Alhora d'identificar les cèl·lules cancerígenes podem veure que les principals diferències entre les cèl·lules sanes i les cancerígenes són les següents:

- En el tumor, observem una acumulació de cèl·lules molt evident per la coloració. Sobretot perquè hi ha molts més nuclis, desordenats i acumulats, sense espai.
- Es veuen nombroses cèl·lules en estat de divisió (mitosi), cosa estranya tenint en compte que és un tall fet en un instant. Això és una prova de que la proliferació està descontrolada i accelerada.
- Les cèl·lules afectades tenen l'objectiu de reproduir-se i crear més glàndules (mucosa) així com les normals, però com que són inestables el resultat no és el correcte. Per tant, veiem glàndules deformades.

---

<sup>46</sup> Anticòs: proteïna encarregada d'identificar i neutralitzar qualsevol substància estranya al nostre organisme.

<sup>47</sup> Antígen: qualsevol substància estranya al nostre organisme.

<sup>48</sup> Immunohistoquímica: estudi que es basa en l'utilització d'anticossos específics per poder fer visible la substància estudiada.



#### 4.7.2. IMATGES MICROSCÒPIQUES QUE HEM OBSERVAT

Observem la mucosa normal de colon on distingim les diferents parts que mostra aquest òrgan:

- 1- Mucosa
- 2- Submucosa
- 3- Glàndules de la mucosa
- 4- Múscul
- 5- Vas sanguini

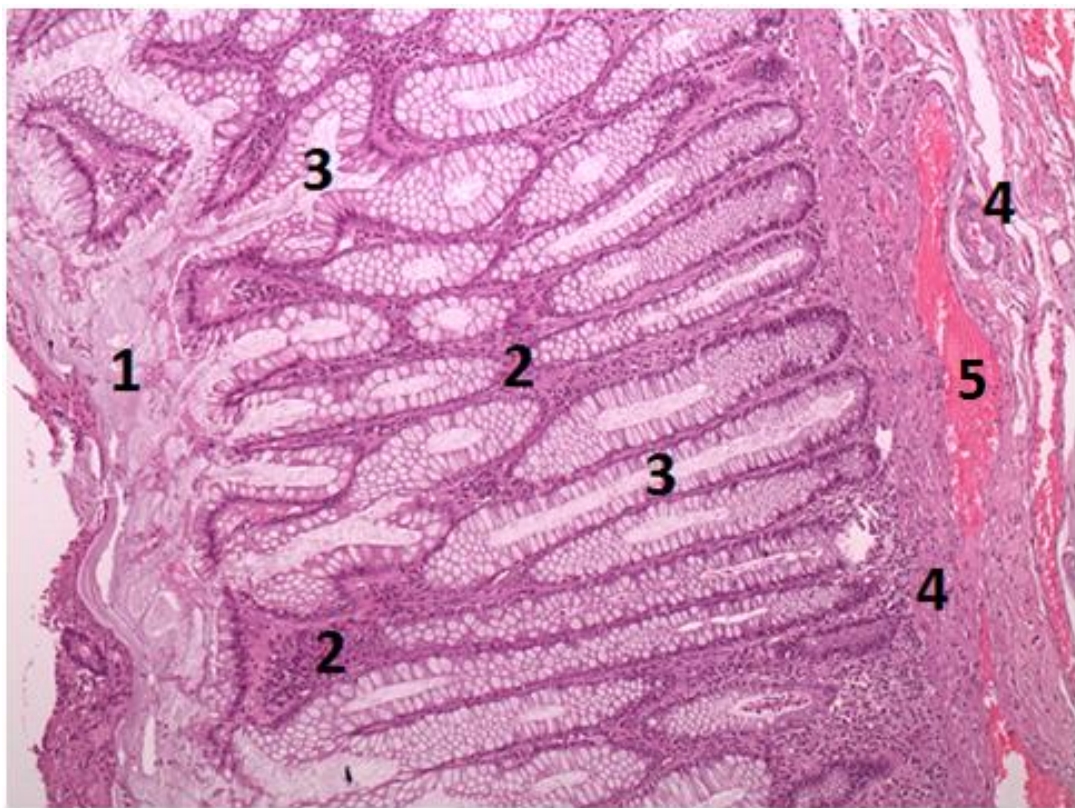


Fig. 27: Fotografia feta amb el microscòpi òptic, del teixit del colon

Aquesta imatge ens mostra cèl·lules de colon normal. Veiem les glàndules de mucosa de colon sanes, és a dir, ben formades i ordenades.

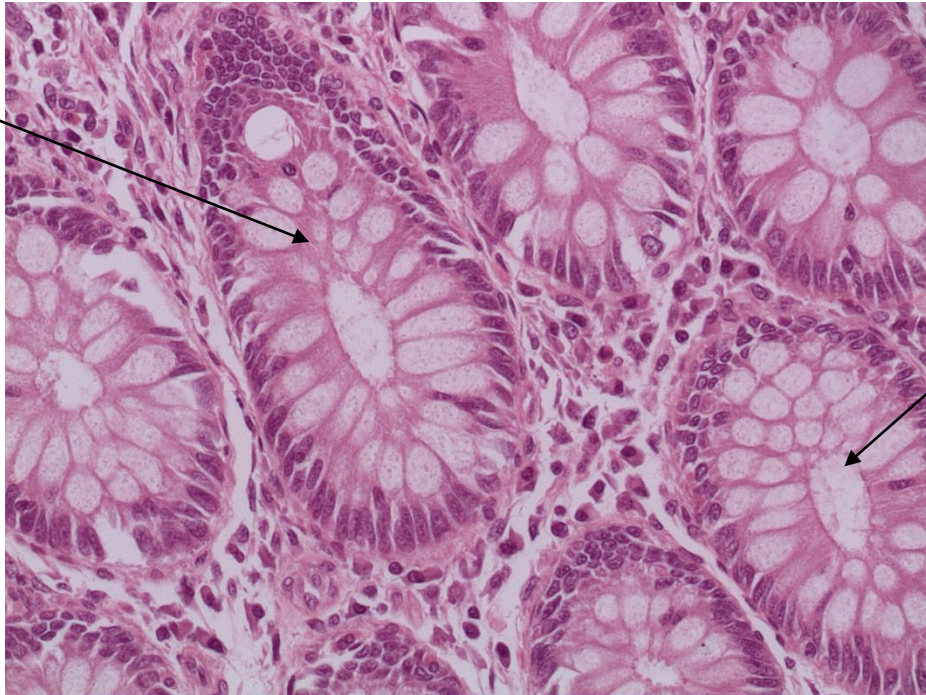


Fig. 28: Fotografia feta amb el microscòpi òptic, de les glàndules del colon sanes

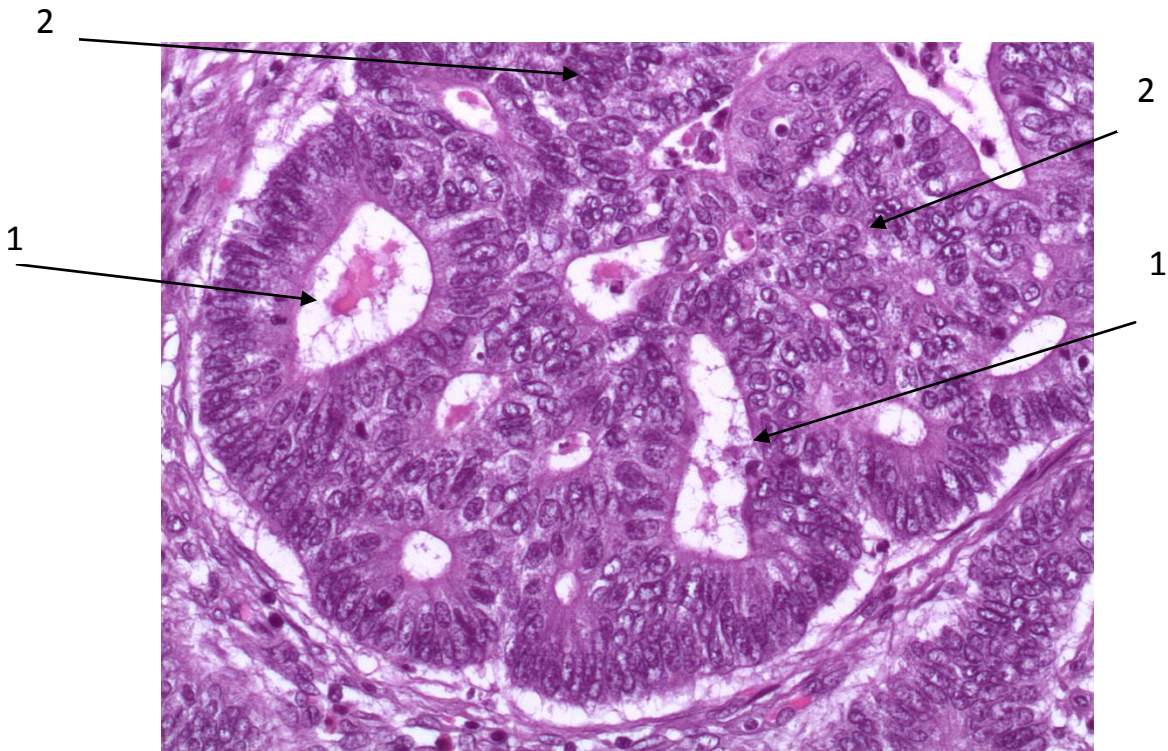


Fig. 29: Fotografia feta amb el microscòpi òptic, de les glàndules del colon d'un teixit tumoral

Com a contrast, en aquesta imatge només observem cèl·lules cancerígenes. És un adenocarcinoma. Totes les cèl·lules tenen com a objectiu fer glàndules, però com



podem comprovar(1), les fan malament. En conjunt, s'observa una acumulació de nuclis i de cèl·lules deformades (2) que canvien l'estructura que havíem vist anteriorment amb cèl·lules de colon sanes.

En aquesta altra imatge veiem directament la diferència de tinció de la mucosa normal (esquerra) i la afectada pel tumor(dreta) a causa de l'aglomeració de les cèl·lules que es divideixen sense restriccions amb el genoma<sup>49</sup> defectuós. També observem un vas no afectat pel tumor, tenyit de rosa.

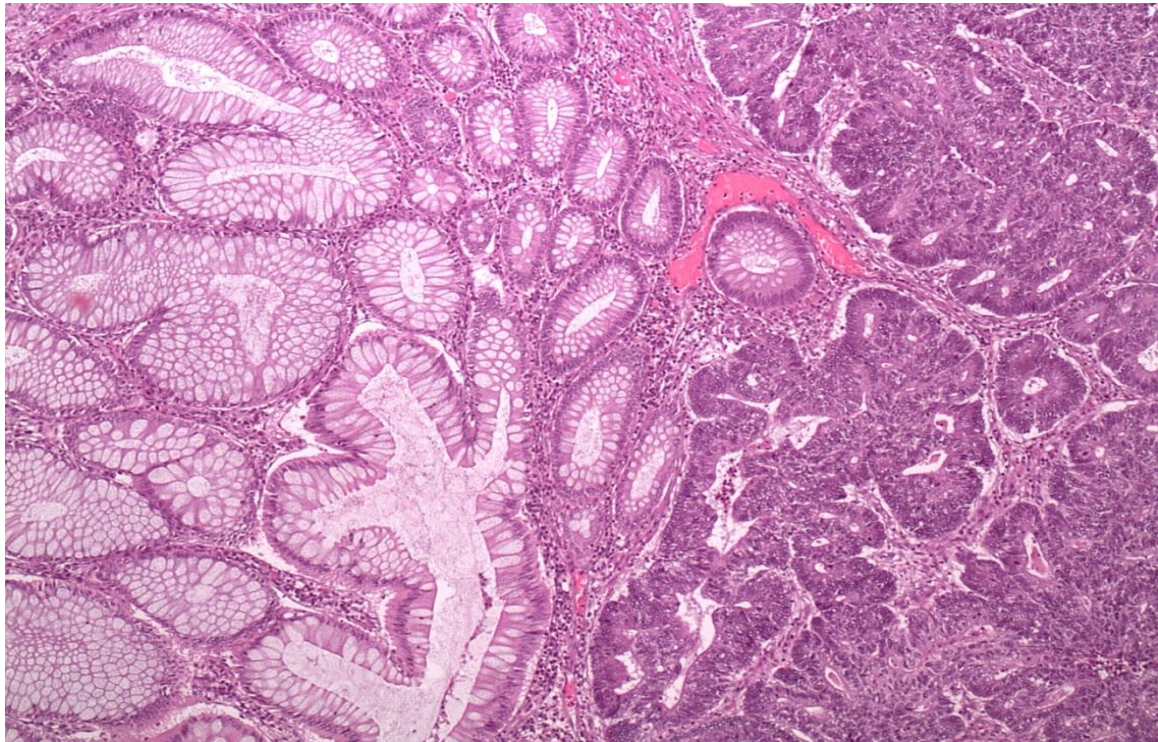


Fig. 30: Fotografia feta amb el microscòpi òptic, de teixit del colon amb parts afectades pel tumor

Al centre de la imatge següent veiem el tumor, caracteritzat per l'aglomeració de glàndules mal formades, sense espai, de mida més gran.... i glàndules de mucosa de colon sanes; és a dir, ben formades i ordenades, al voltant.

---

<sup>49</sup> Genoma: Informació genética (ADN).



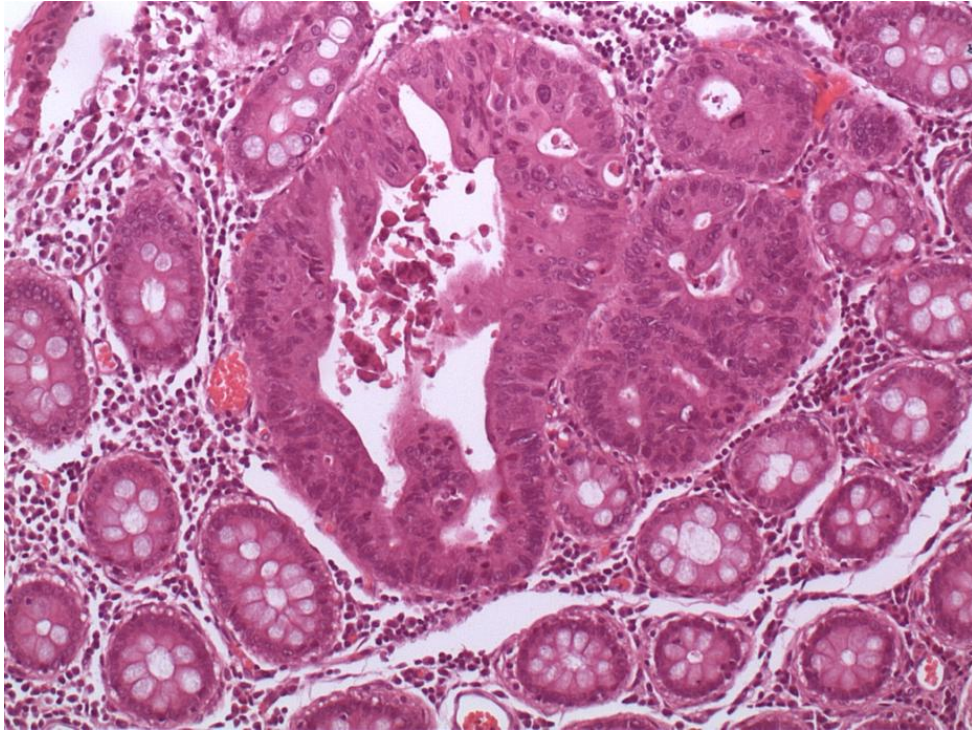
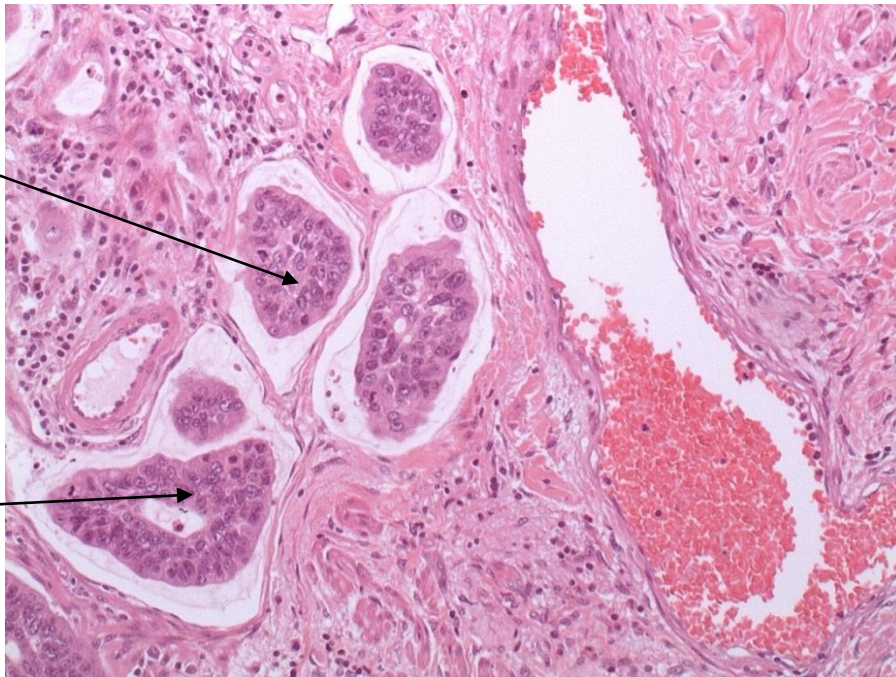


Fig. 31: Fotografia feta amb el microscòpi òptic, de teixit tumoral del colon

En aquesta altre imatge, detectem la invasió tumoral dels vasos limfàtics, ja que amb la tinció s'observen les cèl·lules cancerígenes dins d'aquests. Per tant, la disseminació del tumor ja està en procés i aquest s'escampa i viatja a través dels vasos. A partir d'aquí, afectarà als ganglis limfàtics. També els podem comparar amb un vas sanguini que no



està envaït pel tumor (el de la dreta) i es veu clarament la diferència per la falta de cèl·lules cancerígenes al seu interior.

Fig. 32: Fotografia feta amb el microscòpi òptic, de teixit del colon que conté vasos afectats pel tumor



En aquesta imatge, podem observar a l'esquerra glàndules normals sanes i a la dreta, glàndules del tumor. De color rosa veiem un vas que tot i està molt a prop del tumor, no ha estat envaït per a aquest. Per tant, el tumor encara no s'està disseminant per la via limfàtica.

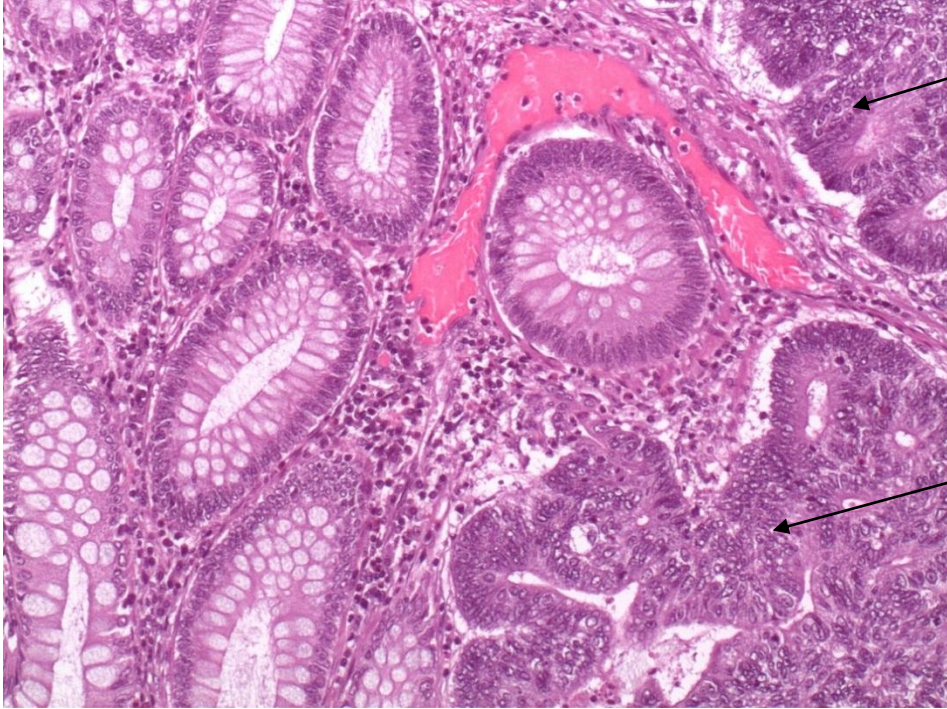


Fig. 33: Fotografia feta amb el microscòpi òptic, de teixit del colon amb una part afectada pel tumor

En la següent il·lustració, s'identifica un adenocarcinoma en anell de segell. És una variant de tumor mucinos, on s'observen les cèl·lules grans i amb els nuclis desplaçats.

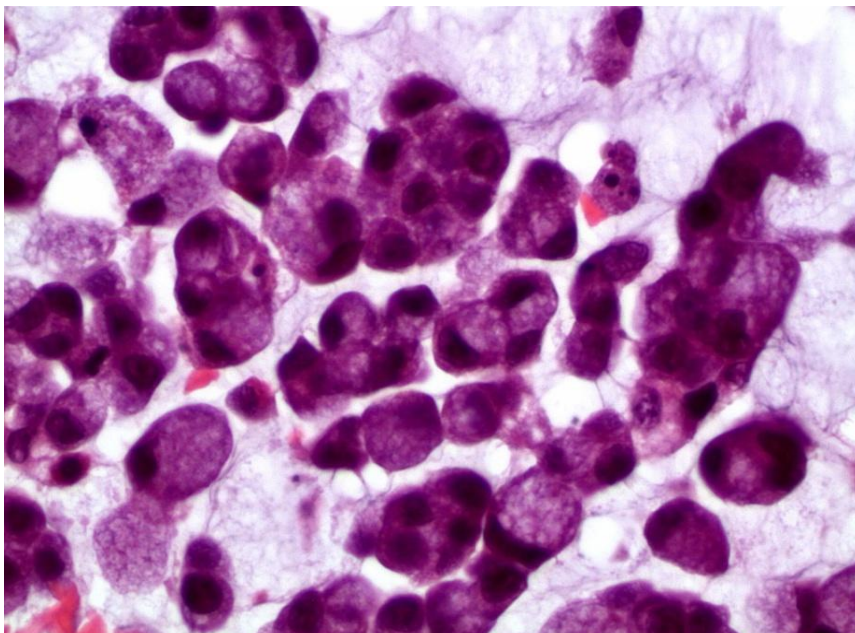


Fig. 34: Fotografia feta amb el microscòpi òptic, de teixit del colon afectat per un tumor "anell de segell"

En aquesta imatge observem un adenocarcinoma mucinos i veiem com les glàndules (1) creen llacs de moc (2).

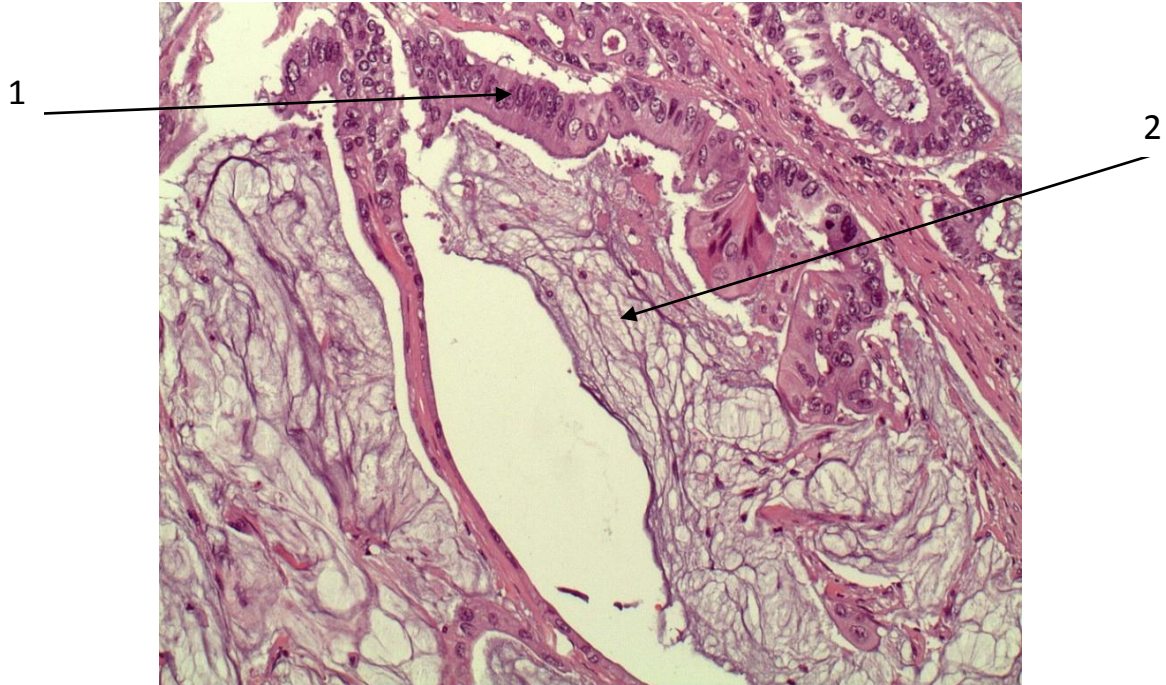


Fig. 35: Fotografia feta amb el microscòpi òptic, d'un teixit de colon afectat per un tumor " mucinos"

17. Finalment quan s'ha determinat el diagnòstic, es dicta utilitzant una gravadora de veu, ja que els termes que s'utilitzen són llargs i complexes. D'aquesta manera la gravació arriba directament a l'especialista sense interferències ni errors d'escriptura.

A l'Annex G altres imatges que vam observar amb el microscòpi, i a l'Annex H hi ha una entrevista que vam fer a la Doctora Quatrecases on respon a qüestions interessants sobre l'àmbit de la patologia i la investigació.

#### **4.8. TRACTAMENTS**

Per escollir el tractament més adequat per a cada pacient s'ha de tenir en compte, principalment 3 aspectes: en quin estadi està el càncer, la seva localització, i fins a quina profunditat de la paret intestinal ha afectat la metàstasi.



S'anomenen tractaments estàndards els que s'utilitzen normalment. Ja han set investigats i són útils.

#### 4.8.1. LA CIRURGIA

Aquest tractament, el qual consisteix en l'extirpació del càncer mitjançant una operació cirúrgica, és el més comú. Tot i això, entre un 25-30 % dels CCR no poden ser extrets amb cirurgia degut a la seva extensió.

N'hi ha diferents tipus de cirurgia:

- **Escissió:** Es pot utilitzar si el càncer està en un estadi molt inicial. S'introdueix un tub pel recte i es fa una petita incisió.
- **Resecció:** Quan el càncer ja és més gran. Es realitza l'extracció del càncer i d'una petita part del teixit sa del voltant. Llavors es cus el colon. Si un cop extirpat el tumor és impossible cosir els extrems del colon perquè, per exemple, estan infectats, es deixa una obertura (estoma) on s'hi posa una bossa perquè s'hi dipositin els excrements, això s'anomena colostomia.

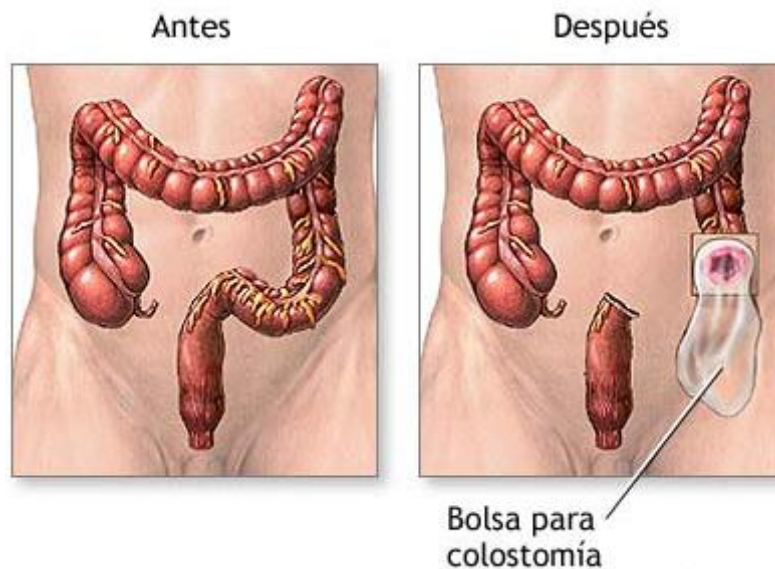


Fig. 36: Dibuix del colon abans i després d'una reseció

- 1) **Ablació<sup>50</sup> per radiofreqüència:** S'introdueix un catèter<sup>51</sup> directament pel recte o fent una incisió a l'abdomen amb petits elèctrodes<sup>52</sup> que destrueixen les cèl·lules canceroses.
- 2) **Criocirurgia:** És congelar i, per tant, destruir el teixit danyat. Normalment després d'aquest tractament s'ha d'aplicar quimioteràpia o radioteràpia per acabar d'eliminar totes les cèl·lules cancerígenes. És molt important que no quedi cap cèl·lula maligne perquè si en queden es tornarà a formar un tumor. Alguns efectes secundaris de la cirurgia són dolor, debilitat a la zona afectada, diarrea...

#### 4.8.2. QUIMIOTERÀPIA

La quimioteràpia consisteix en aplicar medicaments que interrompen el creixement de les cèl·lules canceroses. Ho fan danyant la part del DNA d'aquestes cèl·lules que indica com s'han de dividir, provocant així, que s'aturi la seva contínua divisió. Quan s'atura la divisió les cèl·lules canceroses moren. Aquests medicaments també indueixen les cèl·lules canceroses a l'apoptosi.

El problema és que també destrueix altres cèl·lules que es divideixen ràpidament igual que les canceroses, tals com les de la boca, ungles, o les de la medul·la òssia, com els glòbuls vermells, els blancs i les plaquetes, cosa que suposa un gran problema. Cal tenir en compte que la quimioteràpia si s'aplica en estats avançats del càncer probablement només allargui la vida del pacient i disminueixi el dolor, ja que pot evitar que creixi o que ho faci més lentament. S'utilitza depenent de l'estadi en el que es trobi el càncer.

Aquest tractament es pot aplicar mitjançant varies vies:

- **Quimioteràpia sistèmica:** Ingerint els medicaments per la boca o injectant-los al múscul o a la vena. En qualsevol cas, els medicaments entren al corrent sanguini i viatgen per la sang, de manera que arriben a totes les cèl·lules del cos.

---

<sup>50</sup> Ablació: Mutilació o destrucció

<sup>51</sup> Catèter( o sonda): Tub llarg i prim destinat a ser introduït en un canal per a l'exploració.

<sup>52</sup> Elèctrodes: Extrem d'un cos conductor en contacte amb un medi que rep corrent elèctrica o aquest la transmet al cos conductor.

- **Quimioteràpia regional:** S'apliquen directament en un òrgan o a l'abdomen i, per tant, els medicaments afecten només a les cèl·lules d'aquella zona.
- **Quimioembolització:** S'obstrueix l'artèria hepàtica<sup>53</sup> i els medicaments s'injecten al fetge, d'aquesta manera, les altres artèries del fetge reparteixen els medicaments per la resta del cos. Evidentment el fetge segueix rebent sang per una altra vena. Alguns exemples de medicaments són:
  - 5-Fu, Fluorouracil: intervé en el creixement cel·lular.
  - Avastin: ataca a una proteïna present en molts tumors.
  - Oxiplatí: mata les cèl·lules canceroses
  - Leucovorin: és un complex vitamínic que ajuda a augmentar l'eficàcia del 5-Fu o altres.

Els efectes secundaris de la quimioteràpia són conseqüències de que els medicaments afectin també a les cèl·lules normals. Els més comuns són: nàusees, vòmits, caiguda del cabell, diarrea, fatiga, cansament, anèmia, etc..

Per evitar-los es van alternant els períodes de quimioteràpia amb períodes d'absència de l'aplicació del tractament en el pacient.

#### 4.8.3. RADIOTERÀPIA

És l'aplicació de rajos X amb molta energia o d'altres rajos per destruir les cèl·lules canceroses o evitar que es divideixin, danyant el seu DNA. N'hi ha de dos tipus:

- L'externa: la qual s'aplica amb un aparell que envia les radiacions al tumor.
- La interna: en la que s'introdueix al lloc del tumor una substància radioactiva mitjançant agulles, catèters etc.

Es pot utilitzar després de la cirurgia com a teràpia definitiva o amb objectius pal·liatius<sup>54</sup>. Alguns dels efectes secundaris són la diarrea, fatiga, pèrdua de gana, irritació de la pell, i poden quedar seqüeles en la funció intestinal.

---

<sup>53</sup> Artèria hepàtica: Conducte sanguini que subministra sang al fetge.

<sup>54</sup> Pal·liatius: Alleuja el dolor, però no cura.

#### 4.8.4. TERÀPIA DIRIGIDA

L'objectiu d'aquesta teràpia és destruir les cèl·lules canceroses sense destruir les sanes. Un mètode bastant eficaç en el càncer de còlon basat en la immunoteràpia són els anticossos monoclonals.

Els anticossos monoclonals són anticossos produïts al laboratori mitjançant la fusió d'un limfòcit B<sup>55</sup> i una cèl·lula cancerosa, a la qual se li ha anul·lat la capacitat maligna. La cèl·lula híbrida resultant, d'aquesta manera, pot produir anticossos gràcies a l'ADN del limfòcit i es reproduïx constantment degut les capacitats de la cèl·lula cancerosa. Les cèl·lules filles són idèntiques genèticament. Podríem pensar llavors que sent una molècula que no és normal al nostre organisme, el nostre sistema immunitari l'atacaria, però com que els anticossos monoclonals s'han anat perfeccionant mitjançant enginyeria genètica i s'han humanitzat, això no passa. Un exemple d'anticòs monoclonal utilitzat en el tractament del càncer de còlon és el Bevacizumab.

Per poder entendre el funcionament dels anticossos monoclonals cal entendre primer el d'un anticòs normal.

Cada anticòs és capaç de detectar un tipus determinat d'antigen (entenem per antigen qualsevol molècula estranya al nostre organisme). L'anticòs identifica aquesta molècula estranya, s'hi uneix gràcies a un receptor (específic per al determinat antigen) i s'activa per iniciar un seguit de processos cel·lulars i moleculars a fi de destruir o neutralitzar l'efecte de l'antigen.

Sembla que llavors els anticossos podrien fer això mateix amb les cèl·lules canceroses però no poden. Això és degut a que les cèl·lules malignes modifiquen els seus antígens tumorals, és a dir, les substàncies que podrien ser detectades pel sistema immunitari. Al ser modificats s'impossibilita la seva detecció, els anticossos no reconeixen cap substància estranya.

Llavors, en el cas dels anticossos monoclonals, com que estan modificats genèticament, identifiquen unes glicoproteïnes<sup>56</sup> de membrana, que fan de

---

<sup>55</sup> Limfòcit B: Tipus de glòbul blanc encarregat de sintetitzar els anticossos.

<sup>56</sup> Glicoproteïna: Molècula formada per una proteïna unida a un o varis glúcids.

receptors<sup>57</sup>, presents a les cèl·lules canceroses. Els anticossos monoclonals s'uneixen a aquests receptors tals com són per exemple els receptors de factors de creixement. En unir-se, l'anticòs destrueix la cèl·lula cancerígena impedit el seu creixement o impedit que es dissemini. Per exemple, en el cas dels anticossos monoclonals que tenen com a diana els receptors de factors de creixement, el que fan és unir-se amb el receptor i així impedir que pugui unir-s'hi el factor de creixement. Provocant així que la cèl·lula no pugui proliferar i acabi morint.

Aquest tractament però, té algunes limitacions. Pot ser que l'anticòs s'uneixi a un altre antigen que no sigui del càncer, llavors no pot actuar sobre el tumor perquè ja està exercint la seva funció sobre una altra substància. Un altre impediment és que no es distribueix de la mateixa manera per tot l'interior del tumor, cosa que redueix l'eficàcia alhora de fer-lo desaparèixer, ja que hi haurà zones on hi actuarà molts anticossos i altres on no n'hi haurà. Les limitacions es seguiran estudiant, investigant i perfeccionant per a un millor rendiment. Els anticossos monoclonals s'administren per infusió<sup>58</sup>. S'utilitzen sols o com a mitjà de transport d'altres medicaments perquè puguin arribar directament a les cèl·lules canceroses. Els efectes secundaris són febre, calfreds, debilitat i nàusees, principalment.

#### 4.8.5. DETERMINACIÓ DEL TRACTAMENT SEGONS L'ESTADI DEL CÀNCER

- **Estadi 0:** Cirurgia.
- **Estadi I:** Colectomia parcial (extirpació del tumor i els ganglis) i resecció.
- **Estadi II:** Colectomia. Molts cops juntament amb quimioteràpia, radioteràpia o teràpia dirigida.
- **Estadi III:** Cirurgia i quimioteràpia. A vegades també radioteràpia per complementar.
- **Estadi IV:** Cirurgia i quimioteràpia abans i/o després de l'operació (primer quimioteràpia per reduir la mida del tumor i després per eliminar-lo del tot).

És molt important fer un seguiment posterior a la cura del càncer per detectar si reapareix. Es fa mitjançant exàmens físics freqüents, sobretot si no desapareixen els

---

<sup>57</sup> Receptor: proteïna a la que s'uneix una altra substància desencadenant un seguit de reaccions a l'interior de la cèl·lula.

<sup>58</sup> Infusió: administració controlada a la sang del pacient.

efectes secundaris. També es realitzen anàlisis de sang, a partir de marcadors tumorals com l'antigen carcinoembrionari (que es detecta a la sang si hi ha un càncer), complementats amb altres proves ja que els marcadors poden aparèixer per altres causes com fumar. I, finalment, fent una colonoscòpia un any després de ser tractat.

Si el càncer reapareix, com passa en molts casos, s'ha de tornar a fer el tractament. Els tractaments del càncer són molt durs per al nostre organisme, ja que el càncer és una malaltia molt destructiva. Avui en dia ja se'n poden curar alguns tipus però és essencial la continuïtat i evolució en la recerca d'aquest àmbit ja que els malalts de càncer pateixen dolors intensos a més dels efectes secundaris dels tractaments i si arriben a superar la malaltia, el seu organisme en surt molt debilitat.

#### 4.9. INCIDÈNCIA

El càncer de còlon és una malaltia molt present actualment i afecta a gran part de la població. Cada any es diagnostiquen 1'2 milions de nous casos de càncer de colon al món. A Espanya se'n detecten 30.000 anualment, i pel que fa a Catalunya se'n diagnostiquen 2.600.

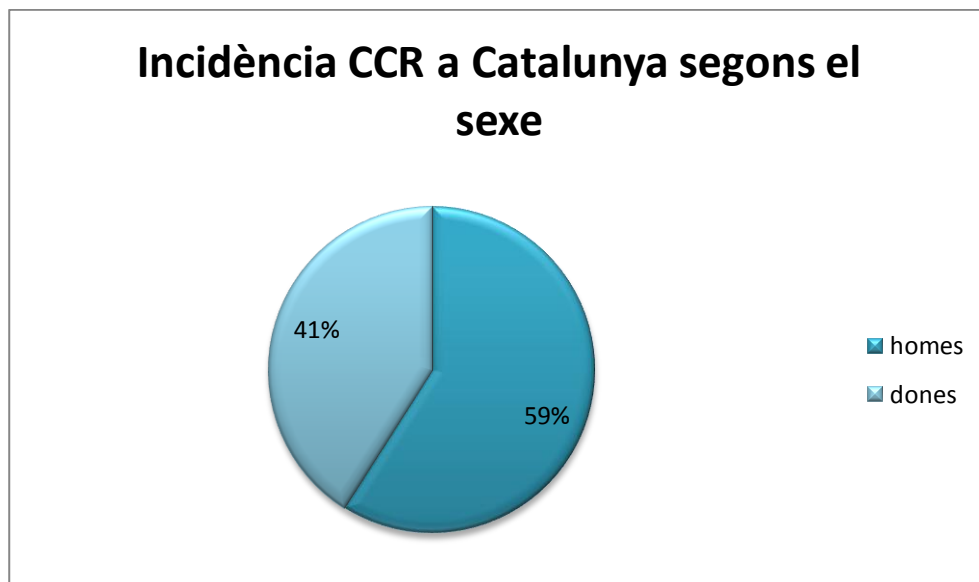


Fig. 37: Gràfic de la incidència del càncer de colon segons el sexe



Com podem veure en aquest gràfic, el càncer de colon afecta més als homes que a les dones. Tot i que, a Catalunya i també a Espanya, el càncer colorrectal és el segon càncer més freqüent en dones (després del de mama) i el tercer en homes (precedit pel de pròstata i de pulmó).

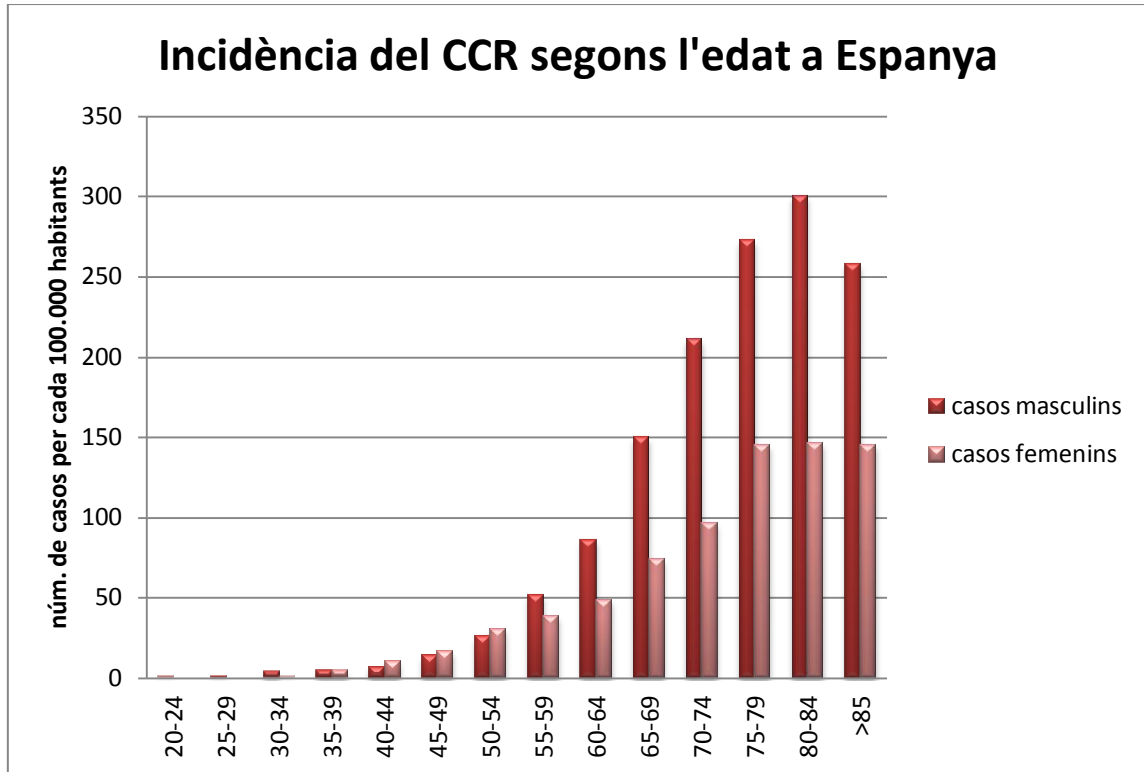


Fig. 38: Gràfic de la incidència del càncer de colon segons l'edat

En aquest gràfic es veu clarament com la incidència de càncer de colon s'incrementa notablement amb l'edat d'una persona. Veiem tres etapes:

- Fins als 40 anys el càncer de colon és molt poc freqüent, tant en homes com en dones.
- Dels 40 als 60 anys ja observem un augment progressiu.
- A partir dels 60 anys, l'augment és desmesurat i obtenim valors fins a 6 vegades més grans que en l'etapa anterior. A més, la incidència en els homes duplica la de les dones. Finalment a partir dels 85 anys, veiem que la incidència en els homes disminueix, probablement a causa de que la seva esperança de vida és als 79 anys i, per tant, hi ha menys població masculina d'aquesta edat.

En aquesta representació següent de l'evolució del càncer colorrectal veiem que, tant en homes com en dones, la incidència de CCR ha augmentat progressivament des del segle passat. Tot i això, distingim clares diferències entre homes i dones, tal i com hem vist abans.

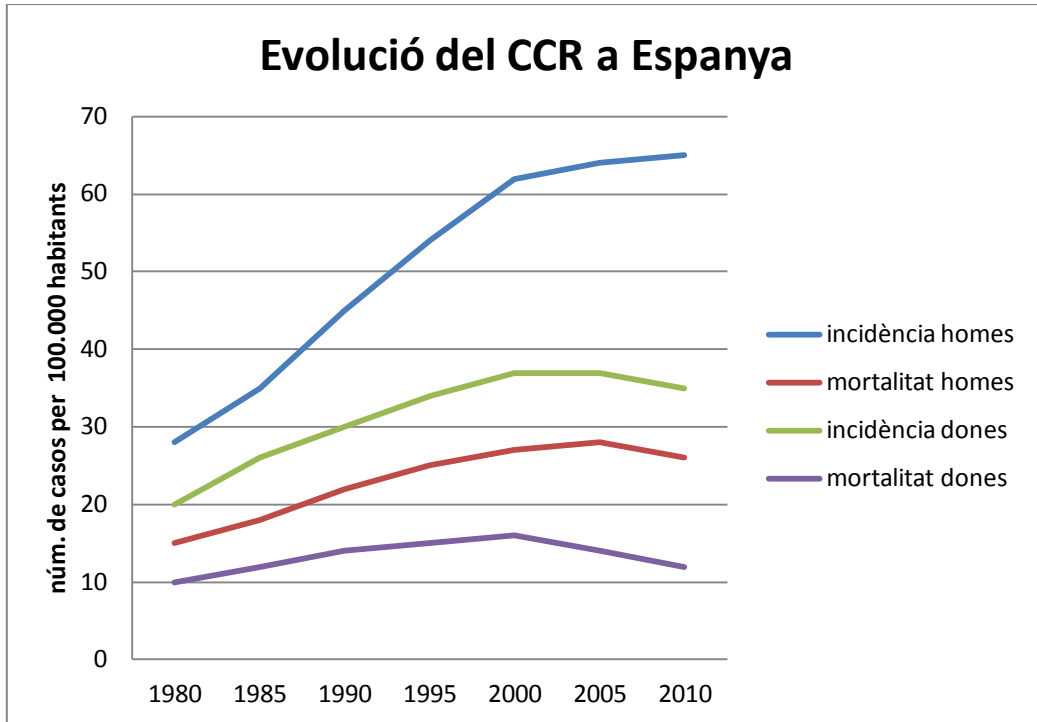


Fig. 39: Gràfic de l'evolució de natalitat i mortalitat del càncer de colon des de 1980 fins 2010

La incidència en homes ha pujat molt fins a l'any 2000 aproximadament i, des de llavors s'ha estabilitzat. En canvi, pel que fa a les dones, ha augmentat també fins al 2000 però llavors ha disminuït.

La mortalitat masculina ha augmentat amb els anys però actualment ha disminuït lleugerament. En les dones, també ha augmentat però ha disminuït en la última dècada.

- El càncer de colon produeix 500.000 morts cada any a nivell mundial.
- A Espanya moren 13.000 persones cada any a conseqüència d'aquest càncer.
- A Catalunya representa 2.200 defuncions.

En aquests mapes mundis següents observem la incidència variada segons el continent i el país. Austràlia, Europa Occidental i Amèrica del Nord són les regions on més afecta

el càncer de colon, seguides d'Àsia central, Europa de l'Est i Amèrica del Sud. Les regions on menys afecta aquest càncer és Àfrica i la part de Sud d'Àsia i d'Amèrica Central. És a dir, trobem una franja a l'equador i voltants on la incidència és menor.

Les diferències entre la incidència d'aquest càncer en homes i dones segons la situació geogràfica són mínimes.

### **Càncer colorrectal en dones (en tant per 100.000)**

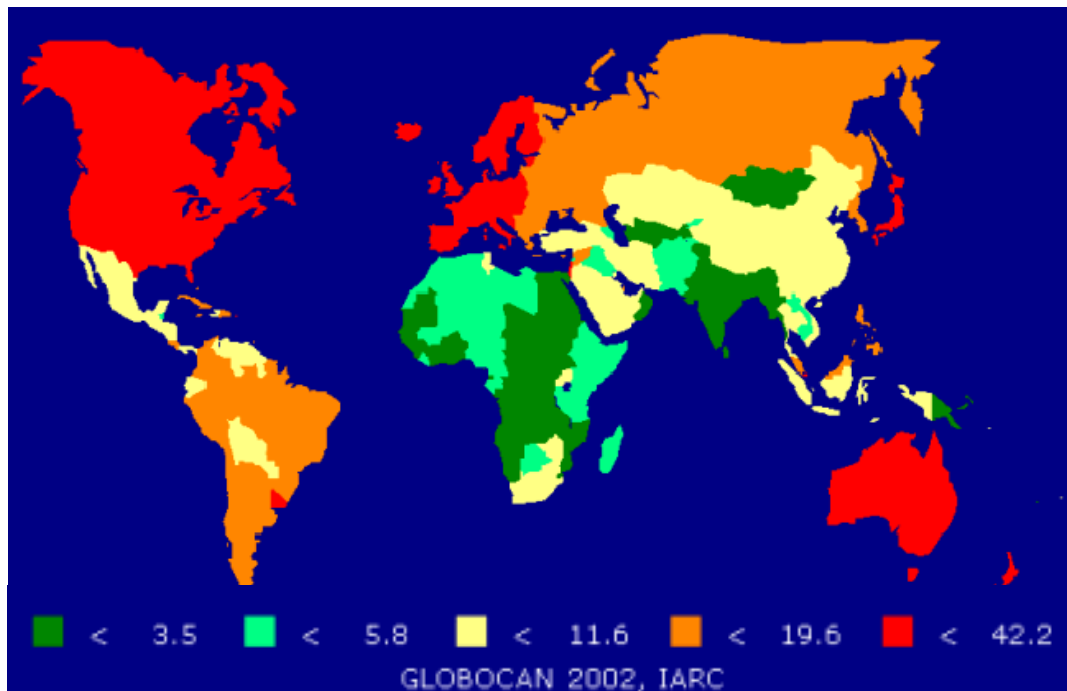
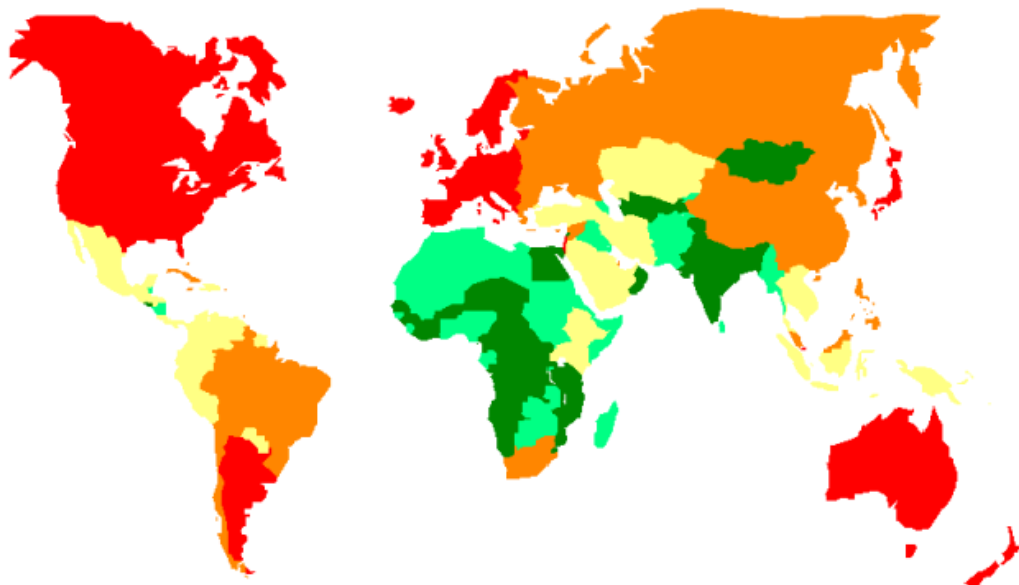


Fig. 40: Mapamundi de la incidència del càncer de colon en dones

### **Càncer colorrectal en homes (en tant per 100.000)**



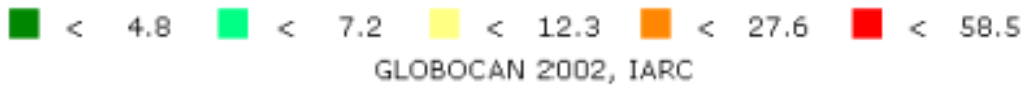


Fig. 41: Mapamundi de la incidència del càncer de colon en homes

#### 4.10. FUTUR DE LA MALALTIA

És evident que el futur és incert i que no podem definir el que passarà d'aquí deu o trenta anys. Però el que sí és clar, és que, referint-nos al tema del càncer de colon i observant la seva gran incidència podem concloure que la investigació és essencial per assegurar un futur favorable i aconseguir curar-la o reduir-ne l'impacte en la població.

Gràcies a la continua investigació és possible el descobriment de nous mecanismes i nous coneixements que permeten o permetran millorar i complementar els tractaments estàndard actuals, per tal de pas a pas avançar fins a la cura de qualsevol cas de càncer colorrectal.

##### 4.10.1. TRACTAMENTS EN VIES D'INVESTIGACIÓ

A part dels tractaments estàndards explicats anteriorment, existeixen altres tractaments dels quals s'està investigant la seva utilitat, per tant, no s'utilitzen normalment. Tot i que després de ser provats en ratolins es prova en malalts i, llavors si funciona bé passarà a ser un tractament estàndard. Inicialment però, s'ha de descobrir mecanismes, estructures, processos, etc. del funcionament de les cèl·lules canceroses o normals que portaran a entendre cada cop més aquesta malaltia o el càncer en general, ja que molts mecanismes tumorals són similars en tots els tipus de càncer; altres, no. Finalment s'idearan nous tractaments millors.

Alguns dels recents descobriments són:

##### 1) La proteïna que genera resistència

Investigació publicada a la revista *Nature medicine* el 21.5.2012.

Els investigadors de l'institut d'Oncologia de Vall d'Hebron han descobert els mecanismes moleculars de resposta als nous tractaments i han identificat una proteïna que provoca una resposta negativa, és a dir, resistència als fàrmacs dels tractaments. Aquesta proteïna és la  $\beta$ -catenina i es troba al nucli de les cèl·lules canceroses. El que

fa és inhibir l'acció dels fàrmacs, evitant així que les cèl·lules canceroses morin. Aquesta actuació s'ha demostrat en ratolins.

Ara toca establir nous fàrmacs que bloquegin l'acció de la  $\beta$ -catenina i així els medicaments del tractament puguin destruir les cèl·lules canceroses. Un cop s'hagi provat això en ratolins, si funcionen aquests nous fàrmacs, es provarà en pacients humans.

## **2) Procés indispensable per a la metàstasi**

Investigació publicada a la revista *Cancer cell* el 13.11.2012.

Els investigadors de l'Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona han demostrat que la raó de que el càncer de colon faci metàstasi està en les cèl·lules sanes del voltant. Aquest descobriment servirà per seguir investigant quins mecanismes segueix el tumor per tal de fer metàstasi gràcies a les cèl·lules sanes del voltant, i posteriorment portarà millores en el tractament ja que un cop descoberts aquests mecanismes s'investigarà la forma de frenar-los, evitant la metàstasi.

## **3) La mutació d'un oncogen provoca resistència al tractament**

Investigació publicada a la revista *Nature Medicine* el 20.10.2012.

Investigadors del Centre de Regulació Genòmica, de Vall d'Hebron, de l'Hospital del Mar (Barcelona) i del Centre Genentech (EEUU), han descobert el mecanisme de resistència al tractament basat en el fàrmac *cetuximab* (anticòs monoclonal) a causa de la mutació de l'oncogen EGFR. O sigui, els pacients que tenen aquest oncogen mutat presenten resistència al tractament amb *cetuximab*. Per tant aquest descobriment ens porta a aplicar un tractament amb un altre anticòs monoclonal, per exemple *pantumumab*, al qual les cèl·lules canceroses del pacient no són resistents.

## **4) La funció d'una proteïna implicada en el CCR.**

Investigació publicada a la revista *Cell Reports* el 18.11.2012.

Investigadors de l'Institut de l'Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, han descobert que una variant de l'enzim IKKa fa que el tumor progressi.

L'Enzim IKKa normal, el de les cèl·lules sanes, actua sobre altres proteïnes afegint un grup fosfat i modificant-ne la funció.

En les cèl·lules canceroses aquest enzim està mutat i és present al nucli de les cèl·lules malignes en la majoria dels càncers de colon. Al estar mutat la seva funció és totalment diferent i el que fa és activar una sèrie de gens que propicien el creixement del tumor. S'ha demostrat en teixits cancerosos que la inhibició d'aquest enzim frena el desenvolupament del tumor, però ara caldrà establir un fàrmac que bloquegi la variant del IKKa però que sigui menys tòxic per al IKKa normal de les cèl·lules sanes.

#### **5) Nou marcador de CCR**

Investigació publicada a la revista *British Journal of Cancer* el setembre de 2012. Investigadors de l'Hospital del Mar han descobert una proteïna, la MUPK-1, que està relacionada amb la resistència a l'anticòs cetuximab. S'ha observat que en un pacient amb alts nivells d'aquesta proteïna el tractament amb cetuximab és ineficaç. Això portarà a poder anar personalitzant molt més els tractaments, ja que com més marcadors es coneguin més coneguda serà la resposta del pacient a cada tractament i serà possible escollir el més adient per a cada persona.

#### **6) Extracció sense cirurgia**

A l'Hospital Clínic (Barcelona) i a l'Hospital General de Massachusetts s'ha aconseguit extreure un càncer de recte a través de l'anús. Això ens demostra l'eficàcia de la tecnologia punta en mans de bons professionals i com l'avanç de la ciència i la tecnologia fan un camí junts.

És importat tenir present que per molt petit que sigui el descobriment és un pas per a poder establir uns tractaments cada cop més eficaços. Per tant, és essencial seguir investigant en aquest àmbit ja que els avenços són evidents i poden portar recompenses molt gratificants.

#### **4.10.2. FUTURA EVOLUCIÓ DEL CÀNCER COLORRECTAL**

En vista de la investigació que es duu a terme i dels nous descobriments que mica en mica es realitzen, podem suposar que el càncer de colon acabarà sent curat totalment d'aquí unes dècades, ja que actualment ja se'n curen alguns casos i es tenen molts més coneixements sobre la malaltia que fa deu anys. També és veritat que, perquè això passi, és necessària una constant investigació, la qual cosa només és possible amb la

inversió de capital en aquest àmbit. Si no s'inverteix en la investigació, aquesta clarament s'estancarà i no es podrà avançar en la curació del càncer colorrectal.

Pel que fa a la mortalitat, continuarà baixant gràcies a la millora dels tractaments. Tot i que cada cop hi haurà més població de la tercera edat i aquest càncer, com ja sabem, és típic d'aquesta franja d'edat; la incidència d'aquest càncer, en general, es mantindrà a conseqüència que el càncer colorrectal és una malaltia típica de l'estil de vida occidental, però baixarà lleugerament gràcies als programes de prevenció i la seva eficàcia, ja demostrada, en promoure uns bons hàbits per evitar la malaltia, i realitzar revisions mèdiques freqüents per detectar qualsevol anomalia a temps.

Així doncs, esperem que la investigació pugi avançar correctament i les expectatives de curar aquesta malaltia que afecta greument a la nostra població es compleixin.

## 5. CONCLUSIONS

Havent acabat el treball, podem afirmar que ha estat una experiència positiva, sobretot perquè hem comprovat que treballar en parelles pot ser molt productiu i que és molt agradable compartir una experiència com aquesta amb una altra persona.

Hem assolit els nostres objectius. Hem après que les cèl·lules sanes segueixen un cicle i que qualsevol modificació d'aquest perjudica al nostre organisme. El càncer és una malaltia molt destructiva on les cèl·lules estan completament descontrolades proliferant excessivament i envaint els teixits, superant les restriccions del cicle. Això és degut a una acumulació de mutacions en l'ADN.

Centrant-nos en el càncer colorrectal hem vist la seva progressió des de l'aparició d'un pòlip no cancerigen a un carcinoma. Hem conegut les causes d'aquesta malaltia, tant les genètiques com les mediambientals, algunes es poden evitar i altres són arbitràries.

Un cop el pacient presenta els símptomes de la malaltia es fan un seguit de proves, finalitzant amb la biòpsia. En aquest procés, la nostra hipòtesi inicial ha estat comprovada i utilitzant un microscopi òptic hem identificat les cèl·lules cancerígenes en una mostra de teixit i així poder fer un diagnòstic.

Havent estudiat els diferents tractaments estàndard i també els que s'estan investigant podem concloure que la investigació en aquest camp és indispensable en vistes al futur. La prevenció d'aquesta malaltia és un aspecte molt important per reduir la incidència que actualment és elevada.

Estem contentes perquè no només el resultat final reflexa tot el temps i esforç que hi hem dedicat, sinó que nosaltres hem après molt sobre aquest tema tant interessant. També s'han complert els nostres objectius personals com per exemple tenir una visió



més propera sobre aquest camp de la ciència i estar una mica més orientades de cara al nostre futur acadèmic.

Per realitzar aquest treball, però, ha estat imprescindible l'oportunitat que ens ha ofert la Doctora Míriam Cuatrecasas i l'Hospital Clínic de Barcelona, juntament amb el suport de la tutora del treball, Marisol Cabral, que ens ha guiat i ajudat en tot moment. També hem de reconèixer el mèrit de la família i amics que ens han fet costat i donat suport moral des del principi fins al final.

## 6. FONTS D'INFORMACIÓ

### Bibliografia:

- Dra. MACARULLA, Teresa; Dra. ELEZ, Elena; Dr. CAPDEVILA, Jaume; Dr. TABERNERO, Josep. *El medico en casa; comprender el cáncer de colon y de recto*. AMAT Editorial, 2011.
- KUMAR, ABBAS, FAUSTO, MITCHELL. Robbins *Patología Humana* 8ª edició. Barcelona, Elsevier, 2008.
- WITTEKIND, GREENE, HUTTER, KLIMPFINGES, SOBIN. *TNM Atlas* 5th Edition. Berlín, Springer, 2005.
- JIMENO, Antonio; UGEDO, Luis. *Biología 1 Batxillerat*. Santillana.
- JIMENO, Antonio; BALLESTEROS, Manuel. *Biología 2 Batxillerat*. Santillana.
- FARRERAS; ROZMAN. *Medicina interna, Volum I*. Onzena edició, DOYMA, 1988.
- FARRERAS; ROZMAN. *Medicina interna, Volum II*. Onzena edició, DOYMA, 1988.

### Recursos electrònics:

- American Cancer Society. *Cáncer colorrectal*.  
<http://www.cancer.org/espanol/cancer/colonyrecto/guiadetallada/cancer-colorrectal-causes-risk-factors> [Consulta: 20 Juliol 2012]
- Un especial de el mundosalud.com. El cáncer de colon.  
<http://www.elmundo.es/elmundosalud/especiales/cancer/colon.html>  
[Consulta: 20 Juliol 2012]
- MAGALLÁN, Alfredo Rodríguez. *Cáncer colorrectal. Factores ambientales de riesgo*.  
<http://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2007/ju071f.pdf> [Consulta: 28 Agost 2012]
- Radiological Society of North America. *Abdomen*.  
<http://www.radiologyinfo.org/sp/sitemap/system.cfm?sistem=abdo> [Consulta: 23 Juliol 2012]
- Equipo editorial de Fistera, médicos especialistas en Medicina de Familia y en Medicina Preventiva y Salud Pública. *Cáncer de colon*.  
<http://www.fistera.com/salud/1infoconse/caColon.asp> [Consulta: 25 Juliol 2012]

- Diario Médico.com. *Enfermedades: Cáncer de colon*.  
<http://www.dmedicina.com/enfermedades/cancer/cancer-de-colon-1>  
[Consulta: 25 Juliol 2012]
- En femenino.com. *Cáncer de colon, causas*.  
[http://www.onmeda.es/enfermedades/cancer\\_colon-causas-1417-3.htm](http://www.onmeda.es/enfermedades/cancer_colon-causas-1417-3.htm)  
[Consulta: 25 Juliol 2012]
- Dr Faustino Pérez. *Cáncer de colon y tratamiento hormonal de la menopausia*.  
<http://www.unizar.es/gine/colonca.htm> [Consulta: 27 Juliol 2012]
- Generalitat de Catalunya, gencat.cat, Instiut Català d'Oncologia. *Càncer de colon*.  
[http://www.iconcologia.net/catala/cancer/images/cancer\\_colon.pdf](http://www.iconcologia.net/catala/cancer/images/cancer_colon.pdf) [Consulta: 27 Juliol 2012]
- Cancer.net. *Tipos de càncer*.  
<http://www.cancer.net/patient/Cancer.Net+En+Espa%C3%B1ol/Tipos+de+c%C3%A1ncer/ci.C%26aaacute%3Bncer+colorrectal.printer> [Consulta: 28 Juliol 2012]
- Dres. Susana Kohen, Nelia Hernández, Akiko Ono. *Caso clínico: Poliposis Adenomatosa Familiar*  
<http://www.rmu.org.uy/revista/2003v2/art11.pdf> [Consulta: 5 Agost 2012]
- El mundo salud.es. *Cáncer de colon*.  
<http://www.elmundo.es/elmundosalud/especiales/cancer/colon.html>  
[Consulta: 5 Agost 2012]
- Wiki learning. *Cáncer: Herencia y càncer*.  
[http://www.wikilearning.com/monografia/cancer-la\\_herencia\\_y\\_el\\_cancer/10766-16](http://www.wikilearning.com/monografia/cancer-la_herencia_y_el_cancer/10766-16) [Consulta: 7 Agost 2012]
- GINER, Gemma. *Immunologia. Laboratori de Diagnòstic Clínic*.  
[http://books.google.es/books?id=5SgM5ewF9BUC&pg=PA42&lpg=PA42&dq=anticossos+monoclonals&source=bl&ots=1A6Xd9JuxK&sig=cQiL90Dmb3ZF\\_3liSV3HxU6jhtU&hl=es&sa=X&ei=3CzsT9HuE-W60QWstrz6DA&sqi=2&ved=0CGAQ6AEwBg#v=onepage&q=anticossos%20monoclonals&f=false](http://books.google.es/books?id=5SgM5ewF9BUC&pg=PA42&lpg=PA42&dq=anticossos+monoclonals&source=bl&ots=1A6Xd9JuxK&sig=cQiL90Dmb3ZF_3liSV3HxU6jhtU&hl=es&sa=X&ei=3CzsT9HuE-W60QWstrz6DA&sqi=2&ved=0CGAQ6AEwBg#v=onepage&q=anticossos%20monoclonals&f=false) [Consulta: 7 Agost 2012]
- HIDALGO, Manuel. *Inmunoterapia humoral*.

[http://www.amgen.es/doc3.php?op=biotecnologia9&ap=b9\\_inmuno](http://www.amgen.es/doc3.php?op=biotecnologia9&ap=b9_inmuno)  
[Consulta: 20 Agost 2012]

- FUCA, Fundación Cáncer. *Cáncer de colon, prevención*.  
[http://www.fuca.org.ar/cancer\\_colon.htm](http://www.fuca.org.ar/cancer_colon.htm) [Consulta: 23 Agost 2012]
- Generalitat de Catalunya, Institut Català d'Oncologia. *El càncer colorrectal. Un càncer que se puede prevenir*.  
<http://www.europacolonespana.org/multimedia/Folleto%20Cancer%20colorrectal%20%28esp%29.pdf> [Consulta: 23 Agost 2012]
- Instituto Nacional del Cáncer. *Cáncer de colon, tratamientos*.  
<http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/colon/Patient/page1>  
[Consulta: 1 Setembre 2012]
- National Fundation for Cancer Research. *Colon Cancer*.  
[http://nfc.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=448&Itemid=116&gclid=CKPWl7vI3bICfKtAodJOMABQ](http://nfc.org/index.php?option=com_content&view=article&id=448&Itemid=116&gclid=CKPWl7vI3bICfKtAodJOMABQ) [Consulta: 1 Setembre 2012]
- Eurocytology. *Diferencias morfológicas entre células epiteliales normales y células cancerígenas*.  
<http://www.eurocytology.eu/static/eurocytology/esp/cervical/LP1ContentGcont.html> [Consulta: 1 Setembre 2012]
- AGUILAR, Aranda. *Tratamiento del cáncer de colon, estadios II, III y IV*.  
[http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0378-48352004000400027&script=sci\\_arttext](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0378-48352004000400027&script=sci_arttext) [Consulta: 1 Setembre 2012]
- Hospital Clínic de Barcelona. *Programa de detecció precoç de Càncer de colon i recte a Barcelona*.  
<http://www.prevencicolonbcn.org/> [Consulta: 1 Setembre 2012]
- VIÑES J.J., ARDANAZ E., ARRAZOLA A., GAMINDE I. *Epidemiología poblacional de cáncer colorrectal: revisión de la causalidad*.  
<http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol26/n1/salud1a.html>  
[Consulta: 5 Setembre 2012]
- Dra. GARCÍA Clara , Dra. RODRIGUEZ Yohanna, Dra. GARRIDO Carmen, Dra. GARCIA María Esther y Dr. SERRA Alfredo.  
<http://conganat.uninet.edu/6CVHAP/autores/trabajos/T367/index.html>  
[Consulta: 5 Setembre 2012]
- Ferrato.com. *Cáncer de colon*.  
[http://www.ferato.com/wiki/index.php/C%C3%A1ncer\\_de\\_colon#Anatom.C3.ADa\\_patol.C3.B3gica](http://www.ferato.com/wiki/index.php/C%C3%A1ncer_de_colon#Anatom.C3.ADa_patol.C3.B3gica) [Consulta: 5 Setembre 2012]

- Dr. PEÑA, Juan Diego. *Prevención del cáncer de colon*.  
[http://www.gastroenterologosecuador.com/patologias/prevencion\\_de\\_cancer\\_de\\_colon.htm](http://www.gastroenterologosecuador.com/patologias/prevencion_de_cancer_de_colon.htm) [Consulta: 6 Setembre 2012]
- Dr. PÉNDOLA Luis. *Cáncer de colon y recto*.  
[http://www.medicosecuador.com/librosecng/articulos/4/cancer\\_de\\_colon\\_y\\_recto.htm](http://www.medicosecuador.com/librosecng/articulos/4/cancer_de_colon_y_recto.htm) [Consulta: 6 Setembre 2012]
- AECC Contra el cáncer. *Incidencia*.  
<http://www.fundaciongrupoimo.com/aecc/incidenciacoln.pdf> [Consulta: 10 Setembre 2012]
- MERCK Spain. *Cáncer colorrectal*.  
[http://www.merck.es/es/compania/divisiones\\_de\\_merck/merck\\_serono/oncologia/cancer\\_colorrectal/cancer\\_colorrectal.html](http://www.merck.es/es/compania/divisiones_de_merck/merck_serono/oncologia/cancer_colorrectal/cancer_colorrectal.html) [Consulta: 10 Setembre 2012]
- Emory University. *Cambios epigenéticos*.  
<http://www.cancerquest.org/index.cfm?page=580&lang=spanish> [Consulta: 12 Setembre 2012]