Alteraciones citogenéticas en el cáncer colorrectal

R. Zárate, V. Catalán, B. Honorato, F. García, E. Bandrés, N. Zabalegui, J. Rodríguez, J. García-Foncillas
Laboratorio de Biotecnología. Departamento de Oncología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

Correspondencia:

Jesús García-Foncillas
Laboratorio de Biotecnología. Departamento de Oncología.
Clínica Universitaria. Universidad de Navarra.
Avda. Pío XII, 36
31008 Pamplona
(jgfoncillas@unav.es)

Resumen

La citogenética representa una herramienta de gran utilidad en la caracterización de los cambios que se generan a nivel cromosómico en las células tumorales de diversas neoplasias. En el Cáncer Colorrectal (CCR), la citogenética del mismo está aún mal definida debido a la complejidad de los cambios que se generan en los cromosomas, sobre todo a nivel estructural siendo sumamente difícil la interpretación, en la mayoría de los casos. Al mismo tiempo, estos cambios cromosómicos estructurales complejos podrían ocasionar o acompañar a la amplificación de un determinado oncogén. En este sentido, una de las formas citogenéticas de la cual puede predecirse la amplificación de un determinado oncogén es mediante la observación de cromosomas en forma de doble punto o cromosomas dmin en el análisis citogenético de los tumores sólidos. A pesar de ser infrecuente su descripción en el CCR, la presencia de los mismos representa un marcador de mal pronóstico, al igual que para otros tumores sólidos.

En cuanto al nivel de ploidía, el mismo es considerado uno de los parámetros que caracteriza y diferencia al CCR esporádico (localización distal) del Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico (CCHNP) (localización en el colon proximal). Observándose una tendencia de que los primeros sean aneuploides y los últimos diploides. Al mismo tiempo, el CCR esporádico se ve afectado de forma marcada por el desbalance cromosómico a causa de determinadas alteraciones.

Un reciente estudio realizado sobre un gran número de tumores colorrectales ha podido determinar que ciertas alteraciones destacan de forma particular, apreciándose la formación de dos vías citogenéticas en la transición de adenoma-carcinoma. Las mismas se encuentran enmarcadas dentro de dos grupos: el hiperdiploide en el que se ha podido apreciar la selectiva *ganancia* del cromosoma 7 y 12p y; el pseudodiploide, caracterizado por las *pérdidas* específicas de las regiones cromosómicas 1p y 7q⁷. En general, los estudios citogenéticos realizados en el CCR son antiguos y variados. Por ello, se ha intentado que el presente artículo refleje un esquema representativo, en la medida de lo necesario, de los artículos publicados sobre este tipo de estudio en el CCR.

Palabras clave: Cáncer colorrectal esporádico. Alteraciones citogenéticas. Ploidía tumoral. oncogen y gen supresor. cromosomas doble diminutos.

Summary

Cytogenetics has proved to be a highly useful tool in the characterization of the changes taking place in chromosomes of tumor cells of different neoplasms.

However, in colorectal cancer (CRC), due to the complexity of these changes, especially at the structural level, the cytogenetic studies are still poorly defined, and consequently, interpretation of results is particularly difficult. At the same time, these complex structural changes could lead to the generation of specific oncogenes.

One of the ways through which the amplification of an oncogene can be predicted is by examining double minute chromosomes (chromosome dmin) in a cytogenetic analysis. Despite the fact that they are infrequently described in CRC, their presence constitutes a marker of poor prognosis as is the case for other solid tumors.

As for the ploidy, it is considered to be one of the parameters that characterizes and differentiates sporadic CRC (distal localization) from Hereditary Non Poliposic Colorectal Cancer (HNPCC) (located in the proximal colon). It has been determined that there is a tendency for the former to be aneuploid while the latter are usually diploid. At the same time, sporadic CRC is markedly affected by a chromosome imbalance, owing to certain alterations.

A recent study carried out on a large number of colorectal tumors has been able to determine that some alterations are particularly common, and have been able to identify the formation of two cytogenetic paths in the transition adenoma-carcinoma. Both can be divided into two distinct groups: a hyperploid group in which the gain of chromosome 7 and 12p has been identified, and the pseudo-diploid, characterized by the specific loss of certain chromosomal regions 1p and 7q⁷.

Cytogenetic studies on CRC date back to the 1980s and are diverse. This article briefly mentions some of the studies that have been carried out during this time.

Key words: Sporadic CRC. Cytogenetic alterations. Tumoral ploidy. Oncogene and gene suppressor. Double minute chromosome.

Incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal (CCR) en España

Los datos aportados por EUROCIM¹, indican que, en España (1990), el CCR ocupaba el segundo puesto en incidencia en ambos sexos. Registrándose 113.600 nuevos casos de cáncer en general, de los cuales, 13.632 casos pertenecían al CCR en hombres (12%) y 15.904 en mujeres (14%) (Tabla 1). Las comunidades con mayor incidencia han sido las del País Vasco, Asturias, Navarra y Mallorca. Por otra parte, en cuanto a mortalidad, ocupó el tercer puesto en los hombres (tras el de pulmón y próstata) y el segundo puesto en las mujeres tras el cáncer de mama.

Estudios más recientes indican que en 1997, el CCR ocupaba el segundo puesto como causa de muerte por cáncer en ambos sexos². Estos mismos estudios, basados en datos registrados entre los años 1987 a 1997, indican que, a pesar de que en las mujeres se han presentado una mayor incidencia, la tasa de mortalidad fue inferior en comparación con la del hombre, observándose un incremento en la mortalidad del 25.94/100.000 habitantes en los hombres y de 15.92/100.000 en las mujeres (Tabla 2).

La citogenética en el estudio del CCR

La citogenética representa una herramienta de gran utilidad en la caracterización de los cambios que se generan a nivel cromosómico en las células tumorales de diversas neoplasias. La gran mayoría de los oncogenes y genes supresores han sido mapeados e identificados en determinados cromosomas tras los cambios frecuentes y acentuados que se han observado en los mismos, tanto al principio de la neoplasia como durante el desarrollo maligno, en suma a otras alteraciones. Estas observaciones coinciden en que las alteraciones cromosómicas marcan las características de las células tumorales. En este punto, cabe señalarse que las alteraciones cromosómicas, generalmente, son clasificadas en estructurales y numéricas. En este sentido, las translocaciones, deleciones, inserciones y/o reorganizaciones, son consideradas parte de las alteraciones cromosómicas estructurales. En cambio, las pérdidas o ganancias de una región o de todo un cromosoma forman parte de las alteraciones cromosómicas numéricas. Estas últimas pueden influir sobre el nivel de ploidía tumoral. Al mismo tiempo, los citogenetistas han clasificado a las alteraciones cromosómicas según la neoplasia en la que se presentan, estableciéndose que ciertas alteraciones son comunes de neoplasias hematológicas (leucemias y linfomas) mientras que otras las son de tumores sólidos, incluyendo carcinomas y sarcomas. Aunque, es de reconocer que, los datos citogenéticos de los tumores sólidos, son menos sistemáticos que los registrados para los hematológicos.

Resulta importante destacar que a nivel molecular, el CCR es uno de los pocos carcinomas en el que se ha determinado los cambios genéticos producidos desde los estadios más tempranos hasta los más avanzados, observándose que las pérdidas alélicas en el cromosoma 5q, 17p y 18q se presentan de forma particular en el paso de adenoma a carcinoma³⁻⁶. Sin embargo, la citogenética de estos tumores está aún mal definida debido a la complejidad de los cambios que se generan en

los cromosomas, sobre todo a nivel estructural y cuya interpretación, en la mayoría de los casos, resulta extremadamente difícil. Por otra parte, en un reciente estudio, del cual hablaremos en otro apartado, se menciona la posible formación de dos vías citogenéticas en el paso de adenoma a carcinoma, marcadas por estas complejas alteraciones cromosómicas cuyos desbalances se manifiestan en contextos y combinaciones diferentes⁷.

En la actualidad, son diversas las técnicas genético y citogenético-moleculares empleadas para el análisis de las células tumorales. Las mismas presentan una serie de ventajas, aunque al mismo tiempo, también algunas limitaciones, en particular, si son empleadas de forma independiente. Por ello la combinación de las mismas ayuda a complementarse mutuamente y resultar de utilidad a la hora de corroborar resultados o determinar posibles alteraciones no detectadas tras la puesta en marcha de una sola técnica. A modo de ejemplo podemos indicar que, a través de la técnica convencional de citogenética, como la de *bandeo cromosómico*, es posible revelar alteraciones estructurales bien definidas aunque, en algunas ocasiones, la presencia de marcadores cromosómicos de origen desconocido, limita la utilidad de la misma⁸. En estos casos, como habíamos indicado anteriormente, la evaluación de los cambios cromosómicos estructurales de los tumores sólidos suelen ser difíciles de caracterizar por su complejidad, presentándose cromosomas derivativos sin una precisa determinación de las regiones cromosómicas implicadas en dichas reordenaciones⁹. Por esta razón, el análisis de los mismos suele ser más laborioso aunque, gracias a los avances técnicos, el origen de estos marcadores puede ser caracterizado. Al respecto, en un reciente trabajo se ha observado que tras la combinación de técnicas de citogenética (*bandeo G*) y citogenética molecular: **Hibridación Genómica Comparativa (CHG)** y el pintado de todo el cromosoma (**WCP** de **Whole Chromosome Painting**), se ha logrado caracterizar nuevas aberraciones cromosómicas no descritas en estudios iniciales de dos líneas celulares de cáncer de colon¹⁰. Además, a través de la técnica de hibridación *in situ* fluorescente (**FISH**), considerada una excelente técnica para la

Tabla 1.

Sexo	Incidencia (1990)		Mortalidad (1990)			
	Cáncer global	CCR	%	Cáncer global	CCR	%
Hombres	113.600	13.632	12	47.000	4.230	9
Mujeres	113.600	15.904	14	29.000	3.770	13

Tabla 2.

Sexo	Incidencia (1997)	Mortalidad (1997)	%	Tasa (por 100.000 hts.)
Hombres	22.081	5.728	10.3	25.94
Mujeres	30.722	4.891	15	15.92

detección y caracterización de las aberraciones citogenéticas en cánceres humanos¹¹⁻¹³, se ha determinado que los carcinomas originados a partir de células epiteliales pueden llegar a presentar una mayor complejidad, en su constitución cromosómica, que las leucemias y los linfomas¹⁴.

Es preciso destacar que la presencia de complejos cambios cromosómicos estructurales podrían ocasionar o acompañar a la amplificación de un determinado oncogén. Al respecto, una de las formas citogenéticas a través de la cual puede predecirse la amplificación de un determinado oncogén es a través de la observación de cromosomas en forma de doble punto o cromosomas dmin en el análisis citogenético de los tumores sólidos. En este sentido, los cromosomas dmin son considerados signos citológicos característicos de amplificación oncogénica¹⁵. En el CCR es infrecuente la descripción de estos cromosomas⁹. En cambio, en patologías hematológicas como en los linfomas se los han asociado con bajos niveles de amplificación mientras que en los desórdenes mieloides y en otros tumores sólidos las amplificaciones en numerosas copias de cierta región cromosómica son más frecuentes^{16,11,17,18}.

A pesar de que exista escasa información sobre la amplificación de los oncogenes en forma de cromosomas dmin, se ha podido determinar que la acentuada amplificación de un oncogén está relacionada con un pronóstico desfavorable para el paciente. En este sentido, en estudios realizados en otros tipos de tumores como el de neuroblastoma, carcinoma de endometrio, mamario y otros, se ha confirmado la existencia de una asociación entre la presencia de los cromosomas dmin y la progresión, agresividad tumoral y supervivencia del paciente^{19-22,17,18,23}, lo cual sugiere que la amplificación y posible sobre-expresión de los proto-oncogenes mutados (oncogenes) juegan un papel importante en el desarrollo y progresión de estos tumores. La razón por la cual la aparición de cromosomas dmin resulta una desventaja para el paciente que los presente se podría explicar a través de un estudio reciente realizado en líneas celulares derivadas de carcinoma de colon neuroendocrino maligno. En la misma se ha observado que las células que presentaban amplificación del oncogén *c-myc* en las formas dmin y en las que se había formado una quimera (PVT/MYC), la distribución de los telómeros y el tamaño de los mismos eran menores al ser comparados con la línea celular que portaba una región homogéneamente teñida (HSR) con copias normales del gen *myc*²⁴. Esto lleva a suponer la existencia o "aparición" de otro mecanismo no enzimático involucrado en la regulación del tamaño promedio de los telómeros en las células del cáncer, mecanismo que puede desencadenar una acelerada acumulación de alteraciones cromosómicas.

La citogenética y el establecimiento del nivel de ploidía

El nivel de ploidía es considerado uno de los parámetros que caracteriza y diferencia al CCR esporádico (localización distal) del **Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico (CCHNP)** (localización en el colon proximal). Observándose una tendencia de que los primeros sean aneuploides y los últimos diploides²⁵.

En el CCR, al igual que en otros tumores epiteliales, las alteraciones citogenéticas conllevan a cambios en el patrón genético y, demás está decir que igualmente dichas alteraciones pueden afectar al contenido del ADN celular.

En cuanto a la metodología más acertada para el análisis del nivel de ploidía tumoral podríamos indicar que el estudio basado en el número cromosómico modal resulta más precisa. La razón de esta afirmación es por el hecho de que dicho análisis se realiza por medio de la observación directa de los cromosomas de las células tumorales en las que las alteraciones estructurales y numéricas pueden ser apreciadas y cuantificadas, estableciéndose de un modo más preciso los cambios que puedan influir en la ploidía de un tumor determinado. En este aspecto, la citogenética presenta una marcada ventaja sobre la citometría de flujo debido a que dicho análisis a través de este último puede generar un cierto grado de error en las mediciones debido a que no se establecen diferencias entre células tumorales, linfocitos e incluso entre las posibles células normales infiltradas en la muestra. En otras palabras, la citometría presenta algunas limitaciones a la hora de establecer el tipo celular sometido al análisis. Además, los tumores de rango pseudodiploide, con aberraciones estructurales y numéricas, que pudieran ser cualitativamente importantes, pasan a ser considerados como normales a través del análisis del contenido de ADN. Al parecer, en este tipo de situaciones volvemos nuevamente al punto en el que, a la hora de evaluar los resultados a nivel de alteraciones cromosómicas estructurales y numéricas, es más preciso analizar un resultado a través de la combinación de otras técnicas que con la utilización de una sola. Por otra parte y aunque parezca una contradicción a lo indicado anteriormente cabe destacarse que antiguos estudios realizados a través de citometría de flujo y de imagen refieren la aparición de una mayor recurrencia para tumores aneuploides de CCR^{26,27}. Al mismo tiempo, estudios combinados de ploidía tumoral, índice de ADN y nivel de proliferación realizadas en muestras tumorales de colon han indicado que la ploidía del tumor, al parecer, puede variar según la sección de la muestra sometida al estudio. Observándose que la mayoría de las células aneuploides corresponden a las células de la región de la serosa²⁸.

De todas formas, ciertas implicaciones pronósticas, de supervivencia etc., hechas sobre la base de citometría de flujo, deberían ser revisadas.

Alteraciones cromosómicas en CCR

Es de conocimiento general, que algunas alteraciones afectan de forma marcada al balance cromosómico, en particular, en el CCR de tipo esporádico.

En referencia a las anomalías cromosómicas estructurales observadas en el CCR podemos indicar que las mismas son variadas y, en anteriores estudios, prácticamente no se ha hecho referencia a casos en los que una determinada translocación u otro tipo de alteración estructural esté implicada de forma específica en el proceso de formación de este cáncer. En cambio, recientemente, tras un detallado análisis realizado a partir de 569 cariotipos, extraídos de la base de datos de Mitelman (<http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>), se ha podido demostrar que ciertas alteraciones destacan de forma particular, apreciándose la aparición de dos vías citogenéticas en la transición de adenoma-carcinoma. Respecto a estas vías podemos indicar que están presentes en los tumores colorrectales y se encuentran enmarcadas específicamente dentro de dos grupos: primero, el grupo hiperdiploide en el que se ha podido

apreciar la selectiva *ganancia* del cromosoma 7 y 12p y; en el segundo grupo, pseudodiploide, caracterizado por las *pérdidas* específicas de las regiones cromosómicas 1p y 7q (Tabla 3). Además, ambas vías se mantienen separadas al ser sometidas a posteriores análisis de las ganancias así como las pérdidas presentes en cada grupo. Aunque, en la determinación de la frecuencia del desbalance cromosómico, se ha podido apreciar que, a medida que avanza el tumor, ambas vías pueden llegar a compartir algunas de las alteraciones cromosómicas numéricas correspondientes a cada grupo, es decir, se pueden superponer⁷.

A continuación nos referiremos a varios estudios en los que se han mencionado la identificación de algunas de las alteraciones cromosómicas relacionadas con tumores colorrectales pero que no han sido analizadas a tan gran escala como la expuesta más arriba (Tabla 4). En este sentido, entre las pérdidas cromosómicas más frecuentes, determinadas a través de un estudio citogenético realizado en carcinomas de colon, están registradas las del cromosoma 1 y el 17²⁹. Por otra parte, la mayoría de las ganancias cromosómicas observadas han sido descritas en tumores metacrónicos y con características metastásicas, entre las que se encuentran los cromosomas: 20, 8, X, 13^{30,8} y ganancias específicas de las regiones 20q, 13q, 7p, 8q y 11q³¹. De igual forma, en un reciente estudio realizado en dos líneas celulares de carcinoma de colon (SW480 y SW620) se ha podido identificar anomalías cromosómicas que en cierta forma son representativas de los cambios que se pueden presentar en la etapa metastásica. Entre dichas alteraciones destacan las ganancias de ciertas regiones de los cromosomas 5, 12, 15 y 16 e igualmente, pérdidas de regiones de otros cromosomas como el 2, 4 y 6³².

En aquellos tumores colorectales que siguen la secuencia adenoma-carcinoma, se ha observado que el cromosoma 18 tiende a mantenerse numéricamente normal mientras que los cromosomas 7 y 17 tienden a presentarse en dosis tri o tetrasómicos³³.

Entre los cromosomas cuya alteración ha sido frecuente en el CCR se encuentra el cromosoma 1. Existen registros tanto antiguos como más recientes que mencionan la pérdida completa de este cromosoma^{30,29}.

En cuanto a alteraciones estructurales, Gebhart y cols,³⁴ han descrito la presencia de anomalías cromosómicas en las que aparece involucrado el cromosoma 1, especialmente en tumores localizados en la parte baja del recto. La pérdida del brazo p del cromosoma 1 se ha relacionado con la progresión tumoral³⁵. Además, tras estudios realizados sobre adenomas y tumores colorrectales, se ha determinado que la pérdida de la región 1p32-36 ha sido observada como uno de los cambios estructurales tempranos producido en esta neoplasia^{36,35,8}. Este punto se vio reforzado con otros estudios realizados tanto en adenomas colorrectales³⁷ como en adenocarcinomas^{38,39}, los cuales indican que esta pérdida es uno de los cambios que se presentan en estadios iniciales de la tumorigénesis colorrectal y persiste durante la progresión del mismo. De esta forma, su presencia en tumores aneuploides y en estadios más avanzados podría ser debido a cambios complejos que van produciéndose a medida que el tumor se maligniza⁴⁰.

Los estudios realizados por algunos investigadores, han determinado, de forma parcial, la influencia de algunas de las alteraciones presentadas en este cromosoma. Al respecto, en una línea celular de adenoma de colon, Paraskeva ha demostrado la posible influencia de la formación de isocromosoma 1(q) sobre la inmortalización celular^{41,42}. Por otra parte, con relación a otros carcinomas, la pérdida de la región 1q21-23 es una alteración propia de los adenocarcinomas de útero y vejiga

Tabla 3. Vías citogenéticas en la transición de adenoma-carcinoma⁷

Grupo	Alteración	Cromosomas involucrados
Hiperdiploide	Ganancia	7 y 12p
Pseudodiploide	Pérdida	1p y 7q

Tabla 4. Alteraciones cromosómicas relacionadas con tumores colorectales

Alteración (numérica/estructural)	Cromosomas	Condición	Ref.	
Ganancias completas	20,8,X,13,7,17	Tumores metacrónicos y con características metastásicas.	8 y 30	
	7	Tumores que siguen la secuencia adenoma-carcinoma	33	
	X	Adenomas	53 y 54	
		Carcinomas colorectales	8 30,79 y 80	
Pérdidas completas	14	Carcinomas colorectales	59,64	
	Brazo p	7	Tumores metacrónicos y con características metastásicas	31
		1	Relacionado con progresión tumoral	35
		1p32-36	Estadios tempranos	8, 35, 36,37, 38,39
Brazo q	17	Carcinomas colorectales	29	
	Ganancia	20,13,8 y 11	Tumores metacrónicos y con características metastásicas	31
		17	Diseminación tumoral	65
Pérdida	20q13.1, 20q13.2	Tumores colorrectales con metástasis en hígado	31,73 y 74	
Otros	inversión del cromosoma 9	FAP, adenomas y carcinomas	62,63	

y, además, ha sido considerada como una región diana para translocaciones en adenocarcinomas de mama. Igualmente, también en cáncer de mama, la presencia de copias extras del brazo q, conjuntamente con otras alteraciones cromosómicas, está correlacionada con metástasis⁴³.

Existen datos que indican la presencia de algunos proto-oncogenes en la región 1p: el proto-oncogen *JUN* 1p31-32^{44,45}, *N-ras*, en la región 1p13.2^{46,47} y el proto-oncogen *L-myc1* en la región 1p34.3⁴⁸. Teniendo en cuenta estos datos podemos indicar que los cambios cromosómicos estructurales que se producen frecuentemente en los tumores epiteliales, como las translocaciones, podrían actuar como mecanismos activadores de estos proto-oncogenes.

La ganancia neta del brazo cromosómico 7p es otro de los cambios que ha sido determinada en algunos estudios. Además, se ha observado, con relativa frecuencia, hipersomías 7 tanto en tumores benignos como malignos^{49,43,50,51}, algunos de ellos colorrectales^{52,9,53,54}. La ganancia de este cromosoma en adenomas de colon constituye una alteración normal de ese epitelio⁵⁵. Sin embargo posee un valor significativo en el desarrollo de carcinomas de colon que no presentan endoreduplicación⁵⁶.

En estudios secuenciales de la progresión tumoral (tejidos sanos, adenomas de bajo y alto grado hasta el desarrollo de carcinomas) se han encontrado ganancias del cromosoma 7 y otros cromosomas en estadios tempranos de la formación tumoral⁵⁴, acompañado por aneuploidía y seguida por la sobreexpresión del gen *Tp53* (17p13). Respecto a este último, existen datos que indican que la pérdida funcional de *Tp53* está asociada con una elevada amplificación génica y aneuploidía^{57,58}. Por otra parte, otros estudios han detectado una asociación entre la hipersomía 7p y la sobreexpresión del oncogén *erbB* (7p11)⁵⁹ en el CCR. Al respecto, en el carcinoma de laringe, la ganancia del cromosoma 7 y 17 guarda cierta relación con la desregulación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y la proteína p53 que, al parecer, contribuyen al desarrollo de dicha carcinogénesis⁶⁰. Esta asociación podría ser indicativa de que la ganancia de una región cromosómica determinada (sobre todo si en la misma mapea algún oncogén) y, la pérdida o alteración conjunta del cromosoma 17p podría favorecer la sobreexpresión de algún oncogén.

Por otra parte, se ha mencionado sobre las reordenaciones estructurales del brazo largo del cromosoma 9 en la que se ve involucrada la región 9q22 en carcinomas colorrectales⁶¹.

En un estudio citogenético convencional realizado a través de la técnica de banceo C, en pacientes con adenopoliposis familiar (FAP), se identificó la presencia de inversiones parciales y totales de la heterocromatina del cromosoma 9⁶². Posteriormente, otro grupo descubre otra alteración en la región heterocromática del cromosoma 9 (inv (9)), tanto en adenomas como en carcinomas de colon⁶³ aunque dicha observación no resulta relevante; posiblemente debido a que la misma sea una alteración que acompañe a la progresión tumoral sin efecto alguno.

Estos datos expresan la influencia de las alteraciones estructurales del cromosoma 9 en diversas neoplasias pero la pérdida total del mismo en tumores colorrectales ha sido poco tratada en la bibliografía.

Otro cromosoma cuya pérdida ha sido poco citado en la bibliografía, y del cual existen antiguos estudios, es la pérdida del cromosoma 14 en carcinomas colorrectales^{59,64}.

Por otra parte, el cromosoma 17, en especial, la pérdida del brazo corto (17p) forma parte de las alteraciones descritas tanto en carcinomas colorrectales como de otros carcinomas como el de estómago, mama^{8,29} y, en leucemias^{52,9} etc. A causa de esta frecuente alteración, un gran número de autores ha sugerido la asociación de esta pérdida con mutación o expresión alterada del gen *Tp53* que mapea en la región 17p13.

En contraste, la ganancia del material 17q también parece poseer un valor específico en carcinogénesis colorrectal en relación con la diseminación tumoral⁶⁵. En este sentido, la amplificación y/o sobreexpresión de *Her-2/neu* que mapea en 17q11.2-12 ha sido descrita en varias series de adenocarcinomas (mama, ovario, pulmón, estómago y riñón). Su sobreexpresión se encuentra generalmente correlacionada con la malignización⁶⁶ y con un peor pronóstico^{19,67-69}. En el CCR está asociada con metástasis^{70,71}, con estadios de Dukes avanzados y con una alta actividad mitótica⁷².

Respecto al cromosoma 20, la ganancia del mismo podría estar relacionada con la sobreexpresión del oncogén *src1* (20q12-q13) en tumores colorrectales, aunque dicha implicación no ha sido aún establecida.

En una serie de tumores colorrectales con metástasis en hígado se han determinado ganancias de las regiones cromosómicas 20q13.1 y 20q13.2^{73,31,74}, citados antiguamente incluso en adenomas colorrectales^{75,54}. Al mismo tiempo, ha sido descrito que la amplificación de dicha región está asociada con inestabilidad cromosómica⁷⁶. Además, su relación con la progresión tumoral y el desarrollo de metástasis en el CCR es acentuada⁷⁷. Entre los posibles genes de la región 20q que pudieran estar involucrados se encuentra el gen de la topoisomerasa I localizado específicamente en 20q11.2-q13.1. La ganancia de dicha región puede desempeñar un papel importante en la progresión del tumor, habiéndose demostrado, en líneas celulares, que la ganancia de 20q proporciona resistencia a la quimioterapia⁷⁸ e inmortalización.

Por último, en referencia a la alteración de los cromosomas sexuales, podemos indicar que existen registros referentes a la ganancia del cromosoma X más que a su pérdida en carcinomas colorrectales^{30,8,79,80} y en otros tipos de cánceres, como en tumores recurrentes de próstata⁸¹ y en tumores primarios de cáncer gástrico⁸². Por otra parte, cabe mencionarse que en otro estudio sobre muestras de neoplasias recto-sigmoide, prácticamente, no se detectaron cambios en los cromosomas sexuales⁸³. Aunque, según parece, la pérdida congénita de este cromosoma, incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de colon, habiéndose observado esta alteración en una mujer con síndrome de Turner de 49 años de edad⁸⁴.

Respecto al cromosoma Y, prácticamente no existen referencias sobre su posible cambio estructural o numérico durante la progresión tumoral referente al CCR esporádico.

Bibliografía

1. European Network of Cancer Registries. *EUROCIM User Manual*. Second Edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 1995
2. López-Abente Ortega G, Pollán Santamaría M, Aragonés Sanz N. Mortalidad por cáncer en España, 1997. Tendencias en los últimos 5 años. *Boletín epidemiológico* 2000; Semanas: 40-41.
3. Muleris M, Salmon RJ, Zafrani B, et al. Consistent deficiencies of chromosome 18 and of the short arm of chromosome 17 in eleven cases of human large

- bowel cancer: a possible recessive determinism. *Ann Genet* 1985;28(4):206-13.
4. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-67.
 5. Powell SM, Zilz N, Beazer-Barclay Y, et al. APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. *Nature* 1992;359(6392):235-7.
 6. Kinzler KW, Vogelstein B. Gatekeepers and caretakers. *Nature* 1997;386:761-2.
 7. Hoglund M, Gisselsson D, Hansen GB, et al. Dissecting karyotypic patterns in colorectal tumors: two distinct but overlapping pathways in the adenoma-carcinoma transition. *Cancer Res* 2002;62(20):5939-46.
 8. Rodríguez E, Sreekantaiah Ch, Chaganti RSK. Genetic changes in epithelial solid neoplasia. *Cancer Research* 1994;54:3398-406.
 9. Mitelman F. Catalog of chromosome aberrations in cancer. 4^o ed. Nueva York: Wiley-Liss, 1991.
 10. Masramon L, Ribas M, Cifuentes P, et al. Cytogenetic characterization of two colon cell lines by using conventional G-banding, Comparative Genomic Hybridization and Whole Chromosome Painting. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2000;121(1):17-21.
 11. Fugazza G, Bruzzone R, Puppo L, et al. Amplified c-MYC sequences localized by fluorescence in-situ hybridization on double minute chromosomes in acute myeloid leukemias. *Leuk Res* 1997;21(8):703-9.
 12. Qian J, Jenkins RB, Bostwick DG. Genetic and chromosomal alterations in prostatic intraepithelial neoplasia and carcinoma detected by fluorescence in situ hybridization. *Eur Urol* 1999;35(5-6):479-83.
 13. Tajiri T, Shono K, Fujii Y, et al. Highly sensitive analysis for N-myc amplification in neuroblastoma based on fluorescence in situ hybridization. *J Pediatr Surg* 1999;34(11):1615-9.
 14. Popescu NC, Zimonjic DB. New genetic techniques in cancer analysis. Molecular cytogenetic characterization of cancer cell alterations. *Cancer genetic and cytogenet* 1997;93:10-21.
 15. Hamlin JL, Leu TH, Vaughn JP, et al. Amplification of DNA sequences in mammalian cells. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 1991;41:203-39.
 16. Marinello MJ, Bloom ML, Doebelin TD, et al. Double minute chromosomes in human leukemia. *N Engl J Med* 1980;303(12):704.
 17. Riben MW, Malfetano JH, Nazeer T, et al. Identification of HER-2/neu oncogene amplification by fluorescence in situ hybridization in stage I endometrial carcinoma. *Mod Pathol* 1997;10(8):823-31.
 18. Kallakury BV, Sheehan CE, Ambros RA, et al. Correlation of p34cdc2 cyclin-dependent kinase overexpression, CD44s downregulation, and HER-2/neu oncogene amplification with recurrence in prostatic adenocarcinomas. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1302-9.
 19. Borg A, Tandon AK, Sigurdsson H, et al. HER-2/neu amplification predicts poor survival in node-positive breast cancer. *Cancer Res* 1990;50(14):4332-7.
 20. Shapiro DN, Valentine MB, Rowe ST, et al. Detection of N-myc gene amplification by fluorescence in situ hybridization. Diagnostic utility for neuroblastoma. *Am J Pathol* 1993;142:1339-46.
 21. Saffari B, Jones LA, el-Naggar A, et al. Amplification and overexpression of HER-2/neu (c-erbB2) in endometrial cancers: correlation with overall survival. *Cancer Res* 1995;55(23):5693-8.
 22. Press MF, Bernstein L, Thomas PA, et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1997;15(8):2894-904.
 23. Suita S, Tajiri T, Sera Y, et al. Improved survival for patients with advanced neuroblastoma after high-dose combined chemotherapy based in part on N-myc amplification. *J Pediatr Surg* 2000;35(12):1737-41.
 24. Bolzan AD, Paez GL, Bianchi MS, et al. Analysis of telomeric repeats and telomerase activity in human colon carcinoma cells with gene amplification. *Cancer Genet Cytogenet* 2000;120(2):166-70.
 25. Muleris M, Dutrillaux AM, Olschwang S, et al. Predominance of normal karyotype in colorectal tumors from hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients. *Genes Chrom Cancer* 1995;14:223-6.
 26. Albe X, Vassilakos P, Helfer-Guarneri K, et al. Independent prognostic value of ploidy in colorectal cancer. A prospective study using image cytometry. *Cancer* 1990;66(6):1168-75.
 27. D'Agnano I, Cosimelli M, La Pera A, et al. Flow cytometric analysis of DNA content and cell kinetics in colorectal carcinoma. *Anticancer Res* 1993;13(3):699-703.
 28. Giovagnoli MR, Giarnieri E, Midiri G, et al. Intratumoral heterogeneity in colorectal carcinoma: trucut sampling for DNA ploidy analysis. *Anticancer Res* 1999;19(5C):4577-80.
 29. Wang B, Yin P, Kong L. A cytogenetic study on colorectal carcinoma. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 1997;26(4):218-21.
 30. Muleris M, Salmon RJ, Dutrillaux B. Chromosomal study demonstrating the clonal evolution and metastatic origin of a metachronous colorectal carcinoma. *Int J Cancer* 1986;38(2):167-72.
 31. Korn MW, Yasutake T, Kuo WL, et al. Chromosome arm 20q gains and other genomic alterations in colorectal cancer metastatic to liver, as analyzed by comparative genomic hybridization and fluorescence in situ hybridization. *Genes, Chromosomes and Cancer* 1999;25:82-90.
 32. Melcher R, Steinlein C, Feichtinger W, et al. Spectral karyotyping of human colon cancer cell lines SW480 and SW620. *Cytogenetic and Cell Genetic* 2000;88(1-2):145-52.
 33. Sato T, Oga A, Ikeda E, et al. Cytogenetic aberrations detected by flow cytometry and fluorescence in situ hybridization in colorectal cancers: two cytogenetic pathways in colorectal carcinogenesis. *Oncology* 1999;57(1):63-9.
 34. Gebhart E, Rau D, Neubauer S, et al. Chromosome 1 in human colorectal tumors. *Hum Genet* 1992;90(1-2):188-90.
 35. Bardi G, Johansson B, Pandis N, et al. Cytogenetic aberrations in colorectal adenocarcinomas and their correlation with clinicopathologic features. *Cancer* 1993;71:306-14.
 36. Couturier-Turpin MH, Esnou C, Louvel A, et al. Chromosome 1 in human colorectal tumors. Cytogenetic research on structural changes and their significance. *Hum Genet* 1992;88(4):431-8.
 37. Bomme L, Bardi G, Pandis N, et al. Clonal karyotypic abnormalities in colorectal adenomas: clues to the early genetic events in the adenoma-carcinoma sequence. *Genes Chromosomes Cancer* 1994;10(3):190-6.
 38. Di Vinci A, Infusini E, Nigro S, et al. Intratumor distribution of 1p deletions in human colorectal adenocarcinoma is commonly homogeneous: indirect evidence of early involvement in colorectal tumorigenesis. *Cancer* 1998;83(3):415-22.
 39. Di Vinci A, Infusini E, Peveri C, et al. Intratumor heterogeneity of chromosome 1, 7, 17 and 18 aneusomies obtained by FISH and association with flow cytometric DNA index in human colorectal adenocarcinomas. *Cytometry* 1999;35(4):369-375.
 40. Couturier-Turpin MH, Bertrand V, Couturier D. Distal deletion of 1p in colorectal tumors: an initial event and/or a step in carcinogenesis? Study by fluorescence in situ hybridization interphase cytogenetics. *Cancer Genet Cytogenet* 2001;124(1):47-55.
 41. Paraskeva C, Finerty S, Powell S. Immortalization of a human colorectal adenoma cell line by continuous in vitro passage: possible involvement of chromosome 1 in tumour progression. *Int J Cancer* 1988;41(6):908-12.
 42. Paraskeva C, Harvey A, Finerty S, et al. Possible involvement of chromosome 1 in in vitro immortalization: evidence from progression of a human adenoma-derived cell line in vitro. *Int J Cancer* 1989;43(4):743-6.
 43. Trent J, Yang JM, Emerson J, et al. Clonal chromosome abnormalities in human breast carcinoma II. Thirty-four cases with metastatic disease. *Genes Chromosomes Cancer* 1993;7:194-203.
 44. Haluska FG, Huebner K, Isobe M, et al. Localization of the human JUN protooncogene to chromosome region 1p31-32. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85(7):2215-8.
 45. Hattori K, Angel P, Le Beau MM, et al. Structure and chromosomal localization of the functional ironless human JUN protooncogene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85(23):9148-52.
 46. Popescu NC, Amsbaugh SC, DiPaolo JA, et al. Chromosomal localization of three human ras genes by in situ molecular hybridization. *Somat Cell Mol Genet* 1985;11(2):149-55.
 47. Mitchell EL, Jones D, White GR, et al. Determination of the gene order of the three loci CD2, NGFB, and NRAS at human chromosome band 1p13 and refinement of their localisation at the subband level by fluorescence in situ hybridisation. *Cytogenet Cell Genet* 1995;70(3-4):183-5.
 48. Speleman F, Van Camp G, Van Roy N. Reassignment of MYCL1 to human chromosome 1p34.3 by fluorescence in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 1996;72(2-3):189-90.
 49. Kovacs G, Fuzesi L, Emanuel A, et al. Cytogenetics of papillary renal cell tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 1991;3:249-55.

50. Knuutila S, Larramendy ML, Elfving P, *et al.* Trisomy 7 in non-neoplastic tubular epithelial cells of the kidney. *Hum Genet* 1995;95(2):149-56.
51. Lechner JF, Neft RE, Gilliland FD, *et al.* Molecular identification of individuals at high risk for lung cancer. *Radiat Oncol Investig* 1997; 5(3):103-5.
52. Sandberg AA. *The chromosomes in human cancer and leukemia*. Nueva York: Elsevier Publ, 1990.
53. Bardi G, Johansson B, Pandis N, *et al.* Trisomy 7 in short-term cultures of colorectal adenocarcinomas. *Genes chromosomes and cancer* 1991;3:149-52.
54. Ried T, Knutzen R, Steinbeck R, *et al.* Comparative genomic hybridization reveals a specific pattern of chromosomal gains and losses during the genesis of colorectal tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 1996;15(4):234-45.
55. Herbergs J, de Bruine AP, Marx PT, *et al.* Chromosome aberrations in adenomas of the colon. Proof of trisomy 7 in tumor cells by combined interphase cytogenetics and immunocytochemistry. *Int J Cancer* 1994;57(6):781-5.
56. Herbergs J, Hopman AH, De Bruine AP, *et al.* In situ hybridization and flow cytometric analysis of colorectal tumours suggests two routes of tumourigenesis characterized by gain of chromosome 7 or loss of chromosomes 17 and 18. *J Pathol* 1996;179(3):243-7.
57. Carder P, Wyllie AH, Purdie CA, *et al.* Stabilized p53 facilitates aneuploid clonal divergence in colorectal cancer. *Oncogene* 1993;8:1397-401.
58. Cianchi F, Balzi M, Becciolini A, *et al.* Correlation between DNA content and p53 deletion in colorectal cancer. *Eur J Surg* 1999;165(4):363-8.
59. Rau D, Köster A, Tittelbach H, *et al.* Chromosome and oncogene studies in human rectal and colon carcinomas. *Anticancer Res* 1991;11:1477-84.
60. Gale N, Kambic V, Poljak M, *et al.* Chromosomes 7,17 polysomies and overexpression of epidermal growth factor receptor and p53 protein in epithelial hyperplastic laryngeal lesions. *Oncology* 2000; 58(2):117-25.
61. Konstantinova LN, Fleischman EW, Knisch VI, *et al.* Karyotype peculiarities of human colorectal adenocarcinomas. *Human genetic* 1991;86:491-6.
62. Heim S, Berger R, Bernheim A, *et al.* Constitutional C-band pattern in patients with adenomatosis of the colon and rectum. *Cancer Genet Cytogenet* 1985;18(1):31-5.
63. Labal de Vinuesa M, Mudry de Pargament M, Slavutsky I, *et al.* Heterochromatic variants and their association with neoplasias: IV. Colon adenomas and carcinomas. *Cancer Genet Cytogenet* 1988;31(2): 171-4.
64. Young J, Leggett B, Ward M, *et al.* Frequent loss of heterozygosity on chromosome 14 occurs in advanced colorectal carcinomas. *Oncogene* 1993;8:671-5.
65. Meling GI, Lothe RA, Borresen AL, *et al.* The 53 tumor suppressor gene in colorectal carcinomas. II. Relation to DNA ploidy pattern and clinicopathological variables. *Br J Cancer* 1993;67:93-8.
66. Di Fiore PP, Pierce JH, Kraus MH, *et al.* erbB-2 is a potent oncogene when overexpressed in NIH/3T3 cells. *Science* 1987;237: 178-82.
67. Berchuck A, Kamel A, Whitaker R, *et al.* Overexpression of Her-2/neu is associated with poor survival in advanced epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 1990;50:4087-91.
68. Kern JA, Schwartz DA, Nordberg JE, *et al.* p185neu expression in human lung adenocarcinomas predicts shortened survival. *Cancer Res* 1990;50:5184-91.
69. Kameda T, Yasui W, Yoshida K, *et al.* Expression of ERBB2 in human gastric carcinomas: relationship between p185erbB2 expression and the gene amplification. *Cancer Res* 1990;50: 8002-9.
70. Omori K. DNA content and c-erbB-2 oncoprotein expression in hepatic metastases from colorectal carcinoma-in relation to clinicopathologic findings and prognosis. *Japanese J Surgery* 1991;92:1469-79.
71. Kapitanovic S, Spaventi R, Poljak L, *et al.* High c-erbB-2 protein level in colorectal adenocarcinoma correlates with clinical parameters. *Cancer Detect Prevent* 1994;18:97-101.
72. Lazaris AC, Theodoropoulos GE, Anastassopoulos P, *et al.* Prognostic significance of p53 and c-erbB-2 immunohistochemical evaluation in colorectal carcinoma. *Histol Histopathol* 1995;10:661-8.
73. Nanashima A, Yamaguchi H, Yasutake T, *et al.* Gain of chromosome 20 is a frequent aberration in liver metastasis of colorectal cancers. *Dig Dis Sci* 1997;42(7):1388-93.
74. Nakao K, Shibusawa M, Ishihara A, *et al.* Genetic changes in colorectal carcinoma tumors with liver metastases analyzed by comparative genomic hybridization and DNA ploidy. *Cancer* 2001;91(4):721-6.
75. Muleris M, Zafrani B, Validire P, *et al.* Cytogenetic study of 30 colorectal adenomas. *Cancer Genet and Cytogenet* 1994;74:104-8.
76. Savelieva E, Belair CD, Newton MA, *et al.* 20q gain associates with immortalization: 20q13.2 amplification correlates with genome instability in human papillomavirus 16 E7 transformed human uroepithelial cells. *Oncogene* 1997;14(5):551-60.
77. Hidaka S, Yasutake T, Takeshita H, *et al.* Differences in 20q13.2 copy number between colorectal cancers with and without liver metastasis. *Clin Cancer Res* 2000;6(7):2712-7.
78. Boonsong A, Marsh S, Rooney PH, *et al.* Characterization of the topoisomerase I locus in human colorectal cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 2000;121(1):56-60.
79. Pirc-Danoewinata H, Bull JP, Okamoto I, *et al.* Cytogenetic findings in colorectal cancer mirror multistep evolution of colorectal cancer. *Wien Klin Wochenschr* 1996;108(23):752-8.
80. De Angelis PM, Clausen OP, Schjolberg A, *et al.* Chromosomal gains and losses in primary colorectal carcinomas detected by CGH and their associations with tumour DNA ploidy, genotypes and phenotypes. *Br J Cancer* 1999;80(3-4):526-35.
81. Visakorpi T, Kallioniemi AH, Syvanen AC, *et al.* Genetic changes in primary and recurrent prostate cancer by comparative genomic hybridization. *Cancer Res* 1995;55(2):342-7.
82. Sakakura C, Mori T, Sakabe T, *et al.* Gains, losses, and amplifications of genomic materials in primary gastric cancers analyzed by comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 1999;24(4):299-305.
83. Tzeng CC, Cheng JY, Lin JC, *et al.* Epithelial neoplasm of the colorectum: correlation of histopathological features with cytogenetic studies. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1992;50(2):96-102.
84. Cheng HM, Tsai MC. Turner's syndrome associated with sigmoid polyp and colon cancer: report of a case. *J Formos Med Assoc* 1993;92(6):580-2.