



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

CÁNCER COLORECTAL EN UNA MUESTRA DE 108
FAMILIAS.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO
DE ESPECIALISTA EN:

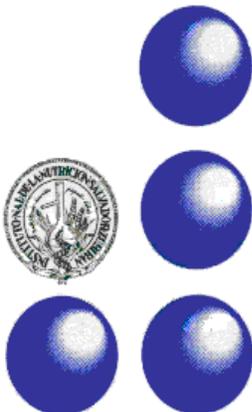
GENÉTICA MÉDICA

PRESENTA:

DR. RIGOBERTO ROSENDO GUTIÉRREZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. OSVALDO M. MUTCHINICK B.



MÉXICO D.F. 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. LUIS USCANGA DOMÍNGUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA INSTITUTO
NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUVIRÁN

DR. OSVALDO M. MUTCHINICK B.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE GENÉTICA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS
MEDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN

AGRADECIMIENTOS.

Agradezco a todos los que hicieron posible este trabajo: a Dios, quien a pesar de mi negatividad para creer me ha entregado más de lo que he necesitado, me demuestras cada día cuanto me cuidas y me levantas mucho más fuerte que el día anterior; al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; a la UNAM, mi casa de estudios de casi toda mi vida académica, que es una entidad de gran tradición y prestigio al servicio humanitario; al Doctor Osvaldo M. Mutchinick, usted constituye uno de los pilares de esta formación, donde me veo reflejado a futuro, lo cual significa un gran orgullo pero también conlleva un inmenso y constante deber. Especialmente destacable fue su paciencia y su disponibilidad hacia nosotros, los valores y la necesidad de investigación permanente y autocrítica entregados.

Agradezco a mi padre ausente a quien además dedico esta tesis; a mi madre y a mis hermanos Yuri, Bere, Toño y mi pequeña sobrina Ari, porque son personas que han estado a mi lado, apoyándome siempre en las situaciones difíciles y teniendo la paciencia para soportar mi tensión y la "no presencia" en el ámbito familiar durante gran parte de mi carrera. Ahora pueden sentirse orgullosos, ya que esta es la prolongación de su obra, y satisfechos por haberme guiado en la senda correcta.

Agradezco también a mis verdaderos amigos y amigas, Leslie Patrón, David Moran, Leonardo Martínez, Israel Jiménez, Carlos Bacilio, Elizabeth Cruces, Diana Trinidad, Angélica Serrano y Enrique Aguirre, su apoyo y confianza permitió igualmente la realización de mis actividades con entusiasmo y libertad, los aprecio mucho, he aprendido mucho de ustedes.

Reconozco y agradezco de manera especial a ti Guadalupe Naverrete, por ser la persona que siempre me da ánimos y me hace sonreír, por ser quien me ayudo a crecer emocionalmente e intelectualmente en los momentos justos, gracias por demostrarme que a pesar de que hubieron situaciones difíciles, la batalla no estaba perdida.

El último agradecimiento es a mí mismo, por encontrar y seguir en el camino de lo que quiero ser y hacer, por seguir mis sueños, viviendo como humano feliz, individual, colectivo, capaz y por encontrar a cada paso más necesidades por cubrir y nuevos retos por superar.

DESCRIPCIÓN DE LA FRECUENCIA DEL CÁNCER COLORECTAL EN SÍNDROMES CON PREDISPOSICIÓN A CÁNCER, AGREGACIÓN FAMILIAR Y CASOS ESPORÁDICOS EN 108 FAMILIAS EN EL INCMNSZ.

INDICE.

Marco teórico.....	Página 6
Justificación.....	Página 25
Objetivos.....	Página 26
Material y método.....	Página 27
Resultados.....	Página 28
Discusión.....	Página 45
Bibliografía.....	Página 52

Marco teórico.

El cáncer ha sido un enigma para el ser humano en el transcurso del tiempo, librado a su propia evolución es una enfermedad mortal. El cáncer se produce en una sola célula, a partir de una mutación en alguno de los diferentes genes supresores de tumor o en alguno de los protooncogenes. Las mutaciones en ciertos genes producen en la célula una ventaja para proliferar (1).

La Genética del Cáncer se ha establecido, durante los pasados 10 años, más o menos como una subespecialidad de la Genética Clínica y la Oncología que involucra a los genetistas, oncólogos, cirujanos y otros profesionales como equipo de seguimiento en el cáncer (2).

La incidencia del cáncer está incrementando por la edad de la población en muchos países y se ha estimado que en 20 años habrá alrededor de 20 millones de nuevos pacientes con cáncer en todo el mundo. Avances en la prevención, detección y tratamiento pueden hacer que esta enfermedad sea considerada no fatal sino como una enfermedad crónica (3).

Como resultado de la investigación clínica y básica en desórdenes genéticos, hay un importante incremento en el conocimiento de los aspectos hereditarios del cáncer (3). Estos desórdenes incluyen los síndromes de cáncer familiar asociados con un alto riesgo a lo largo de la vida de desarrollar cáncer, así como un gran grupo de enfermedades hereditarias asociadas con menor riesgo de desarrollar cáncer (4).

El reconocimiento de la naturaleza hereditaria del cáncer en los pacientes puede tener grandes implicaciones para el tratamiento y prevención de la enfermedad, no sólo en los pacientes sino también en los familiares (5). El que las neoplasias puedan ser parte de un espectro clínico de desórdenes hereditarios ya diagnosticados, puede llevar a la detección temprana de los mismos (4). El cáncer hereditario engloba entre un 5%-10% de todas las neoplasias que se diagnostican anualmente (6).

Un cambio estructural en los genes implicados en el cáncer puede ser adquirido en el transcurso de la vida afectando una línea celular específica del individuo, constituyendo lo que se denomina cáncer esporádico (70% de los cánceres colorrectales son esporádicos). El cambio también puede ser de origen Genético o heredado (hasta el 30% de los cánceres colorrectales son heredados) transmisible de una generación a otra. Esto último implica una anomalía estructural que estará en todas las líneas celulares del individuo con determinadas presentaciones clínicas y en determinados momentos de la vida (7) (8).

El cáncer colorectal (CCR) es uno de los modelos de estudio más comúnmente tomados como referencia para la investigación del comportamiento del cáncer debido principalmente a la posibilidad de investigar sus orígenes a través de la biología molecular.

Datos epidemiológicos del Cáncer Colorectal.

Se considera como epidemiología del cáncer de colon y recto, al análisis numérico del proceso del cáncer primario invasivo, que se desarrolla en el tracto digestivo del colon, sigmoides y recto, expresado tanto por la repercusión o impacto que el proceso representa en la población o grupo a la que pertenece la persona afectada, como por el análisis numérico del proceso en el propio individuo desde el inicio de la enfermedad hasta su resolución (9).

Panorama del cáncer colorectal a nivel mundial

Estimaciones recientes llevadas a cabo por la Internacional Agency Research (IARC) (base de datos Globocan 2002), refieren que el CCR es de los tumores malignos con mayor frecuencia a nivel mundial, ya que fue la tercera causa con un millón 23,153 nuevos casos (9.4% del total de los cánceres) después del cáncer de pulmón y de mama. En relación con el género, no existe mucha diferencia entre los casos que se presentaron en hombres (550,465 nuevos casos) y mujeres (472,687 nuevos casos), con una razón hombre/mujer de 1.2:1, lo que resultó ser la cuarta neoplasia maligna más incidente en hombres y la tercera en mujeres (9).

A nivel mundial, existe una variabilidad considerable en la ocurrencia del CCR, en Estados Unidos es la segunda causa más común con un estimado de alrededor de 147,500 nuevos casos, las tasas más altas se encuentran en Japón, Australia/Nueva Zelanda, América del norte y Europa. La incidencia tiende a ser baja en Asia, África, así como en los países intermedios y sureños de América del Sur, esta variabilidad se hace más evidente en el cáncer de colon. En poblaciones de alto riesgo, la incidencia de la relación cáncer de colon/cáncer rectal es 2:1 o mayor (principalmente en mujeres). En los países de bajo riesgo, la magnitud de las tasas de cáncer de colon y recto, por lo general es similar (9).

En general, las tasas de incidencia del CCR están aumentando rápidamente en los países donde el riesgo es más bajo, mientras que en los países de alto riesgo, las tendencias se incrementan gradualmente. En el norte y oeste de Europa la tendencia es estable, y en América del Norte está disminuyendo. Tales cambios se han observado a través del tiempo, en particular en los grupos de edad más jóvenes (9). La incidencia estimada de CCR es de 149,000 casos en 2008, y aproximadamente 75% de los casos son diagnosticados como tumores en estadio regional o local (10).

Mortalidad

A nivel mundial, la mortalidad por CCR durante el año 2002 fue de 528,978 defunciones, 278,446 en hombres y 250,532 en mujeres. En E.U.A., el CCR es la segunda causa de muerte, aunque durante los últimos años ha disminuido debido a la detección en etapas tempranas de la enfermedad, prácticas de tamizaje, y a la mayor disponibilidad de regímenes de tratamiento eficaz. En el 2006, un estimado de 148,610 personas en los Estados Unidos fueron diagnosticados con CCR, y 55,170 personas murieron de la enfermedad. Sin embargo, la tasa media anual de mortalidad ha mostrado tasas más altas tanto para los negros (27.2% en hombres y 19.5% en mujeres) como para los blancos (20.1% en hombres y 13.7% en mujeres) (9).

En los países nórdicos, se ha observado aumento de la mortalidad por CCR, mientras que en Inglaterra y Gales está disminuyendo en todos los grupos de edad en ambos sexos. En Irlanda, las tasas de mortalidad para CCR en los hombres y las mujeres se han mantenido constantes en este siglo. Sin embargo países que antes se consideraban de bajo riesgo, durante los últimos años han presentado cambios, por ejemplo las tasas de mortalidad en Japón se han incrementado hasta cinco veces desde 1950 y cuatro veces en Corea desde 1983 (9).

Aproximadamente el 80% de los pacientes con metástasis de un tumor primario no diagnosticado tendrá un adenocarcinoma en la examinación patológica. En la mayoría este tumor se origina del páncreas, tracto gastrointestinal o pulmón. Los carcinomas de esófago, estómago y colon cuentan para cerca de la mitad de todas las muertes de cáncer en E.U.A. y Europa (11).

La mortalidad por cáncer de estómago en Japón es aproximadamente siete veces mayor que en los Estados Unidos. Por el contrario, el carcinoma de colon es una causa de muerte mucho menos frecuente en Japón. En los japoneses inmigrantes a Estados Unidos, las mortalidades por carcinoma de estómago y colon son intermedias entre las que presentan las personas nativas de Japón y Estados Unidos (12).

Supervivencia

En América del Norte la supervivencia a cinco años es de 65%, en Europa Occidental de 54%, en Europa del Este 34% y en la India de 30%. En general, los pacientes relativamente tienen buen pronóstico, debido a que la mortalidad representa casi la mitad en relación con la incidencia (528,000 defunciones) (9).

Prevalencia

A nivel mundial la prevalencia del CCR está en segundo lugar después del cáncer de mama, con un estimado de 2.8 millones de personas vivas, diagnosticados durante un periodo de 5 años (9).

Panorama del cáncer colorectal en México

En nuestro país, durante las últimas décadas, se han observado cambios en el panorama epidemiológico relacionados con la disminución de la enfermedades infecciosas y la aparición de nuevas prioridades en a salud, a lo que han contribuido las transformaciones sociales, económicas, demográficas y ambientales. Las causas que explican estos cambios están interrelacionadas y entre las principales se pueden citar: el acelerado proceso de urbanización, la disminución de la fecundidad, el aumento de la esperanza de vida, con el consiguiente envejecimiento de la población, los cambios en el estilo de vida y, por último, el mejoramiento en el acceso a los servicios de salud y en su efectividad (9).

En México no existen registros poblacionales de cáncer. La recolección de la información a nivel nacional relacionada sobre todo con los casos nuevos de cáncer, se realiza a través del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM). De acuerdo con el RHNM, durante el período de 1998 a 2002 hubo 18,204 casos nuevos de CCR, lo que representó 3.8% de todas las neoplasias malignas reportadas en el país, en este grupo, a excepción de la neoplasia maligna de la unión rectosigmoidea, la cual disminuyó en 12%, el cáncer de colon, recto y de conducto anal se incrementaron en 36, 34 y 17% respectivamente. Por género, la tendencia del CCR no presentó mucha diferencia entre ambos sexos para cada una de las neoplasias malignas que lo conforman (9).

En el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) durante los últimos años se han atendido cerca de 4000 pacientes de primera vez por año, de los cuales, 46.5% provienen de cinco estados del centro y sur del país (Estado de México, Hidalgo, Morelos, Puebla y Veracruz). Durante el período del 2000 al 2006 hubo 1185 casos de CCR lo que representó 4.4% de todos los cánceres diagnosticados en el INCAN durante el mismo período de estudio. Las neoplasias malignas del colon, la unión rectosigmoidea, el recto, el ano y el conducto anal, tuvieron un incremento de 98, 0, 50 y 25% respectivamente durante el mismo periodo de estudio. Por lo que corresponde a la distribución del CCR por género, la tendencia para colon y recto fue ascendente en ambos sexos a excepción del año 2004 en hombres, donde disminuyó; en las neoplasias malignas de la unión rectosigmoidea, el ano y el conducto anal, existió mayor variabilidad en la tendencia entre ambos sexos (9).

Por grupo de edad y sexo, se observó en el INCAN en el mismo período un incremento en la frecuencia del CCR conforme aumentó la edad, haciéndose más evidente a partir de la tercera década de la vida (9).

Por lo que respecta a su morfología, y de acuerdo con la American Cancer Society, aproximadamente más de 90% de los tumores malignos colorectales son adenocarcinomas que se originaron en las células glandulares que recubren el interior del colon y recto. En el INCAN, con excepción de la neoplasia maligna de ano y conducto anal, la presentación de adenocarcinomas varía de 82 a 84% entre el colon, el recto y la unión rectosigmoidea (9).

Por lo que corresponde a la mortalidad del CCR en México, la enfermedad se incrementó en números absolutos de 2595 en el año 2000 a 3410 en el 2006, con un peso relativo de 4.8 a 5.4 durante el período 2000-2006 (9).

En hombres, la tasa de mortalidad estandarizada por edad (TMEE) se incrementó de 3.9 en el año 2000 a 4.2 en el 2006, y en mujeres de 3.3 a 3.5 durante el mismo período, representando un incremento de 7.1 y 5.4 en hombres y mujeres respectivamente. Por lo que concierne al tipo de neoplasia maligna, la que presentó mayor incremento en el porcentaje de cambio anual (PCA) estadísticamente significativo fue colon en hombres, y colon y unión rectosigmoidea en mujeres. El promedio de edad por muerte por CCR ocurre a edades más tempranas en hombres (62 años) que en mujeres (65 años) (9).

En la distribución por edad y sexo para el año 2006, las tasas de mortalidad para el CCR se incrementaron en ambos sexos conforme aumentó la edad, en particular, cuando se analiza en términos de mortalidad proporcional, ya que en los hombres, a partir de los 50 años, aumenta en comparación con las mujeres, la cual se invierte a partir de los 70 años. La mortalidad del CCR después de los 40 años incrementó, sobre todo para la neoplasia maligna de colon y, en menor grado, para la neoplasia maligna de recto en ambos sexos (9).

Por lo que corresponde a las TMEE para el CCR, se observó que a excepción de la neoplasia maligna de ano y conducto anal en el año 2006, las correspondientes al colon, el recto y la unión rectosigmoidea mostraron una tendencia creciente en ambos sexos. La neoplasia maligna de colon en ambos sexos en los estados del norte del país tiene las TMEE más altas. Por lo que respecta al recto, la unión rectosigmoidea, el ano y el conducto anal, se observa mayor variabilidad de las TMEE en ambos sexos (9).

En cuanto a los años de vida potencialmente perdidos, por estado y sexo se observó que tanto hombres como mujeres, Baja California Sur y Baja California presentaron el mayor índice de mortalidad prematura por CCR (9).

Herencia

El CCR es quizá la más familiar de todas las neoplasias malignas, por lo que la herencia desempeña un papel importante en la patogenésis de hasta un tercio de todos los casos. Familiares cercanos como padres, hermanos o hijos de una persona con CCR, tienen más probabilidad de desarrollar la enfermedad, especialmente si éste padeció cáncer a una edad joven; entre más familiares cercanos tengan antecedentes de CCR el riesgo es aún mayor (9).

Para una persona de la población general el riesgo de desarrollar cáncer de colon a lo largo de su vida es de 1 en 20. Aproximadamente 10% a 20% de los cánceres colorectales ocurren en individuos quienes tienen un familiar de primer grado que ha tenido la enfermedad, y esta persona tiene el doble de riesgo de la población general. En los estudios de concordancia en gemelos el riesgo de desarrollar CCR es de 35% (13). El riesgo es mayor si el diagnóstico del familiar de primer grado ocurrió antes de los 50 años, si el cáncer fue en el segmento distal del colon y si hay también un familiar de primero y segundo grado con CCR u otros familiares de primer grado con otros cánceres (mama, ovario, útero y próstata) (13).

Se ha descrito también en base a diversos estudios que la historia familiar de CCR fue asociado con un riesgo relativo de 2.42 y 1.89 para cáncer de colon y recto respectivamente, riesgos semejantes se han reportado en otros trabajos, siendo mayor cuando tiene dos familiares de primer grado (razón de riesgo de 2.19 [1.1-4.38]) afectados que cuando tiene sólo uno (razón de riesgo de 1.29 [.93-1.77]) (14).

Los estudios de cáncer familiar son la clave para entender las interacciones gen-entorno y los mecanismos del desarrollo tumoral y permiten también identificar aquellos individuos con alto riesgo de cáncer, que de esta forma podrían beneficiarse de una serie de medidas específicas, tanto preventivas como terapéuticas. Además los estudios de las relaciones familiares en las neoplasias malignas han sido fundamentales para comprender los mecanismos básicos del cáncer y para identificar los genes relacionados (15).

Los registros de poblaciones del cáncer de colon en este caso, podrían representar el único recurso valorable para realizar a partir de ellos una amplia cantidad de estudios que influyan en el entendimiento de la etiología y prevención del CCR (16).

Bases moleculares del Cáncer Colorectal.

En 1914, Boveri sugirió que una aberración en el genoma puede ser responsable del origen genético del cáncer. Esto fue sustentado por la evidencia de que el cáncer, o el riesgo de cáncer, podría ser heredado; que mutaciones podrían causar tumores en ambos,

animales y humanos; y que los tumores son de origen monoclonal, es decir, las células de un tumor todas muestran las características genéticas de la célula transformada original. En recientes años se han involucrado genes específicos que se han demostrado a nivel molecular (1).

Los estudios familiares han sido útiles como piedra angular de la investigación sobre la genética del CCR (17) (18). Estudios en múltiples familias llevaron a la caracterización de los Síndromes de Predisposición Hereditaria a Cáncer (SPHC). Las primeras bases genéticas de estos síndromes con modo de herencia dominante y con relativamente alta penetrancia fueron identificadas en el síndrome de Lynch (19). Alteraciones somáticas y epigenéticas en esos mismos genes identificados están involucradas también en el CCR esporádico (16).

Del 20 al 30% de los pacientes portadores de las mutaciones para CCR hereditario no polipósico no desarrollan CCR, quizá incluso sin el beneficio del seguimiento y polipectomía (20).

Más adelante se explicará con mayor detalle que las mutaciones en los genes APC y MMR se han establecido como causas genéticas más importantes de CCR (21), sin embargo permanecen muchas preguntas sin responder, como la frecuencia de estas mutaciones en la población; las características moleculares y patológicas, tanto como los patrones de historia familiar más fuertemente asociados con estas mutaciones; la penetrancia de estas mutaciones por edad y sexo y los factores de riesgo genéticos y ambientales que modifican la penetrancia. El reconocimiento de la importancia de caracterizar estos eventos, los genes de susceptibilidad, identificación de nuevos genes, investigación de variantes y factores de riesgo ambientales, ha llevado a crear en diversos países registros para su población con la intención de conocer no sólo las bases moleculares sino también la aplicación a la población en estudio de actividades que mejoren la prevención y seguimiento del cáncer (16).

Genética del Cáncer Colorectal.

Los cambios morfológicos en el CCR ocurren como consecuencia de una sucesión de alteraciones genéticas o epigenéticas en genes supresores tumorales y protooncogenes. La célula adquiere estas alteraciones siguiendo un proceso de expansión clonal que le permite desarrollar un fenotipo más agresivo. Estas primeras alteraciones adquiridas por los clones precancerosos deben ir acompañadas de un adecuado ambiente celular permisivo con la aparición de mutaciones futuras. Este ambiente lo proporcionan los fenómenos de inestabilidad genómica que acompañan al proceso y que, actuando como catalizador, son cruciales para la carcinogénesis (9).

Se han descrito dos fenómenos clásicos de inestabilidad genómica en el CCR. El más común es la inestabilidad cromosómica, en la que los eventos genéticos ocurren como consecuencia de una acumulación numérica o estructural de anomalías cromosómicas. Un segundo tipo de inestabilidad genómica es la denominada inestabilidad de microsatélites, que ocurre como consecuencia de errores en el apareamiento de las bases en la secuencia de DNA por defectos en el sistema de reparación. Ambas formas de inestabilidad genómica son mutuamente excluyentes, lo que sugiere que cada una de ellas es suficiente para dirigir el proceso carcinogénico. De hecho la inestabilidad cromosómica y la inestabilidad de microsatélites caracterizan las dos rutas de carcinogénesis mejor estudiadas que llevan al CCR. En los últimos años se han descrito un nuevo proceso de inestabilidad genómica que caracteriza a una tercera ruta carcinogénica. En esta ruta la inestabilidad genómica se produce por modificaciones epigenéticas de la secuencia de DNA debidas a la metilación de las parejas de nucleótidos de citosina y guanina (CpG) presentes en algunos promotores génicos, lo que produce el silenciamiento de la expresión del gen. Este modelo de inestabilidad genómica se ha definido como CpG Island Methylator Phenotype (CIMP) (9).

La inestabilidad genómica, además de participar en la carcinogénesis, también facilita la sucesión de alteraciones genéticas que acompañan a los procesos de invasión y metástasis (9).

Mecanismos de activación de la carcinogénesis en Cáncer Colorectal

Para activar el proceso de carcinogénesis es necesario que se produzca una serie de mutaciones iniciales. El DNA de las células del epitelio colónico es especialmente vulnerable a ataques que pueden ser favorecidos por procesos de inflamación crónica, por exposición a los tóxicos presentes en las heces o por exposición crónica a los ácidos biliares (9).

Principales rutas de carcinogénesis del Cáncer Colorectal

Primera ruta carcinogénica: ruta de la inestabilidad cromosómica.

Entre 70 a 85% de los casos de CCR esporádicos se desarrollan mediante el modelo genético descrito por Fearon y Vogelstein. Esta es también la ruta carcinogénica que explica los CCR que desarrollan los pacientes con el síndrome de poliposis adenomatosa familiar. Esta ruta carcinogénica se conoce también como ruta de la inestabilidad cromosómica. El modelo descrito por Fearon y Vogelstein se compone de una sucesión de alteraciones que comienza con la mutación del gen de la poliposis colónica adenomatosa (APC) o con la pérdida cromosómica de su locus en 5q, continúa con la mutación de K-ras, sigue con la pérdida cromosómica en 18q, y finalmente con la delección del locus p53 en

17p. Esta sucesión de alteraciones genéticas explica la transición morfológica desde el epitelio normal al carcinoma, pasando por el adenoma (9).

Segunda ruta carcinogénica del Cáncer Colorectal: ruta de la inestabilidad de microsatélite

La ruta carcinogénica que presenta inestabilidad genómica de tipo inestabilidad de microsatélites, responsable de los casos de CCR no polipósicos, es la segunda ruta más frecuente para explicar la carcinogénesis del CCR. Aproximadamente 15% de los casos de CCR esporádicos se desarrollan a través de esta ruta, y se caracterizan por tener un mejor pronóstico que el resto de los casos de CCR. Esta es también la ruta carcinogénica responsable del desarrollo del CCR en los pacientes con síndrome de CCR hereditario no polipósico o síndrome de Lynch. En esta ruta hay un fallo del sistema de reparación de errores del DNA responsable de su revisión y reparación tras la replicación. Este sistema se compone de al menos siete proteínas pertenecientes a tres familias proteicas hMLH (hMLH1, hMLH3); hMSH (hMSH2, hMSH3, hMSH6) y hPMS (hPMS1 y hPMS2) que se asocian entre si para formar heterodímeros funcionales, hMLH1 y hMSH2 son los componentes esenciales de este sistema. Las polimerasas del DNA pueden cometer errores al copiar las sustancias. Cuando esto sucede, entra en funcionamiento el sistema de reparación a través de la formación de heterodímero MSH2-MSH6, que es capaz de detectar errores consistentes en deleciones o inserciones incorrectas de una sola base. Si el error es una inserción o deleción de dos a cuatro pares de bases, atraerá la formación del heterodímero MSH2-MSH3 o MSH2-MSH3. Este complejo multiproteico activa una cascada de eventos que llevan a la excisión de la secuencia de DNA portadora del error y culmina con la nueva síntesis del DNA y la ligación de la secuencia excindida (9).

Si el sistema de reparación de errores no funciona de modo adecuado se acumulan errores en la secuencia de DNA, lo que da lugar a inestabilidad de microsatélites. Esta inestabilidad incrementa drásticamente los errores genéticos. Se han detectado estos fallos en genes implicados en la carcinogénesis colorectal, entre los que se encuentran TG β FRII, la proteína proapoptósica BAX de la familia BCL-2, caspasa 5, MSH3m MSH6, β -catenina, APC, IGF-II y E2F4. Los pacientes afectados por el síndrome de Lynch, al heredar un alelo mutado de algún gen de la maquinaria reparadora, habitualmente hMSH2 o hMLH1, sufren una mutación en el segundo alelo a edades tempranas de la vida, y presentan inestabilidad microsatélites. Se ha establecido un panel de microsatélites que habitualmente están alterados en esta enfermedad, lo que permite el diagnóstico y seguimiento de familias afectadas por este síndrome. Este panel incluye dos mononucleótidos (BAT25 y BAT26) y tres microsatélites dinucleótidos (D5S346, D2S123 y D17S250) (9).

La presencia de inestabilidad de microsatélites se detectó en un alta proporción de pólipos hiperplásicos y lesiones sésiles, pero sólo en un porcentaje pequeño de los pólipos adenomatosos, lo que sugiere que son fundamentalmente los pólipos hiperplásicos los precursores de los tumores esporádicos que se desarrollan mediante esta ruta. Sin

embargo, en los pólipos adenomatosos de los pacientes con síndrome de Lynch se ha detectado insensibilidad de microsatélites, lo que podría indicar que los carcinomas colorectales de este síndrome también se originan en estos pólipos.

Tercera ruta carcinogénica en Cáncer Colorectal: ruta de la metilación

En los últimos años se ha estudiado una tercera ruta de carcinogénesis, que afecta a los cánceres colorectales que se originan de los adenomas sésiles cerrados, caracterizada por presentar un proceso de inestabilidad genómica debido al suceso epigenético de metilación del DNA. La metilación del DNA ocurre en las bases de citosina cuando se produce la pareja de nucleótidos CpG, y tiene la función de regular la transcripción. La metilación de promotores interrumpe la expresión génica porque impide la unión de los factores de transcripción al promotor. También influye en la acetilación de histonas y, por tanto, en el acceso de los genes a la maquinaria necesaria para la transcripción. Este proceso de metilación, aunque puede ocurrir en cualquier lugar del genoma, sucede habitualmente en los promotores de genes específicos, lo que produce el silenciamiento de los mismos. Esto sucede de forma fisiológica, como en el caso de la inactivación de uno de los cromosoma X en las mujeres, pero también es un proceso de gran importancia en la carcinogénesis. En concreto, en el CCR se han encontrado metilados promotores de genes estratégicos. El silenciamiento de la expresión por metilación de las parejas CpG en los promotores de los genes es equivalente a la inactivación producida por una mutación. Por tanto, se puede iniciar la carcinogénesis solo mediante procesos de metilación. Se han encontrado metilados los promotores de determinados genes en caso de CCR, como son MLH1 o p16. La metilación del promotor de MLH1 de lugar a la presencia de inestabilidad de microsatélites, lo que sugiere que ambas rutas carcinogénicas están muy relacionadas. También se ha detectado metilación en los promotores de algunos genes en la mucosa colónica normal, lo que se ha relacionado con el envejecimiento. La mayor parte de los tumores con inestabilidad genómica producida por metilación tienen mutado BRAF o K-ras, señalando la implicación de la ruta de señalización RAS-RAF-MEK-ERK en esta vía carcinogénica. Esta ruta está especialmente implicada en apoptosis y, particularmente, en muerte celular por anoiquis, que ocurre por falta de adhesión celular al sustrato y cuyo fallo está implicado en el desarrollo de pólipos hiperplásicos y adenomas sésiles cerrados capaces de iniciar el proceso de carcinogénesis (9).

Mecanismos de metástasis en Cáncer Colorectal: invasión, supervivencia tumoral y angiogénesis.

La invasión es un proceso necesario para la aparición de metástasis en el CCR, ocurre cuando las células del tumor adquieren la capacidad de degradar la membrana basal y atravesar la matriz extracelular gracias a la acción de las enzimas proteasas. Entre ellas, las

metaloproteinasas de matriz (MMP), las catepsinas y los activadores del plasminógeno son las más relevantes. La MMP-7, también llamada matrilisina, es la enzima proteolítica perteneciente a la familia de las MMP que desempeña un papel más destacado en la invasión del CCR. Su expresión puede estar regulada por el EGF a través de factores de transcripción como PEA355 o AP1 y del complejo β -catenina/TCF4. La matrilisina degrada a la elastina, la laminina, los proteoglicanos, la osteopontina, la fibronectina y al colágeno tipo IV, favoreciendo la invasión del tumor. La matrilisina amplifica la señal de invasión tumoral por activación de otras MMP (MMP-2, MMP-9) en un proceso en el que puede intervenir la proteína E-caderina, el receptor activador del ligando de NF- κ B55 o moléculas de adhesión como la integrina β 4. La matrilisina se ha encontrado sobreexpresada en la mayor parte de los cánceres colorectales, y su expresión se ha relacionado con el potencial invasivo y con el desarrollo de metástasis hepáticas. En este proceso de formación de metástasis hepáticas también se ha implicado a las proteínas MMP9 y MMP2. Las catepsinas también se han relacionado con el desarrollo de metástasis en el CCR. Estas proteínas son una familia de enzimas proteolíticas con una gran variedad de funciones fisiológicas, pudiendo actuar como proteasas de serinas, proteasas de cisteínas o proteasas de aspartato. Se guardan preformadas en los lisosomas celulares, y se secretan a la matriz extracelular de forma secundaria a la inflamación y al estímulo oncogénico. Las catepsinas B, L y D están implicadas en la degradación de la matriz extracelular. Entre ellas la catepsina B se ha relacionado especialmente con el CCR. Aunque a la catepsina B se le ha detectado en etapas tempranas del CCR, se le considera un buen marcador del potencial metastásico del tumor. El receptor uPAR es también un factor implicado en el desarrollo de metástasis. uPAR se une al activador del plasminógeno uPA y aumenta la producción de plasmina que degrada la matriz extracelular y activa los zimógenos de las metaloproteinasas de matriz. La inhibición de la expresión de uPAR está asociada con el descenso en la motilidad celular e invasividad en células del CCR. La alta expresión de uPAR en CCR se ha relacionado con un descenso de la supervivencia a los cinco años (9).

Durante la invasión, las células deben degradar la matriz extracelular y migrar a través del estroma. Para la diseminación, las células del tumor pierden su adhesión de la población tumoral, y evita la muerte celular por anoiquis por la falta de contacto con otras células y hacer la transición epitelio-mesénquima. Las integrinas son proteínas implicadas en la supervivencia celular a la anoiquis y en facilitar el proceso de migración celular durante la diseminación. Las integrinas son moléculas de adhesión que se alteran durante este proceso, permitiendo a las células tumorales adherirse a los componentes de matriz extracelulares. Se ha relacionado el aumento de expresión de las integrinas α 6 β 4 y α 5 β 3 con un fenotipo más agresivo del CCR. Existen otras moléculas de adhesión como las

caderinas, las selectinas, CD44, ICAM-1, VCAM-1 YCEA. Todas estas proteínas intervienen en el proceso de invasión y de supervivencia tumoral del CCR (9).

La angiogénesis tumoral es la formación de nuevos vasos sanguíneos inducida por las células tumorales a partir de vasos preexistentes. Es un proceso crucial para la supervivencia del tumor primario y la diseminación de las células neoplásicas a otros órganos. Se han caracterizado varios factores angiogénicos, entre los que destaca el factor VEGF es el factor más importante y ha sido objeto de intenso estudio. Se han identificado seis proteínas VEGF (VEGF A-F), que actúan como mitógenos específicos para las células endoteliales. Los factores VEGF secretados por las células tumorales se unen a sus receptores presentes en las endoteliales, dando lugar a la proliferación y migración de estas células y a la formación de nuevos vasos e incrementando la permeabilidad vascular. Los niveles de expresión de VEGF en el CCR se han relacionado con el pronóstico. Los casos de CCR con un aumento de la expresión de VEGF presentan un peor pronóstico. Otros factores angiogénicos importantes son el factor de crecimiento PD-ECGH y los inhibidores de angiogénesis como angiostatina, endostatina y trombospondina-1, que también son secretados por el tumor primario y por la metástasis, y que contribuyen a regular todo este proceso (9).

Cáncer Colorectal hereditario.

La posibilidad del CCR se incrementa si existe AFC, tal como fue estimado por E. Lovett (17), a un 6% con un afectado en relación directa, a 7% con dos afectados, a 17% si es un afectado menor de 40 años, alcanzándose un riesgo clínico del 50% en los Cáncer Colónico Familiar No Polipósico (15).

Los antecedentes familiares de CCR clásicamente se han considerado un factor de riesgo importante para el desarrollo de tumores. En todos los tipos de tumores se ha objetivado cierto grado de agregación familiar a cáncer (AFC), sugestivo de un componente hereditario significativo. La agregación de casos de CCR en determinadas familias puede deberse al azar, a mutaciones genéticas heredadas (antes mencionadas), a la exposición común a carcinógenos ambientales o a la combinación de estos factores. Los avances de la biología molecular de los últimos años han permitido identificar los genes así como las mutaciones responsables de la predisposición heredada al desarrollo de CCR (15).

Como se mencionó previamente, el CCR es una enfermedad genética que se desarrolla por la acumulación de mutaciones generadoras de la selección clonal de células con un comportamiento biológico agresivo. La gran mayoría de las mutaciones sólo se encuentran en las células malignas. Se denomina cáncer hereditario al que se desarrolla en pacientes portadores de mutaciones específicas presentes en sus células germinales y en consecuencia en todas las restantes células somáticas (15).

El cáncer hereditario engloba entre un 5%-10% de todas las neoplasias que se diagnostican anualmente. Este pequeño número de tumores es importante porque nos permite identificar personas sanas que tienen predisposición hereditaria a padecer determinados tipos de cánceres por el simple hecho de haber nacido en una familia concreta. Existe una serie de datos clínicos extraíbles de la historia clínica habitual que nos pueden hacer sospechar que estamos ante un paciente con un CCR de origen hereditario (18).

Población de riesgo incrementado de Cáncer Colorectal y otras neoplasias asociadas.

Presencia de un marcador fenotípico: pólipos

En esta se puede agrupar síndromes de predisposición a cáncer que incluyen CCR como Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF), Síndrome de Gardner, Poliposis Atenuada, Síndrome de Turcot, Síndrome de Peutz-Jeghers y Poliposis Juvenil (17).

Ausencia de un marcador fenotípico previo al Cáncer Colorectal

Entre los síndromes de predisposición a cáncer que incluyen CCR y que no tienen un marcador fenotipo previo al CCR, se encuentran el Cáncer Colónico Familiar No Polipósico (CCRHNP) y Síndrome de Muir-Torre.

El CCRHNP o Síndrome de Lynch merece una explicación más detallada, ya que es la forma clásica más común en que se presenta el CCR hereditario, el seguimiento y las guías en muchas ocasiones se basan en los estudios de este síndrome y se aplican incluso para casos esporádicos donde no se puede asegurar que sean el inicio de todo un síndrome de predisposición a cáncer.

Cáncer Colónico Rectal Hereditario No Polipósico (CCRHNP): Síndrome de Lynch.

El CCRHNP es la causa hereditaria más común de CCR. Se denomina también como Síndrome de Lynch, por ser quien continuó su estudio en el siglo XX, conocido también en su versión en inglés como Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC). Se trata de una enfermedad familiar dominante no ligada al sexo con un riesgo clínico de padecer cáncer del 50% a los 45 años de edad (22). Debuta por medio de una neoplasia colónica entre la segunda y cuarta década de la vida (media 44 años) (23), mientras la edad media de comienzo para la población general es de 64 años (24). La penetrancia génica estimada, es decir la frecuencia con la cual se expresa el gen mutado en un individuo, es del 85-90% para el CCR (25). Existen 2 subtipos de CCRHNP: los *Síndromes de Lynch tipo I*, donde el riesgo de padecer cáncer está ligado únicamente al CCR, y los *Síndromes de Lynch tipo II* que desarrollan CCR (78%) (26) pero también cánceres extracolónicos (27) (28).

El cáncer de endometrio, estimado el segundo cáncer más frecuente (29) afecta por lo menos un miembro en el 50% de las familias (30), tiene un riesgo acumulado en las portadoras 10 veces mayor que en la población general y el riesgo máximo sucede 15 años antes (media 48 años) que en la estimada (55-75 años) para el resto de la población (27) (31), encontrándose el 98% por debajo de los 65 años.

El cáncer de estómago lo sigue en frecuencia (32), siendo su riesgo para los portadores de mutaciones el doble que en la población general (3.2- vs- 1.6), predominando en los sectores proximales del órgano. Se estima una edad de presentación de 56 años y una sobrevida de 15% a 5 años, pero aumenta a 48% si la cirugía es radical (33). Está incrementado también el riesgo a nivel de la papila de Vater y así también colangiocarcinomas, hay que tener en cuenta estas eventualidades y descartarlas por endoscopia u otros medios (34).

El 4 -16% del cáncer pancreático tiene una historia familiar (35) y los cánceres de la parte alta del tracto urinario, uréter y pelvis renal se asocian a los CCRHNP (36).

La presencia de queratoacantomas, quistes o carcinomas sebáceos se encuentra asociada a una variación de los CCFNP (37) denominada síndrome de Muir-Torre, enfermedad autosómica dominante (38) caracterizada porque la mitad de los involucrados desarrollan CCR.

El tumor de intestino delgado no es frecuente pero debe ser sospechado ante manifestaciones clínicas, que se desarrollan a edades tempranas pero con un mejor pronóstico a 5 y 10 años (44 y 33%) que en la población general (27).

Aunque los cánceres de mama no son considerados tumores asociados al CCRHNP, cuando existen ambas enfermedades el cáncer de mama se diagnostica a edades menores que en la población general y se concluye entonces que si bien los MMR (Mismatch Repair genes = genes reparadores del DNA) no son los iniciadores en la secuencia carcinogénica, sería posible su participación en la progresión del cáncer mamario.

Para el CCRHNP y con fines de identificación se desarrollaron inicialmente los criterios clínicos de Ámsterdam (22). Debido a la naturaleza restrictiva de estos criterios han sido expandidos, para ampliar la atención hacia afecciones frecuentes con otras topografías y expresadas a edades tempranas por cáncer, siendo estos criterios revisados denominados criterios de Ámsterdam II (22). Sin embargo, la condición sine qua non para el diagnóstico y la verificación del estado de riesgo es la presencia de una mutación constitucional en un gen reparador (MMR) del DNA, las más comunes de estas se encuentran en el gen MSH2 y MLH1 (23) (24).

Tanto el Síndrome de Lynch I como el II se presentan con *cánceres sincrónicos (7%), definidos como aquéllos que se manifiestan conjuntamente al tumor primario o hasta 6 meses luego de la cirugía, y cánceres metacrónicos (2% por año) (38) (39), entendiéndose por*

tal el que aparece por lo menos 2 años después del primario sobre el órgano remanente. Esto se debe a que los pacientes con el Síndrome de Lynch tienen carcinogénesis acelerada, lo que significa una rápida evolución desde una lesión no invasiva a una invasiva (40) (41). Este fenómeno explica que microlesiones pasen desapercibidas en controles endoscópicos y luego se presenten como nuevas lesiones en corto tiempo (42) (43). Las características patológicas más frecuentemente encontradas y que permiten la sospecha de un CCRHNP son: presencia de lesiones voluminosas, con edema peritumoral, tumores poco o indiferenciados con componente mucinoso (44) que comprometen generalmente toda la pared (T3-T4 de la clasificación de la UICC) (45) y rodeados por una infiltración linfoide peritumoral (46), conocida también como TIL (Tumoral Infiltrating Lymphocytes) (44) (45) (47) (48). Mientras que los ganglios linfáticos regionales se encuentran aumentados de tamaño, blandos con edema, histológicamente no están invadidos y muestran un patrón característico (46) que también fue señalado como Crohn similar por la distribución de los linfocitos.

Manifestaciones genéticas del CCRHNP

La importancia radica en que las patologías de los CCRHNP representan afecciones neoplásicas frecuentes, que no tienen un marcador fenotípico que alerte su desarrollo como ocurre con los pólipos en la PAF. El CCRHNP atañe a una mutación genómica presente desde la concepción del ser y en todas las células del organismo. Durante la replicación del DNA pequeños fragmentos de nucleótidos con longitudes determinadas no integran el nuevo núcleo y quedan en el "sobrenadante". Estos fragmentos son denominados microsatélites y se encuentran presentes en todos los seres. Cuando estos fragmentos de nucleótidos tienen una mayor longitud por incorporar más nucleótidos y son más numerosos que lo habitual, el fenómeno es conocido como inestabilidad de los microsatélites (IMS en español y MIN -Microsatellite INstability- en inglés), que expresa la existencia de inestabilidad genómica (47), detectable por técnicas de PCR (Polimerasa Chain Reaction). Estas modificaciones genómicas se producen en los MMR. Por lo tanto la búsqueda de inestabilidad de los microsatélites (IMS=MIN) constituye una herramienta que permite sospechar con alta probabilidad la presencia de una mutación genómica en los genes reparadores del DNA (49) (50) (51). Su expresión se determina como positiva alta (MIN-H, de high en inglés) o positiva baja (MIN-L, de low en inglés) de acuerdo al número de antígenos que compromete. Los Síndromes de Lynch son MIN + en un 90% de los casos. En cambio en los cánceres esporádicos es baja en un 75% (MIN-L) o negativa (MIN -).

El portador de una mutación genómica tiene un riesgo de enfermar de cáncer del 90% en su vida, por tener un defecto puntual en uno de los alelos –de un cromosoma- desde el momento de su concepción al tratarse de mutaciones germinales heredadas del padre o la madre. Esta mutación germinal facilita la aparición de lesiones en diferentes órganos y en diferentes periodos de la vida por falta de reparación del DNA relacionada a la inactivación de los MMR que tendrían la función de corregir el material genético alterado.

Hasta el momento se han detectado en los CCRHNP seis genes MMR (MLH1, MSH2, PMS1, PMS2, MSH6, MLH3). El 60% de las mutaciones corresponden a las dos primeras (MLH1 y MSH2) con comportamientos clínicos diferentes (26). La frecuencia de cánceres sincrónicos y metacrónicos de colon es significativamente mayor en ambas mutaciones comparados con la población general. El riesgo acumulado de cáncer colorectal aumenta en forma elocuente en las mujeres con mutación MSH2 respecto a la población general, no existiendo diferencia significativa para este riesgo entre ambas mutaciones.

En todas las mutaciones de los genes MMR, Lynch estima un riesgo de CCR metácrono del 40% a 10 años y de 52.5% a 25 años después de resecciones segmentarias del colon (52) (53); el riesgo de desarrollo de cáncer en el recto remanente es de 12% a 12 años luego de colectomía abdominal (54).

Criterios de Selección

En 1990 el International Collaborative Group for Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer define los Criterios Clínicos de selección denominados de Amsterdam. Estos criterios son restrictivos ya que caracterizan solo al CCRHNP, dejando de lado otros integrantes de los otros SPHC.

Criterios de Amsterdam I para CCRHNP (55):

1. CCR histológicamente confirmado en al menos tres familiares, uno de ellos relacionado en primer grado con los otros dos.
2. Aparición de la enfermedad en al menos dos generaciones consecutivas.
3. Edad al diagnóstico menor de 50 años en por lo menos uno de los casos de CCR.
4. Exclusión de Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF).

Criterios de Amsterdam II (22):

La única diferencia está en el número 1, donde se incluyen otros cánceres relacionados al CCR.

La razón de su expresión fue que se consideró restrictivos los criterios primarios (Amsterdam I) quienes dejan fuera muchas situaciones relacionadas que abarcaban otras neoplasias, frecuentes en los Síndromes de Lynch II y evitando así la discriminación de frecuentes grupos familiares con riesgo clínico alto de enfermar.

Criterios de Bethesda para CCRHNP (56):

1. Individuos con CCR a los 45 años o menor, o cáncer de endometrio a los 45 años o menor, o adenoma colorectal a los 40 años o menor.
2. Individuos con CCR y un familiar en primer grado con CCR o un cáncer relacionado al CCRHNP, uno de los cánceres diagnosticado a los 45 años o menor (los cánceres

relacionados al CCRHNP incluyen al cáncer de endometrio, estómago, tracto biliar, tracto urinario, ovario y cánceres de piel).

3. Individuos con dos cánceres relacionados al CCRHNP, incluyendo CCR sincrónico y metacrónico.

La finalidad de estos criterios de Bethesda es la selección de los grupos de riesgo que justifican los estudios moleculares por sospecha clínica de la presencia de mutaciones heredadas o nuevas y quiere aseverarse su situación a través de la inestabilidad de microsatélites (MIN).

En suma: se comprende que estas definiciones limitan la inclusión de otras situaciones clínicas que también son heredables. Quienes cumplen con los criterios de Amsterdam I (50) y corresponden a CCRHNP son en un 90% MIN +, hecho que no se cumple con los criterios de Amsterdam II (22). Mientras que los criterios de Bethesda (56) tienden a orientar a qué poblaciones realizar las determinaciones de microsatélites, y dar una orientación para la búsqueda de mutaciones determinadas.

Estas definiciones han despertado un gran interés en los tests genéticos para identificar los SPHC ya que a través del Asesoramiento Genético se pretende disminuir la morbimortalidad de la enfermedad cáncer y optimizar los recursos financieros tanto en estos síndromes como en la población general.

Asesoramiento genético

Una definición posible de asesoramiento genético en cáncer sería la de “proceso por el cual se informa a los pacientes y familiares del mismo, la posibilidad de padecer cáncer, de la posibilidad de transmitirlo a las siguientes generaciones, de las medidas preventivas y terapéuticas que se pueden realizar, así como de las posibilidad de realizar un estudio molecular”. Por lo tanto, el objetivo final de la detección de un síndrome hereditario y de la determinación de una prueba molecular, es el poder realizar este proceso, en el caso que sea posible. Esto no engloba obligatoriamente la realización de una prueba molecular (de hecho, en muy pocos casos podremos realizarlo y, en menos casos todavía, la información será lo suficientemente clara como para que podamos tomar alguna decisión en función del resultado) (57).

Cómo en otras formas de diagnóstico genético, es imprescindible que un médico genetista realice una historia clínica completa, incluyendo el árbol genealógico, el cual contendrá el número de familiares afectados, de qué rama de la familia proviene, el diagnóstico, la edad de presentación y, si es el caso, la edad y estado actual o la defunción (58) (59).

El campo del asesoramiento genético se desarrolló como una necesidad de educar, tratar y asesorar individuos o familias diagnosticadas o en riesgo de una enfermedad genética, respecto a cómo esta condición afecta diferentes aspectos de la vida (psicológico, médico, financiero y social). Tradicionalmente, el asesoramiento genético se ha centrado en el

diagnóstico genético pediátrico o prenatal y decisiones que involucran la reproducción. Sin embargo el asesoramiento para individuos con enfermedades comunes, como el cáncer, se ha incrementado en los últimos años (60) (61).

Un punto importante en el asesoramiento genético es diferenciar entre cáncer hereditario y AFC. En el primer caso estamos ante síndromes oncológicos donde se conoce qué tumores se producen así como la alteración genética que los inicia y desarrolla. En la AFC nos enfrentamos a individuos que tienen un riesgo mayor que la población general de padecer un determinado tipo de cáncer; en muchos casos no conocemos la alteración que se relaciona con ellos, o incluso, puede no existir ninguna anomalía de este tipo como causa del tumor. En estas personas, en principio, su riesgo puede venir determinado por la presencia de alteraciones genéticas mínimas pero que afectan a gran parte de la población o bien por la presencia de un gen raro que afecte a unos pocos. Para poder diferenciar estas dos posibilidades si no conocemos los genes implicados se puede realizar lo que se denomina "análisis de segregación", en él se estudia el patrón de aparición de cáncer en familias con gran cantidad de casos detectados en la historia familiar. Este análisis permite observar si el patrón de transmisión es dominante, recesivo o poligénico, e incluso puede valorar la importancia de factores ambientales o epigenéticos en la herencia de este tipo de tumor (57).

Las situaciones clínicas de Síndrome de Lynch con una certificación de laboratorio, que sitúa a los portadores de estas mutaciones con un riesgo de enfermar de más del 90% durante su vida, indica la necesidad del asesoramiento genético (62) (63). Además es necesario asesorar de su situación a quienes no se halló la mutación, a quienes están en estudio o se tiene una sospecha clínica y a aquellos que se consideran población general cumpliendo una importante función de divulgación general.

En todos los casos se debe informar de sus niveles de riesgo clínico pre y post estudios moleculares para hacer prevención. Esta actividad se debe llevar a cabo por personas conocedoras del problema, en colaboración con Clínicos, Psicólogos, Patólogos, Bioestadísticos y personas entrenadas en estas diversas situaciones y con información en muy diferentes áreas de la Medicina (62) (63) (64).

Esta metodología implica la necesidad de disponer de la capacidad de captación de estas situaciones de alto riesgo y establecer la información general que los implicados deben saber de estas afecciones, de sugerir y dirigir los estudios clínicos y paraclínicos necesarios en tiempo y forma, del seguimiento y los principios de tratamiento en cada situación, sin dejar de considerar la necesidad de un apoyo permanente para orientación mediante una base de datos, manteniendo la confidencialidad y soporte psicológico de esta población. Reconociendo que los estudios de diagnóstico están en pleno desarrollo y que la clínica sigue siendo el arma fundamental para un diagnóstico y tratamiento tempranos (53) (62) (63). A su vez se hace prevención sobre la población considerada general que consulta brindando información sobre estas enfermedades y sugerencias para el diagnóstico

temprano siguiendo los preceptos mas aceptados (38), cumpliendo con una formación educativa en la población general.

Los pacientes que se beneficiarán de este tipo de acciones son aquellos con riesgo significativo para síndromes de cáncer familiar. Estos cánceres hereditarios constituyen aproximadamente el 10% de los casos; el resto se considera de tipo esporádico (4).

Es obligación de los médicos tratantes de estos pacientes, mantenerlos informados acerca de los avances científicos, no sólo en el tratamiento de su enfermedad sino en las bases moleculares que pudieron haberlo ocasionado, y que probablemente se pueda ayudar a sus familiares portadores de la mutación con medidas preventivas como el seguimiento estrecho, la quimioprofilaxis y, en última instancia, la cirugía profiláctica (4).

La realización de un estudio para asesoramiento genético en cáncer familiar no pretende alarmar ni generar angustia. Un sujeto sano con un resultado del estudio negativo para un determinado gen puede gozar de absoluta tranquilidad puesto que tiene las mismas probabilidades de desarrollar un tumor que cualquier persona. Por el contrario, no se debe desdeñar el impacto psicológico que puede ocasionar el conocimiento de un resultado positivo, con necesidad de apoyo profesional en algo menos del 50% de los afectados, pero los beneficios para los sujetos afectados son indudables. Distintos estudios han demostrado las ventajas del control médico a que luego es sometido un paciente de alto riesgo y que pueden conllevar la reducción de la mortalidad en un 60% en los casos de neoplasia de colon y entre un 50-90% en los de mama. El objetivo es establecer unas pautas para la detección precoz que posibiliten una pronta intervención terapéutica en estadios iniciales de la enfermedad, aumentando de esta forma las posibilidades de curación (15).

Por lo tanto, en conclusión, los objetivos que Genética Médica persigue con respecto al cáncer, de acuerdo a lo expuesto anteriormente es poder ofrecer a los sujetos en estudio una serie de medidas preventivas que permiten reducir el riesgo de aparición de cáncer o, en el peor de los casos, su detección precoz. Para ello dispone de tres grandes maniobras médicas antes mencionadas: seguimiento, quimioprofilaxis y cirugía, cada una de ellas con distintas eficacias, ventajas e inconvenientes (57).

Pronóstico.

Para el paciente afectado, el estadio del tumor es el más importante indicador del pronóstico, este influye en el tratamiento y en la toma de decisiones (65).

JUSTIFICACIÓN

En el Marco Teórico se explicaba que el CCR ocupa el tercer lugar en incidencia a nivel mundial, sólo por debajo del cáncer de pulmón y de mama. En Estados Unidos y Europa el CCR es la segunda causa de muerte, de manera semejante se presenta en todos los países estudiados. En México de acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, durante 1998 al 2002 de todas las neoplasias reportadas en el país, 3.8% correspondieron a CCR, en el INCAN del 2000 al 2006 el CCR representó 4.4% de todos los cánceres diagnosticados (9).

Se estima que cada año se diagnostican cerca de un millón de pacientes con CCR y fallecen 500 000 enfermos debido a esta enfermedad (9). Debido al rápido envejecimiento de la población con esperanza de vida mayor de 78 años en diversas partes del mundo, es indispensable aumentar la investigación sobre el CCR para prevenir y detectar tempranamente esta neoplasia.

Son pocas las neoplasias que ofrecen la oportunidad de abordar este tema de manera integral, desde el gen que inicia el proceso neoplásico hasta el tratamiento. Por la dificultad de realizar estudios moleculares a todos los pacientes con CCR, los registros de poblaciones del CCR podrían representar el único recurso valorable para realizar a partir de ellos una amplia cantidad de estudios (16).

Los estudios familiares son la piedra angular de la investigación sobre la genética del CCR (66). Como se explicó anteriormente, el estudio de la herencia del CCR tiene implicaciones para el tratamiento y prevención, en los pacientes y en los familiares (5), puede llevar a la detección temprana de los mismos (4).

No existe en México ningún esfuerzo para la documentación de esta neoplasia y la gran mayoría de los casos se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad (9). Por todo ello consideramos importante desarrollar estudios que permitan entender el CCR familiar, hereditario y esporádico en los pacientes atendidos por este problema en nuestro país, motivo por el cual nos dimos a la tarea de estudiar en este trabajo a la población del INCMNSZ afectada con CCR, para conocer el comportamiento de esta neoplasia en nuestros pacientes, su distribución por edad y sexo; y finalmente comparar los resultados con los datos reportados en otros países, valorando de ser posible la elaboración de otros estudios relacionados o complementarios.

OBJETIVOS.

Objetivo General.

Describir la frecuencia del cáncer colorectal de pacientes tratados quirúrgicamente en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el período de agosto de 1996 a diciembre del 2008, diferenciando entre casos esporádicos, síndromes de predisposición hereditaria a cáncer colorectal y agregación familiar a cáncer colorectal; comparando edad de presentación, frecuencia por sexo y sitio de diferentes neoplasias de los casos esporádicos, síndromes de predisposición a cáncer hereditario y agregación familiar al cáncer, con la literatura existente.

Objetivos específicos.

- Describir el comportamiento de datos tales como la edad de presentación del cáncer colorectal, sexo y edad de fallecimiento de los pacientes registrados por el servicio de Cirugía en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el período agosto de 1996 a diciembre del 2008.
- Describir la frecuencia con la que se presentan casos de cáncer colorectal esporádicos, síndromes de predisposición a cáncer colorectal hereditario y de agregación familiar a cáncer colorectal en los pacientes registrados por el servicio de Cirugía en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el período de agosto de 1996 a diciembre del 2008, para analizar las diferencias y compararlas con la literatura existente.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Diseño de estudio.

El presente trabajo es un estudio observacional, descriptivo y transversal.

El estudio se basa en la información obtenida de la revisión de los expedientes clínicos del archivo y por interrogatorio directo e indirecto a los pacientes con antecedente de cáncer colorectal que fueron registrados en el servicio de Cirugía durante el período comprendido de agosto de 1996 a diciembre del 2008 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Metodología.

Selección de la muestra.

La muestra se seleccionó del registro de pacientes intervenidos quirúrgicamente por cáncer colorectal durante el periodo de agosto de 1996 a agosto de 2008. Los criterios de selección fueron que el paciente vivo o muerto padeciera o tuviera el antecedente de haber padecido cáncer colorectal, y que se le pudiera realizar un estudio familiar mediante la elaboración de una genealogía mediante interrogatorio directo o indirecto, por vía telefónica o entrevista directa. En los resultados se especificaran los detalles de la obtención del número de pacientes estudiados.

RESULTADOS.

Se registraron 316 pacientes, de los cuales se revisaron los expedientes de 268 (84.8%), esto para corroborar el diagnóstico de CCR y obtener una serie de datos que se vaciaron en una página de Excel que se comparte con el servicio de Cirugía General, y que se comentaran más adelante.

En 48 (15.18%) pacientes, no se consideraron porque no tienen cáncer como diagnóstico y de otros no se obtuvo información de las fuentes investigadas.

De los 268 pacientes en los que se obtuvieron datos de su expediente, se les llamó por vía telefónica o se les entrevistó personalmente en los días en que tenían programada alguna cita en el Instituto, para realizarles un árbol genealógico, de esta forma se lograron reunir 108 (40.29%) genealogías. En los otros 160 (59.70%) pacientes no se pudo obtener información de su familia porque no contestaron el teléfono en cinco intentos, lo cambiaron o está equivocado, no acuden a sus citas, o fallecieron y nadie supo proporcionar datos, o se negaron a participar.

Con las genealogías obtenidas mediante interrogatorio directo en 108 pacientes se realizó un análisis considerando los sitios de cáncer informados, sexo, edad de presentación, número de afectados y patrón de herencia en los casos familiares; para clasificarlos en casos esporádicos de cáncer de colon, agregación familiar a cáncer de colon o síndromes de predisposición a cáncer que incluyen CCR.

Los criterios para clasificarlos fueron tomados de la bibliografía existente, que no está bien establecida en los casos de agregación familiar en CCR, por lo que en ésta consideramos a todos los casos donde en una familia hay más de un caso de CCR y/o de otro tipo de cáncer, que no guarda ninguna relación con los síndromes de predisposición a cáncer descritos. Esta descripción es la que se aplica para agregación familiar en otros tipos de neoplasias.

En los síndromes de predisposición a cáncer que incluyen CCR, utilizamos diferentes criterios publicados, destacando principalmente los criterios de Amsterdam I y II, además de Bethesda para cáncer de colon hereditario no poliposico, criterios para Poliposis Adenomatosa Familiar, criterios para Peutz Jeghers y criterios para Li Fraumeni, de este último se evaluaron en los casos que lo requerían los criterios clásicos publicados en 1969, criterios para Li Fraumeni Like descritos por Birth en 1994 y por Eeles en 1995, además de los criterios para cáncer de estómago familiar y cáncer de piel familiar.

Una vez clasificados los casos de CCR en cada una de las 108 familias, se pudo observar (Tabla 1) que el 31.48% correspondieron a casos de CCR esporádicos, es decir, había una

sola persona afectada en cada familia, 34.26% fueron casos de agregación familiar a cáncer, el 32.41% fueron los diferentes síndromes de predisposición a cáncer y 1.85 % corresponden a los casos en que no fue posible documentar un modo de herencia específico.

Tabla 1. Distribución de las 108 familias con casos de cáncer colorectal de agosto de 1996 a agosto de 2008.

	Casos esporádicos	Agregación familiar	Síndromes de predisposición a cáncer colorectal	Casos hereditarios inespecíficos
Número de familias: 108 (100%)	34 (31.48%)	37 (34.26%)	35 (32.41%)	2 (1.85%)

En las 35 familias que tenían criterios para síndromes de predisposición a cáncer hereditario que incluyen CCR, 14.28% corresponden a síndrome de Lynch tipo I, 20% a síndrome de Lynch tipo II, 20% a Li Fraumeni-like, 28.57% a Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF), 5.71% a cáncer de estómago familiar, 5.71% a cáncer de piel familiar, 2.86% a Peutz Jeghers y en un 2.86% restante se podía observar un patrón de herencia autosómico dominante característico de un síndrome de predisposición a cáncer hereditario, sin embargo hacían falta completar datos que no se lograron reunir para concluir un diagnóstico específico (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de 35 familias en diferentes síndromes de predisposición a cáncer hereditario con cáncer colorectal de agosto de 1996 a agosto de 2008.

	Síndrome de Lynch tipo I	Síndrome de Lynch tipo II	Li Fraumeni-like	Poliposis adenomatosa familiar	Cáncer de estómago familiar	Cáncer de piel familiar	Peutz Jeghers	SPHC inespecíficos ⁽¹⁾
Familias con SPHC: 35 (100%)	5 (14.28%)	7 (20%)	7 (20%)	10 (28.57%)	2 (5.71%)	2 (5.71%)	1 (2.86%)	1 (2.86%)

Se relacionó mortalidad y sobrevivencia al momento de la entrevista en todos los casos y su distribución por sexo y edad. Observamos en los 34 casos esporádicos, que el 17.65% ya había fallecido al momento de la recolección de datos, la mayoría de los afectados fueron varones (52.94%), la muerte ocurre a mayor edad entre las mujeres que entre varones y la edad de inicio del cáncer es semejante entre hombres y mujeres (Tabla 3).

Tabla 3. Casos esporádicos de cáncer colorectal de agosto de 1996 a agosto de 2008.

Sexo	Pacientes vivos	Pacientes fallecidos	Edad al diagnóstico	Edad en la entrevista ⁽¹⁾	Edad de fallecimiento
Hombres	16 (47.06%)	2 (5.88%)	66.13	69.44	69.5
Mujeres	12 (35.29%)	4 (11.76%)	66.47	66.41	74
Todos	28 (82.35%)	6 (17.65%)	66.3	68.14	72.5

1.- Edad promedio de los pacientes vivos en el momento de la entrevista.

Entre las variables que obtuvimos de los casos esporádicos, reportamos el sitio anatómico del colon donde se desarrollo el tumor (Tabla 4), observándose que la mayor parte ocurrió a nivel de recto y sigmoides, no hubo diferencias importantes entre sexos; la presentación en colon ascendente y ciego continúan en orden de frecuencia.

Tabla 4. Sitio de tumoración en los casos esporádicos de cáncer colorectal, de agosto de 1996 a agosto de 2008.

Sexo	No. de pacientes	Recto	Sigmoides	Ángulo esplénico	Colon transverso	Colon ascendente	Ciego
Hombres	18	5	6			4	3
Mujeres	16	5	5	1	2	2	1
Todos	34 (100%)	10 (29.41%)	11 (32.35%)	1 (2.94%)	2 (5.88%)	6 (17.65%)	4 (11.76%)

Otra variable estudiada en los casos esporádicos, fue el grado de diferenciación tumoral, dado que todos eran adenocarcinomas únicamente y adenocarcinomas con áreas mucinosas (Tabla 5); se encontró que la mayoría tuvieron adenocarcinomas moderadamente diferenciados, seguida de los casos de adenocarcinoma bien diferenciados; la proporción en que se presentan entre sexos es semejante. Los adenocarcinomas con áreas mucinosas se observaron en el 11.76% de todos los casos.

Tabla 5. Diferenciación tumoral de adenocarcinoma en los en los casos con cáncer colorectal esporádicos de agosto de 1996 a agosto de 2008.

Sexo	No. de casos	Diferenciación tumoral				Adenocarcinoma con áreas mucinosas
		Bien diferenciado	Moderadamente diferenciado	Poco diferenciado	No especificado	
Hombres	18	5	7	3	3	1
Mujeres	16	3	9		4	3
Todos	34	8 (23.53%)	16 (47.06%)	3 (8.82%)	7 (20.59%)	4 (11.76%)

De los 41 casos que presentaban CCR y además tenían antecedentes heredofamiliares sugerentes de AFC, 56.09% eran varones y el resto mujeres, hubo más varones fallecidos (14.63%) en comparación con mujeres fallecidas (4.88%), la edad de diagnóstico de la enfermedad, la edad en que fallecieron y la edad en quienes se mantienen con vida al momento del estudio fue semejante en ambos sexos (Tabla 6).

Tabla 6. Casos de cáncer colorectal con Agregación Familiar para cáncer, de agosto de 1996 a agosto de 2008.

Sexo	Pacientes vivos	Pacientes fallecidos	Edad al diagnóstico	Edad en la entrevista ⁽¹⁾	Edad de fallecimiento
Hombres	17 (41.46%)	6 (14.63%)	58.97	63.94	61.19
Mujeres	16 (39.02%)	2 (4.88%)	59.74	62.35	61.67
Todos	33 (80.49%)	8 (19.51%)	59.35	63.145	61.43

1.- Edad promedio de los pacientes vivos en el momento de la entrevista.

Entre los casos estudiados con agregación familiar a CCR, el sitio anatómico del colon donde se desarrollaron más frecuentemente los tumores (Tabla 7), fue a nivel de recto y sigmoides, seguido por ciego; se presenta en ambos sexos con una proporción semejante en todas las regiones anatómicas reportadas.

Tabla 7. Sitio de tumoración en los casos de Agregación Familiar para cáncer colorectal, de agosto de 1996 a agosto de 2008.

Sexo	No. de casos	Sitio del tumor			
		Recto	Sigmoides	Colon Ascendente	Ciego
Hombres	20	8	7	2	3
Mujeres	17	5	5	2	5
Todos	37 (100%)	13 (35.13%)	12 (32.43%)	4 (10.81%)	8 (21.62%)

En los casos de AFC, el grado de diferenciación tumoral fue en todos adenocarcinomas y adenocarcinomas con áreas mucinosas (Tabla 8); la mayoría tuvieron adenocarcinomas moderadamente diferenciados, seguida de los casos de adenocarcinoma bien diferenciados; la proporción en que se presentan entre ambos sexos fue semejante. Los adenocarcinomas con áreas mucinosas se observaron en el 10.81% de todos los casos. Hubo un solo caso histopatológico que no se está reportando en la tabla por ser sólo un caso con tumor trabecular glandular.

Tabla 8. Diferenciación tumoral de adenocarcinoma en los en los casos de Agregación Familiar para cáncer colorectal, de agosto de 1996 a agosto de 2008.

Sexo	No. de casos	Diferenciación tumoral				Adenocarcinoma con áreas mucinosas
		Bien diferenciado	Moderadamente diferenciado	Poco diferenciado	No especificado	
Hombres	20	2	14	1	2	2
Mujeres	17	2	13	2	1	2
Todos	37 (100%)	4 (10.81%)	27 (72.97%)	3 (8.11%)	3 (8.11%)	4 (10.81%)

Entre las familias en que se integró el diagnóstico de AFC y SPHC, hubo otras neoplasias diferentes al CCR que se presentaron con frecuencias diferentes, en estas la proporción de varones afectados fue semejante a la de mujeres afectadas tanto en la AFC como en los diferentes SPHC (Tabla 9).

En AFC la edad de diagnóstico ocurrió en varones y mujeres a una edad semejante en ambos, llama la atención que la edad de fallecimiento ocurre con una diferencia de 11.31 años a favor de las mujeres (Tabla 9).

En Síndrome de Lynch tipo uno no hubo afectados con otros tipos de cáncer diferente a colon. En Síndrome de Lynch tipo dos el número de afectados fue semejante en varones y mujeres, la edad de inicio del cáncer fue alrededor de los 50 años en mujeres, 8.8 años menos comparado con la edad de inicio de los varones, y la edad de fallecimiento fue también mayor en varones con una diferencia de 10,38 años (Tabla 9).

En el Síndrome de Li Fraumeni-like hubo un 16% más mujeres afectadas que varones, la edad de diagnósticos de los diferentes CCR fue superior a los 60 años, siendo mayor en los varones por 4.18 años comparado con las mujeres, la edad de fallecimiento fue semejante en ambos sexos (Tabla 9).

De los casos de cáncer diferente a CCR en las familias con PAF, 76.47% corresponden a mujeres y 23.53% a varones, la edad de inicio fue menor a los 50 años en ambos sexos, mayor en las mujeres por 4.3 años, sin embargo la edad de fallecimiento ocurrió a mayor edad en varones con una diferencia de 4.86 años (Tabla 9).

En el Síndrome de Li Fraumeni-like los casos de cáncer no colorectal tuvieron una edad de inicio de la enfermedad y fallecimiento mayor en varones y mujeres comparado con los demás SPHC y AFC; lo contrario ocurrió en PAF, en donde la edad de inicio y fallecimiento fue menor en hombres y mujeres (Tabla 9).

Tabla 9. Edad de diagnóstico y fallecimiento por cáncer no colorectal en las familias con agregación familiar y síndromes de predisposición a cáncer familiar de agosto de 1996 a agosto de 2008.

Familias	Afectados		Edad de diagnóstico		Edad de fallecimiento	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
AFC	34	39	58.46	59.3	56.37	67.68
SL1	0	3		63		60
SL2	13	11	59.42	50.62	61	50.62
LFL	13	18	70.18	66	64.98	65.15
PAF	5	14	39	43.33	43.5	38.64

AF: agregación familiar a cáncer, SL1: Síndrome de Lynch tipo uno, SL2: Síndrome de Lynch tipo dos. LFL: Síndrome de Li Fraumeni-like, PAF: poliposis adenomatosa familiar.

Entre las neoplasias diferentes a CCR que se presentaron en individuos de familias con AFC y SPHC, cabe destacar las que afectaron a nivel de mama, cerviz, estómago, tejido hemático, cerebro, pulmón y próstata, porque fueron las más constantes en todos los casos familiares, otras menos frecuentes tales como cáncer en hueso, tiroides, páncreas, esófago, vesícula, intestino delgado, piel, hígado, pelvis, axila, testículo, ovario, boca y vejiga fueron infrecuentes y sumado a los casos no especificados se agruparon en la columna de otros. El cáncer de mama se presentó en todos los casos, se observaron ligeramente más afectados de esta neoplasia (10 casos) en familias con AFC, comparado con los otros SPHC (8 casos). Otro de los sitios que más afectados de cáncer tuvo, fue estómago, con un total de 24 casos, el 46% de estos se presentó en las familias con AFC. Leucemias, cáncer de cerebro y pulmón se presentaron en una frecuencia semejante en todas los casos familiares. El cáncer de próstata se presentó en siete casos de familias con el diagnóstico de AFC y en Síndrome de Lynch tipo dos hubo dos casos.

En las familias en quienes se integró el diagnóstico de Síndrome de Lynch tipo uno, únicamente se presentaron un caso con cáncer de mama y dos con cáncer cervicouterino. AFC y Li Fraumeni-like presentaron más órganos y sistemas afectados entre los diferentes casos. (Tabla 10).

Otros casos de cáncer menos frecuentes se especifican en la Tabla 11, aunque no se observan datos más precisos, hubo más casos en AFC (37 casos) y Li Fraumeni-like (16 casos), en Síndrome de Lynch tipo dos hubo seis casos y en PAF cinco casos.

Tabla 10. Distribución de los casos con cáncer no colorectal en diferentes sitios, entre las familias con Agregación Familiar y síndromes de predisposición a cáncer hereditario, de agosto de 1996 a agosto de 2008.

Tipos de Familias	Tipos de cáncer							
	Mama	CACU	Estómago	Leucemia	Cerebro	Pulmón	Próstata	Otros menos frecuentes
AFC	10 (13.69%)	4(5.48%)	10(13.69%)	1 (1.37%)	2(2.74%)	4(5.48%)	7 (9.59%)	35(47.94%)
SL1	1 (33.33%)	2(66.66%)	0	0	0	0	0	0
SL2	4 (16.66%)	0	6 (24.99%)	2 (8.33%)	2 (8.32%)	2 (8.33%)	2 (8.33%)	6 (24.98%)
LFL	2(6.45%)	2(6.45%)	4(10.2%)	1(3.22%)	4(12.9%)	2(6.44%)	0	16(51.57%)
PAF	1(5.26%)	1(5.26%)	4(21.05%)	3(15.79%)	2(10.53%)	1(5.26%)	0	7(36.84%)

AF: agregación familiar a cáncer, SL1: Síndrome de Lynch tipo uno, SL2: Síndrome de Lynch tipo dos. LFL: Síndrome de Li Fraumeni-like, PAF: poliposis adenomatosa familiar.

Tabla 11. Sitios menos frecuentes que presentaron cáncer no colorectal en casos de las familias con Agregación Familiar y síndromes de predisposición a cáncer familiar de agosto de 1996 a agosto de 2008.

Tipos de familias	Sitios en que se presentaron cánceres además de colon
AFC	Hueso, tiroides, páncreas, garganta, intestino delgado, tejido hemático, piel, hígado, pelvis, axila, testículo y 14 no especificados.
SL1	Ninguno.
SL2	Ovario, boca, vejiga y uno no especificado.
LFL	Hueso, tiroides, páncreas, esófago, vesícula. vejiga, tejido hemático, piel, hígado y seis no especificados.
PAF	Hueso, garganta y tres no especificados.

AF: agregación familiar a cáncer, SL1: Síndrome de Lynch tipo uno, SL2: Síndrome de Lynch tipo dos. LFL: Síndrome de Li Fraumeni-like, PAF: poliposis adenomatosa familiar.

Resultados del estudio de genealogías y su subdivisión de casos familiares con un solo caso de CCR y de casos familiares con más de un caso de CCR.

Posterior a un análisis de cada una de las genealogías que realizamos, encontramos que en 80 familias hay un solo caso de CCR, en 24 familias hay más de un caso de CCR, en tres familias hay un solo caso de PAF sin CCR y en una familia se diagnosticó Peutz Jeghers, pero no hay CCR.

Los diagnósticos que tienen cada una de estas familias se especificaron arriba; de las 80 familias con un solo caso de CCR, en 35 hay un solo afectado, el caso índice, en las 45 familias restantes además del caso índice con CCR hay uno o más casos de cáncer no colorectal.

Entre las 45 familias con un sólo caso de CCR y otros casos de cáncer no colorectal, y las 24 familias con más de un caso de CCR, se integraron diagnósticos de agregación familiar a cáncer y síndromes de predisposición hereditaria a CCR (Síndrome de Lynch Tipo I y Tipo II, Li Fraumeni Like, Poliposis Adenomatosa Familiar, Cáncer de Estómago Familiar, Cáncer de Piel Familiar y un Síndrome de Predisposición Hereditaria a Cáncer Inespecífico) (Ver tabla 1 y tabla 2).

Al analizar las genealogías para identificar otros afectados por CCR o cáncer no colorectal y el grado de parentesco que tenían con el probando quien padece CCR, encontramos que en 24 familias el único afectado hasta el momento del estudio es el caso que estábamos estudiando.

Hubo 10 casos con diagnóstico de CCR esporádico que tienen además otro familiar con otro tipo de cáncer no colorectal, los familiares de este último grupo de pacientes son de segundo grado en cinco familias, de primer grado en tres familias y de tercer grado en dos familias, los familiares de segundo grado en las cinco familias padecieron cáncer de próstata, cervicouterino, de pulmón, de estómago y uno no especificado, entre los familiares de primer grado ocurrió sólo cáncer cervicouterino y en los casos de tercer grado cáncer de mama y pulmón.

En las familias en las cuales hay un solo caso de CCR (Ver Tabla 12), pudimos observar que en quienes se hizo el diagnóstico de Agregación familiar, se distribuyó la mayor cantidad de familiares afectados, siendo principalmente de primer grado, seguidos de los de segundo grado. El síndrome de Li Fraumeni-Like fue el siguiente que presentó la mayor distribución de familiares afectados, estos siendo únicamente de primero y segundo grado. El Síndrome de Lynch tipo II, Cáncer de Estómago Familiar, Cáncer de Piel Familiar y SPHC inespecíficos presentaron una cantidad de casos semejante entre los familiares del probando con CCR, observándose afectados sólo familiares de primero y segundo grado.

Tabla 12. Número de familiares y grado de parentesco relacionados con el caso estudiado de CCR, en las familias con un solo caso de CCR, de agosto de 1996 a agosto de 2008

Diagnóstico familiar	Grado de parentesco con el caso estudiado de CCR			
	Familiar de primer grado	Familiar de segundo grado	Familiar de tercer grado	Familiar de cuarto grado o más
Agregación familiar a cáncer	46	20	9	1
Síndrome de Lynch tipo II	2	2	0	0

Li Fraumeni-Like	10	4	0	0
Cáncer de Estómago Familiar	5	3		
Cáncer de Piel Familiar	2	4	0	0
SPHC Inespecificos	3	2		

Describimos en la Tabla 13 la cantidad de familiares afectados, su grado de parentesco con relación al caso estudiado y el tipo de cáncer que presentaron en los diferentes síndromes diagnosticados, donde sólo había un caso de CCR (el caso índice). De esta manera observamos que en Agregación Familiar el cáncer que se presentó con mayor frecuencia fue el de estómago, con 10 casos, siendo más frecuente en familiares de primer grado, los cánceres no especificados fueron también frecuentes con 10 casos, otros también frecuentes fueron cáncer de mama y de próstata, siempre se distribuyeron en mayor cantidad en familiares de primer grado.

En la Tabla 13 se observa también en el Síndrome de Lynch tipo II, Síndrome de Li fraumeni-like, Cáncer de Estómago Familiar, Cáncer de Piel Familiar y SPHC inespecíficos; que el cáncer de estómago es más frecuente, seguido del cáncer cervicouterino, el cáncer de cerebro llama la atención también por su frecuencia, después se encontraron una serie de cánceres sin que uno predominara.

Tabla 13. Variedad y número de cánceres relacionados con el grado de parentesco de los familiares del caso estudiado de CCR, en las familias con un solo caso de CCR, de agosto de 1996 a agosto de 2008

Diagnóstico familiar	Grado de parentesco con el caso estudiado de CCR			
	Familiar de primer grado	Familiar de segundo grado	Familiar de tercer grado	Familiar de cuarto grado o más
Agregación familiar a cáncer	1 Ca de piel 7 Ca de estómago 2 Ca de pulmón 2 Ca de testículo	3 con Ca de estómago 1 Ca de testículo 2 Ca de mama 1 Ca óseo	1 Ca de estómago 1 Ca no especifico 1 Próstata 1 Ca de mama	1 CACU

	<p>7 Ca de mama</p> <p>9 Ca no especifico</p> <p>1 Ca de axila</p> <p>2 CACU</p> <p>6 Ca de Próstata</p> <p>1 Ca de médula</p> <p>1 Ca de páncreas</p> <p>2 Ca de tiroides</p> <p>1 Ca de Hígado</p> <p>1 Ca cerebral</p> <p>1 Mieloma Múltiple</p>	<p>2 Ca de piel</p> <p>1 Ca de CACU</p> <p>1 con Leucemia</p> <p>1 Ca de cerebro</p> <p>1 Ca de pulmón</p> <p>1 Sarcoma</p> <p>1 Ca de Garganta</p>	<p>1 Ca de páncreas</p> <p>1 Ca de pelvis</p> <p>1 Melanoma</p> <p>1 CACU</p> <p>1 Sarcoma</p> <p>1 Ca no especificado</p>	
Síndrome de Lynch tipo II	<p>1 Ca de ovario</p> <p>1 Ca de vejiga</p>	<p>1 Ca de estómago</p> <p>1 con Leucemia</p>	0	0
Li Fraumeni-Like	<p>1 Ca de páncreas</p> <p>1 Ca de Hígado</p> <p>1 Ca de estómago</p> <p>1 Ca de mama</p> <p>2 Ca de cerebro</p> <p>1 Ca de hueso</p> <p>1 Ca no especificado</p> <p>1 Ca de piel</p>	<p>1 Ca de estómago</p> <p>1 Ca de esófago</p> <p>1 Ca no especificado</p>	0	0

	1 con Linfoma 1 con leucemia			
Cáncer de Estómago Familiar	3 Ca de estómago 2 CACU	2 Ca de estómago	0	0
Cáncer de Piel Familiar	1 CACU 1 Ca de piel	2 Ca de piel 1 Ca de garganta 1 CACU	0	0
SPHC Inespecíficos	1 con Ca en Cabeza 2 Ca no especificado 1 Ca de páncreas 1 Ca de pulmón	0	0	0

En las familias en las que hay dos o más casos de CCR contando al caso estudiado (Ver Tabla 14), se observan los diagnósticos familiares de Agregación Familiar a Cáncer, Síndrome de Lynch Tipo I, Síndrome de Lynch Tipo II, Li Fraumeni-Like, SPHC Inespecíficos y PAF, en estos encontramos que el grado de parentesco de los familiares afectados con relación al caso de CCR estudiado son de primero, segundo, tercero, cuarto grado o quinto grado, excepto en Li Fraumeni Like donde sólo son de primero y segundo grado, y en los de SPHC inespecíficos donde sólo son de primer grado.

En la Tabla 14 se observa que en las Familias con Agregación Familiar a Cáncer tienen una distribución de familiares de primero, segundo, tercero, cuarto y quinto grado semejante. En el Síndrome de Lynch Tipo I se observan más familiares de primer grado afectado, la distribución en los demás grados de parentesco es semejante. En el Síndrome de Lynch Tipo II, los familiares de segundo grado fueron los que tuvieron más afectados, seguidos por los de primer grado y posteriormente los de tercer grado de parentesco. En el Síndrome de Li Fraumeni-Like fueron más familiares de segundo grado afectados que de primer grado. En el SPHC inespecíficos sólo hubo dos afectados por cáncer de primer grado de parentesco. En los casos de PAF, la mayoría de los afectados son familiares de primer grado, no obstante los de segundo y tercer grado tienen un número de afectados mayor comparado con los otros casos familiares.

Tabla 14. Número de familiares y grado de parentesco relacionados con el caso estudiado de CCR, en las familias con dos o más casos de CCR, de agosto de 1996 a agosto de 2008

Diagnóstico familiar	Grado de parentesco con el caso estudiado de CCR			
	Familiar de primer grado	Familiar de segundo grado	Familiar de tercer grado	Familiar de cuarto grado o más
Agregación Familiar a Cáncer	3	1	2	3
Síndrome de Lynch tipo I	11	4	4	2
Síndrome de Lynch tipo II	10	18	8	3
Li Fraumeni-Like	8	11	0	0
SPHC Inespecíficos	2	0	0	0
PAF	13	7	7	4

La Tabla 15 es la representación de los tipos de cáncer que se presentaron numéricamente en la Tabla 14, aquí podemos observar que el CCR fue el más frecuente en todas estas familias que tenían como característica dos o más casos de CCR, el cáncer de estómago le sigue en frecuencia, otros cánceres que fueron también frecuentes son el de mama y leucemias.

Tabla 15. Variedad y número de cánceres relacionados con el grado de parentesco de los familiares del caso estudiado de CCR, en las familias con dos o más casos de CCR, de agosto de 1996 a agosto de 2008

Diagnóstico familiar	Grado de parentesco con el caso estudiado de CCR			
	Familiar de primer grado	Familiar de segundo grado	Familiar de tercer grado	Familiar de cuarto grado o más
Agregación familiar a cáncer	1 Ca de Colon 2 Ca de Pulmón	1 Ca de Colon	2 Ca de colon	1 con Sarcoma 1 Ca intestinal 1 Ca de

				estómago
Síndrome de Lynch tipo I	10 con Ca de Colon 1 con Ca de Mama 1 con Leucemia	1 con Ca de Mama 1 con CaCu 2 con Ca de Colon 1 con Ca de Pulmón	2 con Ca de Colon 1 con CaCu	1 con CaCu 1 con Ca de Colon 2 con Ca no especificado
Síndrome de Lynch tipo II	2 con Ca de Ovario 4 con Ca de Colon 1 con Leucemia 1 con Ca Gástrico 1 con Ca de Pulmón 1 con Ca Intestinal 1 con Ca de Mama	4 con Ca de estómago 9 con Ca de Colon 1 con Ca de Próstata 1 con Ca de Pulmón 2 con Ca de Mama 1 con Ca no especificado	1 con Ca de boca 2 con Ca Cerebral 3 con Ca de Colon 1 con Ca de Próstata 1 con Ca de Mama	2 con Ca de Colon
Li Fraumeni-Like	1 con Ca de páncreas 1 con Ca de Vejiga 3 Ca de colon 1 Ca de Tiroides 1 Ca de mama 1 Ca de pulmón 1 con CaCu	3 con Ca no especificado 1 con Ca pulmonar 1 con Ca vesicular 2 con Ca de estómago 2 con Ca de cerebro 1 con Ca de		

		Colon 1 con CaCu		
SPHC Inespecificos	1 Ca de Colon 1 Ca de pulmón			
PAF	9 Ca de Colon 1 Ca de pulmón 1 con Leucemia 1 Ca de Garganta 1 Ca de hueso	3 Ca de Colon 2 con Ca de estómago 1 con Leucemia	2 con Ca no especificado 2 con Ca de Colon 1 con Leucemia 1 con Ca de Tiroides 1 Ca de hueso	1 con Ca no especificado 1 con Ca de estómago 1 con CaCu 1 con Ca de mama

A continuación presentare algunas Genealogías que realizamos, con las que ejemplificamos los datos anteriormente descritos.

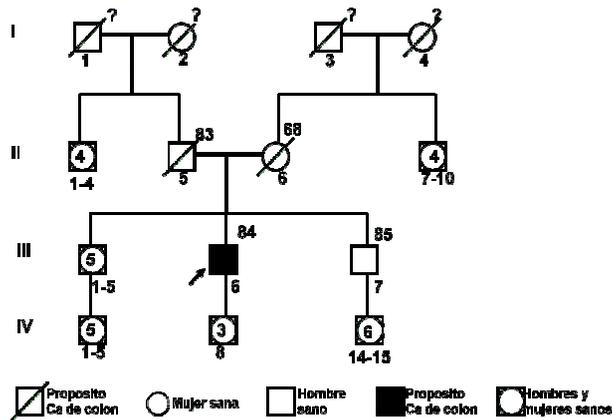
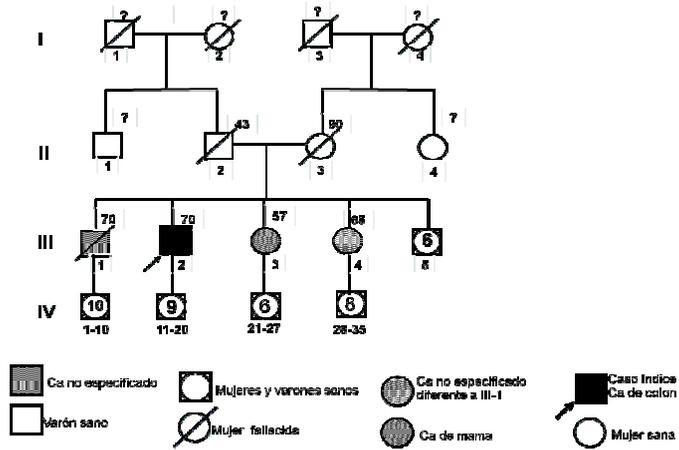
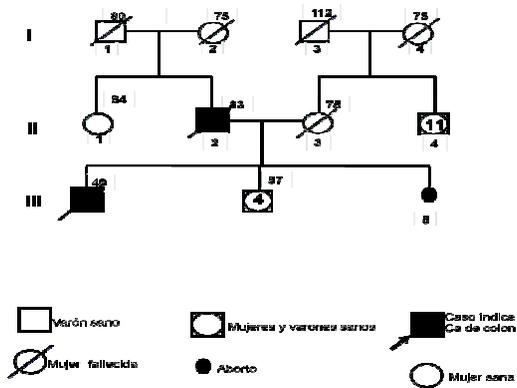


Fig. 1. Genealogía de 4 generaciones, Dx. CCR Esporádico

En la figura 1 se muestra una genealogía de cuatro generaciones, donde el individuo III-6 es un masculino de 84 años de edad que esta afectado por CCR, el resto de familiares que viven son sanos y lo que fallecieron lo hicieron por causas generales no relacionadas con cáncer.



En la Figura número 2, se observa una Genealogía de 4 generaciones, donde destacan los individuos III-1, III-2, III-3 y III-4 están afectados por cáncer no especificado, CCR, cáncer de mama y cáncer no especificado diferente a III-1 respectivamente.



La Figura número 3, igual que la Figura 2, muestra un caso de Agregación Familiar a Cáncer Colorectal, donde el individuo II-2 (masculino de 83 años) y el individuo III-1 (masculino de 49 años) están afectados por CCR, el resto o es sano o falleció por causas no relacionadas a cáncer.

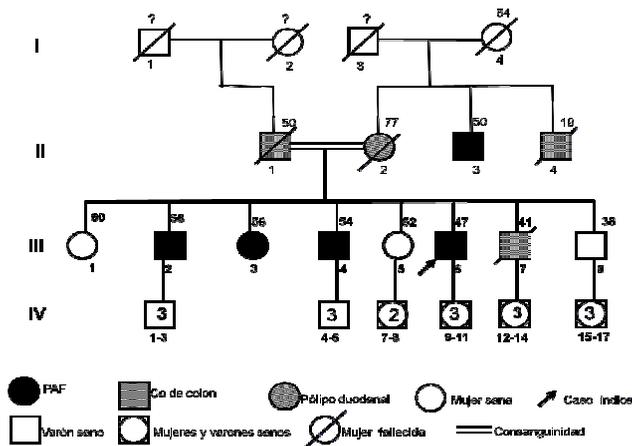


Fig. 4. Genealogía de 4 generaciones, Dx. PAF

La Figura 4 corresponde a una familia con PAF clásico, donde los individuos II-3, III-2, III-3, III-4 y III-6 padecen PAF, también se puede observar que los individuos II-1, II-4 y II-7 padecen CCR, el individuo II-2 contaba al momento de la recolección de datos con un solo pólipso duodenal.

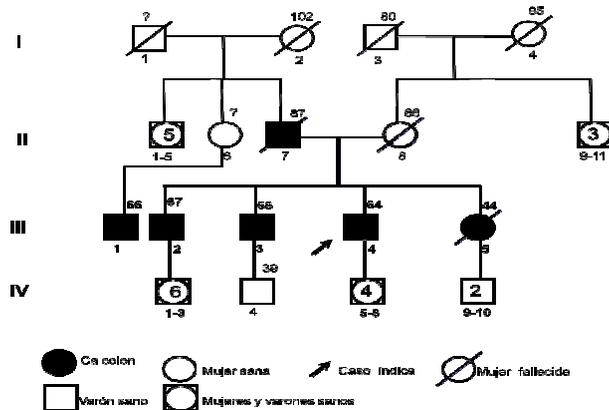


Fig. 5. Genealogía de 4 generaciones, Dx. Síndrome de Lynch Tipo I

En la Figura 5 se observa una genealogía de 4 generaciones, donde hay 6 familiares afectados por CCR (II-7, III-1, III-2, III-3, III-4, III-5), que en conjunto permiten establecer un caso de Síndrome de Lynch Tipo I.

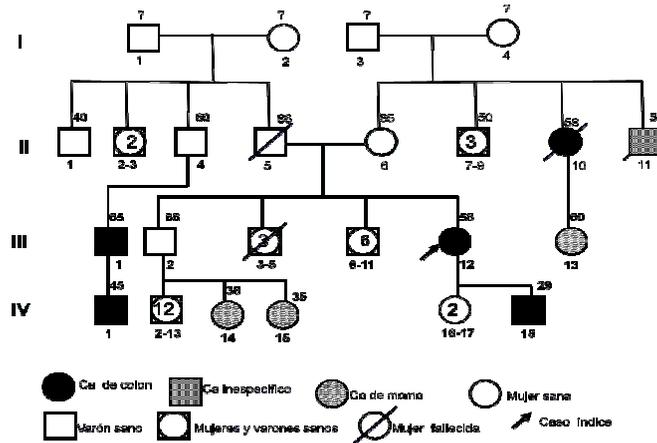


Fig. 5. Genealogía de 4 generaciones, Dx. Síndrome Lynch Tipo II

La Figura número 5 nos muestra un caso típico de Síndrome de Lynch Tipo II, donde 5 individuos están afectados por CCR, de estos III-1 y IV-1 son de rama paterna y II-10 de rama materna; además se presentaron otros tipos de cánceres como cáncer de mama en las individuos III-13, III-14 y III-15, siendo las últimas dos menores de 50 años, y un cáncer no especificado en II-11.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo, el 31.48% de los casos fueron esporádicos (Ver tabla 1), los casos de AFC se presentaron en 34.26% y los síndromes de predisposición hereditaria a cáncer (SPHC) en 32.41%. Entre los SPHC fueron más frecuentes los síndrome de Lynch tipo uno y dos (Ver tabla 2) con un 34.28% (11.11% de las 108 familias), seguidos de PAF con 28.57% (9.26% de las 108 familias) y en tercer lugar Li Fraumeni like con 20% (6.48% de las 108 familias), el resto fueron otros SPHC menos frecuentes que ocuparon el 17.14% (5.5% de las 108 familias).

Estos resultados difieren al compararlos con lo ya publicado, y puede deberse principalmente a que la muestra se obtuvo en un medio hospitalario de tercer nivel; otra posibilidad que explique este fenómeno es que haya diferencias genéticas, ambientales y por ende geográficas se produzcan diferencias en el comportamiento del CCR de nuestra población, sin embargo para concluir algo semejante, hace falta estudiar más sectores de la población con una muestra más grande.

Con respecto a lo anterior en la literatura médica se describe que el CCR esporádico ocupa el 70% de los CCR y en el caso de aquellos que tienen un origen genético o heredado corresponden al 20% a 30% de los CCR (7) (8). Un 3%-4% de los casos de CCR son atribuibles a síndrome de Lynch, con ligeras variaciones por el tipo de población y el área geográfica; cerca del 1% de los casos de CCR corresponden a PAF y menos del 1% a otras condiciones genéticas (67). En otros trabajos, de manera similar se estima que el CCR esporádico se presenta en 70%, las formas hereditarias en 15% y la agregación familiar (AFC) en 15%, aunque la frecuencia exacta para AFC en CCR no ha sido bien estudiada (68).

En nuestra muestra observamos que de los 34 casos esporádicos 52.94% eran varones (Ver tabla 3), es decir no había una diferencia significativa entre ambos sexos, esto es algo que ya se ha encontrado en otros estudios y que en el marco teórico explicaba que no existe mucha diferencia entre los casos que se presentaron en hombres y mujeres, con una razón hombre/mujer de 1.2:1 (9). Otro estudio que demuestra esto en México, es del Instituto Nacional de Cancerología, donde a partir de registros desde 1985 a 1994, se reportó una muestra de 588 pacientes atendidos con CCR, de los cuales 308 (52.38%) eran mujeres y 280 (47.62%) varones, no se analizaron más variables (69).

Entre los casos de CCR esporádicos, la mayoría de los pacientes estaban vivos al momento del estudio, la edad de diagnóstico fue mayor a los 55 años (65 años en este estudio) y la edad de fallecimiento en los casos de pacientes que murieron, ocurrió a una edad ligeramente mayor en las mujeres (Ver tabla 3), estos últimos datos no los encontramos

referidos en alguna otra publicación. Sobre la edad de diagnóstico se ha descrito en la literatura que la mayoría de los cánceres ocurren en edad adulta, en los casos esporádicos es más frecuente en las personas mayores de 55 años de edad (70).

Del sitio anatómico donde ocurrió más CCR, encontramos en los casos esporádicos, que a nivel de sigmoides hubo mayor ocurrencia (Ver tabla 4), seguido de recto, lo cual en apariencia se observa contrario a lo descrito, porque se ha reportado que el recto es el lugar más común de CCR en las poblaciones de bajo riesgo, es más frecuente en varones, en adultos mayores de 55 años (71), sin embargo la diferencia entre recto y sigmoides no se ha establecido bien y la literatura médica en ocasiones los considera como una misma estructura, por lo que se puede concluir que no difiere con lo descrito.

El tipo histopatológico encontrado en todos los casos esporádicos fue adenocarcinoma (Ver tabla 5), con áreas mucinosas sólo en el 11.76% de los casos, lo cual es un dato esperado según los estudios hechos sobre el tema. Se comenta en la literatura que el tipo histopatológico de los CCR tanto esporádico como hereditario son infrecuentemente mucinosos (71).

Por lo comentado anteriormente, se entiende que el comportamiento del CCR esporádico en nuestra muestra no difiere de lo que se ha publicado en otros trabajos donde también se ha analizado esta forma de cáncer; faltaron variables por estudiar con más detalle, como la edad de fallecimiento y compararlo por sexo y lugar geográfico e incluso tipo de atención médica que recibieron los pacientes, para ello se requiere una muestra más grande y un estudio de casos y controles.

En lo que corresponde a la agregación familiar a cáncer (AFC) de colon, entre los artículos publicados, no encontramos alguno que comparara la edad de diagnóstico entre los afectados, sexo, edad de fallecimiento y tipo histopatológico, lo que se describe es que su presentación y comportamiento es similar a lo que ocurre en los casos esporádicos, sólo difiere en que el riesgo de padecer cáncer es mayor en los familiares de primer grado en las familias con AFC comparado con el riesgo que tienen los familiares de los casos esporádicos.

En esta muestra, de los casos de AFC, observamos que la cantidad de varones (56.1%) afectados es ligeramente mayor a la de mujeres (Ver tabla 6), pero no es significativo; la edad de diagnóstico es superior a los 55 años y la edad de fallecimiento ocurre arriba de los 60 años, siendo esta semejante en varones y mujeres; con respecto al número de individuos fallecidos, de 41 casos, hubo más varones fallecidos (6 casos) al momento de la recolección de datos comparado con las mujeres (2 casos); estos datos son los esperados para el CCR de etiología multifactorial, como ocurre en los casos de CCR esporádico y en los casos de AFC.

Con respecto al sitio anatómico del tumor en los casos de AFC, fue en recto donde se presentó con mayor frecuencia (Ver tabla 7); sobre esto, en un artículo publicado en 1989 demuestra que es más frecuente el cáncer a nivel de recto que en cualquier otra parte del colon en los casos de AFC, tanto en varones como en mujeres (72), por tanto no observamos diferencias comparando nuestros resultados con descripciones previas, tratándose de AFC.

El tipo histopatológico más común en los casos de AFC fue adenocarcinoma (Ver tabla 8), con menor frecuencia hubo adenocarcinomas con áreas mucinosas, semejante a lo observado en los casos esporádicos, y a lo ya publicado. De los sitios anatómicos diferentes a colon donde ocurrió cáncer en los familiares de los afectados con CCR, fueron en orden de frecuencia cáncer de estómago, mama, próstata, pulmón, CACU y otros aun menos frecuentes (Ver tabla 10). Se ha descrito en familiares de pacientes con CCR y AFC la presencia de otros sitios de cáncer, en orden de frecuencia a nivel de estomago, mama, útero y ovario, hígado y vías biliares, pulmón, cerebro, riñón y vejiga, linfáticos, próstata, laringe, cartílago y hueso, páncreas, labios y cavidad oral, esófago, piel, cavidad nasal y otros no definidos (72), con lo que observamos que nuestros datos no son muy diferentes a los reportados en otras muestras poblacionales.

A manera de conclusión sobre los datos de AFC, la presentación de los casos de CCR en AFC es muy semejante a lo que se observa en los casos esporádicos, lo cual es esperado ya que ambos son consecuencia de una etiología multifactorial como se había ya mencionado, con la diferencia que en los casos de AFC se encuentra más de un individuo afectado en una misma familia, quizá porque comparten más factores genéticos y ambientales condicionantes de este problema comparado con los casos esporádicos.

Al comparar el total de individuos con cáncer no colorrectal (Tabla 9) entre las familias con AFC y SPHC observamos que exceptuando PAF donde cerca del 74% de los afectados son mujeres, en AFC, síndrome de Lynch y Li Fraumeni like la proporción de mujeres afectadas es semejante a la de los varones, la edad de diagnóstico es mayor a los 55 años en todos los casos, exceptuando PAF que en promedio es a los 41 años. La edad de fallecimiento en pacientes con cáncer no colorectal es en promedio mayor a los 60 años entre los SPHC y AFC, exceptuando PAF donde la edad promedio de fallecimiento es de 41 años.

La muestra de familias con SPHC fue pequeña para analizar adecuadamente los datos antes descritos, que en teoría difieren con lo publicado, es probable que esto se deba simplemente al número de pacientes.

Con respecto a PAF, se espera por los datos ya publicados, que el diagnóstico sea a temprana edad (menor de 30 años) y el grado de afectación de los pacientes no atendidos sea mayor y la edad de presentación de cáncer sea más temprana (45 años), diferente a lo que se observa en otros SPHC, por lo que aquí observamos sólo un evento que ya se conoce de esta enfermedad y no difiere con lo ya descrito.

En el grupo de pacientes con cáncer no colorectal, describimos el sitio anatómico en donde se presentaban los cánceres (Tabla 10), observándose que el sitio donde ocurre más frecuentemente cáncer, tanto en AFC como en los diferentes SPHC es el estómago, seguido por mama, cerebro, cérvix, pulmón y próstata, hematológicos y otros menos frecuentes, esto es también muy semejante a lo publicado para los casos de AFC y SPHC, aunque el tamaño de la muestra para estos últimos limita el análisis y por tanto sólo lo mencionamos.

Familias con un solo caso de CCR y otros tipos de cáncer no colorectal.

Posteriormente clasificamos a las familias en dos grandes grupos, uno en el que cada familia tiene un solo caso de CCR, independiente de que haya otros tipos de cáncer o no, y otro en el que en cada familia hay dos o más casos de CCR, también independiente de que haya más cánceres o no. Con esto pudimos observar que en la mayoría de las familias hay un solo caso de CCR, es decir en 80, y que sólo en 24 hay dos casos de CCR, esto es esperado, dado que dentro de las 80 familias se encuentran los casos esporádicos, Agregación Familiar a Cáncer y SPHC donde se encuentra un solo caso de CCR.

Hubo 10 casos esporádicos con un solo caso de CCR, donde además había otros familiares afectados con otros cánceres, entre estos principalmente familiares de segundo grado y primer grado; lo cual a pesar de la cantidad pequeña de la muestra, se manifiesta una característica que es observable por los fenómenos ambientales y genéticos que comparte una misma familia.

En las familias con el diagnóstico de Agregación Familiar a Cáncer, donde hubo un solo caso de CCR y otros cánceres no coloretales, la mayoría de los otros cánceres se distribuyó entre los familiares de primero y segundo grado, por lo que no hubo modificaciones en lo esperado para un trastorno multifactorial. En estas familias fue más frecuente entre los familiares el cáncer de estómago, mama y próstata. Llama la atención el cáncer de estómago porque también fue más frecuente entre los SPHC, sin embargo no encontramos alguna referencia bibliográfica que haya valorado este evento previamente en los casos de Agregación Familiar, quizá intervienen factores raciales y ambientales (14).

Dentro de los casos de SPHC con un solo caso de CCR, la distribución de los casos de cáncer fue entre los familiares de primer grado y de segundo grado con respecto al caso estudiado, en estos casos se manifiesta un modo de herencia autosómico dominante y por lo tanto sólo me permito comentar que el riesgo en estos casos está ya establecido. Entre los tipos de cánceres que los caracterizaron, llama la atención la mayor frecuencia del cáncer de estómago, seguido del cervicouterino y del de cerebro. Con respecto al cáncer de estómago y el de cerebro, como se explicó anteriormente, no encontramos un fundamento teórico que explique cada caso en particular, sin embargo en el Síndrome de Lynch y PAF esta bien descrito la presencia de cáncer de cerebro dentro de un Síndrome conocido como Turcot, el cáncer de estómago se ha descrito también en el Síndrome de

Lynch (22). El cáncer cervicouterino es frecuente y su causa principal es la infección por papilomavirus. (14)

Familias con dos casos de CCR y otros tipos de cáncer no colorectal.

En los casos de Agregación Familiar a cáncer, no encontramos en la bibliografía más detalles para los casos de CCR, sin embargo lo que nosotros observamos es que en estas familias los familiares del probando son de primero, segundo, tercero, cuarto y quinto grado, hay más afectados en el primero y cuarto o quinto grado, esto podría parecer atípico, pero cabe mencionar que en total estamos comentando el evento de 9 casos, es decir son muy pocos para llevar a cabo una conclusión exacta (Ver Tabla 14). De los cánceres que los caracterizaron el más frecuente es el CCR (Ver Tabla 15). El modo de herencia que se presenta en estos casos es multifactorial, sin embargo con los resultados que presentamos parecería que no se cumple con precisión por lo que ya se explicó anteriormente.

Entre los SPHC que se caracterizan por tener dos o más casos de CCR, hay familiares afectados del caso estudiado, desde el primer grado de parentesco hasta el quinto grado, los casos que permiten establecer el diagnóstico tienen un modo de herencia autosómico dominante, que es característico en estos síndromes que mencionamos en la Tabla 14 (15).

El tipo de cáncer que se presentó más frecuentemente en las familias con SPHC fue el CCR, posteriormente el de estómago, mama y leucemias. El hecho de que el CCR fuera el más frecuente se debe a que dentro de los SPHC se encuentra el Síndrome de Lynch tipo I y tipo II, además de PAF, que aportan un gran número de casos, ya que el CCR les es característico, aunque también el Síndrome de Li Fraumeni-Like tiene 4 casos (55).

El cáncer de estómago tiene una frecuencia de 11-19% entre los pacientes con síndrome de Lynch, se puede presentar en PAF y Síndrome de Li Fraumeni-Like también; fue en las familias con Síndrome de Lynch donde se presentó con mayor frecuencia. (47)

En el caso del cáncer de mama se ha descrito su frecuencia en los Síndrome de Lynch y Li Fraumeni-Like aunque no encontramos un porcentaje de tal en la literatura médica, en los casos que estudiamos también lo observamos entre los más frecuentes.

Las leucemias son parte del espectro de neoplasias hematológicas que pueden presentarse en el Síndrome de Lynch y en Li Fraumeni-Like, en PAF no está descrito pero no está excepto de presentarlo por las múltiples alteraciones genéticas que se presentan en estos casos. Es esta una de las causas por las que se pueden presentar una variedad no descrita de otros tipos de cánceres en los diferentes SPHC, como lo pudimos observar en la tabla 13 y 15 (55).

Conclusiones.

Entre las perspectivas y conocimientos que nos dejan este y otros trabajos relacionados con el tema, resaltaremos que en el estudio de pacientes con CCR se debe diferenciar en primer lugar casos esporádicos de casos hereditarios, ya que estos últimos podrían requerir un seguimiento y estudios especiales e individualizados para cada familia, además de atención especializada en Genética para su asesoramiento, coordinación con otras especialidades y realización de pruebas genéticas.

Cuando se diagnóstica un caso de CCR, se debe estudiar su probable etiología, considerando por ejemplo que la colitis crónica ulcerativa o colitis producida por enfermedad de Crohn tienen un riesgo incrementado de CCR; posteriormente se deben descartar los casos hereditarios, y después se debe evaluar el riesgo de producir un CCR a sus familiares de primer grado principalmente, comenzando con la identificación factores ambientales relacionados con la producción de cáncer, como la dieta (alta en grasas y baja en fibra, calcio o ambos), obesidad, sedentarismo, tabaquismo y alcoholismo, para recomendarle al paciente y a su familia, modificarlos.

Como se comentó en el marco teórico, todos tenemos un 5% de riesgo de desarrollar CCR a lo largo de nuestra vida, y se considera que cuando hay un caso de CCR en una familia, el riesgo para sus familiares de primer grado es aproximadamente el doble que en la población general (10%), por lo tanto en esa familia con uno o más afectados de CCR que no son parte de un SPHC, se deben comenzar a estudiar los familiares interesados a los 40 años si el caso de cáncer ocurrió alrededor de los 50 años, o 10 años antes de la aparición del cáncer más joven.

Cuando este método se encuentra disponible, es necesario seleccionar a los grupos de riesgo que justifican los estudios moleculares por sospecha clínica de la presencia de mutaciones heredadas o nuevas o que cumplan criterios para estudiar inestabilidad microsatélital (55).

En conclusión, este fue un trabajo descriptivo, se cumplió con los objetivos planteados, sin embargo observamos que nos han quedado más preguntas que respuestas, la principal limitante del mismo es el tamaño de la muestra y que el área física de donde fue tomada podría constituir un sesgo para los resultados, otra limitante es que el diagnóstico se hizo sólo clínico, lo cual para fines de cáncer podría ser considerado incompleto para establecer un diagnóstico definitivo o más preciso. Sin embargo, a pesar de las limitantes mencionadas se observa en la mayoría de nuestros datos un comportamiento conforme a lo esperado, como se analizó en los casos de CCR esporádicos y AFC, que son dos grupos donde también la muestra fue mayor comparada con la cantidad de familias con SPHC, en esta última se comentó que algunos resultados difieren con lo ya publicado, pero también el tamaño de la muestra puede ser la causa del sesgo.

Es necesario resaltar que este es un estudio que intenta comparar una serie de variables que han sido apenas consideradas juntas en otros trabajos publicados, en nuestro país encontramos que la recolección de la información relacionada a cáncer a nivel nacional se realiza a través del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (9), y que en el Instituto Nacional de Cancerología también han hecho análisis al respecto (69), no obstante el comportamiento del CCR en nuestra población es poco comprendido, en trabajos posteriores valdría la pena retomar el tema trabajado en esta tesis para poder entender y diferenciar la evolución del CCR en diferentes poblaciones e influir de esta manera en el desarrollo de medidas de prevención y tratamiento más específicas para cada individuo, que repercutan en el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes afectados y familiares de estos que tienen un riesgo incrementado de padecer CCR.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Macdonald F., Ford C. & Casson A. Molecular Biology of Cancer. Bios Scientific Publishers. US 2005: 1-2.
2. Lallao E, Kerr B, Friedman j, Evans G (eds). Handy Book on Cancer Genetics Risk Assessment. European Journal of Human Genetics. 2006; 14: 888.
3. Sijmons R, Burger GT. Familial cancer database: a clinical aidememoire. Fam Cancer 2001;1:51-55.
4. Ochoa J., Vidal S. Importancia del asesoramiento genético en familias con alta susceptibilidad a cáncer que serán sometidas a pruebas moleculares. Cir. Ciruj 2006; 74: 137-141.
5. Rose P, Humm E, Hey K, Jones L, Huson SM. Family history taking and genetic counselling in primary care. Fam Pract 1999;16:78-83.
6. Offit K. Clinical cancer genetics. New York: Wiley-Liss 1998.
7. Lynch HT, Smyrk T, Lynch J. Molecular genetics and clinical-pathology features of hereditary non-polyposis colorectal carcinoma(Lynch syndrome) Oncology 1998. 55:103-108.
8. Thorson AG, Knezetic JA, Lynch HT. A century of progress in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch Syndrome). Dis Colon Rectum. 1999; 42: 1 -9.
9. Meneses A. CÁNCER COLORRECTAL. ED. DESA, 2009: 250 P.
10. 1997 the american societi of clinica oncology
11. Hainsworth JD, Greco FA. Management of patients with cancer of unknown primary site. Oncology 2000; 14:563–74.
12. Martínez M., Marshall J., Giovannucci E. Diet and cáncer prevention: the roles of observation and experimentation. Nature reviews cancer 2008; 8: 694-703.
13. Glanz K., Steffen A., Taglialatela L. Effects of colon cancer risk counseling for first-degree relatives. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16(7): 1485-1491.
14. Bass A., Meyerhardt J., Chan J., Giovannucci E., Fuchs C. Family history and survival after colorectal cancer diagnosis. American Cancer Society 2007: 1222-1229.
15. Fernández A. Congreso de Atención Multidisciplinar al niño con cáncer. Aspanovas Bizkaia Bilbao 2003: 40-41.

16. Newcomb P., Baron J., Cotterchio M., et. al. Colon Cancer Family Registry: An International Resource for Studies of Genetic Epidemiology of Colon Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 2331-2343.
17. Lynch HT, Lynch JF. Familial factors and genetic predisposition to cancer: population studies. *Cancer Detect Prev* 1991;15:49 – 57.
18. Pérez P., García G., Álvarez B. Consejo genético en oncología. Merck Oncología 2006.
19. Peltomaki P, Vasen HF; The International Collaborative Groupon Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer: database and results of a collaborative study. *Gastroenterology* 1997;113:1146 – 58.
20. Nusko G., Hahn E., Mansmann U. Characteristics of metachronous colorectal adenomas found during long-term follow-up: Analysis of four subsequent generations of adenoma recurrence. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2009: 1-9.
21. Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:916 – 32.
22. Vasen HFA, Mecklin, JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Dis. Colon Rectum*. 1991.
23. Vasen HFA, Watson P, Mecklin J-P, Lynch HT, ICG-HNPCC. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116:1453-6.
24. Volgestein B, Kinzler KW, editors. *The Genetic Basis of Human Cancer*. New York: McGraw-Hill, 1998.
25. Vasen HFA, Stormoken A, Menko FH, et al. MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 jutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J Clin Oncol* 2001; 19:4074-80.
26. Thorson A.G, Knezetic JA, Lynch HT. A century of progress in Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch Syndrome) *Dis Colon Rectum* 1999. 42:1 -9.
27. Lin KM, Shashidharan M, Ternet Ch. et al. Colorectal and extracolonic cancer variations in MLH1/MSH2 hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindreds and the general population. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:428-433.

28. Watson P; Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *CANCER*. 1993. 71:677-685.
29. Vasen HF; Watson P; Mecklin JP; et al. The epidemiology of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Anticancer Res*. 1994. 14(4):1675-1678.
30. Watson P; Vasen H; Mecklin JP. et al. The risk of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer *Am J Med*. 1994 96:516-520).
31. Lynch HT; Bardawil WA; Harris RE, et al. Multiple Primary Cancers and Prolonged Survival: familial colonic and endometrial Cancers. *Dis Colon Rectum* 1978, 21: 165-168.
32. Park YJ, Shin KH, Park JG. Risk of Gastric Cancer in Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer in Korea. *Clin Cancer Res*. 2000; (8): 2994 ?2998.
33. Aarnio M, Salovaara, Aaltonen LA et al. Features of Gastric Cancer in Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome. *Int. J Cancer*. 1997; 74(5): 551- 557.
34. Mecklin JP, Jarvinen HJ, Virolainen M. The association between cholangiocarcinoma and Hereditary Nonpolyposis Colorectal carcinoma. *Cancer* 1992, 69.1112-1114.
35. Klein AP, Hruban RH, Petersen GM, Goggins M. Familial pancreatic cancer *Cancer J* 2001 7(4): 263-273.
36. de la Taille A, Mariette C, Busine MP. et al. Urothelial tumor and colonic cancer in the context of a syndrome of hereditary predisposition to HNPCC colonic cancer. *Prog Urol* 2000;10(6):1204-1207.
37. Strul H; Rozen P; Naiman T; Shomrat R. Muir ? Torre syndrome and HNPCC: importance of clinical diagnosis and genetic investigation in family members. *Harefuath* 1999;136(4):274-276,339.
38. Lynch HT, Leibowitz R, Smirk T et al. Colorectal cancer and the Muir ? Torre syndrome in a Gypsy family: a review. *Am J Gastroenterol* 1999 94(3):575 -580
39. Lin KM, Shashidharan M, Ternent Ch. et al. Cumulative incidence of metachronous colorectal cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) kindreds. *Dis Colon Rectum* 1997 40:A35.
40. Mecklin JP, Jarvinen HJ. Clinical features of colorectal carcinoma in cancer family syndrome. *Dis Colon Rectum* 1986.29: 160-164.

41. Jarvinen H; Aarnio M; Mustonen H et al. Controlled 15 year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118:829-834.
42. Watson P; Lin K; Rodriguez-Bigas M; et al. Colorectal carcinoma survival among hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma family members. *CANCER* 1998, 83 (2): 259 - 266.
43. Kuramoto S; Minimura T; Yamasaki K et al. Flat Cancers Do Develop in the polyp-Free Large Intestine. *Dis Colon Rectum* 1997 40(5):534-539.
44. Ahsan H; Neugut AI; Garbowski GC et al. Family History of Colorectal Adematous Polyps and Increased Risk for Colorectal Cancer *Ann Intern Med.* 1998. 128(11): 900-905.
45. Jass JR, Smyrk T, Stewart SM et al. Pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Anticancer Res.* 1994. 14:1631- 1634.
46. Lynch HT, Smyrk T; Lynch J. Overview of natural history, pathology, molecular genetics and management of HNPCC (Lynch Syndrome) *Int J Cancer (Pred.Oncol)* 1996. 69:38-43.
47. Sarroca C, Acosta Ferreira W, Quadrelli R. Cáncer Colónico Familiar Sin Poliposis *Cir del Uruguay* 1977 47(6):515-520.
48. Fernández-Aceñero MJ, Galindo-Gallego M, Sanz J, Aljama A. Prognostic influence of tumor-associated eosinophilic infiltrate in colorectal carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 1544-1548.
49. Laiho P, Launonen V, Lahermo P, Esteller M, Guo M, Herman JG, Mecklin JP, Jarvinen H, Sistonen P, Kim KM, Shibata D, Houlston RS, Aaltonen LA. Low-level microsatellite instability in most colorectal carcinomas. *Cancer Res* 2002 Feb 15;62(4):1166-70.
50. Dietmaier W, Wallinger S, Bocker T, Kullmann F, Fishel R, Ruschoff J. Diagnostic microsatellite instability: definition and correlation with mismatch repair protein expression. *Cancer Res* 1997 Nov 1;57(21):4749-56.
51. Thibodeau SN, French AJ, Cunningham JM et al. Microsatellite instability in colorectal cancer. Different mutator phenotypes and the principal involvement of MLH1. *Cancer Res.* 1998; 58:1713-1718.
52. Kuismanen SA, Himberg MT, Salovara R et al. Epigenetic phenotypes distinguish microsatellite stable and unstable colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96:1261-1266.

53. Lynch HT, Lynch J. Lynch syndrome: genetics, natural history, genetic counseling and prevention. *J Clin Oncol* 2000 18 (21 suppl): 19S-23S.
54. Lynch HT. Is There a Role for Prophylactic Subtotal Colectomy Among Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Germline Mutations Carriers?. *Dis Colon Rectum* 1996. 39:109 -110.
55. Fraser MC, Goldstein AM, Tucker MA. The genetics of melanoma. *Semin Oncol Nursing* 13:108-114, 1997.
56. Brown GJ, St John DJ, Macrae FA, Aittomaki K. Cancer risk in young women at risk for Nonpolyposis Colorectal Cancer, implications for gynecologic surveillance. *Gynecol Oncol* 2001, 80 (3):246-349.
57. <http://www.merck.de/servlet/PB/menu/1401850/index.html> (1 de 5)30/11/2006 7:51:38.
58. Brorsson A, Rastam L. The patient's family history: a key to the physician's understanding of patients' fears. *Fam Pract* 1993;10(2):197-200.
59. Ponder M, Lee J, Green J, Richards M. Family history and perceived vulnerability to some common diseases: a study of young people and their parents. *J Med Genet* 1996;33:485-492.
60. Geller G, Botkin JR, Green MJ, et al. Genetic testing for susceptibility to adult-onset cancer. The process and context of informed consent. *JAMA* 1997;277:1467-1474.
61. Stopfer JE. Genetic counseling and clinical cancer genetic services. *Semin Surg Oncol* 2000;18:347-356.
62. Vassallo J, Barrios E. De Stefani E, Ronco A. Il atlas de incidencia del cancer en el Uruguay 1996-1997. Comision Honoraria de Lucha Contra el Cancer 2001. National Library of Medicine Classification: WA900.DU7. Estilográfica SRL. 2001 Montevideo. Uruguay.
63. Castelao JE, Yuan JM; Gago-Dominguez M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer prevention. *Br J Cancer*. 2000; 82: 1364 -1369.
64. Lynch HT, Watson P, Shaw TG, et al. Clinical impact of molecular genetic diagnosis, genetic counseling, and management of Hereditary cancer. Part I. *Cancer(suppl)*1999. 86(8):1629-1636.
65. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian Cancer: Epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000; 19(1):3 -10.

- 66.- Zhao LP, Hsu L, Davidov O, Potter J, Elston RC, Prentice RL. Population-based family study designs: an interdisciplinary research framework for genetic epidemiology. *Genet Epidemiol* 1997;14:365 – 88.
67. Rustgi A. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes & Dev.* 2007 21: 2525-2538
68. Rickert RR, Auerbach O, Garfinkel L, et al. Adenomatous lesions of the large bowel: An autopsy survey. *Cancer* 43:1847-1857, 1979.
69. Mohar A., Frías M., Suchil L. et. al. Epidemiología descriptiva de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México. *Salud pública Méx* vol.39 n.4 Cuernavaca July/Aug. 1997.
70. Robbins S., Cotran R., Kumar V. *Patología estructural y funcional.* McGraw-Hill. México 2000: 116-143.
71. Pazos M. Cáncer colorectal en Tarragona 1980-98. Introducción. *Anatomía CCR.* Capítulo 22.
72. Ponz de Leon M., Sassatelli R., Sacchetti C., et. al. Familial Aggregation of Tumors in the Three-Year Experience of a Populationbased Colorectal Cancer Registry. *Cancer Research* 1989; 49: 4344-4348.