



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

"EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICO GENÉTICA DEL CÁNCER
COLORECTAL EN PACIENTES CON SÍNDROME DE
LYNCH Y CASOS ESPORÁDICOS"

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

GENÉTICA MÉDICA

PRESENTA

DRA. DIONE AGUILAR Y MÉNDEZ



TUTOR DE TESIS

M. en C. JAZMÍN ARTEAGA VÁZQUEZ

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

MÉXICO, D.F. JULIO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Agradecimientos a mis padres y maestros

Índice

Introducción	7
<i>Factores de Riesgo</i>	
Tabaco	9
Sedentarismo	10
Sobrepeso y obesidad	10
Consumo de carne roja y procesada	11
Consumo de alcohol	12
Uso de estrógenos exógenos	13
EII, CU y Enfermedad de Crohn	13
Antecedentes históricos	14
Criterios de Amsterdam	15
Criterios de Bethesda	15
Genes relacionados con Síndrome de Lynch	16
Sistema de Reparación de bases mal pareadas del DNA	17
Inestabilidad microsatélite	20
Relación genotipo-fenotipo	23
Características histopatológicas	23
Inmunohistoquímica de los genes de MMR	24
<i>Modelos de Predicción de Riesgo de mutación germinal de MMR</i>	
Modelo MMRpro	28
Modelo PREMM _{1,2,6}	30
Modelo MMR-pre	30

Justificación	32
Objetivo general	32
Objetivos particulares	33
Material y métodos	33
Diseño de estudio	33
Selección de la muestra	34
VARIABLES ESTUDIADAS	34
Métodos	36
Pacientes	36
Análisis estadístico	37
Resultados	
<i>Características Epidemiológicas</i>	
Género	37
Edad	37
Antecedentes familiares de CCR	37
Localización del CCR	38
Signos y síntomas	38
Método diagnóstico	39
Tratamiento	39
Inmunohistoquímica	40

<i>Factores de Riesgo</i>	
IMC	40
IMC, localización y edad de presentación del CCR	41
Consumo de tabaco	41
Consumo de alcohol	42
Actividad Física	43
Uso de estrógenos exógenos	43
EII, CU, Enfermedad de Crohn	43
Género y localización del tumor	43
Localización del tumor y antecedentes familiares	44
Localización del tumor e IT	45
<i>Seguimiento y vigilancia</i>	46
<i>Aplicación de modelos de predicción de mutación germinal del MMR</i>	46
<i>Consumo de Alimentos</i>	48
Discusión	
 <i>Características Epidemiológicas</i>	
Género	50
Edad	50
Antecedentes familiares	50
Localización del CCR	51
Presentación de cáncer sincrónico y metacrónico	51
Signos y síntomas	52
Método Diagnóstico	53
Tratamiento	54
Inmunoquímica	54
 <i>Factores de Riesgo</i>	
IMC	55
IMC y localización CCR	55
Localización de tumor e IT	55
Actividad Física	56
Uso de estrógenos exógenos	56

EII, CU, Enfermedad de Crohn	56
<i>Seguimiento y vigilancia</i>	57
<i>Aplicación de modelos de predicción de mutación germinal del MMR</i>	57
<i>Consumo de Alimentos</i>	58
Conclusiones	60
Bibliografía	63
ANEXO I	
Encuesta EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICO-GENÉTICA DEL CÁNCER COLORECTAL (CCR) EN PACIENTES CON SÍNDROME DE LYNCH Y CASOS ESPORÁDICOS.	67
ANEXO II	
Encuesta de frecuencia de consumo de alimentos	70
ANEXO III	
Genealogías de Familias con Síndrome de Lynch	80

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorectal (CCR) es la tercera causa de cáncer en hombres y la segunda en mujeres, con más de 1.2 millones de casos nuevos y 608, 700 muertes reportadas en el año 2008.¹ Las tasas de incidencia se han mantenido estables o han ido a la baja en países desarrollados económicamente, y se observa que la incidencia de cáncer de colon ha ido en aumento en países antes considerados de bajo riesgo, entre estos España, algunos países de Europa del Este y Asia Oriental.²

Las mayores tasas de incidencia se reportan en Australia, Nueva Zelanda, Europa y Norteamérica, y las tasas más bajas se reportan en África y Asia Central y Meridional.¹ Se observan más casos en hombres que en mujeres, por ejemplo en República Checa y Japón se ha visto que la tasa en hombres ha excedido el pico observado en Australia, Canadá y EUA, en este último la tasa ha disminuido, debido a estrategias de detección y remoción temprana de lesiones precancerosas.¹

Estas tendencias reflejan cambios en los estilos de vida que van de la mano del desarrollo económico. Estudios demográficos han demostrado mayor incidencia de CCR en los inmigrantes a países industrializados.^{1,2}

En países occidentales ha disminuido la tasa de mortalidad, resultado de mejores técnicas de detección temprana así como de tratamiento.¹

En países con recursos limitados en el área de la salud, principalmente América Central, América del Sur y Europa del Este las tasas continúan incrementando.¹

En México, los datos del compendio de mortalidad y morbilidad 2004 del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, indican que el cáncer colorectal ocupa el segundo lugar en frecuencia de neoplasias, después del cáncer gástrico. La localización de presentación es preferentemente en recto y sigmoides.³

Existen diferencias en la incidencia de este tipo de cáncer entre los estados de la República Mexicana, observándose mayor incidencia en los estados del norte. Estas diferencias podrían estar dadas por las variaciones geográficas de la dieta.³

A diferencia de lo observado en otros países, en México la distribución de géneros es similar, sin embargo existe mayor mortalidad en mujeres.^{1,3}

Existen factores de riesgo genéticos y factores de riesgo modificables relacionados con el desarrollo de cáncer de colon.⁴ Aproximadamente 2-5% de los casos de CCR de origen genético se deben a Síndrome de Lynch.⁵

El Síndrome de Lynch o CCRHNP (Cáncer Colo-Rectal Hereditario No Polipósico) es un síndrome de predisposición familiar a cáncer de colon y otros cánceres extracolónicos (endometrio, estómago, ovario, tracto hepatobiliar, tracto urinario, intestino delgado, cerebro, neoplasia sebácea), con un modo de herencia autosómico dominante.⁵

Los individuos con síndrome de Lynch tienen riesgo de desarrollar cáncer de colon, que va de 54-75% a lo largo de la vida para los varones y 30-52% para las mujeres; a diferencia del riesgo de la población general, entre quienes el riesgo de desarrollar cáncer colorectal a lo largo de la vida es de 5-6%.^{5,6}

El síndrome de Lynch se caracteriza por presentarse a edad joven (mediana 42-45 años), del 35 al 40% se diagnostican ≤ 40 años de edad, y predomina la presentación en colon proximal (70%). Hay un exceso de presentación sincrónica y metacrónica (25-30% desarrollan un segundo primario 10 años después de la resección quirúrgica inicial).⁶

A nivel histológico también presenta características distintivas como patrón pobremente diferenciado, aspecto mucinoso o células en anillo de sello, reacción similar a Crohn, infiltrado linfocítico, inestabilidad microsátelite.^{5,6,7}

La asociación de adenoma sebáceo, carcinoma sebáceo y queratoacantomas con CCRHNP se conoce como Síndrome de Muir-Torre. La asociación entre CCRHNP y tumores cerebrales del tipo glioblastoma se llama Síndrome de Turcot.^{6,7}

CCRHNP se debe a mutación germinal en uno de cuatro genes del sistema de reparación de bases mal pareadas del ADN (MMR), *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*, que explican ~90% de la etiología.⁶

Los factores de riesgo modificables para CCR incluyen consumo de tabaco, sedentarismo, sobrepeso y obesidad, consumo de carne roja y procesada, y consumo excesivo de alcohol.^{1,2}

El entender el papel que tienen los factores ambientales en el CCR permitiría desarrollar estrategias de prevención además del tamiz mediante colonoscopia.^{1,2}

FACTORES DE RIESGO

Tabaco

La asociación entre el hábito tabáquico y el CCR es controversial. De acuerdo a La Agencia Internacional para Investigación en Cáncer (International Agency for Research on Cancer (IARC)), el hábito tabáquico si es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de colon.

Dos meta análisis confirman la asociación entre el hábito tabáquico y riesgo aumentado de CCR, CCR, el riesgo relativo para los fumadores es 1.18 en comparación con los no fumadores (Riesgo Relativo [RR] = 1.18, intervalo de confianza 95% [IC] = 1.11 a 1.25). Un estudio realizado en Corea encontró que entre varones, la asociación es más fuerte para cáncer de colon distal (1.4 veces, IC 95%: 1.2 a 1.7), lo que sugiere que la exposición a tabaco tenga diferentes efectos en las vías de carcinogénesis del CCR.^{8,9}

El hábito tabáquico es un factor de riesgo modificable asociado al cáncer colorectal. Algunos autores han estimado un riesgo asociado al tabaco de 18% mayor en los fumadores que en los no fumadores. Se ha observado asociación entre el hábito tabáquico y el cáncer colorectal de localización proximal.⁸

En un meta-análisis publicado en 2009 por Liang se estimó la relación entre el hábito tabáquico y la localización del CCR. De acuerdo a esta revisión los fumadores tienen 10% mayor riesgo de desarrollar cáncer de colon que los no-fumadores (IC 95%: 0.89-1.36); y de 19% mayor riesgo para desarrollar cáncer rectal (IC 95%: 0.94-1.52).⁴

El consumo de tabaco también es un factor independiente de mortalidad en los pacientes con CCR que son sometidos a procedimientos quirúrgicos.

Hay algunos factores a tener en cuenta entre los individuos con hábito tabáquico que se relacionan con la dosis respuesta, como los son la edad de inicio, la duración, el índice tabáquico.⁹ Giovannuci y cols. reportaron una asociación significativa entre el desarrollo de cáncer de colon y el consumo de ≥ 16 paquetes año antes de los 30 años (RR 1.96, IC 95%: 1.16 –3.29), no así para cáncer rectal (RR 1.62, IC 95%: 0.60–4.37).¹⁰

El riesgo de CCR es mayor entre los que continúan con el hábito tabáquico que en aquellos que lo discontinúan.⁴

Existen varias teorías para explicar la asociación entre consumo de tabaco y el desarrollo de CCR, una es que el fumar cigarrillos facilita el crecimiento tumoral al inducir la angiogénesis y/o suprimir la inmunidad celular.

Otra teoría es que la exposición al tabaco podría estar relacionado con modificaciones epigenéticas ya que estimula la DNA metiltransferasa y el hábito tabáquico se ha asociado con metilación de las islas CpG en cáncer broncogénico, de vejiga, cabeza y cuello.⁹

Sedentarismo

La inactividad física y el IMC se han asociado con cáncer de colon, pero no con cáncer rectal. Un estudio en una cohorte combinada de 134, 365 individuos estableció que la actividad física se asocia más fuertemente a cáncer de colon que a cáncer de recto. El mecanismo biológico que podría explicar estas diferencias es que el colon es más susceptible a los efectos de la insulina, posiblemente los receptores para insulina y factor de crecimiento similar a insulina, relacionados con el desarrollo y crecimiento de adenomas están presentes en menor número en el recto que en el colon. Estas diferencias pueden deberse al origen embriológico, el colon proviene del intestino medio y el recto del intestino grueso.¹⁰ El incremento en la actividad física, mejora la sensibilidad a la insulina y promueve el desarrollo y crecimiento de adenomas en colon.

Sobrepeso y obesidad

Se ha visto asociación entre obesidad y riesgo incrementado de desarrollar cáncer de colon. De acuerdo a la literatura, se sugiere que el sobrepeso y/o obesidad tienen un efecto diferente en hombres que en mujeres. Un estudio epidemiológico en Corea evidenció que un IMC >25 se asocia con cáncer de colon en hombres (RR 1.6, IC 95%: 1.4-2, p= <0.001) y cáncer proximal en mujeres (RR 1.5, IC 95%, 1.1-2.0, p= 0.057), sin embargo un estudio epidemiológico de Boston, EUA encontró una asociación entre IMC y riesgo incrementado de cáncer rectal (RR 1.40, IC 95%, 0.98-2.01, p= 0.04).^{8,10}

No están claros los mecanismos por los que se dan las diferencias entre géneros, el IMC puede reflejar diferente proporción y distribución de grasa corporal. La composición de grasa corporal

se asocia con CCR tanto en hombres como en mujeres. La adiposidad se asocia con hiperinsulinemia, que reduce los niveles de proteínas de unión al factor de crecimiento similar a la insulina y por lo tanto incrementa las concentraciones de IGF-I. Tanto la insulina como el IGF-I participan en la proliferación celular y apoptosis por lo que promueven la carcinogénesis.¹¹

Se ha observado que a mayor IMC después de los 20 años de edad, mayor riesgo de desarrollar CCR tanto en portadores de mutación en alguno de los genes del MMR como en los no portadores. No existen diferencias entre hombre y mujeres portadores de mutación ni entre portadores de mutaciones en los heterodímeros MutLa or MutSa. ¹²

Consumo de carne roja y procesada

Existe controversia acerca de la asociación entre el consumo de carne procesada y el desarrollo de CCR. En 2007 un panel internacional de expertos del World Cancer Research Fund and American Institute of Cancer Research (WCRF/AICR) concluyeron que el consumo incrementado de carne roja y procesada aumenta el riesgo de desarrollar CCR, 25% para cáncer de colon y 31% para cáncer de recto.²

Se han sugerido algunos mecanismos biológicos para explicar la asociación entre el consumo de carne procesada y el desarrollo de CCR. Entre estos mecanismos se sugiere el efecto mutagénico de las aminas heterocíclicas e hidrocarburos aromáticos policíclicos contenidos en la carne cocida a altas temperaturas. ^{2,13}

Las aminas heterocíclicas y particularmente 2-amino-1-metil-6-fenilimidazol (4,5-b) piridina y la 2-amino-1-3,8-dimetilimidazol [4,5-f] quinoxalina (MeIQx) son mutágenos y carcinógenos potentes en modelos murinos, aunque no se ha demostrado su potencial carcinogénico en los humanos.¹³ Existen reportes que asocian las aminas heterocíclicas de la dieta con cáncer pulmonar y adenomas colónicos.¹⁴ Los hidrocarburos aromáticos policíclicos contribuyen al desarrollo de cáncer a través del consumo de tabaco, la exposición ambiental y ocupacional. ¹³ Otro mecanismo es la formación endógena en el tracto gastrointestinal de compuestos Nnitroso, muchos de los cuales son carcinogénicos.² Se ha observado una relación dosisrespuesta entre el consumo de carne roja y la formación endógena de compuestos N-nitroso.² La explicación a esto es que el grupo heme presente en la carne roja se nitrosila y actúa como un agente nitrosante. Los nitritos y nitratos agregados como conservadores a la

carne pueden incrementar la exposición endógena a las nitrosaminas, compuestos N-nitroso y sus precursores. ^{2,13}

El Instituto Americano de Investigación en Cáncer propone que la grasa total y las grasas saturadas presentes en la carne se asocian con el riesgo de desarrollar CCR. El mecanismo se explica porque los ácidos biliares excretados en el colon pueden tener un efecto irritante no específico que incrementa la proliferación de las células en la mucosa de colon. ¹³ Otro posible mecanismo son cambios metabólicos específicos asociados específicamente con los ácidos grasos saturados, resistencia a la insulina, respuesta inmunológica alterada y cambios en la composición de los ácidos grasos de la membrana celular que afectan las características de unión a las células epiteliales colónicas. ¹⁴

Un meta-análisis publicado en 2011 apoya la observación de que el consumo de carne roja y carne procesada incrementan el riesgo de cáncer de colon y de recto.² Este estudio estimó mediante un modelo lineal de dosis-respuesta el riesgo de CCR, teniendo un RR 1.14, (IC 95%: 1.04-1.24) por un incremento de consumo de 100gr/día de carne roja y procesada (11 estudios, 11358 casos), RR 1.25 para cáncer de colon, (IC 95%: 1.10-1.43) (8 estudios, 5426 casos), y RR 1.31 para cáncer rectal (IC 95%, 1.13-1.52) (5 estudios, 2091 casos).²

Este meta-análisis también mostró asociación entre el consumo de carne (análisis por separado de la carne procesada) e incremento de riesgo de cáncer colorectal y cáncer de colon, pero no hubo asociación estadísticamente significativa con el cáncer de recto. ²

Consumo de alcohol

Grandes estudios epidemiológicos han establecido que el alcohol se asocia con una alta incidencia de cáncer así como de mortalidad. La Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer ha establecido que el acetaldehído asociado con las bebidas alcohólicas es carcinogénico en los humanos. Existe una asociación dosis dependiente con la mayor incidencia de cáncer oral, faringe, laringe, esófago, hepático, cáncer de mama en mujeres y cáncer colon. ¹⁵

El consumo de alcohol se asocia con riesgo incrementado de cáncer de colon distal en hombres y cáncer rectal en mujeres. Un estudio multicéntrico publicado en 2009 asocia un incremento de riesgo de CCR con el consumo de más de 12 bebidas por semana en comparación con los no

bebedores (OR, 1.21; IC 95%: 1.03-1.44), asociado con un incremento de riesgo de baja inestabilidad microsatélite para CCR (OR 1.85; IC 95%: 1.06-3.24) y para cáncer rectal (OR 1.48; IC 95%: 1.08-2.02).¹⁶

Uso de estrógenos exógenos

Se han comentado algunas diferencias relacionadas con el género de los factores de riesgo asociados con CCR ya expuestos, lo que sugiere que pueda haber una influencia relacionada con las hormonas. Esta influencia no se limita a las hormonas endógenas, también se ha visto con el uso exógeno de estrógenos ya sea como anticonceptivos orales o como terapia de reemplazo hormonal.

En un meta-análisis publicado en 2001, Fernandez et al. establecieron para el uso de anticonceptivos orales un RR de CCR de 0.82 (IC 95% : 0.74–0.92), al combinar la información de 8 estudios de casos y controles y 4 estudios de cohorte.

No existe una asociación clara con el tiempo de uso de anticonceptivos orales y el riesgo de CCR. De acuerdo a lo anterior el uso de estrógenos exógenos es un factor protector contra CCR, y el mecanismo biológico que podría explicar esto es que los estrógenos reducen la síntesis y secreción de ácidos biliares, que promueven la carcinogénesis en el epitelio colónico. En modelos animales se ha observado que estrógenos reducen los niveles circulantes del factor de crecimiento similar a la insulina, el cual se asocia con riesgo aumentado de CCR.¹⁷

Enfermedad Inflamatoria Intestinal, CU y Enfermedad de Crohn

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), incluyendo la Colitis Ulcerativa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EC) son enfermedades inflamatorias del intestino. Una complicación a largo plazo de la inflamación del colon es el desarrollo de CCR.^{18,19}

La Enfermedad de Crohn (EC) puede afectar cualquier parte del tracto digestivo, pero principalmente la parte distal del intestino delgado, ileon y colon. La EC se asocia con un riesgo incrementado de desarrollar CCR, [Riesgo Relativo (RR) 2.64; IC 95%: 1.69-4.12].²⁰

La Colitis Ulcerativa (CU) es la inflamación colónica que afecta el recto pero puede extenderse proximalmente y afectar todo el colon.¹⁸ La CU se asocian con un riesgo incrementado de desarrollar CCR (RR 2.75; IC 95%: 1.91-3.97).²⁰

La asociación de CCR con EII se ve en casos de presentación a edad más joven que la población general. En esta asociación influyen factores como duración de la EII, extensión de la misma, presencia de colangitis esclerosante y antecedentes familiares de CCR. Se ha observado un intervalo de 10 años entre el diagnóstico de EII y el desarrollo de CCR, con una media de edad de 53 años (43-63 años).

Antecedentes Históricos

Alrededor de 1913, el Dr. Alfred Warthin de la Universidad de Michigan hizo la primera descripción acerca de agregación familiar para cáncer, en la familia "G", con mayor prevalencia de cáncer uterino y gástrico. ^{3,5}

En 1966, el Dr. Henry Lynch de Omaha, Nebraska y el Dr. Marjorie Shaw de la Universidad de Michigan publicaron dos grandes familias con numerosos miembros afectados de varios cánceres primarios, resaltando el cáncer endometrial y transmisión generación tras generación. Al integrar la información de las observaciones del Dr. Warthin se demostró un patrón de herencia autosómica dominante, la mayoría de los cánceres fueron adenocarcinoma de colon, endometrio y estómago. ^{3,21}

Durante los 70's y principios de 80's hubo escepticismo respecto a que el cáncer tuviera un componente hereditario. Debido a que continuaron apareciendo reportes de "cáncer familiar" este se dividió en Síndrome de Lynch tipo I (familias con cáncer colorectal a edad joven principalmente) y Síndrome de Lynch tipo II (familias con cáncer colorectal y cáncer extracolónico, principalmente del tracto genital femenino).³

El concepto de cáncer colorectal hereditario no polipósico (HNPCC por sus siglas en inglés, *non polyposic colorectal cancer*) se desarrolló para describir familias con cáncer colorectal hereditario, y diferenciarlas de los síndromes polipósicos. ^{3,22}

Criterios de Amsterdam

En 1991 en Amsterdam, Holanda el Grupo Colaborativo Internacional en CCRHNP estandarizó la terminología y los criterios de selección clínica para familias con CCRHNP, estos criterios no incluyen los cánceres extracolónicos.

Años más tarde, los criterios Amsterdam II incluyeron los cánceres extracolónicos asociados con Síndrome de Lynch (endometrio, estómago, ovario, tracto urinario, tracto hepatobiliar, páncreas e intestino delgado).

Los criterios de Amsterdam son muy estrictos, especialmente en relación a la historia familiar. Existen individuos provenientes de familias pequeñas o con información limitada acerca de los antecedentes médicos de sus familiares.

Tabla 1. Criterios de Amsterdam I y II

Criterios de Amsterdam I para CCRHNP:

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 para CCRHNP:

Difiere del anterior en el apartado número 1, ya que se incluyen otros cánceres relacionados al CCR.

Criterios de Bethesda

En 1996 en Instituto Nacional de Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés, *National Cancer Institute*) auspicio un taller en CCRHNP que elaboró las Guías de Bethesda para captar pacientes con CCR que deberían realizarse estudios de inestabilidad microsatélite, y en aquellos tumores que muestren alta inestabilidad microsatélite, el paso siguiente sería realizar inmunohistoquímica, de esta manera se lograría identificar pacientes con Síndrome de Lynch con mayor sensibilidad aunque menos especificidad que los criterios de Amsterdam.^{5, 7, 23} Las Guías de Bethesda incluyen un grupo de edad y una historia familiar más amplios, así como características histopatológicas del CCR. En el 2004 estos criterios se revisaron y simplificaron.⁵ Los Criterios de Amsterdam se asocian con una sensibilidad baja (28–45%), pero con una

especificidad alta (>99%) para el diagnóstico de Síndrome de Lynch en la población general, en cambio los Criterios de Bethesda se asocian con mayor sensibilidad (73–91%), pero una menor especificidad (77–82%).⁵

Tabla 2. Criterios de Bethesda para CCRHNP

Criterios de Bethesda para CCRHNP:

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.

GENES RELACIONADOS CON EL SÍNDROME DE LYNCH

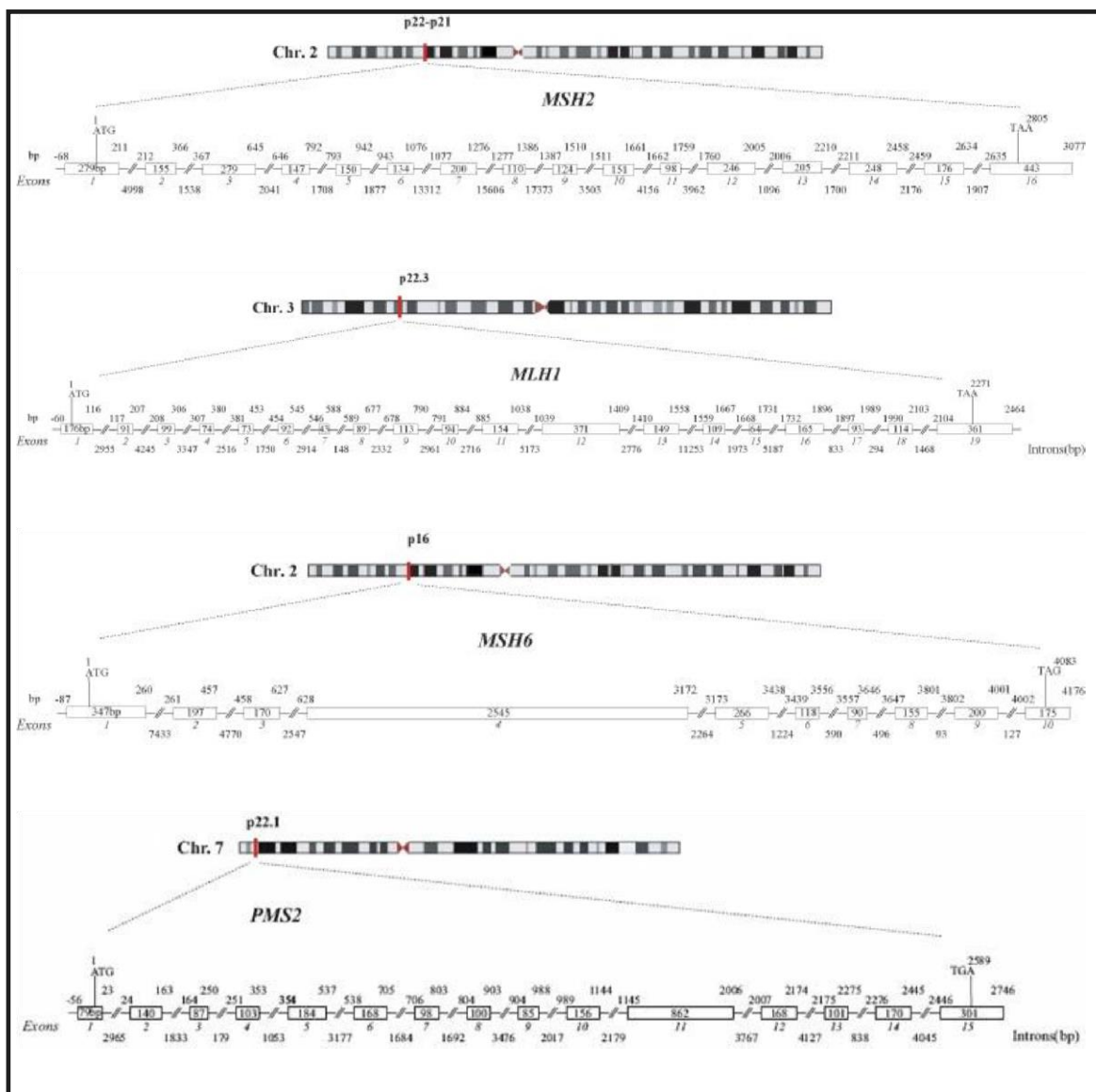
Con la llegada de la Genética Molecular, mediante análisis de ligamiento se establecieron 2 loci de susceptibilidad para CCRHNP en 2p16 y 3p21.^{2,24}

Actualmente se sabe que las mutaciones en *hMSH2* y *hMLH1* representan ~90% de los casos de CCRHNP. Se han clonado otros genes homólogos de mutL, *hPMS1* en el cromosoma 2q y *hPMS2* en el cromosoma 7q, que se encuentran mutados en 7-10% y <5% de los casos de CCRHNP.³

El término Síndrome de Lynch se debe emplear en los casos de CCRHNP en quienes se ha confirmado una mutación deletérea de los genes del MMR, ya que las mutaciones en estos genes se relacionan con un riesgo aumentado de varios tipos de cáncer incluidos en el espectro de Síndrome de Lynch.²²

Para las familias que cumplen los criterios de Amsterdam II sin mutación demostrable en los genes de MMR, se debe usar el término de CCRHNP. En el caso de las familias con agregación para CCR que no corresponden a CCRHNP o Síndrome de Lynch deben usarse el término CCR Familiar.²²

Figura 1. Ubicación de los genes del sistema de bases mal pareadas del DNA



Sistema de Reparación de bases mal pareadas del DNA

Es un sistema que se ha conservado a través de la evolución. Los predecesores bacterianos homodiméricos son MutS y MutL.

La actividad del sistema de reparación aumenta la fidelidad de la replicación varios cientos de veces, al remover una gran variedad de errores de la polimerasa, incluyendo aspas de inserciones-delecciones que se pueden formar durante la replicación de secuencias repetitivas. La reparación de bases mal pareadas inicia por uno de los dos heterodímeros MutS, ya sea MutS α (MSH2-MSH6) o MutS β (MSH2-MSH3), dependiendo del tipo de base mal pareada que

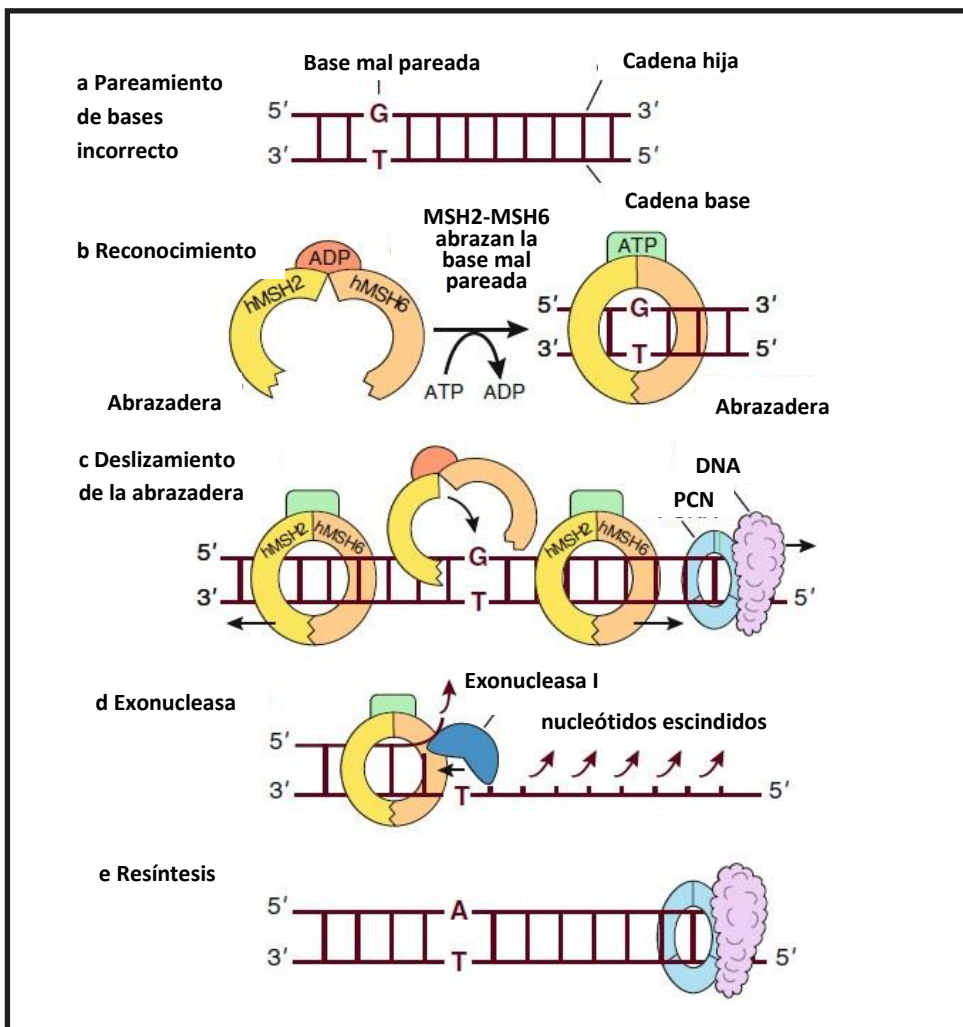
se debe corregir.²² Generalmente MutS α reconoce y se une a las bases mal pareadas G:T y a las aspas de +1 pb de inserción-delección. MutS β reconoce y se une a aspas de inserción-delección más grandes.^{3,21}

Después de que este heterodímero se une a la base mal pareada, se recluta un heterodímero MutL. Este es predominantemente MutL α (MLH1-PMS2), existen reportes recientes sobre la participación de MutL γ (MLH1-MLH3) en la reparación de ciertos errores de replicación.²⁴

MutL α , el heterodímero formado por MLH1 y PMS2 tiene un papel importante en la reparación de bases mal pareadas del DNA. Interactúa de forma dependiente de ATP con el detector de bases mal pareadas MutS α , y ensambla y controla otra enzimas de reparación. Juntas las proteínas MutS y MutL dirigen la degradación exonucleótica de un segmento de la cadena que incluye la base mal pareada. La reparación se completa con la re-síntesis de la brecha formada.²⁴ La actividad endonucleolítica de MutL α reside en el dominio C-terminal de PMS2.²²

Las proteínas MutL confieren terminación a la degradación exonucleolítica de la cadena

Figura 2. Sistema de Reparación de bases mal pareadas del DNA



faltante después de remover las bases mal pareadas. Una de sus características es que interactúa con otras proteínas, incluyendo la endonucleasa MutH, ADN clamp β y ADN helicasa II, ADN clamp PCNA (antígeno nuclear de células en proliferación), topoisomerasa II y exonucleasa I y varios factores involucrados en la respuesta al daño del ADN en organismos mayores. Se cree que actúan como marcadores de errores que ensamblan otras enzimas al sitio mal pareado para llevar a cabo la reparación y e iniciar la señalización de daño al ADN. Las parejas de interacción proteica más importantes para las proteínas MutL son las proteínas MutS, ya que estos dos factores representan el centro de la maquinaria de reparación.²⁴

Las condiciones necesarias para la formación del complejo de proteínas MutS y MutL se ha investigado, pero su caracterización se complica por la naturaleza dinámica del complejo. El extremo N-terminal (residuos 1-505) de la subunidad MutL α es necesario y suficiente para la interacción de MutL α y MutS α .

La pérdida de interacción entre MutL α y MutS α interfiere con la reparación del ADN mal pareado. Las mutaciones de *MLH1* disminuyen la eficacia del sistema de reparación de bases mal pareadas alteran las interacciones entre MutL α y MutS α .²⁴

El proceso de reparación falla cuando las proteínas del MMR son deficientes o defectuosas, permitiendo que mutaciones no reparadas se distribuyan por todo el genoma, una situación conocida como fenotipo mutador. Las tasas de mutación en las células tumorales humanas son 100 a 1, 000 veces mayores en aquellas con un sistema MMR deficiente que en las células normales.²³

En CCR, el fenotipo mutador y un sistema MMR deficiente dan lugar a mutaciones con pérdida de función en los genes supresores de tumor como *TGFBR2*, *IGF2R* y *PTEN*, así como mutaciones de ganancia de función en oncogenes. Estas mutaciones secundarias dan lugar al proceso oncogénico.²³

La mutación germinal de alguno de los genes del sistema MMR predispone a tumores de CCR, estómago, endometrio y vejiga.²³

Se ha calculado que en 15-17% de los CCR primarios existe deficiencia del sistema de MMR, incluyendo mutaciones germinales y somáticas, o una combinación de estos factores. Los genes del sistema MMR funcionan como genes supresores de tumor, por lo que se requiere la pérdida de función en ambos alelos como lo establece la hipótesis del doble hit de Knudson.²³ En el caso del Síndrome de Lynch, el primer hit está representado por la mutación germinal en

alguno de los genes del MMR. Se han descrito más de 400 mutaciones patológicas para CCRHNP, la mayoría son mutaciones sin sentido o de cambio del marco de lectura que producen una proteína truncada.⁶ El 25% de las mutaciones no dan lugar a proteína truncada.²² El segundo hit ocurre a nivel somático, se han descrito pérdida de heterocigosidad, mutaciones, conversión génica, y metilación del promotor.²³

El sistema de MMR posee además otras funciones como la reparación y recombinación de las rupturas de doble cadena, respuesta a daño del ADN, regulación del ciclo celular.²¹

Inestabilidad microsatélite

Otra característica distintiva del CCRHNP es la expansión de microsatélites denominada inestabilidad microsatélite. Los reportes iniciales de inestabilidad microsatélite fueron en bacterias y levaduras. Mediante estrategias de clonación posicional, se identificó el homólogo humano del gen MutS (*hMSH2*—*MutS* homólogo humano) en el cromosoma 2p y el homólogo humano del gen mutL (*hMLH1*— homólogo humano de *MutL*) en el cromosoma 3p.³ Los microsatélites son secuencias de 1-5 pares de bases que se repiten 15 a 30 veces, normalmente muestran estabilidad. Tienden a deslizarse durante a replicación del ADN y resultan en una pequeña asa en la cadena naciente de ADN. En condiciones normales este error se repara, pero cuando existe un sistema de reparación defectuoso, estos errores se vuelven permanentes, y en la siguiente ronda de replicación habrá alelos de diferentes tamaños.³

La inestabilidad microsatélite es una diferencia en el número de unidades de estos loci, ya sea por inserción o deleción de unidades repetidas, entre el tumor y tejido no tumoral del mismo individuo. La inestabilidad microsatélite no describe un fenotipo tumoral, de acuerdo a la definición se refiere a la observación de inestabilidad en un marcador particular.

Existen cientos a miles de microsatélites distribuidos en todo el genoma, cuando los microsatélites se encuentran en los intrones de los genes, resultan en cambios polimórficos. La mayoría de las personas tienen un número diferente pero constante de unidades de repetidos en sus dos alelos, y entre individuos se puede observar patrones diferentes porque los microsatélites son particularmente polimórficos.³

La inestabilidad microsatélite está presente en ~90% de los CCRHNP, y solo en el 10-15% de los casos de cáncer colorectal esporádico.^{3,21} En un tercio de los casos existe deficiencia en el

sistema MMR debido a una mutación germinal en uno de los genes que constituyen este sistema, principalmente *MSH2* y *MLH1*, o menos frecuentemente *MSH6* ó *PMS2*.²¹

De acuerdo a la Hipótesis de Knudson para los genes supresores de tumor, la inestabilidad microsatélite resulta de la inactivación de ambos alelos de alguno de los genes de reparación del ADN. En el CCRHNP se hereda una sólo mutación de la línea germinal, al inactivarse el otro alelo se produce la inestabilidad microsatélite.³

El panel recomendado por "The International Workshop on Microsatellite Instability and RER Phenotypes in Cancer Detection and Familial Predisposition" consiste en dos repetidos mononucleótidos (*BAT25* y *BAT26*) y tres repetidos trinucleótidos (*D5S346*, *D2S123* y *D17S250*). Los repetidos mononucleótidos como *BAT25* y *BAT26* son útiles para identificar tumores con MSI-H. De acuerdo a estudios poblacionales, *BAT26* se caracteriza por ser casi monomórfico.

El panel se amplifica por PCR y compara la secuencia microsatélite del tejido tumoral y la del tejido sano, la mayoría de las veces las mutaciones de las secuencias microsatélite dan lugar a delección de uno o más mononucleótidos o dinucleótidos, resultando en una secuencia más corta.

La secuencia microsatélite ideal debe mostrar inestabilidad >80% de las veces en un tumor con MSI-H y <20% de las veces en un tumor MSI-L.

Los tumores con inestabilidad microsatélite se pueden subdividir en varios grupos:

- 1) Alta inestabilidad microsatélite o MSI-H por sus siglas en inglés, definido por la presencia de inestabilidad en dos o más marcadores, o en >30-40% de los repetidos. Figura 3.
- 2) Baja inestabilidad microsatélite o MSI-L, definido por la inestabilidad de un marcador, o <40% de los repetidos. Los tumores que aparentemente carece de inestabilidad o MSS, debe incluirse en este grupo.

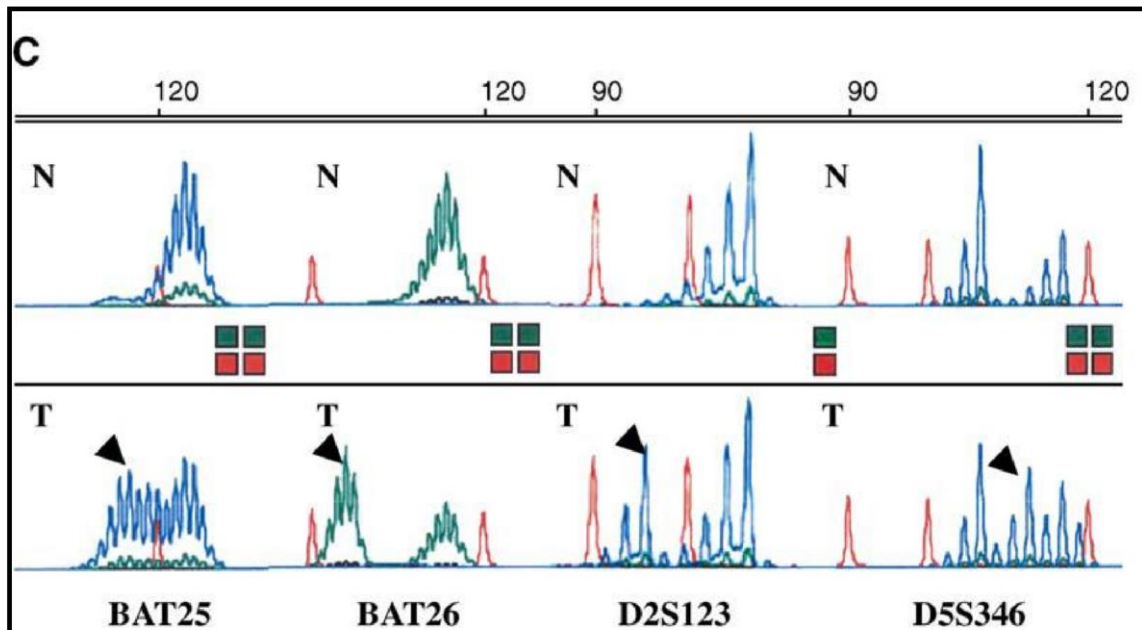


Figura 3. Análisis de inestabilidad microsatélite que muestra MSI -H, el panel T corresponde al tejido tumoral, las flechas señalan fragmentos adicionales de DNA en BAT25, BAT26, D5S123 y D5S346

Se puede extraer ADN de tejido fresco o tejido parafinado para determinar la inestabilidad microsatélite. Se requiere al menos 30% de células tumorales en el tejido a estudiar.

En el CCR esporádico la inestabilidad microsatélite se puede explicar por la inactivación del promotor del gen *MLH1* por un proceso epigenético que involucra hipermetilación. ^{3,21}

Un cambio epigenético se define como un cambio en la expresión génica que no se debe a un cambio en la secuencia de DNA. La metilación en los residuos de citosina de las islas CpG del promotor inhibe la transcripción del gen. ³

La sensibilidad de la MSI en pacientes con mutación en el gen *MLH1* es de 80%, para los pacientes con mutación en *MSH2* es de 84%, y de 55% para los pacientes con mutación en el gen *MSH6*. Si se emplean ≥ 3 marcadores, la sensibilidad es mayor, 91% para *MLH1*, 87% para *MSH2* y 77% para *MSH6*. La especificidad de la prueba es de 90%. ²⁶

Los estudios clínico patológicos y moleculares han sugerido el CCR se puede dividir en subtipos de acuerdo al estado de metilación y la inestabilidad microsatélite del ADN, el fenotipo metilador de las islas CpG se encuentra principalmente en tumores proximales, en cambio los tumores distales se caracterizan por un fenotipo no metilador y con estabilidad microsatélite. Los casos de CCR con inestabilidad microsatélite tienen mejor pronóstico que aquellos que muestran estabilidad microsatélite. ²¹

Relación genotipo-fenotipo

La prevalencia de cáncer extracolónico asociado al espectro de Síndrome de Lynch es mayor entre los portadores de mutación en *MSH2* en comparación con los portadores de mutación en *MLH1* (24% Vs. 9%).²³

La mutación de *MSH2* en estado heterocigoto se asocia con las siguientes manifestaciones extracolónicas de cáncer: gástrico, uréter, pelvis renal, intestino delgado, conductos biliares y cerebro. El riesgo a lo largo de la vida de desarrollar uno de estos cánceres extracolónicos es menor al 10%.²¹

Las mutaciones en el gen *MSH2* se asocian con la forma típica de HNPCC y con la variante de Síndrome de Mui-Torré.^{22, 23}

La edad media de diagnóstico de CCR para los individuos con mutación heterocigota en *MSH2* o *MLH1* es de 43 a 46 años, y para los pacientes con mutación heterocigota en *MSH6* es de 51-57 años.²³

Los portadores de mutaciones en *MLH1* tienen mayor prevalencia de CCR diagnosticado a edad joven en comparación con los portadores de mutación en *MSH2* (79% Vs. 69%).^{7,21,23}

Es por esto que las mutaciones de *MLH1* se relacionan con la forma típica de presentación de CCRHNP. Para este gen, 30% de las mutaciones germinales son de sentido erróneo.²⁷

Los portadores de mutación en *MSH6* tienen una riesgo de desarrollar cáncer endometrial (6471%) comparado con pacientes con mutaciones en *MSH2* o *MLH1* (40-50%).²¹

Características histopatológicas

Los adenomas en los pacientes con CCRHNP tienden a ser grandes, vellosos, displásicos y ocurren con mayor frecuencia en colon proximal.³

Los tumores en CCRHNP son con mayor frecuencia de tipo medular o de células en anillo de sello, con componente mucinoso y pobremente diferenciados.²³

Existe una fuerte relación entre los CCR esporádico con un sistema de MMR deficiente y el fenotipo metilador de las islas CpG (CIMP por sus siglas en inglés, CpG island methylator phenotype). El fenotipo CIMP se caracteriza por hipermetilación regional

de las islas CpG en el ADN que resulta en pérdida de expresión de *MLH1*. El fenotipo CIMP se encuentra en los pólipos aserrados y hay una fuerte asociación con la mutación V600E del gen *BRAF*.²³

Inmunohistoquímica de los genes de MMR

Actualmente está consensuado que se realice el análisis de alteraciones del MMR en los pacientes que cumplan criterios de Bethesda revisados o Ámsterdam II. ²⁸

La inmunohistoquímica es un estudio complementario en el tamizaje de pacientes con CCRHNP. Tiene una alta sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo para el diagnóstico de CCRHNP debido a mutaciones en los genes del MMR. ²⁹

La demostración de la pérdida de expresión de una proteína o combinaciones particulares de proteínas del sistema de MMR sugiere que exista una mutación germinal y nos permite hacer un análisis mutacional dirigido a los genes que codifican para dichas proteínas.

El sistema de MMR trabaja en heterodímeros, *MSH2* es una pareja obligatoria en el sistema, y se dimeriza ya sea con *MSH6* o con *MSH3*. El heterodímero *MSH2-MSH6* (MutS α) reconoce y se une preferencialmente a bases únicas mal pareadas o mononucleótidos repetidos. Mediante un proceso que requiere energía MutS α interactúa con el ADN en el sitio de la base mal pareada, intercambia ATP por ADP y forma un clamp que rodea el ADN. El heterodímero formado por *MSH2-MSH3* forma MutS β que reconoce preferencialmente los errores que forman asas que pueden ocurrir en repetidos de dinucleótidos u otras secuencias repetitivas.²⁵

El heterodímero MutS señala la base mal pareada y proteínas adicionales completan la reparación.

En la familia MutL la pareja obligatoria es *MLH1* que puede dimerizar con *PMS2*, *PMS1* o *MLH3*. El heterodímero formado por *MLH1-PMS2* llamado MutL α tiene actividad endonucleasa e interactúa con el complejo MutS-ADN, así como con Exo1 y PCNA y otras enzimas necesarias en la síntesis del ADN. La cadena de ADN recién formada que contiene el error es escindida y re-sintetizada.²⁵

La ausencia de *MSH2* o *MLH1* da lugar a pérdida completa de la actividad del sistema MMR, por lo tanto los errores en la síntesis del ADN se acumulan en una tasa acelerada conforme las

células proliferan. Es por esto que el ADN del tumor tiene el sello de la mutación característico de MSI.

La inactivación de *MLH1* por mutación desestabiliza la proteína PMS2, esto debido probablemente a un rápido "turnover" en ausencia de la proteína pareja de unión que la mantiene estable.

La pérdida del gen *MSH2* da lugar a la pérdida de expresión de las proteínas MSH2, MSH6 y MSH3, debido a que los dos últimos necesitan a MSH2 para estabilizarse, aunque MSH2 no necesita a MSH6 ni a MSH3 para estabilizarse. Si MSH2 está ausente no hay actividad del sistema MMR. Si las proteínas MSH3 o MSH6 están ausentes se preserva cierta actividad del sistema MMR. La ausencia aislada de MSH6 da lugar a la pérdida de reparación de bases sencillas mal apareadas, y a nivel tumoral no se apreciaría MSI o únicamente MSI-L.²⁵

La mutación del gen *MSH6*, que codifica para una proteína menor del sistema MMR no tiene un papel estabilizador de las otras proteínas MutS. MSH2 compensa la pérdida de MSH6 uniéndose a MSH3, y permite una actividad parcial del sistema MMR. La mutación germinal de *MSH6* da lugar a una forma atenuada de Síndrome de Lynch con una edad de presentación más tardía.

La metilación y silenciamiento del gen *MLH1* da lugar a la pérdida de las proteínas MLH1 y PMS2.

Las mutaciones germinales de *PMS2* dan lugar a una forma atenuada de la enfermedad, ya que MLH1 también se puede heterodimerizar con MLH3 y PMS1, dando una actividad que compensa la ausencia de MutL α .²⁵

Las mutaciones de sentido erróneo de los genes del sistema MMR dan lugar a alteraciones en la actividad enzimática de las proteínas del MMR, pero la proteína persiste en la célula. Mediante inmunohistoquímica (IHQ) se pueden detectar estas proteínas, aunque la expresión puede ser débil o heterogénea en el tejido tumoral.

Cuando existen mutaciones germinales en *MSH2*, no hay expresión de las proteínas MSH2 ni MSH6. Muchas de las mutaciones de *MSH2* crean codones de paro prematuro, alteran el sitio de corte, o grandes deleciones con rearrreglos dentro del mismo gen, con ausencia de expresión génica.²⁵

MLH1

Cuando hay delección de *MLH1* o un codón de paro prematuro, se observa ausencia de la proteína MLH1 y PMS2.

Para *MLH1* la mayoría de las mutaciones son de sentido erróneo, que dan lugar a pérdida de la actividad enzimática de MLH1, pero expresión de MLH1 y PMS2 en la IHQ, dando lugar a un falso negativo. Debido a que MLH1 se expresa menos abundantemente que MSH2, la tinción es más débil y el patólogo requiere experiencia para la interpretación. ²⁵

La hipermetilación esporádica del promotor de MLH1 da lugar a pérdida de expresión de MLH1 y PMS2.

MSH6

La pérdida de expresión concurrente de MSH2 y MSH6 indica una probable mutación germinal de *MSH2*. La pérdida de expresión de MSH6 de forma aislada se asocia con probable mutación germinal de *MSH6*.

PMS2

Las mutaciones germinales en *PMS2* son el mayor reto, ya que producen un fenotipo atenuado, aunque podrían ser tan comunes como las mutaciones en *MSH2*. Los tumores debidos a mutaciones en *PMS2* muestran MSI y pérdida de expresión de PMS2 de forma aislada en la IHQ. El reto es diferenciar este patrón de IHQ del producido por mutaciones de sentido erróneo de *MLH1* que dan lugar a desestabilización de PMS2 y ausencia de expresión únicamente de PMS2. ²⁵

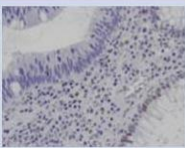
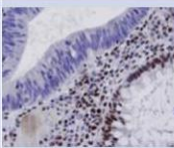
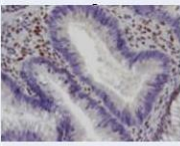
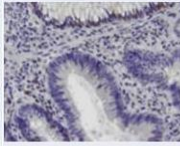
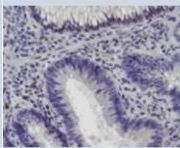
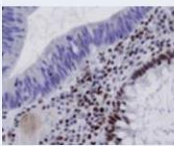
Mutación de MMR	MLH1	MSH2	MSH6	PMS2
MLH1		+	+	
MSH2	+			+
MSH6	+	+		+
PMS2	+	+	+	

Figura 4. Hallazgos de IHQ asociados con pérdida de expresión de las proteínas MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2

El estudio de IHQ se realiza sobre tejido fijado en formol e incluido en parafina. Para su valoración se debe disponer de controles internos positivos (estroma, linfocitos), necesarios para poder determinar que la ausencia de expresión en un tumor no es debida a un problema de la técnica.

Un caso se considera con pérdida de expresión cuando no se observa inmunotinción en ninguna célula neoplásica. El resultado de la IHQ debe expresarse como presencia o ausencia de expresión de cada una de las proteínas o como no valorable si no se obtienen controles internos adecuados. Los términos positivo y negativo también deben evitarse, ya que pueden inducir a confusión. ²⁸

La técnica de IHQ tiene limitantes, como los problemas de fijación del tejido, el anticuerpo utilizado o la pérdida de antigenicidad en cortes almacenados más de 24 horas antes de la realización de la técnica. ²⁸

En los últimos años se han reportado 78 individuos con mutaciones bialélicas de los genes de la maquinaria del MMR. Estos casos presentan un patrón de IHQ diferente del típico observado en tumores de pacientes con Síndrome de Lynch, ya que tanto el tejido tumoral como el tejido sano muestran ausencia de expresión de proteínas.

Los pacientes con mutaciones bialélicas en los genes del MMR desarrollan tumores en la infancia, principalmente hematológicos o de sistema nervioso central, así como CCR, algunos pueden mostrar lesiones dérmicas similares a las características café au lait de Neurofibromatosis. A este síndrome se le conoce como “Síndrome por deficiencia constitucional del sistema de reparación” ó CMMR-D.³⁰

MODELOS DE PREDICCIÓN DE RIESGO DE SÍNDROME DE LYNCH

En los últimos años se ha observado un aumento en la incidencia de CCR. De acuerdo a las estadísticas cierto porcentaje podría corresponder a casos de novo de Síndrome de Lynch. Es crítico identificar individuos y familias en riesgo e integrarlos a un programa de tamizaje, para prevención de CCR.

En países en vías de desarrollo resulta difícil aplicar los algoritmos establecidos por grupos y paneles Internacionales, por ejemplo los criterios de Bethesda nos permiten detectar individuos que podrían beneficiarse de estudios moleculares como IMS o MSI, sin embargo esta prueba solo se puede realizar en individuos afectados con pieza quirúrgica disponible. Otra limitante independiente de los aspectos económicos y técnicos, es el tamaño de las familias, ya que en familias pequeñas no siempre se puede observar que cumplan con criterios de Amsterdam, y quedan excluidas del estudio y seguimiento para individuos con síndrome de Lynch.³¹

Por las limitantes técnicas y tecnológicas a las que nos enfrentamos en países del tercer mundo, se sugiere emplear los modelos predictivos de riesgo de portar una mutación de los genes de MMR para estimar el riesgo pre-test de búsqueda de mutación germinal y optimizar costos.³²

Modelo MMRpro

Desde el año 2007 se han realizado y validado modelos de predicción de CCR en el contexto de síndrome de Lynch. Estos modelos toman en cuenta la prevalencia y la penetrancia de las mutaciones de los genes de MMR, antecedentes personales y familiares de CCR y endometrial, así como el resto del espectro de Síndrome de Lynch. Estos modelos se han validado con pruebas moleculares con alta sensibilidad para detectar mutaciones germinales de los genes de MMR.³³

El modelo MMRpro se basa en las leyes de Mendel y el teorema de Bayes para estimar la probabilidad de que un individuo porte una mutación deletérea en un gen de MMR. Se diseñó en base a información obtenida de metaanálisis de estudios poblacionales.

Toma en cuenta los antecedentes de CCR y endometrial en familiares de primero y segundo grado, y si está disponible, información acerca de IHQ e inestabilidad microsatélite del tumor.³³

$$Pr \text{ genotipo} | \text{ historia} = (Pr \text{ genotipo} _ Pr \text{ historia} | \text{ genotipo}) / Pr \text{ historia}$$

Pr = probabilidad, *genotipo* = genotipo que se asesora (mutaciones deletéreas de *MLH1*, *MSH2*, o *MSH6* por gen), *historia* = historia familiar, y *Pr(A|B)* se refiere a la probabilidad de A dado que B se observa.

En el numerador, la probabilidad de un genotipo está determinada por la prevalencia de las mutaciones, cuando la probabilidad de historia familiar dada la genotipo aconsejado se evalúa como una media ponderada de las probabilidades de una historia familiar condicional de todos los posibles genotipos de familiares, donde los riesgos de una herencia autosómica dominante influyen en la configuración de cada genotipo.

La probabilidad de la historia familiar en relación con cada configuración genotipo puede ser dividido en el producto de la probabilidad relativa de cada uno de los fenotipos determinado por su propio genotipo.³³

Cada término se calcula en base a la penetrancia de los familiares afectados o la probabilidad de no penetrancia en los individuos no afectados. Cuando un miembro de la familia se somete a MSI, IHQ, o búsqueda de mutación de línea germinal, las probabilidades atribuidas al genotipo provienen de la sensibilidad y especificidad de la prueba para la detección de un verdadero genotipo.

Para evaluar el denominador se suman las probabilidades del numerador acerca de todos los posibles genotipos del propósito. De esta forma se estiman los riesgos que tiene el propósito de desarrollar CCR.

Como referencia, la probabilidad de mutación de un individuo del que no se dispone de información es 0.002, la probabilidad del propósito sin información de sus familiares es 0.05 previo al estudio de inestabilidad microsatélite y 0.34 después de un resultado positivo en

dicha prueba. Un nivel de 0.34 puede ser suficiente para justificar la búsqueda de mutación germinal o bien seguimiento colonoscópico estrecho.

Este modelo está disponible en el sitio de internet:

<http://www4.utsouthwestern.edu/breasthealth/cagene/>

Modelo PREMM_{1,2,6}

Kastrinos et al. desarrollaron un modelo predictivo que denominaron PREMM_{1,2,6}. Este es un modelo de regresión logística que estima el riesgo en conjunto de portar una mutación germinal en alguno de los genes del MMR así como el riesgo individual de cada uno de los genes (*MLH1*, *MSH2* y *MSH6*) basándose en la historia personal y familiar de cáncer y en la relación genotipo-fenotipo. Su diseño está basado en la información aportada por el Myriad Genetics Inc.

El modelo predictivo PREMM_{1,2,6} incorpora los siguientes factores del probando y familiares de 1ro y 2do grado: (OR e IC 95%: género masculino (1.9; 1.5–2.4), CRC único (4.3; 3.3–5.6), CRC múltiple (13.7; 8.5–22), cáncer endometrial (6.1; 4.6–8.2), y cáncer extracolónico (3.3; 2.4–4.6).

A diferencia del modelo MMR-pro, PREMM_{1,2,6} sí incluye información de otras manifestaciones extracolónicas del espectro de Síndrome de Lynch además del cáncer endometrial.

De acuerdo en la información del estudio de validación del modelo PREMM_{1,2,6} un puntaje mayor de 5% (sensibilidad de 94% y especificidad de 56%) es un valor de cohorte razonable para realizar más estudios y definir el riesgo genético.³⁴

Modelo MMR-pre

El MMR-predict es un modelo diseñado por Barnetson para predecir la probabilidad de un individuo de portar una mutación germinal de uno de los genes del Síndrome de Lynch. Este modelo se basa en la información de un grupo de pacientes con diagnóstico de CCR antes de los 55 años de edad, independientemente de sus antecedentes heredofamiliares.

Una ventaja de este modelo es que toma en cuenta el cáncer endometrial aunque no incluye el resto de tipos de cáncer del espectro de síndrome de Lynch. Una desventaja en comparación

con PREMM es que de los antecedentes heredofamiliares solo toma en cuenta familiares de segundo grado.³⁴

La fortaleza de este modelo es que toma en cuenta el género y la localización del tumor para predecir el riesgo de portar una mutación germinal de los genes de MMR.

Este modelo es útil para los individuos con CCR de inicio temprano (<55 años) sin antecedentes familiares de CCR.

Estudios que han comparado algunos de los modelos predictivos han mostrado que tienen un desempeño similar. En la tabla 3 se muestra una comparación de los tres modelos.

Tabla 1. Características de los modelos de predicción de mutación germinal en alguno de los genes de MMR. MMR pro, PREMM1,2,6 y MMR pre

Característica	MMR pro	PREMM1,2,6	MMR pre
Información proveniente de	Basado en la población y la clínica	Basado en la clínica	Basado en una población con diagnóstico de CCR <50 años
Validación	Basado en la clínica	Basado en la población y la clínica	Basado en la población
Total de individuos estudiados por secuenciación			
Cohorte de determinación	No disponible	4 538	870
Cohorte de validación	144	1 827	155
Incluye estudios de delección	S/D	SI	SI
Características que toma en cuenta			
CCR	SI	SI	SI
Ca endometrial	NO	SI	NO
Otros	NO	SI	NO
Estudios previos de IHQ	SI	NO	NO
Estudios previos de MSI	NO	NO	NO
Estudios genéticos previos	SI	NO	SI, pero no cambia las probabilidades
Edad del probando y otros familiares afectados	Toma en cuenta las edades de los individuos afectados	Solo toma en cuenta la edad más temprana	Evalúa basado en edad menor o mayor de 50 años
Familiares afectados	SI	SI. Analiza por separado los familiares de 1ro y 2do grado	SI. Solo familiares de 1er grado
Estimación de mutación de genes de MMR	SI. <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> y <i>MSH6</i> ; basado en la estimación de prevalencia de mutaciones y penetrancia por edad y género	SI. <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> y <i>MSH6</i>	SI. <i>MLH1</i> y <i>MSH2</i>
Fortalezas	Calcula el riesgo de mutación germinal de 3 genes de Síndrome de Lynch; Da un riesgo individual por cada gen; Puede recalcular la probabilidad si el estudio de MSI es negativo; Puede calcular la probabilidad residual de encontrar una mutación aun cuando la secuenciación haya sido negativa.	Toma en cuenta: Individuos con cánceres relacionados con Sx Lynch; Presencia de más de un CCR en el probando o sus familiares; Presencia de pólipos en el probando; diferencia entre familiares de 1ro y 2do grado.	Toma en cuenta: El género del probando; La localización del tumor; Diagnóstico de uno o más CCR en el probando.
Debilidades	No considera otros tipos de cáncer relacionados con Síndrome de Lynch diferentes al cáncer Endometrial; No considera cáncer sincrónico/metacrónico en el probando o familiares; Requiere un familiar de primer grado afectado para calcular el riesgo del probando; El diseño del modelo sólo incluyó familias con alto riesgo.	No considera estudios previos como MSI; No considera el género del probando, aunque si considera cuando el probando tiene diagnóstico de cáncer endometrial.	Tiende a sobre y sub estimar probabilidades al calcular un riesgo de 100% y 0%; Este modelo no se ha validado en individuos menores de 55 años; No toma en cuenta las edades de los familiares.
Aplicación	Bueno para calcular el riesgo de una mutación cuando la MSI y la secuenciación resultaron negativas y existe alta sospecha de Sx de Lynch.	Útil en familias que tienen cánceres del espectro de Síndrome de Lynch diferentes de CCR y cáncer endometrial.	Útil para individuos con inicio temprano de CCR sin otro cáncer relacionados del espectro de Síndrome de Lynch

JUSTIFICACIÓN

En los últimos años, a nivel mundial, se ha observado un aumento en la incidencia de cáncer colorectal y una tendencia de presentación a edad más joven de lo esperado. Estas observaciones no se explican únicamente por los cambios en el estilo de vida, por lo que es importante tomar en cuenta los factores genéticos heredables. Es importante definir si se tratan de casos esporádicos o casos de novo de Síndrome de Lynch con el fin de optimizar recursos para el seguimiento y vigilancia del propósito y sus familiares en riesgo, así como definir grupos de riesgo que se beneficiarían del asesoramiento genético, vigilancia estrecha y diagnóstico molecular.

Debido a las implicaciones médicas, psicológicas y laborales que derivan del diagnóstico de cáncer, y el aumento de riesgo para los familiares de primer grado de desarrollar cáncer colorectal, es crítico identificar individuos y familias en riesgo e integrarlos a un programa de tamizaje, para prevención de CCR.

Por las limitantes técnicas y tecnológicas a las que nos enfrentamos en países en vías de desarrollo, se sugiere emplear los modelos predictivos de portar una mutación germinal en alguno de los genes de MMR relacionados con la etiología de Síndrome de Lynch. Estos modelos están diseñados para hacer una estimación cuantitativa pre-test, que es útil como guía para proceder a la genotipificación y de esta manera optimizar costos, e incluso ayudan a estimar cuando no estaría indicado el estudio molecular.

OBJETIVO GENERAL

- 1- Describir las características epidemiológicas, histopatológicas y variables consideradas factores de riesgo para CCR en una muestra de pacientes con diagnóstico de cáncer colorectal esporádico diagnosticado antes de los 50 años y dos grupos de comparación: cáncer colorectal esporádico mayor o igual a 50 años y síndrome de Lynch.

OBJETIVOS PARTICULARES

- a. Identificar la posible asociación entre las variables consideradas factores de riesgo para CCR, teniendo como referencia aquellas descritas en la literatura.
- b. Describir la localización más frecuente de cáncer colorectal en los casos esporádicos, así como el tipo histológico.
- c. Determinar posibles diferencias entre la edad esperada de presentación y la edad de diagnóstico del CCR.
- d. Conocer la frecuencia de cáncer sincrónico y/o metacrónico en los tres grupos de estudio.
- e. Conocer la frecuencia de cáncer de endometrio en las mujeres que componen la muestra.
- f. Evaluar el apego al seguimiento colonoscópico en los pacientes estudiados.
- g. Aplicar los modelos de predicción para ser portador de una mutación germinal relacionada con el síndrome de Lynch, en los casos esporádicos de CCR y los pacientes con síndrome de Lynch.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

El diseño del presente trabajo es un estudio retrospectivo, analítico y ambilectivo.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Grupo	Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
<p>Grupo 1 CCR esporádico < 50 años</p>	<p>Individuos con diagnóstico de cáncer de colon o colorectal de acuerdo a CIE-9 MC que concurren a la consulta médica en INNSZ en el periodo 2009-2012</p> <p>Pacientes con diagnóstico <50 años de edad, cuyos expedientes cuenten con historia clínica disponible</p>	<p>Individuos con antecedente de algún síndrome de predisposición a cáncer de colon diferente al Síndrome de Lynch (Poliposis Adenomatosa Familiar, Síndrome de Peutz Jeghers, Síndrome de Li Fraumeni)</p> <p>Individuos sin historia clínica</p>
<p>Grupo 2 CCR esporádico ≥ 50 años</p>	<p>Individuos con diagnóstico de cáncer de colon o colorectal de acuerdo a CIE-9-MC que concurren a la consulta médica en INNSZ en el periodo 2009-2012</p> <p>Pacientes con diagnóstico ≥50 años de edad, cuyos expedientes cuenten con historia clínica disponible</p>	<p>Individuos con antecedente de algún síndrome de predisposición a cáncer de colon diferente al Síndrome de Lynch (Poliposis Adenomatosa Familiar, Síndrome de Peutz Jeghers, Síndrome de Li Fraumeni)</p> <p>Individuos sin historia clínica</p>
<p>Grupo 3 CCRHP o Síndrome de Lynch</p>	<p>Individuos con diagnóstico de cáncer de colon, colorectal ó Síndrome de Lynch de acuerdo a CIE-9-MC que concurren a la consulta médica en INNSZ en el periodo 2009-2012</p> <p>Pacientes con diagnóstico de CCR que cumplan con criterios de Amsterdam II para Síndrome de Lynch, con historia clínica disponible</p>	<p>Individuos con antecedente de algún síndrome de predisposición a cáncer de colon diferente al Síndrome de Lynch (Poliposis Adenomatosa Familiar, Síndrome de Peutz Jeghers, Síndrome de Li Fraumeni)</p> <p>Individuos con diagnóstico de otro tipo de cáncer del espectro de Síndrome de Lynch</p> <p>Familiares en riesgo de individuos con diagnóstico de Síndrome de Lynch, que ingresaron al Instituto para tamiz de CCR pero no han desarrollado CCR</p> <p>Individuos sin historia clínica</p>

VARIABLES ESTUDIADAS

Nombre	Unidad de Medida	Tipo
Género	Hombre/Mujer	Dicotómica
Edad de diagnóstico de CCR	Número de años cumplidos	Cuantitativa continua
AHF de CCR	SI/NO	Dicotómica
Parentesco del familiar con diagnóstico de CCR	1er grado, 2do grado, 3er grado	Cualitativa nominal
Presentación de cáncer sincrónico y/o metacrónico en genealogía	SI/NO	Dicotómica
IMC al diagnóstico de CCR	20-25 normal; >25-30 sobrepeso; >30-35 obesidad leve; >35-40 obesidad moderada; >40 obesidad mórbida	Cualitativa ordinal
Índice Tabáquico (IT)	< 5 leve; 5-15 moderado; >15 intenso	Cualitativa ordinal
Consumo de alcohol	No consume, <3 veces por mes, 1 vez por semana, 2-4 veces por semana, >5 veces por semana	Cualitativa ordinal
Actividad física	SI/NO	Cualitativa nominal
Uso de hormonales	<1 año; 1-5 años; >5-10 años; >10 años	Cualitativa ordinal
Antecedentes Personales Patológicos		
Enfermedad Inflamatoria Intestinal	SI/NO	Dicotómica
Colitis Ulcerosa	SI/NO	Dicotómica
Enfermedad de Chron	SI/NO	Dicotómica
Signos y Síntomas		
Dolor Abdominal	SI/NO	Dicotómica
Cambio en hábitos intestinales	SI/NO	Dicotómica
Pérdida de peso	SI/NO	Dicotómica
Sangrado rectal	SI/NO	Dicotómica
Anemia	SI/NO	Dicotómica
Diagnóstico y Tratamiento		
Método diagnóstico	Colonoscopia, TC abdomen, US rectal, colon por enema	Cualitativa nominal
Tratamiento	Colectomía total, colectomía derecha, colectomía izquierda, LAPE, más de un procedimiento	Cualitativa nominal
Localización del tumor	Colon ascendente, colon descendente, más de una localización	Cualitativa nominal

Inmunohistoquímica	Presencia o ausencia de expresión de proteínas de MMR	Cualitativa nominal
Cuestionario de consumo de alimentos		
Consumo de carne de res	No consume, <3 veces por mes, 1 vez por semana, 2-4 veces por semana, >5 veces por semana	Cualitativa ordinal
Consumo de carne de cerdo	No consume, <3 veces por mes, 1 vez por semana, 2-4 veces por semana, >5 veces por semana	Cualitativa ordinal
Consumo de frutas y verduras	No consume, <3 veces por mes, 1 vez por semana, 2-4 veces por semana, >5 veces por semana	Cualitativa ordinal

Metodología

Se revisaron 146 expedientes clínicos correspondientes a individuos con diagnóstico de cáncer de colon, cáncer colorectal y Síndrome de Lynch de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-9-MC, que hayan acudido a la consulta médica en el INCMNSZ en el periodo de enero del 2009 a diciembre de 2012.

De estos, 85 expedientes cumplieron los criterios de inclusión ya señalados, se recabó la información clínico-genética a partir de las notas clínicas, reportes de cirugía, gabinete y patología, la cual se consignó en un formato diseñado con este fin (Anexo I). Se revisaron también los expedientes de 17 individuos que ingresaron al Instituto para tamizaje de CCR por sus antecedentes familiares.

Se aplicó un cuestionario de Frecuencia Consumo de Alimentos (Anexo II) para obtener información acerca del consumo de aquellos alimentos descritos como factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer colorectal.

Pacientes

Los 85 pacientes se clasificaron en tres grupos diferentes de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, **grupo 1: CCR de presentación esporádica <50 años de edad (n=35); grupo 2: CCR de presentación esporádica ≥50 años de edad (n= 42); grupo 3: individuos con diagnóstico de Síndrome de Lynch (n=8).**

Análisis Estadístico

La muestra estudiada se caracterizó empleando estadística descriptiva. En el caso de las variables cualitativas se estimó la Razón de Momios para las comparaciones entre los diferentes grupos, empleando la prueba de χ^2 y la exacta de Fisher, utilizando el programa SABER (Statistical Analysis Battery for Epidemiologic Research). Para todas las comparaciones realizadas entre los grupos de estudio, se estableció un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

I. Características epidemiológicas

Género

El grupo 1, **CCR de presentación esporádica a edad <50 años**, estuvo conformado por 35 individuos, de los cuales 20(57.14%) fueron varones y 15 (42.85%) mujeres.

El grupo 2, **CCR de presentación esporádico a edad ≥ 50 años**, estuvo conformado por 42 individuos, de los cuales 24 (57.14%) fueron varones y 18(42.85%) mujeres.

El grupo 3, individuos con **diagnóstico de Síndrome de Lynch**, estuvo conformado por 8 individuos, 4 varones y 4 mujeres.

Edad

La mediana de edad al diagnóstico en el grupo 1 fue de 40 años (18-49), para el grupo 2 fue de 65 (50-83) y para el grupo 3 fue de 39 (13-55).

Antecedentes familiares de CCR

En los casos de CCR de presentación esporádica a edad <50 años, 10 individuos (28.57%) tienen antecedentes familiares de cáncer colorectal o algún otro tumor del espectro de Síndrome de Lynch, pero no cumplen los criterios de Amsterdam II, es el mismo caso para 9 individuos (21.42%) del grupo de CCR de presentación esporádico a edad ≥ 50 años.

En el grupo 1, el 20.00% de los casos presenta dos generaciones sucesivas afectadas en comparación con el 16.66% de los individuos del grupo 2. En el grupo 3 el 100% de los individuos pertenecen a familias con dos generaciones sucesivas afectadas.

Tabla 2. Antecedentes heredofamiliares de CCR entre los individuos con CCR esporádico <50 y ≥50 años

AHF/Grupo	CCR esporádico <50 años	CCR esporádico ≥50 años	x ²	p
AHF primer grado	3 (8.57%)	7 (16.6%)	2,63	0,05
AHF segundo grado	6 (17.1%)	1 (2.38%)	2,99	0,04
AHF tercer grado	1 (2.85%)	1 (2.38%)	0,44	0,25

Localización del CCR

Tabla 3. Localización de CCR por grupo

Localización/Grupo	CCR esporádico <50 años	CCR esporádico ≥50 años	Síndrome de Lynch
Ascendente	6 (17.14%)	14 (33.33%)	7 (87.5%)
Descendente	26 (74.28%)	26 (61.90%)	
Sincrónico	1 (2.85%)	1 (2.38%)	
Metacrónico	2 (5.71%)	2 (4.76%)	1 (1.25%)

En el grupo **CCR de presentación esporádica a edad <50 años** el caso de cáncer sincrónico fue cáncer de recto + intestino delgado. Los casos de cáncer metacrónico fueron cáncer de colon + cáncer duodenal y cáncer de ovario + cáncer colorectal.

En el grupo de **CCR de presentación esporádica a edad ≥50 años** el caso de cáncer sincrónico fue cáncer colorectal + cáncer duodenal y el caso de cáncer metacrónico fue cáncer colorectal en colon ascendente y dos años después en colon descendente.

En el grupo de **Síndrome de Lynch** el caso de cáncer metacrónico fue cáncer de colon ascendente y 6 años después cáncer de recto.

Signos y síntomas

Los signos y síntomas iniciales interrogados que llevaron al diagnóstico de CCR fueron dolor abdominal, cambio en hábitos intestinales, pérdida de peso, sangrado rectal y anemia, observándose las siguientes frecuencias por grupo:

Tabla 4. Frecuencia de signos y síntomas por grupo

Signos y Síntomas/Grupo	CCR esporádico <50 años	CCR esporádico ≥50 años	Síndrome de Lynch
Dolor abdominal	18 (51.42 %)	21 (50.00%)	5 (52.5%)
Cambio en hábitos intestinales	19 (4.28%)	21 (50.00%)	3 (37.5%)
Pérdida de peso	19 (4.28%)	22 (52.38%)	4 (50.0%)
Sangrado Rectal	19 (4.28%)	23 (54.76%)	5 (52.5%)
Anemia	(28.57%)	7 (16.66%)	4 (50.0%)

Otros síntomas referidos por los pacientes fueron en el grupo 1: absceso glúteo (n=1), masa abdominal (n=1) aumento del perímetro abdominal (n=2), distensión abdominal (n=5), dolor perianal (n=4), tenesmo rectal (n=3); en el grupo 2: dispepsia (n=1), anorexia/hiporexia (n=2), dolor perianal (n=1), tenesmo rectal (n=1), saciedad temprana(n=1), vómito de contenido gástrico (n=1); en el grupo 3: distensión abdominal (n=2), melena (n=1).

Método diagnóstico

El método diagnóstico de CCR que predominó en los 3 grupos fue la colonoscopia, 62.85% (n=22) en el **grupo 1**, 80.95% (n=34) en el **grupo 2** y 100% (n=8) en el **grupo 3**. Estos porcentajes reflejan la predilección por la colonoscopia a nivel mundial como una herramienta de tamizaje y prevención de CCR.

Otros estudios de gabinete empleados para el diagnóstico fueron: tomografía computada de abdomen en 11.4% (n=4) del grupo 1, y 4.67% (n=2) del grupo 2; ultrasonido rectal en 2.85% (n=1) del grupo 1 y en 4.76% (n=2) del grupo 2; colon por enema en 4.67% (n=2) del grupo 2; más de uno de los métodos diagnósticos mencionados en 8.75% (n=3) de los pacientes del grupo 1. En 5 casos del grupo 1 y en un caso del grupo 2 no se especificó el método diagnóstico (14.28% y 4.76% respectivamente).

Tratamiento

El tratamiento que recibieron los pacientes presentó la siguiente distribución por grupo: Tratamiento quirúrgico: La colectomía total se realizó en el 5.71% (n=2) de los pacientes del grupo 1, ningún caso del grupo 2 y 12.5% (n=1) pacientes del grupo 3. La colectomía derecha se realizó en el 20% (n=7) de los pacientes del grupo 1, 38.09% (n=17) de los pacientes del grupo 2 y 75% (n=6) de los pacientes del grupo 3. La colectomía izquierda se realizó en 68.57% (n=24) pacientes del grupo 1, 52.38% (n=22) de los pacientes del grupo 2 y ningún caso del grupo 3. Laparatomía exploradora en 2.38% (n=1) del grupo 2. En este mismo grupo 2.38% (n=1) no ameritó tratamiento quirúrgico, y 2.38% (n=1) se sometió a más de un procedimiento quirúrgico. En el grupo 3, el 12.5% (n=1) fue sometido a más de un procedimiento quirúrgico. El 11.42% (n=4), 14.28% (n=6) y 0% (n=0) del grupo 1, 2 y 3 respectivamente recibieron radioterapia. Se administró quimioterapia al 54.28% (n=19), 38.09% (n=16) y 37.5% (n=3) de los pacientes del grupo 1, 2 y 3.

Inmunohistoquímica

El estudio de inmunohistoquímica en el tejido tumoral para investigar la expresión de las proteínas de MMR se realizó en 5.71% (n=2), 4.76% (n=2) y 12.5% (n=1) de los pacientes de los grupos 1, 2 y 3 respectivamente. En cuatro de las muestras tumorales estudiadas mediante esta técnica se mostró expresión de las proteínas estudiadas, existe un reporte no informativo que describe expresión de enzimas reparadoras de DNA: MSH2-,MLH1+,PMS2+, MSH-.

II. Factores de Riesgo

IMC

La distribución del IMC por grupos tuvo la siguiente distribución:

Tabla 5. Distribución de IMC por grupos de estudio

IMC	CCR esporádico <50 años	CCR esporádico ≥50 años	Síndrome de Lynch
Obesidad	2 (5.71 %)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Obesidad leve	4 (11.42%)	2 (4.76%)	0 (0.00%)
Sobrepeso	10 (28.57%)	17 (40.47%)	4 (50.0%)
Normal	14 (40.00%)	19 (45.23%)	4 (50.00%)

No se pudo obtener la información de 5 individuos del grupo 1 y 3 individuos del grupo 2 ya que no estaba disponible en su expediente clínico.

Tabla 6. Distribución de individuos con sobrepeso en los diferentes grupos de estudio

Grupos	n	%	OR	IC	p
CCR esporádico <50 años vs. Síndrome de Lynch	n= 10 vs. n=4	28.57% 50.00%	0.40	0.06-2.65	p= 0.45
CCR esporádico ≥50 años vs. Síndrome de Lynch	n=17 vs. n=4	40.47% 50.00%	0.68	0.11-4.22	p=0.91
CCR esporádico <50 años vs. CCR esporádico ≥50 años	n=10 vs. n=17	28.57% 40.47%	0.58	0.19-1.68	p= 0.39

Grupos	n	%	OR	IC	p
CCR esporádico <50 años vs. CCR esporádico ≥50 años	n= 6 n=2	17.14 % 4.76 %	4.13	0.66 -43.97	0.16

Tabla 7. Distribución de individuos con obesidad en los pacientes con CCR esporádico <50 y ≥50 años

IMC, localización y edad de presentación del CCR

Tomando en cuenta la localización del cáncer y el IMC se observó que en el grupo 1 la media de edad para presentar CCR en colon ascendente fue 40.67, con media de IMC de 25.52. La media para presentación de CCR en colon descendente fue 36.04, con una media de IMC de 25.68.

En el grupo 2 la media de edad para presentar CCR en colon ascendente fue 64.21, con media de IMC de 24.36. La media para presentación de CCR en colon descendente fue 65.50, con una media de IMC de 25.56.

En el grupo 3 la media de edad para presentar CCR en colon ascendente fue 41.29, con media de IMC de 25.05.

Consumo de tabaco

Respecto al consumo de tabaco, este se clasificó de acuerdo al índice tabáquico, en la tabla # se muestra la distribución del IT por grupos.

Tabla 8. Distribución de IT en los 3 grupos de estudio.

IT	CCR esporádico <50 años	CCR esporádico ≥50 años	Síndrome de Lynch
Intenso	4 (11.4 %)	4 (9.52%)	0 (0.00%)
Moderado	5 (14.28%)	8 (19.04%)	2 (25.00%)
Leve	9 (25.71%)	5 (11.90%)	2 (25.00%)

Tabla 9. Comparación de IT moderado e intenso entre los tres grupos de estudio.

Grupos	n	%	OR	IC	p
CCR esporádico <50 años vs. Síndrome de Lynch	n= 5 vs. n=2	14.28%	0.50	0.06-6.53	p= 0.83
		25.00%			
CCR esporádico ≥50 años vs. Síndrome de Lynch	n=8 vs. n=2	19.09%	0.70	0.09-8.47	p=0.92
		25.00%			
CCR esporádico <50 años vs. CCR esporádico ≥50 años	n=5 vs. n=8	14.28% 19.04%	0.70	0.16-2.78	p= 0.80

Tabla 10. Comparación de IT intenso entre los grupos CCR esporádico <50 años y ≥50 años

Grupos	n	%	OR	IC	p
CCR esporádico <50 años vs. CCR esporádico ≥50 años	n= 4 n=4	11.4 %	1.22	0.20-6.88	0.91
		9.52 %			

Consumo de alcohol

Tabla 11. Frecuencia de consumo de alcohol >3 veces por semana entre los 3 grupos.

Grupos	n	%	OR	IC	p
CCR esporádico <50 años vs. Síndrome de Lynch	n= 9 vs. n=1	25.70%	2.05	0.21-101.27	p= 0.85
		12.50%			
CCR esporádico ≥50 años vs. Síndrome de Lynch	n=8 vs. n=1	19.04%	1.56	0.16-77.79	p=0.91
		12.50%			
CCR esporádico <50 años vs. CCR esporádico ≥50 años	n=9 vs. n=8	25.70% 19.04%	1.31	0.40-4.37	p= 0.80

Tabla 12. Frecuencia de consumo de alcohol con frecuencia de 1 vez por semana entre los 3 grupos

Grupos	n	%	OR	IC	p
CCR esporádico <50 años vs. Síndrome de Lynch	n= 2 vs. n=1	5.71%	0.45	0.30-30.30	p= 0.89
		12.50%			
CCR esporádico ≥50 años vs. Síndrome de Lynch	n=5 vs. n=1	11.90%	0.97	0.08-51.83	p=0.57
		12.50%			
CCR esporádico <50 años vs. CCR esporádico ≥50 años	n=2 vs. n=5	5.71% 11.90	0.46	0.42-3.09	p= 0.62

Tabla 13. Comparación de consumo de alcohol entre los 3 grupos, con frecuencia de 2-4 veces por semana

Grupos	n	%	OR	IC	p
CCR esporádico <50 años vs. CCR esporádico ≥50 años	n= 1 vs n=4	2.85 % 9.52 %	0.29	0.005-3.11	0.50

Actividad física

En relación a la actividad física, en el grupo 1 el 25.71% (n=9) eran sedentarios, y el 14.28% (n=5) realizaban actividad física regular. En el grupo 2, el 14.28% (n=6) eran sedentarios, y el 14.28% (n=6) realizaban actividad física regular. En el grupo 3, el 50% (n=4) eran sedentarios, y el 50% (n=4) realizaban actividad física regular. No se pudo obtener el dato en 21 individuos de grupo1, 30 del grupo 2 y 4 del grupo3.

Uso de estrógenos exógenos

El uso de hormonales ya sea como método anticonceptivo o cómo terapia de reemplazo hormonal fue empleado por el 73.33% (n=11) de las mujeres del grupo 1, por el 83.33% (n=15) de las mujeres del grupo 2 y por el 75% (n=3) de las mujeres del grupo 3. En el grupo 1, el 20% (n=3) de las mujeres los emplearon por 1-5 años, en 53.33% (n=8) de las mujeres no se especifica este dato en la historia clínica. En el grupo 2, el 5.55% de las mujeres (n=1) los emplearon por 1-5 años, el mismo porcentaje por un periodo de 5 a 10 años, y también 5.55% (n=1) por más de 10 años. En el 66.66% (n=12) de las mujeres de este grupo no se especifica el dato.

Si bien hubo diferencias entre el grupo 1 y 2 respecto al uso de hormonales por un periodo de 1-5 años, las diferencias no fueron estadísticamente significativas, OR 3.84 (IC 95%, intervalo 0.31-206.61; p= 0.48).

En el grupo 3, el 25% (n=1) los empleó por menos de un año, y el 25% (n=1) por más de 10 años, y en el 25% (n=1) no se especifica el dato.

EII, CU, Enfermedad de Crohn

En relación a las enfermedades gastrointestinales reportadas en la literatura como factores de riesgo en esta muestra sólo se presentó Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el 5.71% (n=2)

del grupo 1 y el 4.76 % (n=2) del grupo 2. Se reportaron 2 casos de colitis ulcerosa, en el 2.8% (n=1) del grupo 1, y 12.5% (n=1) del grupo 3. En esta muestra no se reportaron casos de enfermedad de Crohn.

Género y localización del tumor

La relación entre género y localización del CCR se distribuyó de la siguiente forma en los 3 diferentes grupos.

En el grupo 1, 2 mujeres con CCR en colon ascendente, en comparación con 7 mujeres del grupo 2 y 4 mujeres del grupo 3. Entre el género masculino, 4 hombres del grupo 1, 7 hombres del grupo 2 y 3 hombres del grupo 3 ($p= 0.679$).

En esta muestra existen 15 casos de varones menores de 50 años con CCR en colon descendente y 15 varones mayores de 50 años con CCR en colon ascendente. Así como 11 mujeres menores de 50 años y 11 mayores de 50 años con presentación de CCR en mayores de 50 años. Existen 6 individuos con CCR en más de una localización, 1 varón y una mujer del grupo 1, 2 varones del grupo 2 y 1 varón del grupo 3.

Localización del tumor y antecedentes familiares

Tabla 14. Localización del tumor y antecedentes familiares en los tres grupos de estudio.

Localización/Grupos	CCR esporádico <50 años	CCR esporádico ≥50 años	Síndrome de Lynch
Ascendente			
No AHF	3	9	
Primer grado	1	4	4
Segundo grado	2	1	2
Tercer grado			1
Descendente			
No AHF	19	22	
Primer grado	2	3	
Segundo grado	4		
Tercer grado	1	1	

Sincrónico/Metacrónico			
No AHF	3	2	1
Primer grado			
Segundo grado			
Tercer grado			

La relación entre localización y antecedentes heredofamiliares de cáncer fue: en el grupo 1, tres de los pacientes con localización de CCR en colon ascendente tenían antecedentes de CCR en familiares de primero y segundo grado. Los de presentación en colon descendente, siete tenían AHF, pero sólo dos en familiares de 1er grado.

En el grupo 2, cinco individuos con presentación de CCR en colon ascendente tenían AHF, sólo en cuatro de ellos era en familiares de 1er grado. Entre los pacientes con CCR en colon descendente, cuatro tenían antecedentes heredofamiliares de CCR, sólo en tres de ellos en familiares de primer grado.

En el grupo 3, los ocho pacientes tenían AHF, en cinco de ellos en familiares de 1er grado, cuatro de CCR en colon ascendente y uno con más de un CCR.

Localización de tumor e IT

La relación entre la localización del CCR y el IT se distribuyó de la siguiente forma: grupo 1 de presentación en colon ascendente, cuatro varones con historia de consumo de tabaco, con IT leve a moderado. Entre los individuos con CCR en colon descendente, trece con historia de consumo de tabaco, de estos sólo una mujer con IT leve, el resto varones, seis con IT leve, tres con IT moderado y tres con IT intenso. De los tres casos con más de una localización de CCR, uno es varón con IT intenso y dos mujeres sin antecedente de consumo de tabaco.

Grupo 2, siete pacientes con CCR de presentación en colon ascendente con historia de consumo de tabaco, sólo una mujer con IT moderado; un varón con IT leve, dos con IT moderado y tres con IT intenso. Entre los individuos con CCR en colon descendente, nueve con historia de consumo de tabaco, de estos dos mujeres con IT moderado, el resto varones, tres con IT leve, dos con IT moderado y dos con IT intenso. Los dos casos con más de una localización de CCR son varones, uno con IT leve y el otro sin antecedente de consumo de tabaco.

En el grupo 3, cuatro pacientes con antecedente de consumo de tabaco, dos con IT leve y dos con IT moderado. De los pacientes con IT leve, uno tuvo cáncer metacrónico.

Tabla 15. Relación de localización del CCR y el IT por género entre los pacientes con CCR esporádico <50 y ≥50 años.

Localización de CCR e IT	CCR esporádico <50 años Hombre	CCR esporádico <50 años Mujer	CCR esporádico ≥50 años Hombre	CCR esporádico ≥50 años Mujer
Ascendente				
Leve	2	0	1	0
Moderado	2	0	3	1
Intenso	0	0	2	0
Descendente				
Leve	6	1	3	0
Moderado	3	0	2	2
Intenso	3	0	2	0

III. Seguimiento y vigilancia

En el 34.28% (n=12) de los pacientes del grupo 1 se continuó el seguimiento colonoscópico, en el 35.71% (n=15) de los pacientes del grupo 2 y en el 75% (n=6) de los pacientes del grupo 3. Como parte del abordaje diagnóstico inicial, se realizó endoscopia en el 22.9% (n=8) de los pacientes del grupo 1, 14.3% (n=6) del grupo 2 y en el 50% (n=4) del grupo 3.

IV. Aplicación de modelos de predicción de mutación germinal del MMR

Se aplicaron los modelos de predicción de probabilidad de ser heterocigoto para mutación en alguno de los genes de MMR implicados en la etiología genética de Síndrome de Lynch y considerando el riesgo de padecer CCR a lo largo de la vida con una penetrancia de 80%. El modelo aplicado fue PREMM_{1,2,6} que calcula la probabilidad global de ser heterocigoto para mutación patológica de 3 de los 4 genes descritos con mayor frecuencia como causa de CCR (*MLH1*, *MSHY2* y *MSH6*) y la probabilidad individual.

De acuerdo en la información del estudio de validación del modelo PREMM_{1,2,6} un puntaje mayor de 5% (sensibilidad y especificidad de 94% y 56% respectivamente) es un valor de corte razonable para realizar más estudios y definir el riesgo genético.

En el grupo 1 de CCR esporádico diagnosticado antes de 50 años, cinco de seis individuos con CCR en colon ascendente tuvieron un valor mayor de 5.0% (intervalo 5.8%-10.5%). De veintiséis pacientes con CCR en colon descendente, veintiuno obtuvieron un valor mayor de 5% (5.2-20.8%). Es decir, el 74.28% de los individuos del grupo 1 obtuvieron un valor mayor de 5%.

En el grupo 2, dos de catorce pacientes con CCR en colon ascendente tuvieron un valor mayor de 5.0% (5.8-12.2%), y tres de veintiseis con localización en colon descendente tuvieron un valor igual o mayor a 5.0%. Es decir, en el grupo 2, 11.90% de los pacientes tuvieron un valor mayor o igual a 5.0%. En el grupo 3, un paciente obtuvo un valor menor de 5.0%. En la tabla 17 se muestran los casos de CCR esporádico < y ≥ 50 años con valores similares a los pacientes con síndrome de Lynch que se muestran en la tabla 16 (Genealogías de Familias con Síndrome de Lynch en Anexo III).

Familia	Número de caso	Número en Genealogía	Diagnóstico	Edad	PREMM _{1,2,6}				MMRpre
					Global	MLH1	MSH2	MSH6	
1	50	III.3	CCR/neoplasia sebácea	46	95.8%	42.5%	53.2%	1.0%	74.0%
	42	III.1	Ca endometrio	43	63.0%	21.6%	39.7%	1.7%	NA
2	59	III.2	Tamiz	40	29.6%	13.2%	14.5%	1.9%	NA
	37	III.4	Pólipo serrado	46	50.7%	28.8%	21.4%	1.0%	NA
3	52	IV.1	Tamiz	30	<5.0 %	<2.0 %	<2.0 %	<1.0%	NA
	65	IV.2	CCR	28	56.3%	29.2%	26.0%	1.1%	81.0%
	67	IV.3	Tamiz	21	<5.0 %	<2.0 %	<2.0 %	<1.0%	NA
	53	IV.6	Tamiz	22	5.0 %	2.0 %	2.0 %	1.0%	NA
	54	IV.7	Tamiz	23	<5.0 %	<2.0 %	<2.0 %	<1.0%	NA
	66	IV.8	Tamiz	19	<5.0 %	<2.0 %	<2.0 %	1.1%	NA
4	95	III.3	Tamiz	42	9.5%	4.6%	4.4%	<1.0%	NA
	91	III.6	CCR	36	64.7%	37.2%	26.8%	1.0%	92.0%
	102	III.7	CCR	39	42.8%	23.8%	18.4%	<1.0%	NA
5	92	II.6	CCR	46	70.5%	34.9%	34.2%	1.4%	93.0%
	56	III.5	Tamiz	25	13.7%	6.6%	6.6%	1.0%	NA
6	51	III.2	CCR	20	12.7%	7.1%	4.9%	1.0%	12.0%

Tabla 16. Familias con Síndrome de Lynch. Comparación de modelos predictivos PREMM_{1,2,6} y MMRpre. NA= No aplica

Número de caso	Diagnóstico	Edad	Género	PREM _{1,2,6}				MMRpre
				Global	MLH1	MSH2	MSH6	
	CCR esporádico <50 años							
112	Colon ascendente	41	M	10.5%	4.1%	4.5%	1.9%	NA
103	Recto	35	M	10.7%	5.3 %	4.3%	1.1%	NA
45	Recto-Sigmoides	35	M	10.7%	5.3%	4.3%	1.1%	6.0%
46	Colon ascendente	33	M	11.9%	6.0%	4.8%	1.1%	25.0%
51	Sigmoides	20	F	12.7%	7.1%	4.9%	<1.0%	12.0%
113	Colon descendente	20	F	12.7%	7.1%	4.9%	<1.0%	NA
89	Sigmoides	23	F	13.4%	7.6%	5.1%	<1.1%	13.0%
75	Colon descendente	19	M	13.4%	7.6%	5.1%	<1.1%	28.0%
55	Recto	39	M	14.5%	6.7%	6.6%	1.2%	4.0%
13	Más de una localización	38	F	15.1%	5.1%	9.1%	<1.0%	14.0%
28	Recto-sigmoides	27	M	15.7%	8.4%	6.2%	2.1%	13.0%
31	Colon ascendente	39	F	17.1%	9.0%	7.3%	1.0%	6.0%
65	Sigmoides	25	M	17.3%	9.4%	6.8%	1.1%	1.0%
76	Recto-sigmoides	34	F	18.2%	6.4%	10.9%	<1.0%	3.0%
25	Sigmoides	22	F	20.8%	9.5%	10.4%	<1.0%	10.0%
	CCR esporádico ≥50 años							
43	Colon ascendente	51	M	5.8%	2.1%	2.3%	1.4%	4.0%
105	Recto	50	M	5.5%	2.2%	2.2%	1.1%	NA
62	Colon ascendente	59	F	12.2%	6.0%	5.4%	<1.0%	23.0%

Tabla 17. Individuos con CCR esporádico. Comparación de modelos predictivos PREMM_{1,2,6} y MMRpre. NA=No aplica

V. Consumo de alimentos

Tabla 18. Comparación del consumo de carne roja 1 vez por semana entre los casos de CCR esporádico <50 y ≥50 años.

Grupos	n	%	OR	IC	p
CCR esporádico <50 años vs. CCR esporádico ≥50 años	n= 5 n=12	14.28 % 28.57 %	40.77	01.18-2.98	P= 0.91

Tabla 19. Comparación de consumo de carne de cerdo 1 vez por semana entre los casos de CCR esporádico <50 y ≥50 años.

Grupos	N	%	OR	IC	p
CCR esporádico <50 años vs. CCR esporádico ≥50 años	n= 3 n=3	8.57 % 7.14 %	0.86	0.21-12.87	p= 0.78

Tabla 20. Comparación de consumo de embutidos con una frecuencia de 2-4 veces por semana entre los casos de CCR esporádico <50 y ≥50 años.

Grupos	N	%	OR	IC	p
CCR esporádico <50 años vs. CCR esporádico ≥50 años	n= 1 n=2	2.85 % 4.76 %	0.93	0.14-13.26	p= 0.56

Tabla 21. Comparación de consumo de frutas y verduras con una frecuencia de 1 vez por semana entre los 3 grupos.

Grupos	N	%	OR	IC	p
CCR esporádico <50 años vs. Síndrome de Lynch	n= 7 vs. n=2	20.00% 25.00%	0.7	0.06-10.31	p= 0.86
CCR esporádico ≥50 años vs. Síndrome de Lynch	n=10 vs. n=2	23.80% 25.00%	0.53	0.05-7.4	p=0.91
CCR esporádico <50 años vs. CCR esporádico ≥50 años	n=37 vs. n=10	20.00% 23.80%	1.30	0.34-4.74	p= 0.87

Tabla 22. Comparación de consumo de frutas y verduras 2-4 veces por semana entre los casos de CCR esporádico <50 y ≥50 años.

Grupos	n	%	OR	IC	p
CCR esporádico <50 años vs. CCR esporádico ≥50 años	n= 3 n=3	8.57 % 7.14 %	1.4	0.17-9.21	p= 0.98

DISCUSIÓN

Género

La distribución de hombres y mujeres en los tres grupos de la muestra fue similar, con χ^2 0.15, $p=$ 0.92. En la publicación de las estadísticas de cáncer global publicados en 2011 por la Sociedad Americana de Cáncer se reportan más casos de hombres que de mujeres en países como la República Checa y Japón en comparación con países como EUA, Canadá y Australia. Estas diferencias en género en los diferentes países se pudieran explicar por las diferencias de estilos de vida y los programas de detección temprana de cáncer. ¹

Edad

La edad media de presentación fue muy similar para el grupo de CCR esporádico <50 años de edad y el grupo de Síndrome de Lynch (40 Vs. 39 años). La edad para Síndrome de Lynch corresponde con lo reportado en la literatura, se reporta una mediana de 42 a 45 años de edad.

En el grupo de CCR esporádico \geq 50 años la edad media de diagnóstico fue 65 años, edad similar a la edad media de diagnóstico de CCR en la población general (64 años).³⁵

Antecedentes familiares de CCR

En esta muestra se observó que en los grupos de CCR esporádico <50 años y \geq 50 años de edad ($n=$ 35 + 42), 10 pacientes tuvieron antecedentes heredofamiliares de CCR en un familiar de primer grado. En un meta análisis de 24 estudios se reporta un riesgo relativo RR de CCR de 2.3 (IC 95%, 2.00-2.25) cuando hay un familiar de primer grado afectado. En nuestra muestra el RR fue 0.51 (IC 95% 0.12-1.73; $p=$ 0.47).

De acuerdo a lo reportado en la literatura, el número de familiares afectados y la edad de diagnóstico correlacionan con el riesgo de CCR. El mismo estudio establece que cuando existe más de un familiar de 1er grado con CCR, el RR es 4.3 (IC 95%, 3.0-6.1). Cuando se toma en cuenta la edad de diagnóstico del familiar de primer grado, el RR es 2.25 (IC 95%, 1.85–2.72) cuando el diagnóstico de CCR se realizó antes de 50 años, y de 1.82 (IC 95%, 1.47–2.25) cuando el diagnóstico se realiza a los \geq 60 años de edad.³⁶

En la muestra analizada hubo un familiar de primer grado con CCR diagnosticado antes de los 50 años en el grupo de CCR esporádico <50 años, y 3 familiares de primer grado diagnosticados

antes de los 50 años en el grupo de CCR esporádico ≥ 50 años, con un RR 0.4 (IC 95% 0.01-3.16; $p=0.74$).^{36,37} Estas diferencias estadísticamente no significativas se pueden deber al tamaño de la muestra.

Localización del CCR

La localización de CCR en individuos con Síndrome de Lynch es en colon ascendente en el 70% de los casos, en nuestro grupo de CCR esporádicos < 50 años no se observó una mayor presentación de casos de CCR en colon ascendente.

La proporción de casos de presentación en colon ascendente entre los individuos con Síndrome de Lynch coincide con lo reportado en la literatura.^{5,6,7}

Presentación de cáncer sincrónico y metacrónico

Se sabe que en el Síndrome de Lynch existe una mayor incidencia de cáncer sincrónico y metacrónico (25-30% desarrollan un segundo primario 10 años después de la resección quirúrgica inicial).

En nuestra muestra se observó la presentación de cáncer sincrónico en una proporción de 2.85% en el grupo de CCR esporádico < 50 años, en 2.38% de los casos de CCR esporádico ≥ 50 años y en el 12.6% de los pacientes con Síndrome de Lynch.

La presentación de cáncer metacrónico se observó en el 5.71% de los individuos con CCR esporádico < 50 años, en el 4.76% de los individuos con CCR esporádico ≥ 50 años y en el 25% de los individuos con Síndrome de Lynch. No se observó mayor frecuencia de CCR sincrónico ni metacrónico en los individuos con CCR esporádico < 50 años que en los pacientes de Síndrome de Lynch.

En el grupo de Síndrome de Lynch el caso de cáncer metacrónico fue cáncer de colon ascendente y 6 años después cáncer de recto, que es un intervalo de tiempo menor al reportado en la literatura.

Se conoce bien que las mujeres con Síndrome de Lynch tienen más riesgo de desarrollar cáncer de endometrio como primer tumor y posteriormente CCR, en el grupo de síndrome de Lynch no se presentó esta combinación. En el único caso revisado pero no incluido en la

muestra por no cumplir los criterios de inclusión, se observó cáncer de endometrio en combinación con cáncer gástrico que se diagnosticó en años consecutivos.

En el grupo de CCR esporádico <50 años de edad no se presentó la combinación de CCR + cáncer de endometrio. El caso de cáncer sincrónico fue cáncer de recto + cáncer de intestino delgado. Los casos de cáncer metacrónico fueron en mujeres, las combinaciones cáncer de colon + cáncer de duodeno y cáncer de ovario + CCR.

Signos y síntomas

De los signos y síntomas iniciales interrogados que llevaron al diagnóstico de CCR, el dolor abdominal tuvo una distribución similar en los tres grupos, el cambio en los hábitos intestinales predominó en el grupo de CCR esporádico diagnosticado ≥ 50 años, la pérdida de peso y el sangrado rectal se observó con una frecuencia similar en los grupos de CCR esporádico ≥ 50 años y Síndrome de Lynch y la anemia predominó en el grupo de Síndrome de Lynch.

En la atención médica de primer contacto, los signos y síntomas iniciales pueden orientar al diagnóstico de CCR, sin embargo por ser signos y síntomas generales, en ocasiones se puede retrasar el diagnóstico correcto, al confundirlo con otros padecimientos del tracto digestivo. Una revisión de 20 estudios le da al dolor abdominal como signo inicial una sensibilidad de 0,00 a 0,73 y una especificidad de 0,19 a 0,91. El cambio en los hábitos intestinales puede orientar al diagnóstico de CCR con una sensibilidad y especificidad de 0,06-1,00 y 0,28-0,94 respectivamente. En una revisión del British Medical Journal del 2010, la pérdida de peso tuvo una especificidad 0,72-0,96 con una mediana de 0,89 y una sensibilidad de 0,13 a 0,44. El sangrado rectal como signo inicial para el diagnóstico de CCR tiene una sensibilidad de 0,25 a 0,86 con una especificidad de 0,31 -0,88 de acuerdo a una revisión de 13 estudios. En relación a la anemia, la sensibilidad va de 0,83-0,95 con una mediana de 0,92 para diagnóstico de CCR.³⁸

Además de los cinco signos y síntomas establecidos en las Guías de la Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud para la detección oportuna y diagnóstico de CCR en primero, segundo y tercer nivel de atención, se revisó en los expedientes si los pacientes referían algún otro, entre los que destacan masa abdominal en un individuo del grupo 1, masa rectal en cinco individuos del grupo 1 y un individuo del grupo 2. De acuerdo a la literatura, la presencia

de masa abdominal tiene una sensibilidad para el diagnóstico de CCR de 0,04 y la presencia de masa rectal tiene una sensibilidad de 0,25, con una especificidad que va de 0,89 a 0,99. Otro signo y/o síntoma recopilado de la revisión de expedientes fueron las molestias perianales, ya sea prurito o tenesmo rectal, referida por ocho pacientes, siete del grupo 1 y uno del grupo 2, a estos datos se les da una sensibilidad de 0,06 en la literatura. La combinación de signos y síntomas puede aumentar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico.^{38,39}

Método diagnóstico

En la muestra estudiada se observó que la colonoscopia es el estándar de oro como herramienta de tamizaje y detección de CCR. El tamizaje mediante colonoscopia puede reducir el riesgo de desarrollar cáncer hasta en un 90% y permite tomar biopsias para ser analizadas por histopatología.⁴¹ En esta muestra se detectaron adenomas en 3 pacientes, uno del grupo 1, otro del grupo 2 y un familiar de un paciente del grupo 3, además de un pólipo en otro familiar del grupo 3, lo que resalta la importancia del tamizaje en familiares en riesgo.

A la par de sus beneficios hay que conocer las limitantes y complicaciones de esta herramienta diagnóstica, ya que no permite detectar todos los pólipos, algunos pacientes tienen poca adherencia a la vigilancia de CCR mediante esta técnica, y algunas complicaciones son la perforación intestinal, sangrado y las relacionadas con la sedación; en ninguno de los expedientes revisados se reportaron complicaciones.⁴⁰

Otros estudios de gabinete como TC de abdomen y US transrectal permiten definir con mayor precisión las relaciones anatómicas y la existencia de metástasis.

La tomografía computada es comparable con la colonoscopia para detectar adenomas grandes (10mm). En la muestra estudiada, los pacientes diagnosticados mediante tomografía computada corresponden a estadios avanzados, predominando clínicamente el dolor abdominal y cambios en hábitos intestinales, con reportes histopatológicos de adenocarcinoma moderadamente diferenciado. Ninguno de ellos con antecedentes de CCR en familiares de 1er grado. El score de cada uno de ellos su para el 5% en el modelo predictivo de PREM_{1,2,6} (6-9.6%).⁴¹

El US rectal es una herramienta útil para establecer el estadio de los tumores rectales, y existe una correlación positiva entre la sensibilidad/especificidad con la etapa del tumor, 87.8% en T1(IC 95%; 85.3-90%) y 95.4% en T4(IC 95%; 92.4-97.5%).⁴²

Tratamiento

En el Síndrome de Lynch está indicada la colectomía total, debido al exceso de presentación de cáncer sincrónico y metacrónico, sin embargo de acuerdo a la información obtenida de los expedientes sólo en un caso se realizó este tipo de cirugía, el resto de los casos han sido tratados mediante hemicolectomía derecha con un seguimiento regular mediante colonoscopias cada uno o dos años. En el caso de CCR metacrónico se presentó cáncer rectal seis años después del diagnóstico inicial de cáncer en colon ascendente tratado con hemicolectomía derecha.

Inmunohistoquímica

De los ochenta y cinco casos que conforman la muestra, solo en seis se han realizado estudios de inmunohistoquímica, lo que representa el 7.05% del total. Una fue realizada en el año del 2009, cuatro de ellas en el año 2011 y una en el año 2012. Los reportes son heterogéneos, es decir el reporte no tiene un formato uniforme, se emplea nomenclatura de forma inadecuada y se emplean términos incorrectamente haciendo inferencias que están fuera del alcance de este estudio como determinar la presencia/ausencia de inestabilidad microsatélite. En cinco de los reportes se concluye expresión de las proteínas de reparación de bases mal pareadas del ADN y en el reporte restante no se emplea correctamente la nomenclatura de las proteínas y hacer inferencias sería incorrecto, por lo que podría considerarse un reporte no informativo. Una limitante para solicitar este tipo de estudio, es la falta de acceso a tejido tumoral parafinado, ya que algunos pacientes ingresan al Instituto post colectomizados y no les proporcionan muestras de tejido.

Con la aplicación de los modelos de predicción para ser portador de una mutación germinal relacionada con Síndrome de Lynch en los casos de CCR a edad de presentación <50 años se podría tener un valor pre-prueba y optimizar recursos solicitando este estudio en aquellos casos que lo ameriten.

La inmunohistoquímica y la determinación de estabilidad/inestabilidad microsatélite son dos herramientas útiles para establecer pautas de quimioterapia, ya que los pacientes con una expresión deficiente de las proteínas del MMR se asocian con una riesgo de recurrencia menor a 5 años en comparación con los que si expresan dichas proteínas. Cuando esta deficiencia de

proteínas del MMR es de origen germinal, la sobrevida libre de enfermedad es mayor cuando reciben quimioterapia con 5-FU, en comparación con los casos de CCR esporádico. ⁴³

IV. Factores de Riesgo

IMC

El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo para el desarrollo de CCR. De acuerdo al IMC el RR para desarrollar cáncer es de 1,00-1,14 si el IMC es 20-25; 1,19-1,24 si el IMC es 25-30 y de 1.24 si el IMC ≥ 30 .¹¹ En la muestra estudiada 39 individuos presentaban sobrepeso y obesidad, de estos el 89.74% corresponden a los grupos de CCR de presentación esporádica independientemente de la edad y género. Al comparar la proporción de los casos de sobrepeso en los tres diferentes grupos no se observaron diferencias significativas.^{10,11,12}

Localización del CCR e IMC

Al comparar la localización del CCR en relación con IMC, en el grupo de CCR esporádico < 50 años no se observaron diferencias. Tanto para la presentación en colon ascendente y descendente la media del IMC corresponde a sobrepeso; pero si hubo diferencia en la media de edad de presentación, 40.67 vs. 36.04 para la localización en colon ascendente y descendente respectivamente. En la literatura se reporta que a mayor IMC a los 20 años de edad, mayor riesgo de desarrollar CCR. ¹²

En el grupo de CCR esporádico ≥ 50 años de edad no hubo diferencias respecto a la localización en relación con la edad media de presentación, pero sí respecto al IMC, ya que el IMC en la presentación en colon ascendente corresponde a peso normal y en la presentación en colon descendente corresponde a sobrepeso, lo cual difiere con lo reportado en la literatura, es decir que la asociación entre sobrepeso y obesidad con desarrollo de CCR es mayor para colon que para recto. ¹¹

Localización de tumor e IT

La proporción de pacientes con hábito tabáquico positivo fue de 51.42%, 40.47% y 50.00% en los grupos 1, 2, y 3 respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas. Al clasificar el IT, tampoco se observó diferencia significativa en la proporción de individuos con IT intenso de cada grupo (11.42%, 9.52% y 0% respectivamente) con $p= 0.60$. Los individuos con IT moderado tuvieron la siguiente distribución: 14.28% del grupo 1, 19.04%

del grupo 2 y 25% del grupo 3, con $p=0.73$. Al comparar el grupo de CCR de presentación esporádica <50 años con el ≥ 50 años tanto para IT intenso como moderado no se observaron diferencias significativas, y tampoco al comparar al primer grupo con los individuos con Síndrome de Lynch. (OR en tablas 7,8 y 9).

Al analizar el IT en relación con la localización del CCR y el género de los individuos, se observó una tendencia a mayor presentación en hombres independientemente de la localización y la edad, existen antecedentes en la bibliografía respecto a la asociación de CCR y consumo de tabaco en varones, pero en este estudio se observó que la asociación es más fuerte para cáncer de colon distal (1.4 veces, IC 95%: 1.2 a 1.7), sugiriendo que el tabaco tiene diferentes efectos en las vías de carcinogénesis del CCR.⁹

Actividad física

En cuanto a la actividad física, entre el grupo de CCR esporádico <50 años se reporta sedentarismo en el 25,71% y en el grupo de CCR esporádico ≥ 50 años de edad se reporta sedentarismo en el 14,28%, con RR 1.28 (IC 95% 0.64-2.87) y $p=0.36$. Al comparar esta variable entre los tres grupos tenemos una χ^2 de 6.36 con una $p=0.041$. En el grupo de pacientes sedentarios, tres presentaron cáncer en colon ascendente, uno del grupo 2 y dos del grupo 3. De acuerdo a la literatura revisada, el sedentarismo se asocia con cáncer de colon, pero no existe asociación con cáncer de recto, sin embargo en la muestra estudiada 84.21% ($n=19$) de los pacientes presentaban localización del tumor en colon descendente, y cinco de ellos (26.31%) de localización en recto o recto-sigmoides.¹⁰

Uso de estrógenos exógenos

En un meta-análisis de 12 estudios, Fernandez et al establecieron que el uso de anticonceptivos orales representa un RR 0.82 para el desarrollo de CCR, independientemente de la localización.¹⁷ En nuestra muestra no hubo diferencias respecto al uso de hormonales por un periodo de 1-5 años, las diferencias no fueron significativas, OR 3.84 (IC 95%: 0.31-206.61, $p=0.48$).

EII, CU, Enfermedad de Crohn

En dos meta-análisis publicados en 2012 en EUA y Reino Unido se encontró que los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn tienen un

riesgo incrementado de CCR.^{19,20} En la muestra de estudio se presentaron cuatro individuos con antecedente de EII distribuidos en los grupos 1 y 2. El riesgo de CCR asociado a Colitis Ulcerativa es de 2% a los 10 años, 8% a los 20 años y 18% a los 30 años de duración de la enfermedad.¹⁸

En la muestra estudiada se reportaron dos casos de colitis ulcerativa, uno pertenece al grupo 1 y el otro al grupo 3, ambos diagnosticados el mismo año que se realizó en diagnóstico de CCR.

No se presentaron casos de Enfermedad de Crohn en la muestra analizada.

III. Seguimiento y vigilancia

Se observa que los pacientes tienen poco apego al seguimiento mediante colonoscopia, y aunque en la mayoría de los que se han mantenido vigilancia no se ha presentado recidiva se debería insistir en una vigilancia periódica y vigilancia de signos de alarma.

No en todos los casos de CCR está indicado realizar una endoscopia inicial, pero debería insistirse en este estudio paraclínico en aquellos pacientes con CCR de presentación a edad joven con o sin antecedentes heredofamiliares de CCR o cáncer gástrico.

IV. Aplicación de modelos de predicción de mutación germinal del MMR

El modelo de predicción de probabilidad de ser heterocigoto para mutación en alguno de los genes de MMR implicados en la etiología genética de Síndrome de Lynch, PREMM_{1,2,6} nos permite calcular la probabilidad global de 3 de 4 genes descritos con mayor frecuencia (MLH1, MSH2 y MSH6) así como la probabilidad individual.

Se analizó la proporción de individuos por grupo con una probabilidad <5% y ≥5%, y se observó que 29 de 35 pacientes del grupo de CCR esporádico de presentación <50 años tuvieron un score ≥5%, que los hace candidatos a estudios complementarios que permitan definir si se trata de un caso de novo de Síndrome de Lynch. El intervalo del score ≥5% va desde 5.2% - 20.8%. En este grupo existen 18 individuos con un score <10% y 14 individuos con un score de 10-25%. De estos 14 individuos nueve son hombres y cinco mujeres, hay tres casos de presentación en colon ascendente, uno de ellos con áreas mucinosas como lo observado en síndrome de Lynch y otros dos de localización en colon descendente con aspecto mucinoso y células en anillo de sello, también características histopatológicas del síndrome de Lynch. En el grupo de CCR esporádico de presentación ≥50 años, se observó que 5 de 38 pacientes

tuvieron un score $\geq 5\%$ (intervalo de 5.0% - 12.2%), sería útil tanto para ellos como para sus familiares en riesgo realizar estudios complementarios que permitan optimizar la vigilancia periódica para detección oportuna de CCR. Al subdividirlos existen 37 individuos con un score $< 10\%$ y sólo uno con un score 10-25%. Este último individuo cuenta con antecedentes familiares de CCR en un familiar de primer grado, lo que podría explicar el valor que obtuvo al aplicar el modelo de predicción PREM_{1,2,6}. Es importante tener en consideración que el reporte histopatológico reveló adenocarcinoma mucinoso con células en anillo de sello.

El en grupo de individuos con diagnóstico de Síndrome de Lynch, una paciente presentó un score $< 5\%$, si bien cuenta con antecedentes familiares de CCR, no cumple con criterios de Amsterdam II para Síndrome de Lynch. El intervalo va de $\geq 5\%$ hasta 95.8%. Al subdividirlo en categorías un individuo corresponde a $< 10\%$, un individuo a 10-25%, uno pertenece a la categoría de 25-50%, tres individuos a la categoría de 50-75% y dos individuos a la categoría de 75-100%.

La probabilidad individual de mutación germinal en estado heterocigoto para cada uno de los genes corresponde con las frecuencias reportadas en la literatura, con una mayor frecuencia para *MLH1*, seguido de *MSH2* y *MSH6*.

Al comparar los valores obtenidos con el modelo PREM y MMRpre se observan discrepancias que van en relación a las variables que toma en cuenta cada modelo para predecir la probabilidad de mutación germinal e alguno de los genes del sistema MMR.

En la tabla 16 se enlistan 6 familias identificadas incluyendo un caso de cáncer endometrial en el contexto de síndrome de Lynch y los familiares que se incluyeron en el tamiz mediante colonoscopia, que permitió en el caso de la familia 2 detectar un caso de CCR.

V. Consumo de alimentos

Se analizó la frecuencia de consumo de carne roja, la cual está asociada con un RR de 1.05 (IC 95%: 0.80-1.30, $p=0.27$). En la frecuencia más alta de consumo reportada, que fue una vez por semana, no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos, ni comparando casos esporádicos diagnosticados a edad < 50 ó ≥ 50 años con el grupo de Síndrome de Lynch.

Otros estudios han asociado el consumo de carne ya sea de res, puerco o borrego con RR 1.12 (IC 95%; 0.99-1.27) de CCR. La mayor frecuencia de consumo de carne de cerdo reportada en

nuestra muestra fue de 1 vez por semana, sin observarse diferencias entre el grupo de CCR esporádico <50 años y el de CCR esporádico \geq 50 años. ^{10,14.}

Conclusiones:

- Se observó una diferencia en la distribución de CCR por género, siendo más frecuente en el sexo masculino. Considerando los grupos de estudio, el 57.14% de los sujetos del grupo 1 y 2 fueron varones, en cambio en el grupo 3 la relación hombres: mujeres fue 1:1.
- La media de edad de presentación en el grupo de CCR esporádico <50 años fue 40 años (18-49 años) que es similar a la media de edad del grupo de Síndrome de Lynch 39 años (13-55 años).
- La media de edad de presentación en el grupo de CCR esporádico ≥50 años fue de 65 años (50-83 años) y la del grupo de Síndrome de Lynch 39 años (13-55) concuerda con lo reportado en la literatura.
- A diferencia de los casos con Síndrome de Lynch, la localización del tumor en el grupo de CCR esporádico <50 años fue en colon descendente.
- En la muestra estudiada la incidencia de cáncer sincrónico y metacrónico (1-2%) fue menor a la reportada en la literatura (25-30%).
- En nuestro medio de atención, no se sospecha de diagnóstico de síndrome de Lynch en individuos con cáncer endometrial a edad temprana asociado a CCR, ningún paciente fue referido por presentar dichas entidades.
- La pérdida de peso y el sangrado rectal fueron los síntomas iniciales presentados con mayor frecuencia en los sujetos de estudio.
- La herramienta diagnóstica más empleada para el diagnóstico y seguimiento del CCR en el Instituto es la colonoscopia, el uso de otras herramientas como la tomografía computada y el ultrasonido transrectal se utilizan en casos particulares para estadificar el tumor.
- El tratamiento quirúrgico es el más frecuentemente realizado, ya sea sólo o en combinación con quimio y radioterapia.
- La colectomía total no es un procedimiento que se realice de forma sistemática en todos los casos de CCR en el contexto de síndrome de Lynch, a pesar de su recomendación en las guías internacionales.

- El estudio de inmunohistoquímica de las proteínas del sistema de MMR sólo se realizó en el 7.05% de los individuos que conformaron la muestra de estudio.
- No se observó asociación entre el IMC y la localización del CCR como se describe en la literatura.
- Al analizar el índice tabáquico, en relación con la localización del CCR y el género de los individuos, se observó una mayor frecuencia de presentación en el género masculino independientemente de la localización y la edad.
- El sedentarismo no resultó ser un factor de riesgo para cáncer de colon, pero sí para cáncer rectal en la muestra estudiada.
- Otros factores de riesgo conocidos como el antecedente de EII, CU y Enfermedad de Crohn, no mostraron diferir significativamente entre los grupos analizados.
- No hubo ninguna otra diferencia en las variables estudiadas consideradas factores de riesgo entre los grupos de CCR esporádico <50 años y ≥50 años.
- Los pacientes con CCR esporádico tienen poco apego al seguimiento y vigilancia mediante colonoscopia, a diferencia de los pacientes con síndrome de Lynch.
- El modelo de predicción MMRpre otorgó un porcentaje mayor de riesgo de ser portador de una mutación germinal de alguno de los genes del sistema de MMR que el modelo PREM_{1,2,6} en tres de seis pacientes del grupo de síndrome de Lynch. Esto resulta en parte por las variables incluidas en el diseño de cada uno de los modelos, sobre todo la inclusión de otros tipos de cáncer del espectro de Síndrome de Lynch y el grado de parentesco de los familiares afectados. Sin embargo, ambos modelos establecen un porcentaje de riesgo que sugiere estudios complementarios del tipo inmunohistoquímica, búsqueda de inestabilidad microsatélite o bien secuenciación de los genes del sistema MMR.
- El presente estudio resalta la necesidad de una estrategia multidisciplinaria entre gastroenterólogos, endoscopistas, cirujanos, oncólogos y genetistas para el estudio integral de pacientes con CCR hereditario.
- Así mismo, plantea un reto para el empleo de herramientas de diagnóstico molecular enfocadas al estudio del fenotipo mutante y las mutaciones en genes del sistema de

reparación de bases mal apareadas para poder brindar un mejor asesoramiento genético y un mejor seguimiento de las familias portadoras de dichas mutaciones.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Global Cancer Statistics. Ahmedin Jemal, DVM, PhD et al. *CA CANCER J CLIN* 2011;61:69–90
2. Red and Processed Meat and Colorectal Cancer Incidence: Meta-Analysis of Prospective Studies. Doris S. M. Chan et al. *PLoS ONE*. 2011. Vol. 6.
3. DNA mismatch repair genes and colorectal cancer. *Gut* 2000; 47:148–153
4. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis. Peter S. Liang. 2009. *Int. J. Cancer*: 124, 2406–2415.
5. Strategies to Identify the Lynch Syndrome Among Patients With Colorectal Cancer. *Ann Intern Med*. Uri Ladabaum, MD et al. 2011;155:69-79.
6. Colorectal Cancer in Young Adults. Kevin Zbuk et al. *Seminars in Oncology*, Vol 36, No 5, October 2009, pp 439-450.
7. Phenotypic and genotypic heterogeneity in the Lynch syndrome: diagnostic, surveillance and management implications. Henry T Lynch et al. *European Journal of Human Genetics* (2006) 14, 390–402.
8. Colorectal Cancer Risk Factors. Aesun Shin et al. *PLoS ONE*. 2011. Vol. 6.
9. Cigarette Smoking and Colorectal Cancer Risk by Molecularly Defined Subtypes. David Limsui et al. *J Natl Cancer Inst* (2010) 102:1012–1022.
10. Comparison of Risk Factors for Colon and Rectal Cancer. Esther K. Wei et al. *Int. J. Cancer*. 2004. 108, 433–442.
11. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. Y.Ning et al. *Obesity Reviews* (2010) 11, 19–30.
12. Body mass index in early adulthood and colorectal cancer risk for carriers and noncarriers of germline mutations in DNA mismatch repair genes. AK Win et al. *British Journal of Cancer* (2011) 105(1), 162 – 169.
13. Meat consumption and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies. Teresa Norat et al. 2002 *Int. J. Cancer*: 98, 241–256.

14. Meat, Fat, and Their Subtypes as Risk Factors for Colorectal Cancer in a Prospective Cohort of Women. Andrew Flood et al. *American Journal of Epidemiology*. 2003; 158:59–68.
15. Alcohol and gastrointestinal oncology. Gianni Testino et al. *World J Gastrointest Oncol*. (2010) 15; 2(8): 322-325.
16. Associations between Smoking, Alcohol Consumption, and Colorectal Cancer, Overall and by Tumor Microsatellite Instability Status. Jenny N. Poynter et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(10).
17. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Cristina Bosetti et al. *Human Reproduction Update* 2009, Vol.15, No.5 pp. 489–498.
18. Mesalamine Protects Against Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease. Jeffrey Tang et al. *Digestive Diseases* 2010; 55:1696–1703.
19. Chronic intestinal inflammation: inflammatory bowel disease and colitis-associated colon cancer. Rubin DC et al. *Frontiers of Immunology*. 2012;3:107.
20. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: what is the real magnitude of the risk?. Dyson JK et al. *World J Gastroenterol*. 2012 Aug 7;18(29):3839-48.
21. Microsatellite instability in colorectal cancer: from molecular oncogenic mechanisms to clinical implications. Aziz Zaanani et al. *Cell Oncol*. 2011. Vol 34:155–176.
22. Current clinical criteria for Lynch syndrome are not sensitive enough to identify MSH6 mutation carriers. Wenche Sjurgen et al. *J Med Genet* 2010;47:579-585.
23. Microsatellite instability in colorectal cancer—the stable evidence Eduardo Vilar et al. *Nature Reviews. Clinical Oncology*. 2010: Vol 7.
24. Current clinical criteria for Lynch syndrome are not sensitive enough to identify MSH6 mutation carriers. Wenche Sjurgen et al. *Nucleic Acids Research*, 2006, Vol. 34, No. 22.
25. The biochemical basis of microsatellite instability and abnormal immunohistochemistry and clinical behavior in Lynch Syndrome: from bench to bedside. C. Richard Boland et al. *Familial Cancer* (2008) 7:41–52.

26. Identification of Individuals at Risk for Lynch Syndrome Using Targeted Evaluations and Genetic Testing: National Society of Genetic Counselors and the Collaborative Group of the Americas on Inherited Colorectal Cancer Joint Practice Guideline. Scott M. Weissman. *J Genet Counsel* (2012) 21:484–493.
27. Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma (HNPCC) and HNPCC-Like Families: Problems in Diagnosis, Surveillance, and Management. Henry T. Lynch et al. *Cancer* (2004) 100: 53-64.
28. Mismatch-repair deficiency colorectal carcinoma. Identification keys and clinical relevance. Artemio Payá Romá et al. *REV ESP PATOL* 2006; Vol 39, n.º 4: 201-208.
29. Expresión inmunohistoquímica e inestabilidad microsatélite en el Síndrome de Lynch. Carlos A. Vaccaro et al. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2007; 67: 274-278.
30. Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome: have we so far seen only the tip of an iceberg? Katharina Wimmer & Julia Etzler. *Hum Genet* (2008) 124:105–122.
31. A comparison of models used to predict *MLH1*, *MSH2* and *MSH6* mutation carriers. C. J. Pouchet et al. *Annals of Oncology* 20: 681–688, 2009.
32. Predictive models for mutations in mismatch repair genes: implication for genetic counseling in developing countries. Monteiro Santos et al. *BMC Cancer* 2012, 12:64.
33. Prediction of Germline Mutations and Cancer Risk in the Lynch Syndrome. Sining Chen, PhD et al. *JAMA*, September 27, 2006—Vol 296, No. 12.
34. The PREMM1,2,6 Model Predicts Risk of *MLH1*, *MSH2*, and *MSH6* Germline Mutations Based on Cancer History. Fay Kastrinos et al. *Gastroenterology* 2011; 140:73–81.
35. The Genetic Basis of Human Cancer. Volgestein B, Kinzler KW, editors. *The Genetic Basis of Human Cancer*. New York: McGraw-Hill, 1998.
36. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. Johns LE et al. *Am J Gastroenterol* 96 (10): 2992-3003, 2001.
37. Colonoscopic screening of first-degree relatives of patients with large adenomas: increased risk of colorectal tumors. Cottet V. et al. *Gastroenterology* 133 (4): 1086-92, 2007.

38. Value of symptoms and additional diagnostic tests for colorectal cancer in primary care: systematic review and meta-analysis. Petra Jellema y cols, *British Medical Journal*, 2010; 340.
39. Guías de la Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud para la Detección Oportuna y Diagnóstico de CCR en primero, segundo y tercer nivel de atención.
40. The reduction in colorectal cancer mortality after colonoscopy varies by the site of cancer. Singh H, et al. *Gastroenterology*. 2010;139:1128–1137.
41. Screening for Colorectal Cancer: A Targeted, Updated Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evelyn P. Whitlock et al. *Annals of Internal Medicine*. 2008;149(9):638-658.
42. How Good is Endoscopic Ultrasound in Differentiating Various T Stages of Rectal Cancer? Meta-Analysis and Systematic Review. Srinivas R. Pul et al. *Annals of Surgical Oncology* 2009, Volumen 16, pp 254-265.
43. DNA Mismatch Repair Status and Colon Cancer Recurrence and Survival in Clinical Trials of 5-Fluorouracil-Based Adjuvant Therapy. Frank A. Sinicrope et al. *Journal of the National Cancer Institute* (2011) 103.
44. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City. Mauricio Hernández-Avila MD et al. *Salud Pública de México*. Vol. 30. No. 40, enero-febrero 1998.

ANEXO I

**Encuesta EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICO-GENÉTICA DEL CÁNCER COLORECTAL (CCR) EN
PACIENTES CON SÍNDROME DE LYNCH Y CASOS ESPORÁDICOS.**



I. Datos Generales

1. Nombre: _____ 2. Registro: _____
3. Domicilio: _____
4. Teléfono: _____

II. Datos clínico genéticos

De acuerdo a los datos obtenidos en genealogía conteste las siguientes preguntas:

1. ¿El propósito tienen diagnóstico de CCR u otros cánceres relacionados con CCRHNP?

CCR	Endometrio	Estómago	Ovario	Tracto hepatobiliar	Tracto urinario	Intestino delgado	Cerebro	Noplasia sebácea
-----	------------	----------	--------	---------------------	-----------------	-------------------	---------	------------------

2. ¿Algún familiar de 1er grado del propósito tiene diagnóstico de CCR u otros cánceres relacionados con CCRHNP? Si la respuesta fue Si, anote el número que le(s) corresponde en la genealogía? Si No

3. ¿La enfermedad está presente en al menos 2 generaciones sucesivas? Si No

4. ¿Algún de los individuos con cáncer fue diagnosticado ≤ 50 años? Si la respuesta es si, anotar el número que le corresponde en la genealogía) Si No

5. ¿Se ha excluido el diagnóstico de PAF o algún otro síndrome de predisposición a CCR? Si No

6. ¿Existen en la genealogía individuos con dos cánceres relacionados al CCRHNP, incluyendo CCR sincrónico y metacrónico.? Si No

Datos a la fecha del diagnóstico

7. peso: _____ 8. talla: _____ 9. IMC: _____ 10. consumo de tabaco: _____
11. consumo de alcohol: _____ 12. actividad física: _____
13. Anticonceptivos hormonales/reemplazo hormonal: _____ (solo ♀)

14. APP:

Diagnóstico	Fecha
Enfermedad inflamatoria intestinal	
Colitis Ulcerativa	
Enfermedad de Chron	
Cáncer Renal	
Otros	

15. Signos y síntomas:

Signo/Sintoma	Si	No	Observaciones
Dolor abdominal			
Cambio en hábitos intestinales			
Pérdida de peso			
Sangrado rectal			
Anemia microcítica hipocrómica			
Otros:			

16. Datos de evolución:
a. Tratamiento(s): _____
b. Seguimiento: _____

III. Gabinete y Patología

1. Fecha y resultado de colonoscopia(s): _____

2. Fecha y resultado de endoscopia: _____

3. Reporte de biopsias: _____

Reporte de IHQ: _____

IV. Grupo al que corresponde el paciente de acuerdo a los datos recabados: Esporádico Sx Lynch Otros

V. Genealogía

ANEXO II

Encuesta de frecuencia de consumo de alimentos

**DEPARTAMENTO DE GENETICA
CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS**

PARA SER LLENADO SOLO POR EL MEDICO RESPONSABLE

NOMBRE: _____ No.

DR(A): _____ REGISTRO: _____

FECHA: _____

CASO

CONTROL

Durante el año previo a este día. ¿Con qué frecuencia consumió usted productos lácteos? Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencia, la opción que considere más cercana a su realidad

FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO PRODUCTOS LACTEOS	MENOS DE UNA VEZ			VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
	NUNCA	AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
UN VASO DE LECHE ENTERA	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
UNA REBANADA DE QUESO FRESCO O 1/2 TAZA COTTAGE	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
UNA REBANADA DE QUESO OAXACA	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
UNA REBANADA DE QUESO MANCHEGO O CHIHUAHUA	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
UNA CUCHARADA DE QUESO CREMA	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
UNA TAZA DE YOGHURT O BULGAROS	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
UN BARQUILLO CON HELADO DE LECHE	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O

Con autorización del INSP.

Durante el año previo a este día ¿Con qué frecuencia consumió usted fruta?. Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad. Incluya las frutas que estuvieron disponibles sólo en temporada.

FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO FRUTAS	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
UN PLATANO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA NARANJA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN VASO CON JUGO DE NARANJA O TORONJA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA REBANADA DE MELON	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA MANZANA FRESCA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA REBANADA DE SANDIA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA REBANADA DE PIÑA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA REBANADA DE PAPAYA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA PERA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN MANGO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA MANDARINA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MEDIA TAZA DE FRESAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN DURAZNO CHABACANO O NECTARINA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MEDIA TAZA DE UVAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA TUNA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MEDIA TAZA DE CIRUELAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA REBANADA DE MAMEY	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN ZAPOTE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Durante el año previo a este día ¿Con qué frecuencia consumió usted huevos, carnes y embutidos?
 Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad

ALIMENTO HUEVOS CARNES Y EMBUTIDOS	FRECUENCIA DE CONSUMO										
	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ		VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6	
UN HUEVO DE GALLINA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
UNA PIEZA DE POLLO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
UNA REBANADA DE JAMÓN	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
UN PLATO DE CARNE DE RES	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
UN PLATO DE CARNE DE CERDO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
UNA PORCIÓN DE ATÚN	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
UN PEDAZO DE CHICHARRÓN	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
UNA SALCHICHA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
UNA REBANADA DE TOCINO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
UN BISTEC DE HIGADO O HIGADITOS DE POLLO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
UN TROZO DE CHORIZO O LONGANIZA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
UN PLATO DE PESCADO FRESCO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
UN PLATO DE SARDINAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
MEDIA TAZA DE MARISCOS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
UN PLATO DE CARNITAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
UN PLATO DE BARBACOA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Durante el año previo a este día ¿Con qué frecuencia consumió usted verduras? Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad

ALIMENTO VERDURAS	FRECUENCIA DE CONSUMO									
	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
UN JITOMATE EN SALSA O GUISADO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN JITOMATE CRUDO O EN ENSALADA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA PAPA O CAMOTE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MEDIA TAZA DE ZANAHORIAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA HOJA DE LECHUGA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
1/2 TAZA DE ESPINACAS U OTRA VERDURA DE HOJA VERDE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
1/2 TAZA DE CALABACITAS O CHAYOTES	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
1/2 TAZA DE NOPALITOS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN PLATO DE SOPA CREMA DE VERDURAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MEDIO AGUACATE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
1/2 TAZA DE FLOR DE CALABAZA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
1/2 TAZA DE COLIFLOR	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
1/2 TAZA DE EJOTES	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA CUCHARADA DE SALSA PICANTE O CHILES CON SUS ALIMENTOS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CHILES DE LATA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN PLATILLO CON CHILE SECO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN ELOTE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Durante el año previo a este día ¿Con qué frecuencia consumió usted leguminosas? Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad

FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO LEGUMINOSAS	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
UN PLATO DE FRIJOLES	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MEDIA TAZA DE CHICHAROS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN PLATO CON HABAS VERDES	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN PLATO CON HABAS SECAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN PLATO CON LENTEJAS O GARBANZOS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Durante el año previo a este día ¿Con qué frecuencia consumió usted cereales? Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad

FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO CEREALES	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
UNA TORTILLA DE MAIZ	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA TORTILLA DE TRIGO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA REBANADA DE PAN DE CAJA (TIPO BIMBO)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA REBANADA DE PAN DE CAJA INTEGRAL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN BOLILLO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA PIEZA DE PAN DULCE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN PLATO DE ARROZ	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN PLATO DE SOPA DE PASTA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN PLATO DE AVENA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN TAZON DE CEREAL DE CAJA (TIPO HOJUELAS DE MAIZ ¿CUÁL?)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CEREAL ALTO EN FIBRA ¿CUÁL?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Durante el año previo a este día ¿Con qué frecuencia consumió usted golosinas y postres? Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad

FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO GOLOSINAS	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
UNA REBANADA DE PASTEL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA CUCHARADITA DE ATE MIEL O MERMELADA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA CUCHARADITA DE CHOCOLATE EN POLVO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA TABLILLA DE CHOCOLATE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA BOLSA PEQUEÑA DE FRITURAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Durante el año previo a este día ¿Con qué frecuencia consumió usted bebidas? Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad

FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO BEBIDAS	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
UN REFRESCO DE COLA MEDIANO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN REFRESCO GASEOSO DE SABOR	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN REFRESCO DIETETICO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN VASO CON AGUA DE SABOR	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA TAZA DE CAFÉ SIN AZUCAR	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA TAZA DE ATOLE SIN LECHE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA TAZA DE ATOLE CON LECHE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA CERVEZA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA COPA DE VINO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA BEBIDA CON RON BRANDY O TEQUILA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Durante el año previo a este día ¿Con qué frecuencia consumió usted grasas y que tipo de aceite utiliza para cocinar? Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad

ALIMENTO GRASAS	FRECUENCIA DE CONSUMO									
	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
ACEITE DE MAIZ	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ACEITE DE SOYA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ACEITE DE GIRASOL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ACEITE DE CARTAMO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ACEITE DE OLIVA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA CUCHARADITA DE MARGARINA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA CUCHARADITA DE MANTEQUILLA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA CUCHARADITA DE CREMA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA CUCHARADITA DE MAYONESA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA CUCHARADITA DE MANTECA VEGETAL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA CUCHARADITA DE MANTECA ANIMAL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Durante el año previo a este día ¿Con qué frecuencia consumió usted de los antojitos mexicanos que se enlistan a continuación? Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad

FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO GRASAS	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
UN TACO AL PASTOR	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN SOPE O QUESADILLA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN PLATO DE POZOLE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN TAMAL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Por favor indique cualquier otro alimento que usted consumió al menos una vez por semana y que no encontró entre los alimentos anteriores, el año previo a este día.

FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

¿Le agrega sal a sus alimentos antes de probarlos?

SI _____ NO _____

¿Se come el pellejo del pollo?

SI _____ NO _____

¿Ha tomado vitaminas en los últimos 3 meses?

SI _____ NO _____

Si respondió afirmativamente a la anterior ¿cuántas toma al día?

¿Recuerda el nombre del vitamínico?

_____ NO _____

De las vitaminas que ha tomado ¿alguna contiene ácido fólico?

SI _____ NO _____

¿Ha cambiado su alimentación en los últimos 3 meses?

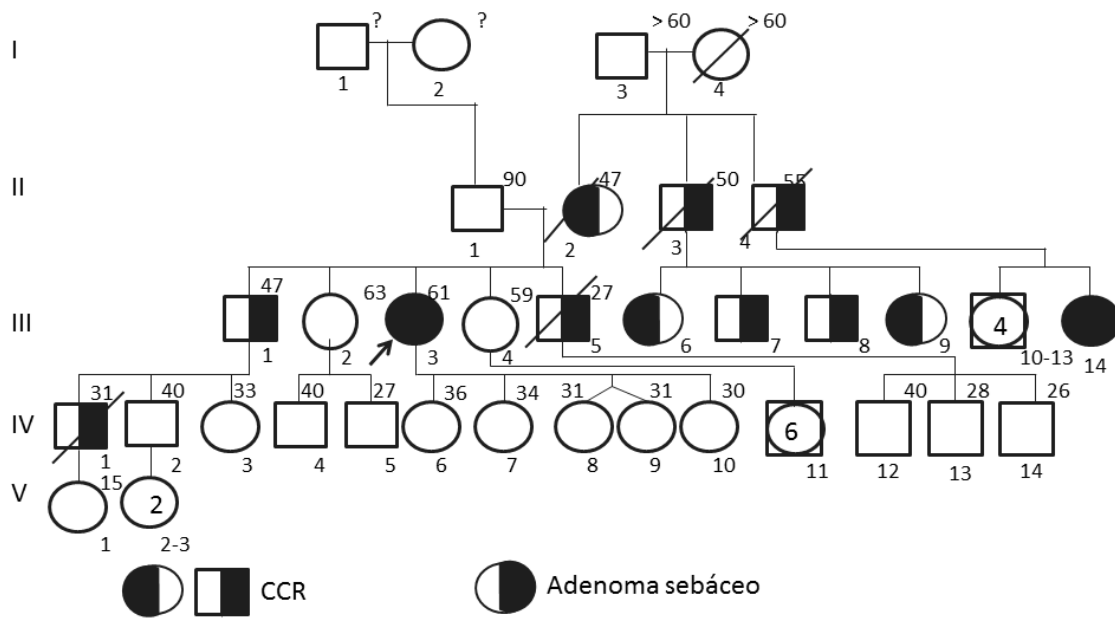
SI _____ NO _____

OBSERVACIONES:

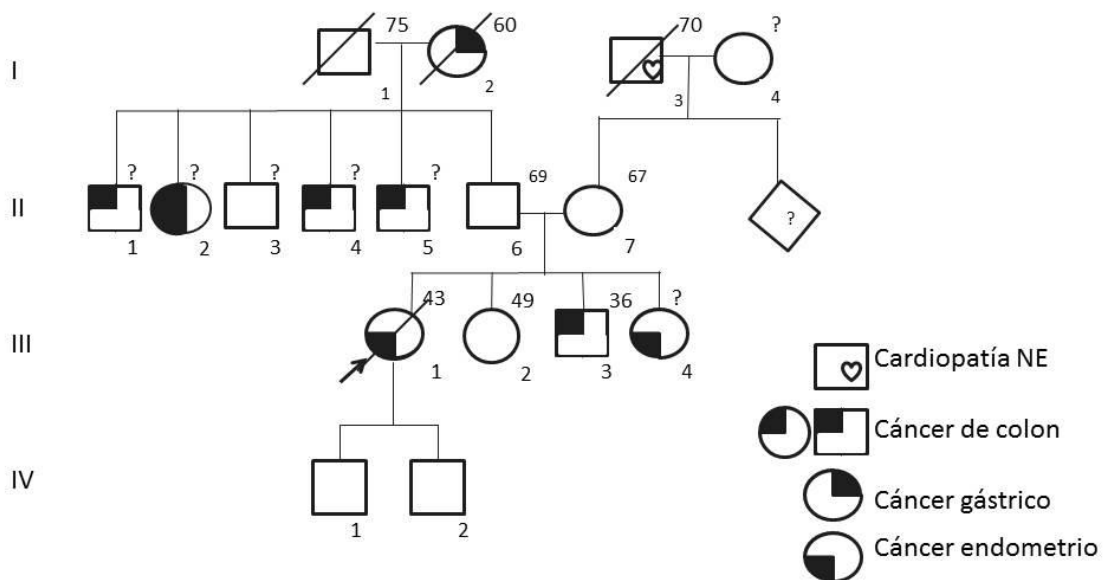
ANEXO II

Genealogías de Familias con Síndrome de Lynch

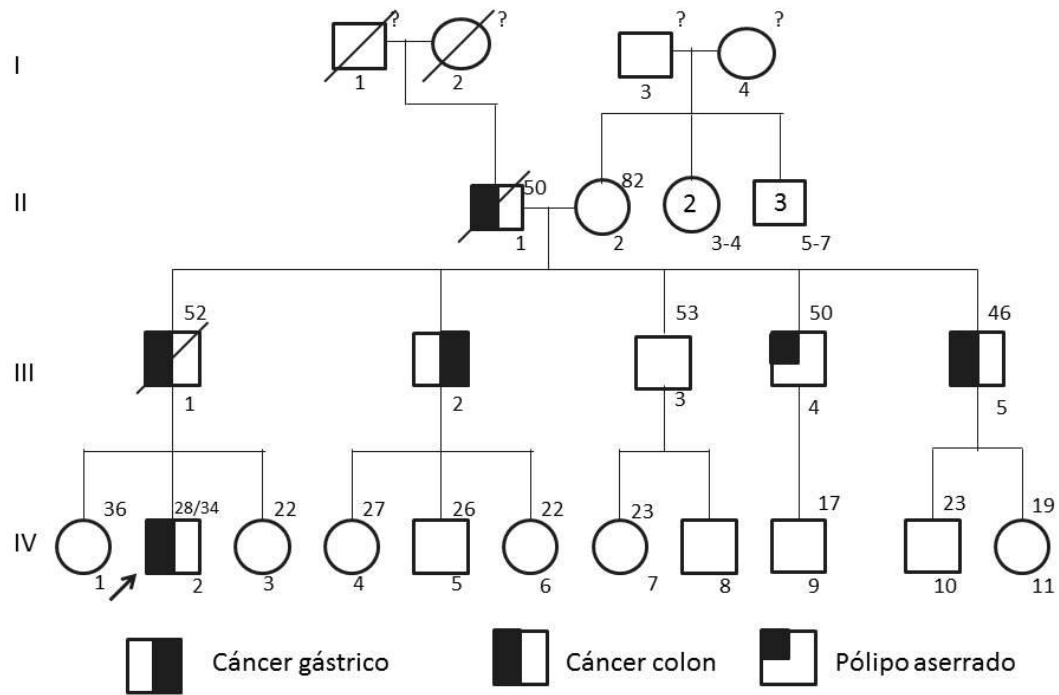
Familia 1



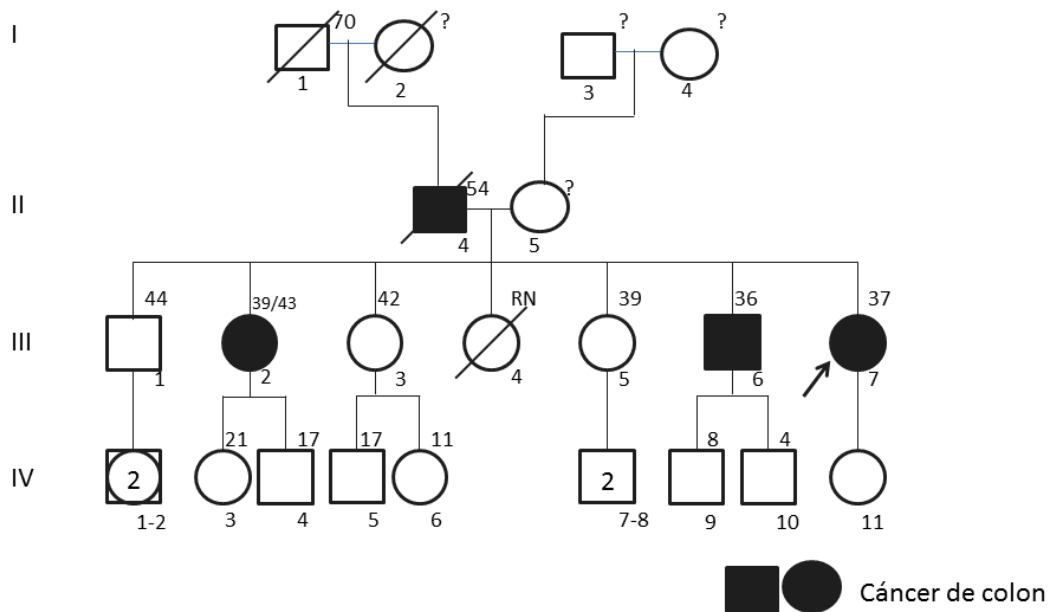
Familia 2



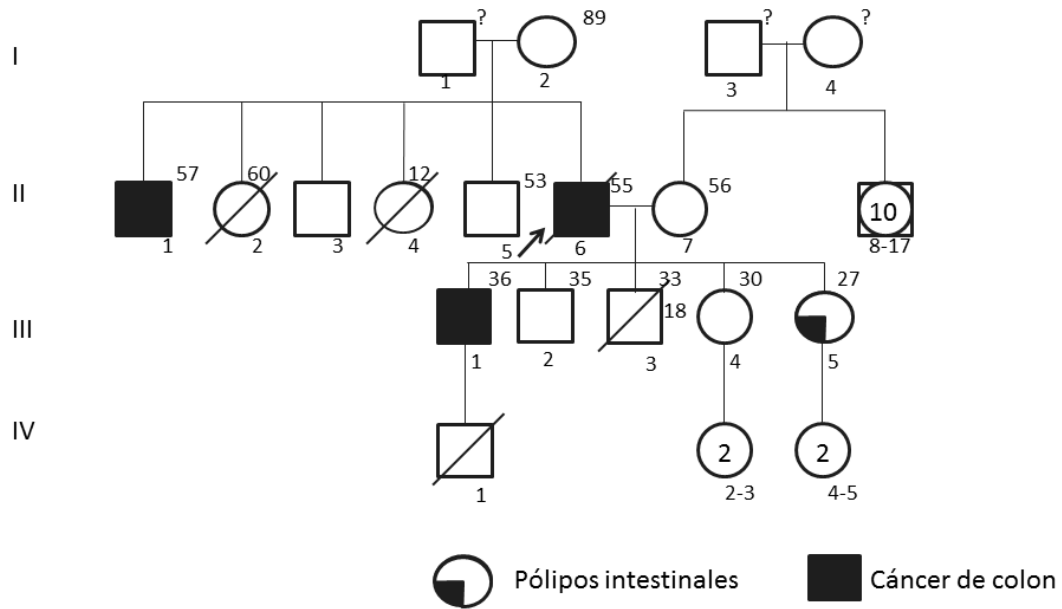
Familia 3



Familia 4



Familia 5



Familia 6

