



Universidad Abierta Interamericana

Sede Regional Rosario

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Título: *“Características del cáncer colorrectal hereditario no polipósico y heredofamiliar en tres Instituciones Sanitarias de la ciudad de Rosario”.*

Alumno: Huarte, María Sol

Tutor: Dr. Fernando Serra

Fecha de presentación: 20 de octubre de 2009.

Índice

Índice-----	1
Resumen -----	2
Introducción-----	3
Marco teórico-----	5
Problema -----	13
Objetivos -----	13
Material y métodos -----	14
Resultados -----	16
Discusión -----	37
Conclusión -----	41
Bibliografía -----	44
Anexos-----	51

Resumen

Se realizó un estudio de tipo descriptivo en base a historias clínicas, fichas de seguimiento, control y evaluación de pacientes con cáncer colorrectal (CCR) demostrado por estudio histopatológico, que concurren entre marzo del año 2007 a febrero del año 2009 a los Servicios de Cirugía General de tres Instituciones Sanitarias de la ciudad de Rosario: Hospital Provincial de Rosario, Sanatorio de la Mujer y Sanatorio Delta con el objetivo de conocer la frecuencia de diagnóstico de cáncer colorrectal hereditario no polipósico y cáncer hereditario.

Para el diagnóstico de cáncer colorrectal hereditario y cáncer hereditario utilizamos los criterios de Bethesda.

La muestra quedó conformada por un total de 115 historias clínicas.

Se arribó a las siguientes conclusiones:

- el 20.9% de pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer colorrectal cumple con los criterios de Bethesda.
- la edad de diagnóstico de cáncer de colon en los pacientes que cumplieron criterios de Bethesda fue entre los 40 y 50 años.
- el 79,2% de los tumores en pacientes que respetaron criterios de Bethesda se localizó en colon derecho proximal a ángulo hepático.
- la relación entre criterio de Bethesda y tumores extracolónicos fue muy significativa.

Estos puntos demuestran porqué los controles deben realizarse con mayor anticipación y frecuencia que en el cáncer esporádico.

Palabras clave: Síndrome de Lynch, criterios de Bethesda, características del cáncer colorrectal hereditario.

Introducción

En los últimos datos disponibles de mortalidad por diferentes causas en la República Argentina se observa que el cáncer colorrectal se sitúa en el segundo lugar detrás del cáncer de pulmón. Se calcula que existen alrededor de 15 muertes por cáncer colorrectal en Argentina por día ^(1,2).

El Cáncer Colorrectal Hereditario No asociado a Poliposis y cáncer familiar es responsable hasta un 20% de los tumores colorrectales, aunque se supone que este porcentaje es mayor debido a que muchas veces no está en la voluntad del paciente someterse a una evaluación de inestabilidad microsatelital, inmunohistoquímica en tejido tumoral, o secuenciación genética, sumado al desconocimiento por parte de los profesionales de la salud de esta patología. Esto conduce inevitablemente a un subdiagnóstico ^(3,4).

Hay muchas razones por las cuales se considera necesario diferenciar pacientes con cáncer colorrectal esporádicos del heredo familiar ^(4,5).

El **comienzo temprano** de cáncer de colon heredofamiliar, la edad media de diagnóstico es de 45 años, comparándolo con los esporádicos cuya edad media de diagnóstico es de 64 años ^(4, 5, 6).

La **aceleración de la carcinogénesis y el intervalo de la conversión**, en el cáncer heredofamiliar, un pequeño adenoma puede surgir en un carcinoma dentro de 2-3 años, frente a los 8-10 años en la población general ^(7,8).

La **resistencia a agentes quimioterapéuticos** de primera línea hace que sea necesario diferenciar estos tipos de tumores antes de realizar este tratamiento ^(8,9).

Se sabe que la prevención es y será la Medicina del futuro. En los últimos años, la Ciencia Médica ha avanzado a pasos agigantados en diversos aspectos y sobre todo en biología molecular, lo que posibilita un mejor estudio de familias que padecen cáncer genético y heredo familiar ^(10,11). Al diagnosticar dicha enfermedad se puede, en algunos casos, adelantarse a ella y realizar prevención primaria, o en su defecto, intervenir médicamente en etapa temprana con altas posibilidades de curación logrando mejor calidad de vida y mayor sobrevida ^(3,12).

Marco teórico

Epidemiología

En Argentina el cáncer colorrectal es una enfermedad frecuente y con elevada morbilidad (1,2).

Si bien no se cuenta en el país con un Registro Nacional de Cáncer, la incidencia de los diferentes tipos de cáncer fue estimada por la Agencia Internacional de Investigaciones en Cáncer (IARC) dependiente de la Organización Mundial de la Salud a partir de los registros de mortalidad del Ministerio de Salud de la Nación. Los últimos datos disponibles de mortalidad por diferentes causas en Argentina se hallan publicados en el Anuario 2002 de la Dirección de Estadísticas e Informaciones en Salud del Ministerio de Salud de la Nación (1). En esta publicación de diciembre de 2003, se observa que el número de muertes por cáncer colorrectal fue de 5.700 personas en el año 2002 situándolo en el segundo lugar detrás del cáncer de pulmón y antes del cáncer de mama, próstata y estómago, en ese orden. Esta cifra permite calcular alrededor de 15 muertes por día por cáncer colorrectal en Argentina. Sobre estos datos del anuario 2002, el análisis de la distribución por sexo muestra que en el hombre la mortalidad por cáncer está encabezada por el de pulmón, seguido por el de próstata y en el tercer lugar se ubica el cáncer colorrectal. En la mujer, es el cáncer de mama el que produce el mayor número de muertes seguido por el colorrectal, pulmón y en cuarto lugar por el de útero(1).

El 80% de los cánceres colorrectales son de aparición esporádica (sin antecedentes familiares) y el 20% con antecedentes familiares y hereditarios. En casi el 50% de éstos hay historia familiar de cáncer que incluyen a la

poliposis adenomatosa familiar (PAF) y al cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis ^(3,4).

El cáncer hereditario no asociado a poliposis (CCHNP), conocido también como síndrome de Lynch, es responsable de un 6% a 8% de los tumores colorrectales, aunque se supone que este porcentaje puede ser mayor debido a que en ciertas circunstancias no está en la voluntad del paciente someterse a una evaluación diagnóstica como inestabilidad de microsatélites, inmunohistoquímica o secuenciación, sumado al desconocimiento de esta patología por parte de los profesionales de la salud. Ésta situación conduce inevitablemente a graves subdiagnósticos de éstos síndromes ^(3,4).

Características del CCHNP

El Síndrome de Lynch tiene patrón de herencia autosómica dominante. Esto quiere decir que los familiares de primer grado de un paciente con CCHNP tienen un 50% de riesgo de portar uno de los genes que predisponen al CCR. Estas personas heredan la susceptibilidad para el síndrome.

Las personas con CCHNP tienen, en la línea germinal, una copia no funcional de alguno de los genes del sistema de reparación y otro funcional uno de cada progenitor. En la cadena del ADN existen secuencias de bases, de composición y tamaño determinado, denominadas microsatélites que se repiten en forma regular o “estable” en la replicación habitual. Si el alelo funcional es inactivado por mutación, pérdida u otro mecanismo, la célula pierde la habilidad de reparar pequeñas inserciones o deleciones que ocurren por error durante la replicación del ADN. Es aquí cuando se desarrolla el síndrome. Es por eso que de las personas que heredan la susceptibilidad para

este tipo de cáncer tienen un 70-80% de probabilidades de desarrollarlo (penetrancia).

Cuando existen errores en la replicación no reparados, estas secuencias tienen tamaños y composición variables y esta modificación se denomina “inestabilidad de microsatélites” (MSI) ^(4,10). En el Síndrome de Lynch la inestabilidad en microsatélites se encuentra en los genes MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2 en el 85% de los casos aunque, también, se observa en el 15% de los cánceres colorrectales esporádicos ^(13,14).

Existe otro grupo de pacientes con cáncer colorrectal familiar que cumplen los criterios de Bethesda con microsatélites estables conocidos como “cáncer colorrectal hereditario tipo X”. Ésta designación temporal se realizó para diferenciarlo del síndrome de Lynch ⁽⁸⁾.

Las personas con CCHNP tienen una edad promedio de aparición de la enfermedad a los 42 años y riesgo aumentado para desarrollar otros tipos de cáncer extracolónicos. Es por eso que desde el punto de vista clínico se divide a este síndrome en dos subgrupos: Síndrome Lynch I y II ^(9,13)

Los pacientes con Lynch II se diferencian del Lynch I porque desarrollan cánceres extracolónicos, siendo el endometrial el más frecuente (42%) ⁽⁶⁾.

Con una menor frecuencia se ha descrito la asociación con cáncer de ovario, estómago, intestino delgado, hepatobiliar, sebáceos de piel, uréter y pelvis renal ^(6,15).

Cuadro 1: RIESGO A LO LARGO DE LA VIDA, EDAD DE PRESENTACIÓN Y RIESGO RELATIVO EN RELACIÓN A LA POBLACIÓN GENERAL. (2)

	Riesgo	Edad Media	Riesgo Relativo
Colorrectal	78%	42 años	10
Endometrio	30-43%	49 años	20
Estómago	19%	54 años	4
Hepatobiliar	18%	54 años	5
Tracto Urinario	10%	60 años	22
Ovario	9%	47 años	4
Intestino Delgado	1%	49 años	25
Cerebro	1%	¿?	¿?

Cerca del 70% de las lesiones se ubican proximales al ángulo hepático y aproximadamente entre el 18–35% (según diferentes autores) presenta un CCR sincrónico (desarrollo simultáneo de dos o más tumores separados por intestino grueso normal) o metacrónico en un 50% a los 10 años y un 72% a los 40 años después de la resección primaria del tumor (desarrollo de un nuevo tumor 6 meses o más después de la detección del tumor primario y que no se ubica en la anastomosis quirúrgica). En su biología molecular la gran mayoría (90%) cursa con inestabilidad de microsatélites. No presenta poliposis difusa (habitualmente en número menor a 10 pólipos), se originan en la mayor parte de los casos directamente a partir de la mucosa sana sin lesión polipoidea previa (5,9).

La denominación “no polipósico” se adopta para diferenciarlo del fenotipo clásico de la PAF donde el número de pólipos habitualmente supera el centenar. Sin embargo, al igual que en las otras formas de cáncer colorrectal, la lesión premaligna típica es el pólipo (6).

El diagnóstico clínico se basa en los antecedentes personales y familiares a través de los denominados Criterios de Ámsterdam que fueron propuestos por la Internacional Collaborative Group On Hereditary Non Poliposis Colorectal Cáncer 1990. Pero el seguimiento estricto de estos criterios pueden llevar al subdiagnóstico ya que el desconocimiento familiar, el fallecimiento

temprano por otras causas, familias pequeñas o falsa paternidad impiden el cumplimiento de los mismos ⁽⁵⁾.

Debido a lo estricto que resulta este criterio, para el cual no todos los pacientes tienen la información adecuada para completar los requisitos establecidos, es que se utilizan los criterios de Bethesda los cuales son más flexibles, ya que considera sólo al paciente afectado ⁽⁹⁾. (Ver anexos)

El paciente seleccionado con estos últimos criterios es posteriormente analizado por la técnica de inestabilidad microsatelital o inmunohistoquímica en tejido tumoral ⁽¹⁶⁾.

De acuerdo a estos lineamientos, en aquellos casos con inestabilidad de microsatélites alta se debe proseguir con el diagnóstico molecular para identificar la mutación germinal. La identificación de una mutación implica técnicas altamente costosas y de limitada disponibilidad ^(17,18). Por esta razón, se recomienda utilizar previamente técnicas más sencillas a modo de rastreo, y solo analizar las muestras de pacientes que cumplan con los criterios mencionados anteriormente ^(9,14)

Importancia del diagnóstico precoz de CCHNP

Independientemente del rol de la penetrancia genética en el CCHNP el tener **familiares con cáncer colorrectal** aumenta el riesgo de padecer estos tumores. Se estima que los familiares de primer grado de pacientes con pólipos o cáncer tienen de 2 a 3 veces más riesgo que la población general. Este riesgo es todavía más elevado si: a) más de un familiar está afectado; b) si algún familiar desarrolló el tumor antes de los 55 años; c) si el familiar tiene más de un tumor ⁽¹⁻¹²⁾. La relación entre los antecedentes familiares y el riesgo de padecer cáncer de colon o recto se resume de la siguiente forma ⁽¹⁾:

Riesgo poblacional: 1 / 50 (2%)

- 1 familiar de primer grado: 1 / 17 (6%)
- 1 familiar de primer grado y uno de segundo: 1 / 12 (8%)
- 1 familiar de primer grado menor de 45: 1 / 10 (10%)
- 2 familiares de primer grado: 1/6 (17%)
- 3 o más familiares de primer grado: 1/2 (50%).

Es por eso que se considera necesaria una buena anamnesis con la realización de un completo familiograma ⁽¹⁹⁾.

Hay muchas razones por las cuales se considera necesario diferenciar pacientes con CCR esporádicos y heredo familiar ^(4,5).

La **edad** temprana promedio de diagnóstico, 42 años, comparándolo con los esporádicos cuya edad media de diagnóstico es de 64 años ^(5,6). Esto se debe a que las alteraciones genéticas responsables de la aparición de los tumores colorrectales esporádicos son adquiridas durante el desarrollo de la vida del individuo y en el 70% de los casos sigue la secuencia pólipo adenomatoso-carcinoma. Esta transformación podría llevar hasta 15 años, sin embargo en los tumores colorrectales con síndrome de Lynch las mutaciones son ya heredadas de manera autosómica dominante y en el 70% de los casos la transformación maligna ocurre directamente a partir de la mucosa sin lesión polipoidea previa. En el 30% de los casos restantes pueden encontrarse pólipos adenomatosos cuyo tiempo de transformación maligna es sólo de 2 a 3 años ^(6,18).

Con la intención de interrumpir la secuencia adenoma-carcinoma y de detección precoz en familiares de pacientes con CCHNP los controles deben

realizarse con mayor anticipación y frecuencia que el cáncer esporádico^(11,20,23,24).

- *Síndrome de Lynch I*

La vigilancia debe comenzarse a 25 años (o 5 años antes de la edad del familiar más tempranamente afectado) con una colonoscopia total cada 2-3 años. Luego de los 35 años se aconseja realizarla anualmente.

- *Síndrome de Lynch II*

La vigilancia óptima de las neoplasias extracolónicas en miembros de familias con síndrome de Lynch II aún no está determinada. Las normas aconsejadas para vigilar el cáncer de endometrio son: examinación pélvica y biopsia endometrial por aspiración desde los 25-35 años repetidas cada 1-3 años. ⁽⁵⁾ Algunos autores recomiendan complementar con una ecografía endovaginal y CA-125 en las familias con antecedente de cáncer ovárico ^(21,22).

Sin embargo, otros expertos recomiendan realizar los exámenes anteriores junto con: examen anual de orina completa y citológico desde los 25 años, evaluación dermatológica anual, gastroscopia en familias con antecedentes de cáncer gástrico ⁽²¹⁾.

Otro gran punto a tener en cuenta es que la mutación está directamente relacionada con el fenotipo de la enfermedad y la **resistencia a ciertas drogas antineoplásicas** ⁽⁹⁻¹⁶⁻²³⁾.

Experimentaciones de laboratorio in vitro predijeron que el cáncer con la actividad defectuosa de ADN MSI puede ser resistente a muchos agentes quimioterapéuticos de uso común, en el caso de 5-FU, el agente más utilizado en estas neoplasias. Afortunadamente, se dispone de nuevas opciones para el tratamiento de pacientes con CCR + MSI, incluyendo pacientes con síndrome de Lynch. Los pacientes con MSI + tumores tienen una mejor respuesta a los

inhibidores de la topoisomerasa I, irinotecán. Por lo tanto, es razonable la necesidad de diferenciar estos tipos de tumores antes de realizar el tratamiento quimioterápico ^(3,5).

Problema

¿Cuáles son las características del cáncer colorrectal hereditario no polipósico en pacientes que asisten a tres Instituciones Sanitarias de la ciudad de Rosario?

Objetivos

Objetivo General

Conocer las características del cáncer colorrectal hereditario no polipósico y heredofamiliar en tres Instituciones Sanitarias de la ciudad de Rosario, durante el periodo marzo de 2007 - febrero de 2009.

Objetivos Específicos

- Identificar a los pacientes con cáncer heredofamiliar y CCHNP entre los enfermos con cáncer colorrectal.
- Analizar las características clínicas de éste grupo de pacientes.
- Comparar las características clínicas entre el grupo de pacientes con antecedentes de cáncer heredo familiar y con el de pacientes con cáncer colorrectal esporádico (edad de los pacientes, localización anatómica de los tumores, estadio evolutivo).

Material y métodos

Se realizó un estudio de tipo descriptivo en base a historias clínicas, fichas de seguimiento, control y evaluación de pacientes con cáncer colorrectal demostrado por estudio histopatológico, que concurrieron entre marzo del año 2007 a febrero del año 2009 a los Servicios de Cirugía General del Hospital Provincial, Sanatorio de la Mujer y Sanatorio Delta de la ciudad de Rosario.

El anteproyecto de ésta investigación fue aprobado por el Comité de Bioética del Hospital Provincial de la ciudad de Rosario.

La muestra quedó conformada por un total de 115 historias clínicas.

Se analizaron las siguientes variables:

- Sexo
- Edad: en años cumplidos al momento de la primera consulta.
- Antecedentes Familiares: sí o no, especificando grado de parentesco y localización del tumor.
- Localización anatómica del tumor.
- Tumores extracolónicos: sí o no, especificando localización.
- Tumores sincrónicos: sí o no, especificando localización.
- Tumores metacrónicos: sí o no, especificando localización.
- Diagnóstico histopatológico.
- Estadío del tumor: mediante criterio de Duke's y UICC.
- Criterio diagnóstico: cumple o no cumple criterios de Bethesda.

Los datos obtenidos se volcaron en una base de datos de Microsoft Excel. Se tabularon para su presentación (ver anexo). Para su análisis se confeccionaron tablas y gráficos, se utilizaron medidas de resumen de tendencia central (media aritmética, mediana, modo) y de dispersión (desvío estándar), técnicas estadísticas descriptivas (distribuciones de frecuencias, promedios, porcentajes) e inferenciales (prueba chi cuadrado, test exacto de Fisher), para un nivel de significación $p < 0,01$.

Resultados

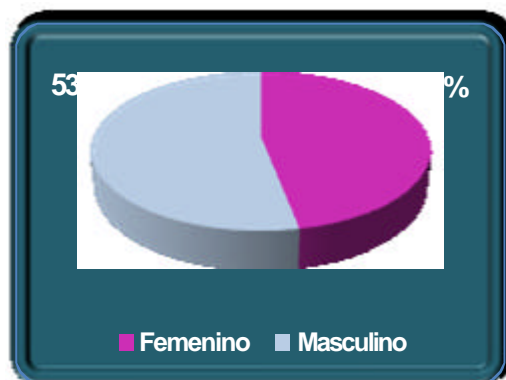
Sexo

Del total de la población estudiada (n=115), el 53% corresponde al sexo masculino y el 47% al sexo femenino.

Tabla 1: distribución de las frecuencias absolutas y relativas del sexo de la población.

Sexo		
	f	%
Femenino	54	47.0%
Masculino	61	53.0%
Total	115	

Gráfico 1: distribución de las frecuencias relativas del sexo de la población.



Edad

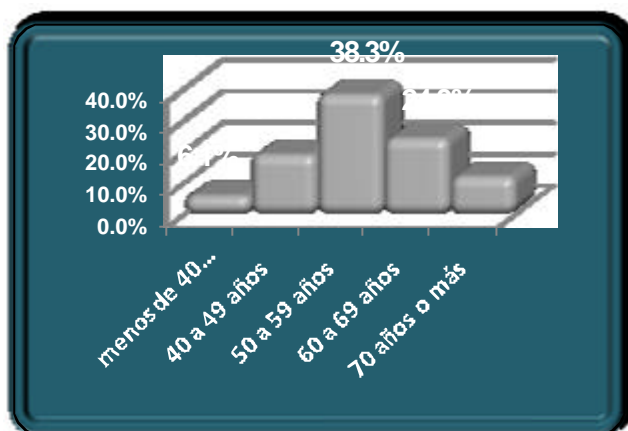
La población presenta edades que varían entre los 24 y 87 años, con una media aritmética de 57 años (desvío estándar \pm 12.3 años), una mediana de 58 años y un modo de 59 años.

Tabla 2: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de la edad de la población.

Edad		
	f	%
menos de 40 años	7	6.1%
40 a 49 años	22	19.1%
50 a 59 años	44	38.3%
60 a 69 años	28	24.3%
70 años o más	14	12.2%
Total	115	

El 38.3% corresponde al intervalo de 50 a 59 años; el 24.3% al intervalo de 60 a 69 años; el 19.1% al intervalo de 40 a 49 años; el 12.2% al intervalo de 70 años o más y el 6.1% al intervalo de menos de 40 años.

Gráfico 2: distribución de las frecuencias relativas de la edad de la población.



Antecedentes familiares

Tabla 3: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de los antecedentes familiares de la población.

Antecedentes familiares		
	f	%
sí	22	19.1%
no	93	80.9%
Total	115	

El 19.1% de la población presenta antecedentes familiares de cáncer.

Gráfico 3: distribución de las frecuencias relativas de los antecedentes familiares de la población.

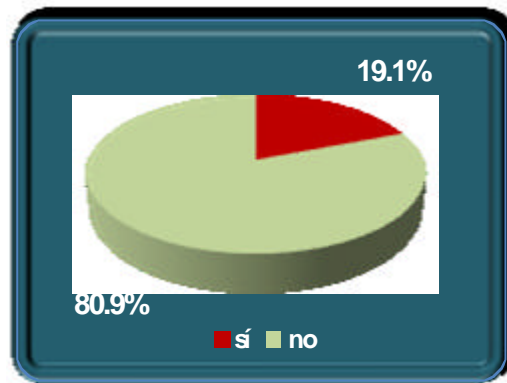


Tabla 4: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de la cantidad de familiares con antecedentes de cáncer en la población.

Cantidad de familiares		
	f	%
1 familiar	10	47.6%
2 familiares	6	28.6%
3 familiares	4	19.0%
4 familiares	1	4.8%
Total	21	

Del total de pacientes que presentan antecedentes familiares de cáncer (n=21), el 47.6% presentan 1 familiar con antecedente; el 28.6% 2 familiares; el 19% 3 familiares y el 4.8% 4 familiares.

Gráfico 4: distribución de las frecuencias relativas de la cantidad de familiares con antecedentes de cáncer en la población.

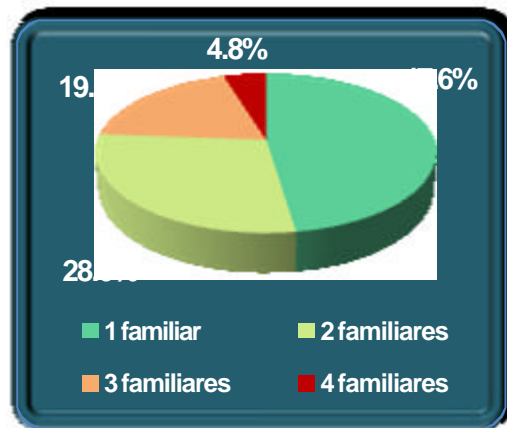


Tabla 5: distribución de las frecuencias absolutas y relativas del grado de parentesco de los familiares con antecedentes de cáncer en la población.

Grado de parentesco		
	f	%
1º grado	25	65.8%
2º grado	13	34.2%
Total	38	

En el 65.8% el antecedente de cáncer corresponde a un familiar de 1º grado y en el 34.2% a un familiar de 2º grado.

Gráfico 5: distribución de las frecuencias relativas del grado de parentesco de los familiares con antecedentes de cáncer en la población.

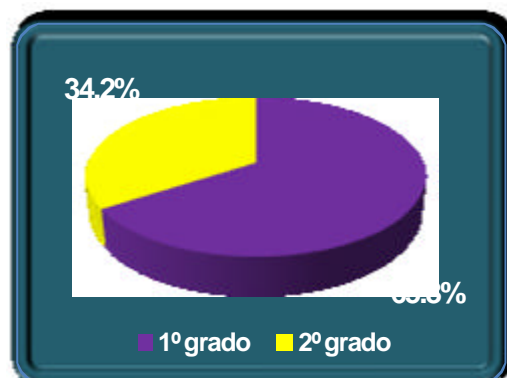
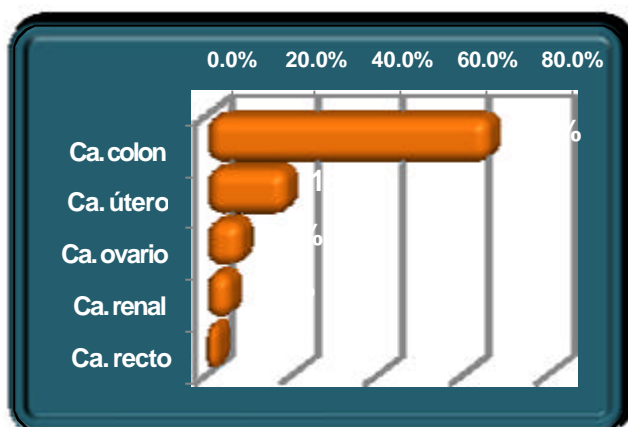


Tabla 6: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de la localización del cáncer en familiares de la población.

Localización		
	f	%
Ca. colon	25	65.8%
Ca. útero	7	18.4%
Ca. ovario	3	7.9%
Ca. renal	2	5.3%
Ca. recto	1	2.6%
Total	38	

El 65.8% corresponde a cáncer de colon; el 18.4% a cáncer de útero; el 7.9% a cáncer de ovario; el 5.3% a cáncer renal y el 2.6% a cáncer de recto.

Gráfico 6: distribución de las frecuencias relativas de la localización del cáncer en familiares de la población.



Localización del tumor

Tabla 7: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de la localización del tumor en la población.

Localización anatómica del tumor		
	f	%
Sigmoides	29	25.2%
Recto	24	20.9%
Ángulo hepático	22	19.1%
Colon derecho	22	19.1%
Ciego	10	8.7%
Recto y sigmoides	8	7.0%
Total	115	

El tumor se localizó en el 25.2% en sigmoides; en el 20.9% en recto; en el 19.1% en el ángulo hepático; en el 19.1% en colon derecho; en el 8.7% en ciego y en el 7% en recto y sigmoides.

Gráfico 7: distribución de las frecuencias relativas de la localización del tumor en la población.



Tumores extracolónicos

Tabla 8: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de tumores extracolónicos en la población.

Tumores extracolónicos		
	f	%
sí	12	10.4%
no	103	89.6%
Total	115	

El 10.4% de la población presenta tumores extracolónicos.

Gráfico 8: distribución de las frecuencias relativas de tumores extracolónicos en la población.

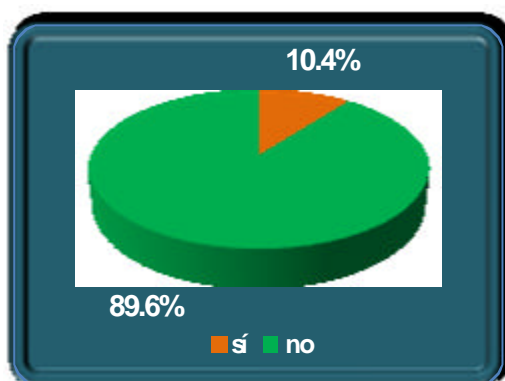
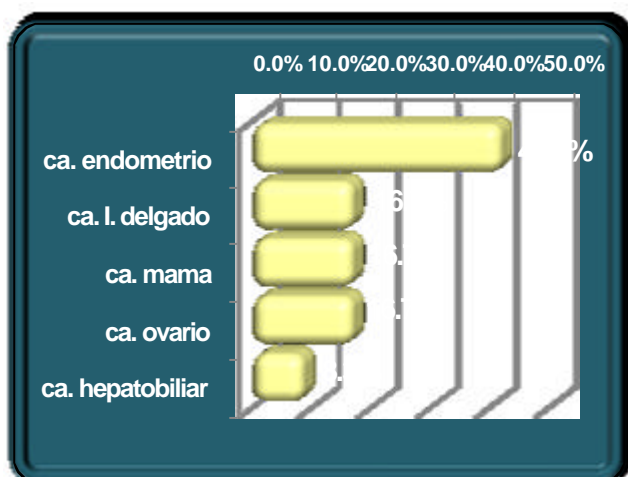


Tabla 9: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de la localización de los tumores extracolónicos en la población.

Localización de tumores extracolónicos		
	f	%
ca. endometrio	5	41.7%
ca. I. delgado	2	16.7%
ca. mama	2	16.7%
ca. ovario	2	16.7%
ca. hepatobiliar	1	8.3%
Total	12	

Del total de tumores extracolónicos (n=12), el 41.7% correspondió a cáncer de endometrio; el 16.7% a cáncer de intestino delgado; el 16.7% a cáncer de mama; el 16.7% a cáncer de ovario y el 8.3% a cáncer hepatobiliar.

Gráfico 9: distribución de las frecuencias relativas de la localización de los tumores extracolónicos en la población.



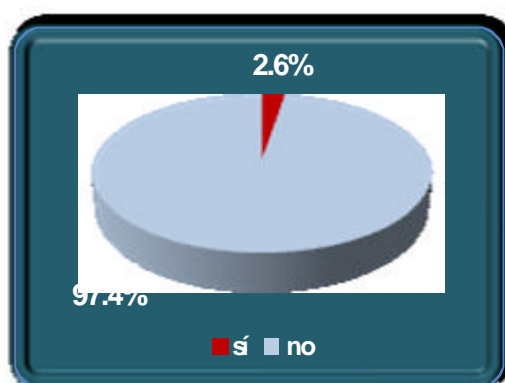
Tumores sincrónicos

Tabla 10: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de la presencia de tumores sincrónicos en la población.

Tumores sincrónicos		
	f	%
sí	3	2.6%
no	112	97.4%
Total	115	

Del total de la población (n=115), el 2.6% presentó tumores sincrónicos, cuya totalidad corresponde a cáncer de recto.

Tabla 10: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de la presencia de tumores sincrónicos en la población.



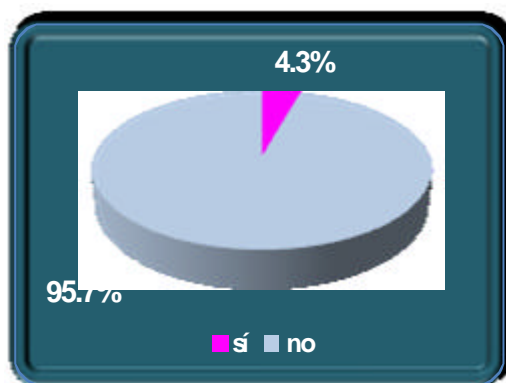
Tumores sincrónicos

Tabla 11: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de la presencia de tumores metacrónicos en la población.

Tumores metacrónicos		
	f	%
sí	5	4.3%
no	110	95.7%
Total	115	

El 4.3% de la población presentó tumores metacrónicos. De los cuales, el 60% (3 casos) correspondió a cáncer de colon transverso y el 40% (2 casos) a cáncer de recto.

Gráfico 11: distribución de las frecuencias relativas de la presencia de tumores metacrónicos en la población.



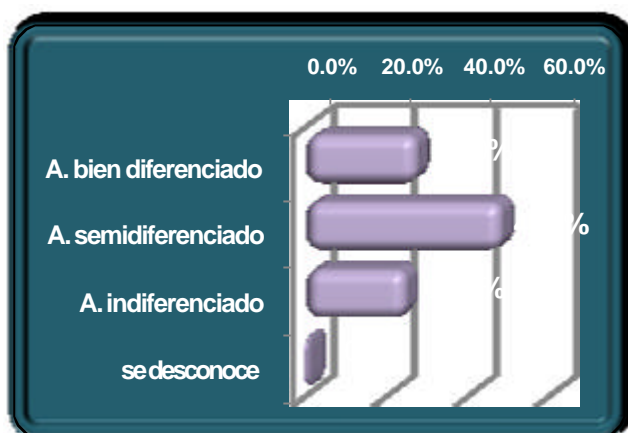
Diagnóstico histopatológico

Tabla 12: distribución de las frecuencias absolutas y relativas del diagnóstico histopatológico en la población.

Diagnóstico histopatológico		
	f	%
Adenocarcinoma bien diferenciado	31	27.0%
Adenocacinoma semidiferenciado	55	47.8%
Adenocarcinoma indiferenciado	28	24.3%
se desconoce	1	0.9%
Total	115	

El 47.8% correspondió a adenocarcinoma semidiferenciado; el 27% a adenocarcinoma bien diferenciado; el 24.3% a adenocarcinoma indiferenciado y en el 0.9% se desconoció el diagnóstico histopatológico.

Gráfico 12: distribución de las frecuencias relativas del diagnóstico histopatológico en la población.



Estadío del tumor

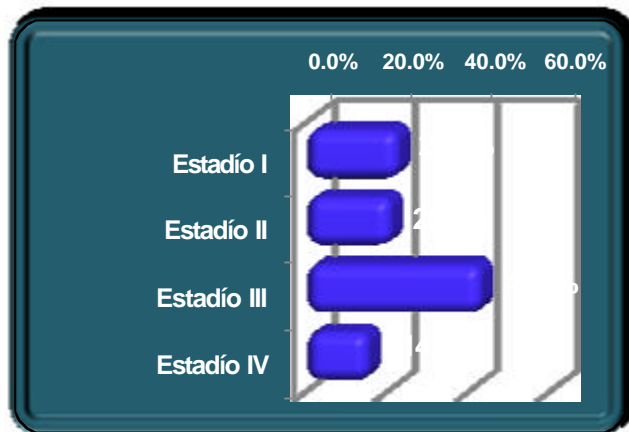
El estadío tumoral se conoció en 54 pacientes, es decir, el 46.9% del total de la población.

Tabla 13: distribución de las frecuencias absolutas y relativas del estadío del tumor en la población.

Estadío del tumor		
	f	%
Estadío I	12	22.2%
Estadío II	11	20.4%
Estadío III	23	42.6%
Estadío IV	8	14.8%
Total	54	

El 42.6% correspondió a estadío III; el 22.2% a estadío I; el 20.4% a estadío II y el 14.8% a estadío IV.

Gráfico 13: distribución de las frecuencias relativas del estadio del tumor en la población.



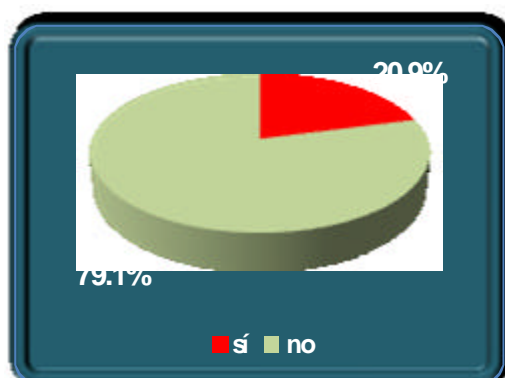
Criterios de Bethesda

Tabla 14: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de los criterios de Bethesda en la población.

Cumple criterios de Bethesda		
	f	%
sí	24	20.9%
no	91	79.1%
Total	115	

El 79.1% de la población no cumplió con los criterios de Bethesda y el 20.9% cumplió con los criterios de Bethesda.

Gráfico 14: distribución de las frecuencias relativas de los criterios de Bethesda en la población.



- **Criterios de Bethesda y sexo**

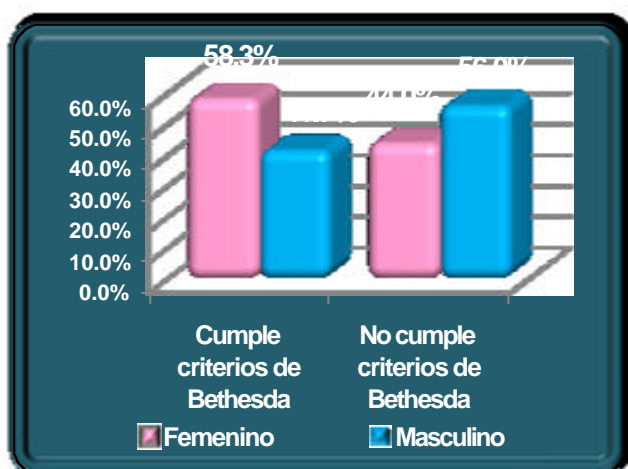
Tabla 15: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de los criterios de Bethesda en relación al sexo de la población.

Criterios de Bethesda y sexo				
	Cumple criterios de Bethesda		No cumple criterios de Bethesda	
	f	%	f	%
Femenino	14	58.3%	40	44.0%
Masculino	10	41.7%	51	56.0%
Total	24		91	

Del total de la población que respeta los criterios de Bethesda (n=24), el 58.3% corresponde al sexo femenino y el 41.7% al sexo masculino.

Del total de la población que no obedece los criterios de Bethesda (n=91), el 56% corresponde al sexo masculino y el 44% al sexo femenino.

Gráfico 15: distribución de las frecuencias relativas de los criterios de Bethesda en relación al sexo de la población.



- **Criterios de Bethesda y edad**

Tabla 16: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de los criterios de Bethesda en relación a la edad de la población.

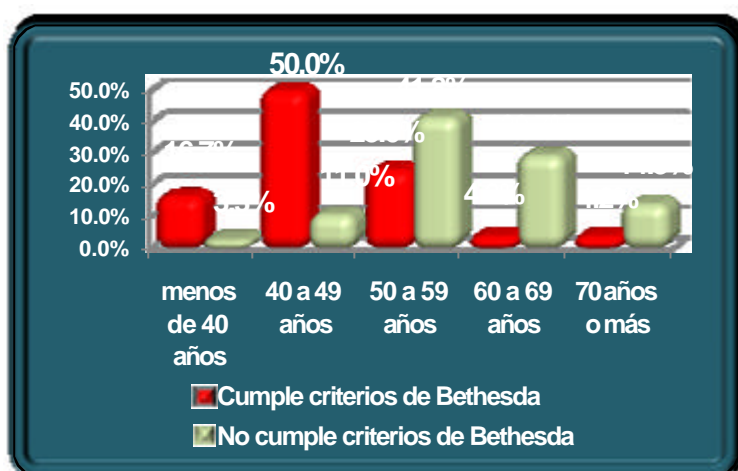
Criterios de Bethesda y edad				
	Cumple criterios de Bethesda		No cumple criterios de Bethesda	
	f	%	f	%
menos de 40 años	4	16.7%	3	3.3%
40 a 49 años	12	50.0%	10	11.0%
50 a 59 años	6	25.0%	38	41.8%
60 a 69 años	1	4.2%	27	29.7%
70 años o más	1	4.2%	13	14.3%
Total	24		91	

Del total de la población que cumple los criterios de Bethesda (n=24), el 50% corresponde al intervalo de 40 a 49 años; el 25% al intervalo de 50 a 59 años; el 16.7% al intervalo de menos de 40 años; el 4.2% al intervalo de 60 a 69 años y el 4.2% al intervalo de 70 años o más.

Del total de la población que no respeta los criterios de Bethesda (n=91), el 41.8% corresponde al intervalo de 50 a 59 años; el 29.7% al intervalo de 60 a 69 años; el 14.3% al intervalo de 70 años o más; el 11% al intervalo de 40 a 49 años y el 3.3% al intervalo de menos de 40 años.

La relación entre criterios de Bethesda y edad es altamente significativa ($p < 0,001$). Es decir, que los pacientes menores de 50 años tienen mayores probabilidades de cumplir con los criterios de Bethesda que los pacientes de 50 años o más.

Gráfico 16: distribución de las frecuencias relativas de los criterios de Bethesda en relación a la edad de la población.



- **Criterios de Bethesda y antecedentes familiares**

Tabla 17: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de los criterios de Bethesda en relación a los antecedentes familiares de la población.

Criterios de Bethesda y antecedentes familiares				
	Cumple criterios de Bethesda		No cumple criterios de Bethesda	
	f	%	f	%
con antecedentes familiares	19	79.2%	3	3.3%
sin antecedentes familiares	5	20.8%	88	96.7%
Total	24		91	

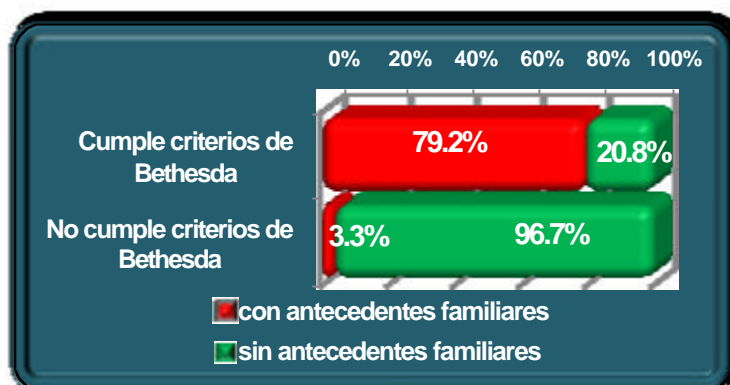
Del total de la población que obedece los criterios de Bethesda (n=24), el 79.2% presenta antecedentes familiares de cáncer y el 20.8% no presenta antecedentes familiares.

Del total de la población que no respeta los criterios de Bethesda (n=91), el 96.7% no presenta antecedentes familiares de cáncer y el 3.3% presenta antecedentes familiares.

La relación entre criterios de Bethesda y antecedentes familiares de cáncer es altamente significativa ($p < 0,001$). Es decir, que los pacientes con

antecedentes familiares de cáncer tienen mayores probabilidades de cumplir con los criterios de Bethesda que aquellos pacientes que no tienen antecedentes familiares de cáncer.

Gráfico 17: distribución de las frecuencias relativas de los criterios de Bethesda en relación a los antecedentes familiares de la población.



- **Criterios de Bethesda y localización anatómica del tumor**

Tabla 18: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de los criterios de Bethesda en relación a la localización anatómica del tumor en la población.

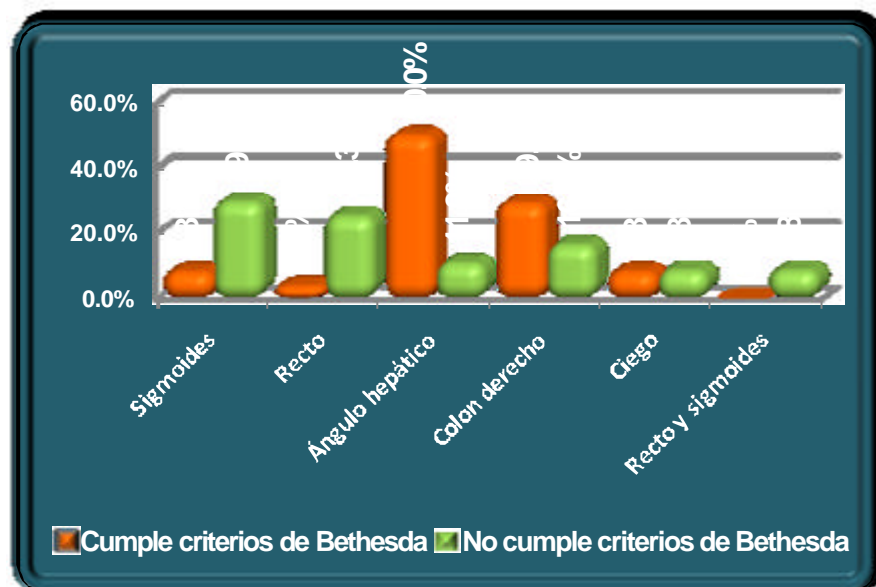
Criterios de Bethesda y localización anatómica del tumor				
	Cumple criterios de Bethesda		No cumple criterios de Bethesda	
	f	%	f	%
Sigmoides	2	8.3%	27	29.7%
Recto	1	4.2%	23	25.3%
Ángulo hepático	12	50.0%	10	11.0%
Colon derecho	7	29.2%	15	16.5%
Ciego	2	8.3%	8	8.8%
Recto y sigmoides	0	0.0%	8	8.8%
Total	24		91	

Del total de la población que obedece los criterios de Bethesda (n=24), en el 50% el tumor se localiza en ángulo hepático; en el 29.2% en colon derecho; en el 8.3% en sigmoides; en el 8.3% en ciego y en el 4.2% en el recto.

Del total de la población que no respeta los criterios de Bethesda (n=91), en el 29.7% el tumor se localiza en sigmoides; en el 25.3% en recto; en el 16.5% en colon derecho; en el 11% en ángulo hepático; en el 8.8% en ciego y en el 8.8% en recto y sigmoides.

La relación entre criterios de Bethesda y localización anatómica del tumor es altamente significativa ($p < 0,001$). Es decir, que los pacientes con tumores en ángulo hepático y colon derecho tienen mayores probabilidades de presentar los criterios de Bethesda que aquellos pacientes que presentan tumores en otras localizaciones.

Gráfico 18: distribución de las frecuencias relativas de los criterios de Bethesda en relación a la localización anatómica del tumor en la población.



- **Criterios de Bethesda y tumores extracolónicos**

Tabla 19: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de los criterios de Bethesda en relación a tumores extracolónicos en la población.

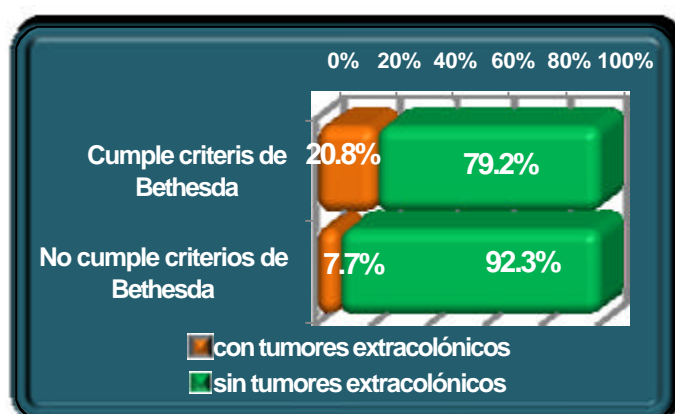
Criterios de Bethesda y tumores extracolónicos				
	Cumple criterios de Bethesda		No cumple criterios de Bethesda	
	f	%	f	%
con tumores extracolónicos	5	20.8%	7	7.7%
sin tumores extracolónicos	19	79.2%	84	92.3%
Total	24		91	

Del total de la población que cumple los criterios de Bethesda (n=24), el 79.2% no presenta tumores extracolónicos y el 20.8% presenta tumores extracolónicos.

Del total de la población que no respeta los criterio de Bethesda (n=91), el 92.3% no presenta tumores extracolónicos y el 7.7% presenta tumores extracolónicos.

La relación entre criterios de Bethesda y tumores extracolónicos es muy significativa ($p < 0,05$). Es decir, que aquellos pacientes que presenten tumores extracolónicos tienen mayor probabilidad de cumplir con los criterios de Bethesda que los pacientes que no presentan tumores extracolónicos.

Gráfico 19: distribución de las frecuencias relativas de los criterios de Bethesda en relación a tumores extracolónicos en la población.



- **Criterios de Bethesda y tumores sincrónicos**

Tabla 20: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de los criterios de Bethesda en relación a tumores sincrónicos en la población.

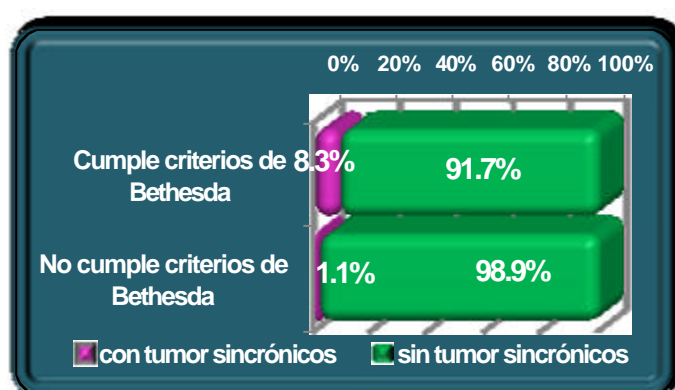
Criterios de Bethesda y tumores sincrónicos				
	Cumple criterios de Bethesda		No cumple criterios de Bethesda	
	f	%	f	%
con tumor sincrónicos	2	8.3%	1	1.1%
sin tumor sincrónicos	22	91.7%	90	98.9%
Total	24		91	

Del total de la población que respeta los criterios de Bethesda (n=24), el 91.7% no presenta tumores sincrónicos y el 8.3% presenta tumores sincrónicos.

Del total de la población que no obedece los criterios de Bethesda (n=91), el 98.9% no presenta tumores sincrónicos y el 1.1% presenta tumores sincrónicos.

La relación entre criterios de Bethesda y tumores sincrónicos es muy significativa ($p < 0,05$). Es decir, que aquellos pacientes que presenten tumores sincrónicos tienen mayor probabilidad de cumplir con los criterios de Bethesda que los pacientes que no presentan tumores sincrónicos.

Gráfico 20: distribución de las frecuencias relativas de los criterios de Bethesda en relación a tumores sincrónicos en la población.



- **Criterios de Bethesda y tumores metacrónicos**

Tabla 21: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de los criterios de Bethesda en relación a tumores metacrónicos en la población.

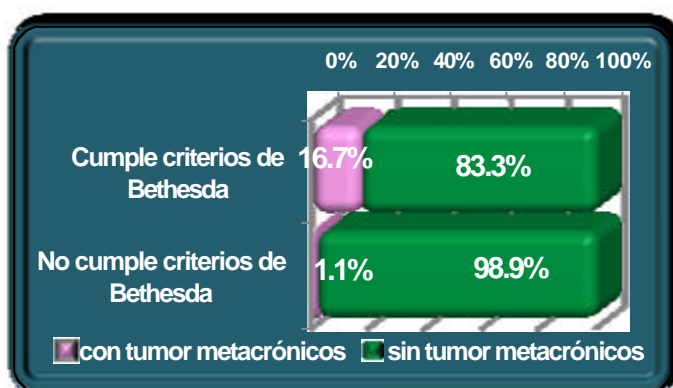
Criterios de Bethesda y tumores metacrónicos				
	Cumple criterios de Bethesda		No cumple criterios de Bethesda	
	f	%	f	%
con tumor metacrónicos	4	16.7%	1	1.1%
sin tumor metacrónicos	20	83.3%	90	98.9%
Total	24		91	

Del total de la población que obedecen los criterios de Bethesda (n=24), el 83.3% no presenta tumores metacrónicos y el 16.7% presenta tumores metacrónicos.

Del total de la población que no cumple los criterios de Bethesda (n=91), el 98.9% no presenta tumores metacrónicos y el 1.1% presenta tumores metacrónicos.

La relación entre criterios de Bethesda y tumores metacrónicos es altamente significativa ($p < 0,001$). Es decir, que aquellos pacientes que presenten tumores metacrónicos tienen mayor probabilidad de cumplir con los criterios de Bethesda que los pacientes que no presentaron tumores metacrónicos.

Gráfico 21: distribución de las frecuencias relativas de los criterios de Bethesda en relación a tumores metacrónicos en la población.



- **Criterios de Bethesda y diagnóstico histopatológico**

Tabla 22: distribución de las frecuencias absolutas y relativas de los criterios de Bethesda en relación al diagnóstico histopatológico en la población.

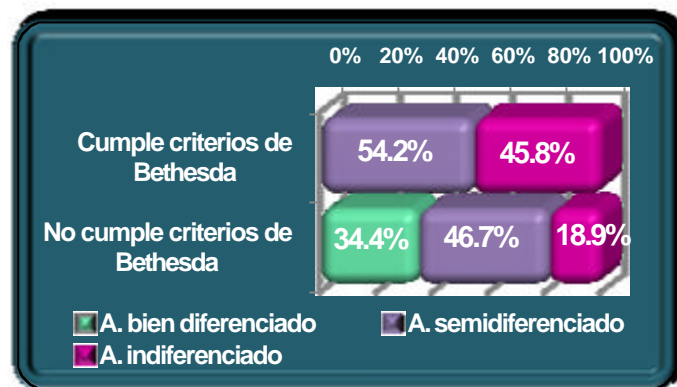
Criterios de Bethesda y diagnóstico histopatológico				
	Cumple criterios de Bethesda		No cumple criterios de Bethesda	
	f	%	f	%
A. bien diferenciado	0	0.0%	31	34.4%
A. semidiferenciado	13	54.2%	42	46.7%
A. indiferenciado	11	45.8%	17	18.9%
Total	24		90	

Del total de la población que cumple los criterios de Bethesda (n=24), el 54.2% presenta adenocarcinoma semidiferenciado y el 48.5% adenocarcinoma indiferenciado.

Del total de la población que no respeta los criterios de Bethesda (n=91), el 46.7% presenta adenocarcinoma semidiferenciado; el 34.4% adenocarcinoma diferenciado y el 18.9% adenocarcinoma indiferenciado.

La relación entre criterios de Bethesda y diagnóstico histopatológico es altamente significativa ($p < 0,001$). Es decir, que aquellos pacientes que presenten adenocarcinomas indiferenciados tienen mayor probabilidad de cumplir con los criterios de Bethesda que los pacientes que presentan adenocarcinomas diferenciados o semidiferenciados.

Gráfico 22: distribución de las frecuencias relativas de los criterios de Bethesda en relación al diagnóstico histopatológico en la población.



En relación a las variables analizadas, se debe sospechar que el paciente tiene mayores probabilidades de cumplir con los criterios de Bethesda (que permite considerar la posibilidad de diagnóstico de cáncer hereditario no asociado a poliposis –CCHNP-, conocido también como síndrome de Lynch) ante la presencia de algunas de las siguientes condiciones:

- Edad menor de 50 años ($p < 0,001$)
- Antecedentes familiares de cáncer ($p < 0,001$)
- Tumor localizado en ángulo hepático y/o colon derecho ($p < 0,001$)
- Presencia de tumores extracolónicos ($p < 0,05$)
- Presencia de tumor sincrónico ($p < 0,05$)
- Presencia de tumor metacrónico ($p < 0,001$)
- Diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma indiferenciado ($p < 0,001$)

Discusión

En el trabajo realizado por los autores se estudió un total de 115 pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer colorrectal, de los cuales el 20.9% cumplió con los criterios de Bethesda.

Las **edades** de los pacientes en el momento del diagnóstico de cáncer de colon variaban entre los 24 y 87 años, con una media aritmética de 57 años (\pm 12.3 años). En los pacientes que respetaron criterios de Bethesda el 50% se diagnosticaron entre los 40 y 50 años.

En un trabajo ⁽⁷⁾ donde se estudia la prevalencia del CCHNP mediante criterios de Amsterdam, se compara la franja etaria de mayor concentración de pacientes con cáncer colorrectal esporádico, 61 a 80 años (56%), con la de los pacientes con síndrome de Lynch que fue de 41 a 60 años (89%). Aquí se encontró algo similar, la concentración para las mismas franjas etarias fue del 45% y 75% respectivamente pudiendo comprobar así la aparición temprana de tumores en pacientes con CCHNP y heredofamiliar.

Las cifras coincidieron con la de varios estudios realizados en Latinoamérica donde el promedio de edad al momento del diagnóstico fue de 37,2 años, con un rango entre 20-70 años ⁽²⁴⁾, 41 años \pm 14,4 ⁽²⁵⁾ y 40.7 años (rango: 16-75) ⁽⁹⁾.

En cuanto a la variable **sexo** de la población estudiada, la mayoría, el 58.3%, corresponde al sexo femenino, concordando con diversos trabajos ^(9, 26) y encontrando diferencias solo con uno ⁽²⁷⁾.

En cuanto a la **localización** de los tumores la bibliografía define al CCHNP como un grupo de tumores donde cerca del 70% de las lesiones se ubican en el colon derecho, proximales al ángulo hepático ⁽¹⁻⁵⁾. Coincidiendo con esto, se pudo ver que del total de la población que cumplieron con los

criterios de Bethesda (n=24), en el 50% el tumor se localizó en ángulo hepático y en el 29.2% en colon derecho, a diferencia de la población que no lo hizo, donde el tumor se situó con igual frecuencia en colon derecho, izquierdo y recto. Algo similar ocurrió en otro trabajo ⁽⁷⁾ en pacientes con cáncer colorrectal esporádico donde no se encontraron diferencias significativas en cuanto a los porcentajes de los tumores localizados en los mismos lugares. Sin embargo, para el mismo trabajo en los pacientes con síndrome de Lynch en el 56% de los casos el tumor se ubicó en el colon derecho.

Así también se coincidió con otro estudio ⁽²⁷⁾ donde el 71% de los CCR se localizó proximal al ángulo hepático y sólo en el 29% lo hizo distal a éste; y otro ⁽¹⁶⁾, donde se observó que en la región ascendente del colon se ubicó la mayor parte de los casos. Se encontraron diferencias con otro trabajo ⁽²⁶⁾ donde seis tumores (75%) se localizaron en colon sigmoideo y recto, dos en colon ascendente (25%).

En cuanto a la variable **tumores sincrónicos** la bibliografía ^(5, 20, 28) remarca que el CCHNP presenta una frecuencia mayor de éstos tumores que en el CCE. Según diferentes autores este porcentaje se halla entre el 8–35% ^(1,5). Los resultados de éste trabajo coincidieron con esto, viendo que la frecuencia de presentación de tumores sincrónicos en pacientes con CCHNP fue de 8.3% vs 1.1% de CCE. Resultados parecidos se obtuvieron en un trabajo ⁽⁷⁾ donde la frecuencia de cáncer sincrónico en pacientes con síndrome de Lynch comparada con la de los pacientes con CCE fue de 22,2% vs. 1,3%. Porcentajes algo mayores se vieron en un estudio en pacientes que cumplían criterios de Amsterdam ⁽²⁷⁾ donde se encontró 33% de sincronía.

Algo similar ocurre con respecto a los **tumores metacrónicos**, la frecuencia de presentación en pacientes con CCHNP es mayor con respecto a

los pacientes con CCE. Se dice que los pacientes con CCHNP hacen tumores metacrónicos en un 50% a los 10 años y un 72% a los 40 años después de la resección primaria del tumor ^(1, 5, 29).

En el trabajo realizado por los autores se observó que del total de la población que respetaron criterios de Bethesda (n=24), el 16.7% presentó tumores metacrónicos vs el 1.1% de los pacientes con CCE. En otros estudios ⁽⁷⁾ no se hallaron cánceres metacrónico entre los pacientes con CCE, en tanto que entre los pacientes con síndrome de Lynch se vió un 22,2% de casos. Porcentajes mayores, 33% de metacromía, se encontraron en pacientes que obedecían criterios de Amsterdam ⁽²⁷⁾.

Una familia portadora del Síndrome de Lynch tiene, en el transcurso de su vida, una posibilidad del 85% de desarrollar cáncer colorrectal y del 30-40% en desarrollar **cáncer extracolónico**, a predominio de útero y ovario ^(1, 3, 5). De los resultados obtenidos en éste estudio se observó que el 10% de los pacientes presentaron tumores extracolónicos, siendo el más frecuente el endometrial (32%) ^(30,31). (También se encontró similitudes con la bibliografía en los porcentajes de los otros tumores extracolónicos ^(7, 26, 27)).

Del **análisis de las genealogías** surge que del total de la población que cumplieron los criterios de Bethesda (n=24), el 79.2% presentó antecedentes familiares de cáncer. El porcentaje mayor (65.8%) correspondió al cáncer de colon. El que le siguió en frecuencia fue el cáncer de endometrio con el 18.4%. Luego estuvieron el de ovario y renal. Algo similar se observó en otros estudios ⁽²⁴⁻²⁷⁾, donde además encontraron familiares con cáncer de intestino delgado y vías biliares. Solo se encontró diferencias con un estudio ⁽²⁶⁾ donde el de mayor frecuencia fue el gástrico, seguido por el de colon, ovario y endometrio.

En cuanto a la variable **diagnóstico histopatológico** del total de la población que respetó los criterios de Bethesda (n=24), el 54.2% presentó adenocarcinoma semidiferenciado y el 48.5% adenocarcinoma indiferenciado. Cifras muy similares se observó en otros trabajos ⁽⁹⁻²⁷⁾ donde la mayor proporción de variedad histopatológica se encontró en adenocarcinoma semidiferenciado e indiferenciado. Estos resultados no concuerdan con otros autores ⁽²⁴⁻²⁶⁾ donde la mayor proporción fue de adenocarcinoma bien diferenciado.

En la variable **estadío del tumor** si bien sólo se pudo acceder al 47% de los informes anatomopatológicos se encontró que el 42.6% corresponde a estadío III; el 22.2% a estadío I; el 20.4% a estadío II y el 14.8% a estadío IV. En otra publicación ⁽²⁷⁾ la mayoría se presentó, al momento de la cirugía, en estadio II y en estadio III (62% y 31% respectivamente). Aquí, al igual que en otros estudios ⁽⁷⁻²⁶⁾ no se encontró diferencias significativas comparando el grupo de pacientes en fases menos avanzada (estadío I y II) y en fases más avanzadas de la enfermedad (estadío III y IV), entre aquellos pacientes con cáncer colorrectal esporádico y con CCHNP. Esto podría obedecer a que ninguno de los dos grupos contó con un programa de detección precoz para el carcinoma colorrectal y la atención médica fue proporcionada ya en estadios avanzados de la enfermedad.

Conclusión

Se evaluaron las características de cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis y cáncer heredofamiliar en tres instituciones sanitarias de la ciudad de Rosario.

Se pudo observar que el 20.9% de pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer colorrectal cumple con el criterio de Bethesda.

Se realizó un análisis comparativo de los pacientes que cumplían criterios de Bethesda con pacientes que presentaron cáncer colorrectal esporádico y se pudo ver que:

- la edad de diagnóstico de cáncer de colon en los pacientes que cumplieron criterios de Bethesda fue menor. La mayor frecuencia de diagnósticos, fue entre los 40 y 50 años, a diferencia de la población que no cumplía criterios, donde la mayor frecuencia , se hallaba entre los 50 y 60 años;
- del total de la población que respetaron los criterios de Bethesda, la mayoría de los tumores se localizó en colon derecho, proximal a ángulo hepático, a diferencia de la población que no cumplió criterios, donde el tumor se ubicó con igual frecuencia en colon derecho, izquierdo y recto;
- del total de tumores sincrónicos y metacrónicos que se encontraron, la mayoría correspondió a pacientes que obedecieron los criterios de Bethesda;
- la relación entre criterio de Bethesda y tumores extracolónicos fue muy significativa ($p < 0,05$).

Estos puntos demuestran porqué los controles deben realizarse con mayor anticipación y frecuencia que en el cáncer esporádico.

No se debe olvidar la resistencia a agentes quimioterapéuticos de uso común que hace que sea necesario diferenciar estos tipos de tumores antes de realizar el tratamiento.

Los programas de prevención y diagnóstico precoz en el cáncer hereditario se difunden en todo el mundo, principalmente para los tumores con alta penetrancia del gen.

Al diagnosticar dicha enfermedad se puede, en algunos casos, adelantarnos a ella y realizar prevención primaria, o en su defecto, tomarla en la etapa temprana, con altas posibilidades de curación para lograr mejor calidad de vida y una mayor sobrevida para el portador y la familia.

En el caso del síndrome de Lynch, es más que deseable que las familias comprometidas sean identificadas y sus miembros acompañados no solo en lo médico sino también mediante consejo genético por dos razones principales. La primera de ellas es que este síndrome presenta una herencia autosómica dominante con 80 a 85% de penetrancia. La segunda razón, consiste en la existencia de un plan de vigilancia para la detección precoz de cáncer colorrectal y tumores extracolónicos en familiares de pacientes con sospecha de CCHNP, con la intención de interrumpir la secuencia adenoma-carcinoma y concretamente de actuar sobre las lesiones colorrectales pre-malignas por medio de polipeptomías endoscópicas o de cirugía profiláctica para los casos seleccionados.

La realidad muestra una falta de conciencia de salud en la población médica y general ya que son pocas las familias que adhieren al plan de vigilancia óptimo y que, en ciertas circunstancias, no está en la voluntad del

paciente someterse a una evaluación diagnóstica como inestabilidad de microsatélites, inmunohistoquímica o secuenciación. Ésta situación conduce inevitablemente a graves subdiagnósticos de éstos síndromes.

Finalmente, se debe destacar la responsabilidad de todos los médicos y autoridades en apoyar y fomentar iniciativas de prevención oncológicas, las cuales contribuirán en generar mayor conciencia en la población y controlar una grave patología que va en aumento.

Bibliografía

1. **Academia Nacional de Medicina, Ministerio de la salud de la Nación.** consenso 2004. Prevención de cáncer colorrectal. Guía de recomendaciones para la prevención y detección precoz del cáncer colorrectal. Disponible en: <http://www.acamedbai.org.ar/pagina/academia/consenso%20colorrectal.htm>
2. **Asociación Civil de Estudio, tratamiento e investigación de Enfermedades Heredofamiliares de Rosario.** Disponible en: <http://www.acetiehr.org.ar/articulos.html>
3. **Henry T Lynch, C Richard Boland, Gordon Gong, Trudy G Shaw, Patrick M Lynch, Riccardo Fodde, Jane F Lynch, Albert de la Chapelle.** Phenotypic and genotypic heterogeneity in the Lynch syndrome: diagnostic, surveillance and management implications. Eur J Hum Gen 2006; 14: 390-402.
4. **Henry T. Lynch, M.D.; Albert de la Chapelle, M.D., Ph.D.** Hereditary Colorectal Cancer. New Eng J Med. 2003; 348 (10):919-932. Disponible en: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/348/10/919>
5. **Genet. Julian R. Sampson, Astrid Stormorken, Juul Wijnen Mecklin, Pål Møller, Fokko N. Nagengast, Yann Parc, Laura Renkonen-Sinisalo, et. al.** European guidelines for the clinical management of Lynch síndrome.

J Med 2007. Disponible en: <http://jmg.bmj.com/cgi/eletterssubmit/jmg-2007.048991v2>.

6. **Sociedad Italiana de beneficencia en Buenos Aires – Argentina, Hospital Italiano de Buenos Aires – Argentina.** Programa de Prevención y Tratamiento del Cáncer Hereditario "Pro.Can.He". Disponible en: http://www.hospitalitaliano.org.ar/profesionales/index_sub.php?contenido=versubseccion.php&clave=477&subseccion=PROCANHE&padre=104&colizq=col_sub.php
7. **Recalde Canete, A.** Síndrome de Lynch. Prevalencia, características clínicas y tratamiento. Mem Inst Investig Cienc Salud, Paraguay. 2007; 5 (2):32-37. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S18125282007000200007&lng=es&nrm=iso
8. **Boland C. Richard, M.D.** Decoding Hereditary Colorectal Cancer. New Eng J Med. 2006; 354 (26) : 2815-2817. Disponible en: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/354/26/2815>
9. **Vaccaro, Carlos A., Carrozzo, Jorge E., Mocetti. Esteban et al.** Expresión inmunohistoquímica e inestabilidad microsatelital en el síndrome de Lynch. Med Bs As. 2007; 67 (3) : 274-278. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S002576802007000300009&lng=es&nrm=iso

10. **Alonso A., Moreno S., Valiente A., Artigas M., Pérez-Juana, Ramos-Arroyo A. M. A** Mecanismos genéticos en la predisposición hereditaria al cáncer colorrectal. Rev San Navarra Pamplona. 2006; 29 (1). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S113766272006000100006&script=sci_arttext&lng=e

11. **Iade Beatriz, Tchekmedyia Asadur Jorge, Bianchi Carla, Martín Javier San, Raggio Adriana, Rocha María Amelia, Cohen Henry.** Recomendaciones de la Sociedad de Gastroenterología del Uruguay para la detección precoz y el seguimiento del cáncer colorrectal. Rev Med Uruguay. 2003; 19: 172-177. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v19n2/ART10.pdf>.

12. **Henry T. Lynch, M.D., and Patrick M. Lynch, J.D.** Molecular Screening for the Lynch Syndrome. Better Than Family History? New Eng J Med. 2005; 352 (18) : 1920-1922. Disponible en: <http://content.nejm.org/cgi/content/short/352/18/1920>

13. **Zarate Alejandro et al.** Síndrome de Lynch: Caracterización genético clínica. Caso clínico. Rev Méd Chile, Santiago. 2008; 136 (6). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003498872008000600011&lng=es&nrm=iso

14. **Albert de la Chapelle, M.D .et al.** Microsatellite Instability. New Eng J Med. 2003; 349 (3): 209-210. Disponible en: <http://nejm.highwire.org/cgi/content/extract/349/3/209>

15. **Saint Surin Anne, Álvarez Jorge, Ibarra Omaira, Digianmarco Doris, Filippini Joel.** Cancer de ovario Heredo Familiar. Rev Venez Oncol. 2007; 19 (4): 332-336. Disponible en: <http://www.scielo.org.ve/pdf/rvo/v19n4/art08.pdf>

16. **Montenegro Medina Yenny Magnolia, Ramírez Cuellar Adonis Tupac, Muñetón Carlos Mario.** Cáncer colorrectal heredado. Presentación de casos y revisión de temas. Rev Med Col. Disponible en: <http://fmc.encolombia.com/medicina/cirugia/ciru17102-cancercolon.htm>

17. **Gómez Andrea, Salguero Gustavo, García Herbert, Aristizábal Fabio, Gutiérrez Óscar, Ángel Luis Alberto, et al.** Detección de mutaciones de los genes hMLH1 y hMSH2 del sistema de reparación de malos apareamientos del ADN en familias colombianas sospechosas cáncer colorrectal no polipósico hereditario (síndrome de Lynch). Rev Bioméd Bogotá. 2005; 25 (3). Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S012041572005000300007&script=sci_arttext&tlng=pt

18. **Payá Romá Artemio, González Cristina Alenda, Jover Martínez Rodrigo, Aranda López Ignacio.** Carcinoma colorrectal con alteración de la vía reparadora. Claves para su identificación y relevancia clínica. Rev Española patol. 2006; 39 (4). Disponible en: <http://www.patologia.es/volumen39/vol39-num4/39-4n02.htm>

19. **Juul T. Wijnen, B.S., Hans F.A. Vasen, M.D., Ph.D., P. Meera Khan, M.D., Ph.D., Aeilko H. Zwinderman, Ph.D., Heleen van der Klift, M.S., Adri Mulder, B.S., Cet al.** Clinical Findings with Implications for Genetic Testing in Families with Clustering of Colorectal Cancer. *New Eng J Med.* 1998; 339 (8): 511-518. Disponible en: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/339/8/511>.
20. **Gómez-Domínguez E., Trapero-Marugán M., del Pozo A. J., Cantero J., Gisbert J. P. y Maté.** Factores J Pronósticos en carcinoma colorrectal. Importancia de la demora diagnóstica. *Rev Esp Enf Digest Madrid*; 1130-0108. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v98n5/es_original1.pdf
21. **Cruzado Juan A, Pérez-Seguro Pedro, Olivera Helena, Sanz Ruth, Hernández Vanesa, Suarez Alejandra, Mendoza Silvia.** Necesidad de tratamiento psicológico en personas con riesgo de cáncer hereditario que inician consejo genético. *Rev. Psicooncol.* 2005; 2 (2-3): 303-316.
22. **Heather Hampel, M.S., Wendy L. Frankel, M.D., Edward Martin, M.D., Mark Arnold, M.D., Karamjit Khanduja, M.D., Philip Kuebler, M.D., et al.** Screening for the Lynch Syndrome (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer). *New Eng J Med.* 2005; 352(18): 1851-1860. Disponible en: <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/352/18/1851>.
23. **López-Köstner Francisco, Fullerton Demian A, Kronberg Udo, Soto Gonzalo D, Zúñiga Álvaro D, Argandoña Johanna, et al.** Estudio endoscópico en familiares de primer grado de pacientes operados por

cáncer colorrectal. Rev Méd Chile. 2006; 34 (8) Disponible en:
[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_ arttext&pid=S0034-98872006000800008&lang=pt](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872006000800008&lang=pt)

24. **Montenegro Medina, Jenny, Jimenez Isaza, Luis Fernando, Bedoya Berrio, Gabriel et al.** Polimorphism 399 C>T in exon 3 of the MSH2 gene in individuals with colorectal cancer. Rev Col Gastroenterol. 2006; 21 (2): 91-96. Disponible en: www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572006000200005&lng=en&nrm=iso

25. **López Kostner Francisco, Zúñiga Álvaro A, Wistuba Iván O.** Cáncer colorrectal hereditario no poliposo: bases genéticas del tratamiento quirúrgico. Rev Chil Cirugía. 2002; 54 (2): 107-113. Disponible en: www.cirujanosdechile.cl/.../PDF%20Cirujanos%202002.../Cir.2_2002%20Cancer%20Colorrectal.pdf

26. **Hop G Katia, Carrera G Ernesto, González F Valentín, Pérez E, Soriano R Jorge Juan.** Carcinoma colorrectal hereditario no asociado a poliposis (síndrome de Lynch). Informe de ocho casos de autopsias en el Hospital General de México. Rev Méd Hosp Gral Méx. 2008; 71 (1): 26 – 31. Disponible en: www.medigraphic.com/pdfs/h-gral/hg-2008/hg081e.pdf

27. **Fullerton Demian A, López Francisco K, Rahmer Alejandro O.** Cáncer colorrectal hereditario no poliposo: tratamiento quirúrgico y análisis de genealogías. Rev Méd Chile 2004; 132: 539-547. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v132n5/art02.pdf>.

28. **Jensen B. Cristian, Riffo Rodrigo R, Martinez Nicolás, Venezuela Antonia.** Presentación sincrónica de cáncer colorrectal y tumor renal. Rev. Chil Cirug. 2007; 59 (3). Disponible en: [http://www.cirujanosdechile.cl/Revista/PDF%20Cirujanos%202007_03/Cir.3_2007.\(08\).pdf](http://www.cirujanosdechile.cl/Revista/PDF%20Cirujanos%202007_03/Cir.3_2007.(08).pdf)
29. **Bonardil Renato de Araújo; SartorII Maria Cristina; Baldin Jr.III Antonio; NicollellIIV Guilherme Mattioli; DudaIV João Ricardo; Olandoski Márcia.** História familiar e câncer colorretal em idade precoce: deve-se indicar colectomia estendida?. Rev Bras colo- proctol. 2006; 26 (3). Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010198802006000300003&script=sci_arttext&tIng=en
30. **Kathleen M. Schmeler, M.D., Henry T. Lynch, M.D., Lee-may Chen, M.D., Mark F. Munsell, M.S., Pamela T. Soliman, M.D., et al.** Prophylactic Surgery to Reduce the Risk of Gynecologic Cancers in the Lynch Syndrome. New Eng J Med.2006; 354 (3): 261-269. Disponible en: <http://nejm.highwire.org/cgi/content/abstract/354/3/261>.
31. **Rubio González Tamara, Verdecia Jarque Manuel.** Asesoramiento genético en el cáncer de mama. Medisan 2006; 10(1). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/san/vol10_1_06/san13106.pdf

Anexos

Anexo 1: CRITERIOS DE ÁMSTERDAM II ⁽¹⁾

CRITERIOS DE AMSTERDAM II	
1)	Deben existir por lo menos 3 familiares con cánceres asociados a HNPCC (CCR, cáncer de endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal)
2)	Uno de los casos debe ser familiar de primer grado de los otros dos.
3)	Dos generaciones sucesivas deben estar afectadas
4)	Por lo menos un caso diagnosticado antes de los 50 años
5)	Se deben excluir los casos de FAP en los casos de CCR.
6)	Los tumores deben ser confirmados por un patólogo.

Anexo 2: CRITERIOS DE BETHESDA. WORKSHOP DEL NATIONAL INSTITUTE. ⁽¹⁾

CRITERIOS DE BETHESDA
El diagnóstico de HNPCC se debe considerar en las siguientes condiciones:
1) Individuos con cáncer en familias que cumplen con los criterios de Ámsterdam
2) Pacientes con dos cánceres asociados a HNPCC (cáncer, endometrial, ovárico, gástrico, hepatobiliar, intestino delgado o carcinoma de células transicionales de la pelvis renal o uréter), incluyendo los cánceres metacrónicos o sincrónicos.
3) Pacientes con CCR y con familiares de primer grado con CCR y/ o otros cánceres asociados a HNPCC y/ o con antecedentes de adenomas colorrectales antes de los 40 años y alguno de los cánceres diagnosticado antes de los 45 años.
4) Pacientes con cáncer de colon de lado derecho con un patrón histopatológico indiferenciado (sólido/cribiforme) antes de los 45 años.
5) Pacientes con CCR con células en anillo de sello antes de los 45 años.
6) Pacientes con adenomas diagnosticados antes de los 40 años.

Anexo 3: Tabulación de los datos

Sexo	Edad	Antecedentes Familiares				Localización anatómica del tumor	Tumores extracolónicos	Tumores sincrónicos	Tumores metacrónicos	Diagnóstico histopatológico	Estado del tumor	Cumple criterio de Bethesda
		cant. de	grado de parentesco	Localización								
F	24	sí	3	1º,2º,2º	ca. colon, ca. colon, ca. útero	CD	no	no	Ade. indiferenciado infiltrante	IV	sí	
F	32	no				S	no	no	Ade. semidiferenciado	I	no	
F	32	no				S	no	no	Ade. semidiferenciado	I	no	
F	33	sí	1	2º	ca. colon	CD	no	no	Ade. indiferenciado		sí	
F	33	sí	3	1º,1º,2º	ca. colon, ca. renal, ca. útero	CD	no	no	Ade. musinoso	I	sí	
F	42	no				S	no	no	Ade. bien diferenciado	I	no	
F	43	no				AH	no	no	Ade. indiferenciado		sí	
F	44	sí	2	1º,2º	ca. recto, ca. ovario	AH	no	ca. recto	Ade. indiferenciado		sí	
F	44	sí	3	2º,2º,2º	ca. colon, ca. colon, ca. útero	CD	no	no	Ade. infiltrante	II	sí	
F	44	no				AH	no	no	Ade. indiferenciado		sí	
F	46	no				AH	no	no	Ade. indiferenciado		no	
F	46	no				CD	no	no	Ade. bien diferenciado	II	no	
F	46	no				AH	ca. I. delgado	no	Ade. infiltrante		sí	
f	46	sí	1	1º	ca. colon	CD	ca. útero	no	Ade. poco diferenciado vegetante e infiltrado	III	sí	
F	46	sí	3	1º,1º,2º	ca. colon, ca. colon, ca. colon	CD	no	no	Ade. indiferenciado infiltrante	IV	sí	
F	49	sí	1	1º	ca. colon	R	ca. cuello y útero	no	Ade. indiferenciado infiltrante	III	sí	
F	50	no				S	no	no	Ade. semi diferenciado	III	no	
F	50	no				S	no	no	Ade. semidiferenciado	III	no	
F	50	no				S	no	no	Ade. indiferenciado	III	no	
F	55	no				AH	ca. ovario	no	Ade. in situ		no	
F	55	no				AH	ca. ovario	no	Ade. in situ		no	
F	55	sí	1	1º	ca. útero	S	no	no	Ade. indiferenciado		no	
F	56	no				CD	no	no	Ade. tubulo veloso		no	
F	56	no				CD	no	no	Ade. tubulo veloso		no	
F	56	no				CD	no	no	Ade. tubulo veloso		no	

