

ARTÍCULO ORIGINAL

Utilidad de las escalas diagnósticas para cáncer de colon no polipósico hereditario en la población mexicana

Dr. Andrés Mendoza Sánchez,* Dr. Sergio Sobrino Cossio,** Dra. Angélica Hernández Guerrero,**
Dr. Víctor Hugo Córdova Pluma,*** Dr. Octavio Alonso Lárraga,** Dr. Julio Sánchez del Monte**

* Residente del Servicio de Endoscopia, Instituto Nacional de Cancerología (INCan). México, D.F. ** Médico adscrito al Servicio de Endoscopia, INCan.

*** Hospital Ángeles del Pedregal. México D.F.

Correspondencia: Dr. Andrés Mendoza Sánchez. Departamento de Endoscopia del Instituto Nacional de Cancerología SSA. Av. San Fernando No. 22, Col. Sección XVI. C.P. 14080, México, DF. Tel.: 5628-0400 (Ext. 179). Correo electrónico: gastroams@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 23 de febrero de 2005.

Aceptado para publicación: 19 de octubre de 2005.

RESUMEN Introducción: el cáncer de colon no polipósico hereditario (CCNPH) representa de 2 a 7% de todas de las neoplasias malignas del colon, el diagnóstico se realiza por los criterios de Ámsterdam, Ámsterdam modificados y Bethesda. **Objetivo:** evaluar la utilidad clínica de las escalas diagnósticas para CCNPH en nuestra población y determinar las características clínicas que nos puedan predecir a un caso de CCNPH. **Material y métodos:** estudio retrospectivo, transversal, se incluyó a pacientes con cáncer de colon menores de 50 años en un periodo de tres años. Se recabaron los datos demográficos, antecedentes familiares, edad del diagnóstico y características del tumor. Se aplicaron los criterios de Ámsterdam, Ámsterdam modificados y Bethesda. **Resultados:** cincuenta y seis de 210 pacientes con cáncer de colon fueron menores de 50 años con una edad media de 38.3 años, 14.3% tenía antecedentes familiares oncológicos. En 53.6% el tumor se localizó en el colon derecho e histológicamente predominó el componente mucinoso y pobre diferenciación celular. Sólo dos pacientes cumplieron con los criterios de Ámsterdam y Ámsterdam modificados y ninguno cumplió con los criterios de Bethesda. **Conclusión:** la frecuencia de CCNPH en nuestra población es de 1% por los criterios de Ámsterdam y Ámsterdam modificados y 0% por los criterios de Bethesda.

Palabras clave: cáncer de colon no polipósico hereditario (CCNPH), criterios de Ámsterdam, criterios de Ámsterdam II, criterios de Bethesda.

SUMMARY Introduction: Hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) represents 2 - 7% of all cancers. Diagnosis is made by means of the Amsterdam criteria, or the modified Amsterdam and Bethesda. **Objective:** Aim was to evaluate the clinical application of the diagnostic scales for HNPCC in our population and to determine the clinical characteristics that these patients reveal at the time of diagnosis. **Method:** A retrospective, cross-sectional study in which patients with colon cancer and less than 50 years of age were evaluated in a period of 3 years. The demographic data, patients and relatives history and the characteristics of the tumor were obtained at the time of diagnosis. We applied the Amsterdam criteria, modified Amsterdam and Bethesda to all the patients. **Results:** 56 of 210 patients were of 50 younger with an average age of 38.3 years. Among the patients 14.3% had familiar cancer history. In 53.6% the tumor was located in right colon, regardless histology they had mucin component and poor cellular differentiation. Only two patients fulfilled criteria of modified Amsterdam and Amsterdam, and no patient fulfilled the Bethesda criteria. **Conclusions:** Frequency of CCNPH in our population was 1% by the Amsterdam criteria and modified Amsterdam and 0% by the Bethesda criteria.

Key words: Hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC), Amsterdam criteria, Amsterdam II criteria, Bethesda guidelines.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon (CC) es la neoplasia maligna más común del tubo digestivo y la segunda causa de muerte

relacionada con neoplasias malignas en EUA.¹ El cáncer de colon no polipósico hereditario (CCNPH) o síndrome de Lynch es una enfermedad autosómica dominante que fue descrita por el Dr. Lynch en 1966.¹ Se

conocen dos tipos: Lynch 1 con tumor maligno en el colon y Lynch 2 con tumor maligno colónico asociado a tumores malignos extracolónicos (estómago, endometrio, ovario y vías urinarias, etc.).¹ Se presenta en sujetos jóvenes, en el colon proximal, siendo adenocarcinomas con componente mucinoso, pobre diferenciación celular, células en anillo de sello, y representan de 2 a 7% de todas las neoplasias colónicas.^{2,3} En su mayoría, el CCNPH se diagnostica en etapas avanzadas (Dukes C y D) con una supervivencia global a cinco años de 33.4%.¹

Para realizar el diagnóstico se han empleado varias escalas como la de Ámsterdam, Ámsterdam modificada y Bethesda con una sensibilidad y especificidad (61-67%), (72-78%) y (94-49%), respectivamente.⁴

Aunque el valor predictivo de las escalas diagnósticas para el CCNPH es alto, éstas no tienen una certeza de 100% y su valor predictivo negativo es bajo; por lo que los estudios genéticos son herramientas útiles para la detección de inestabilidad microsatélites y mutaciones de los genes de autorreparación del ADN (hMSH2, hMLH1, hMSH6, hPMS2, y hPMS1) para tener una certeza diagnóstica cercana a 90%; sin embargo, estos

estudios genéticos no est n disponibles a toda la población en nuestro medio.⁴⁻⁹

El objetivo del estudio fue evaluar la utilidad clínica de las escalas diagnósticas para CCNPH en nuestra población y determinar las características clínicas que nos puedan predecir que estamos frente a un caso de CCNPH.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes de pacientes menores de 50 años con diagnóstico de cáncer colorrectal ingresados al Instituto Nacional de Cancerología, SSA, en el periodo comprendido de enero de 2001 a diciembre de 2003.

Nuestra población fue de 210 pacientes con CC y se recabaron los datos demográficos, antecedentes familiares oncológicos, edad al momento del diagnóstico, localización del tumor (derecho o izquierdo, tomando como punto de referencia el ángulo esplénico) y las características endoscópicas e histológicas del tumor (grado de diferenciación celular, presencia de componente mucinoso, presencia de células en anillo de sello y presencia

CUADRO 1
ESCALAS DIAGNÓSTICAS

Criterios de Ámsterdam

- Tres familiares con cáncer de colon, uno de primer grado
- Dos generaciones consecutivas
- Uno diagnosticado antes de los 50 años
- Verificación histológica del tumor
- Exclusión de poliposis familiar

Criterios de Ámsterdam modificados

- Tres familiares con cáncer asociado a CCNPH (colorrectal, endometrio, I. Delgado, uréter o pelvis renal)
- Dos generaciones consecutivas
- Uno diagnosticado antes de los 50 años
- Verificación histológica del tumor
- Exclusión de poliposis familiar

Criterios de Bethesda

Criterios de Ámsterdam completos

- Individuos con dos tumores relacionados con CCNPH (cáncer colon s ncrnicos o metacrónicos o Ca extracol nico: ovario, endometrio, hepatobiliar, gástrico, I. Delgado, uréter o pelvis renal)
- Individuos con cáncer de colon y familiares de 1er grado con cáncer colorrectal y/o cáncer asociado a CCNPH y/o cáncer colorrectal diagnosticado en un adenoma colónico antes de los 45 años y en adenoma fue diagnosticado antes de los 40 años
- Individuos con cáncer de colon o endometrial diagnosticado antes de los 45 años
- Individuos con cáncer de colon lado derecho con patrón indiferenciado diagnosticado antes de los 45 años
- Individuos con cáncer de colon en anillo de sello diagnosticado antes de los 45 años
- Individuos con adenomas colónicos diagnosticados antes de los 40 años

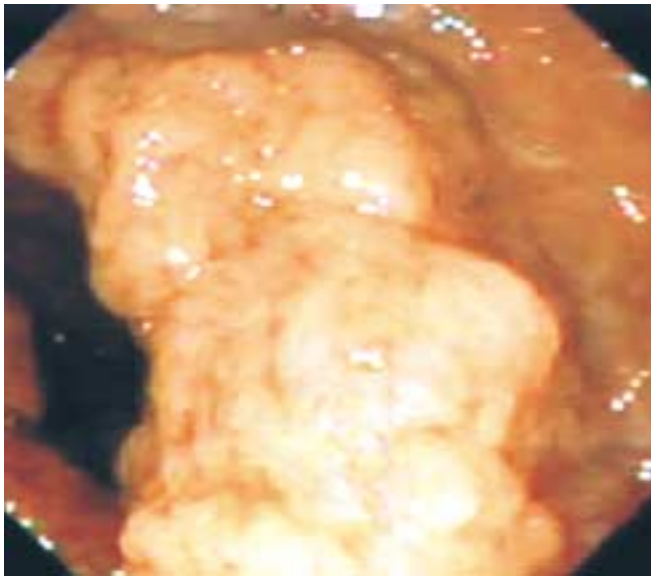


Figura 1. Cáncer colónico estenosante (colon derecho).

de infiltrado linfocitario peritumoral). Se excluyeron a los pacientes con diagnóstico de poliposis adenomatosa familiar y sus variantes.

Aplicamos los criterios de Ámsterdam, Ámsterdam modificados y Bethesda a todos los pacientes (*Cuadro 1*).

Se aplicó una estadística descriptiva y la prueba de Mantel-Haenszel para en análisis multivariado con un intervalo de confianza de 95%.

RESULTADOS

Doscientos diez pacientes fueron ingresados con el diagnóstico de CC de los cuales 56 pacientes (26.6%) fueron menores de 50 años (34 mujeres y 22 hombres) con una edad media de 38.3 años (24-49 años). Diez pacientes (14.3%) tenían antecedentes familiares oncológicos, de ellos cinco tenían antecedentes familiares de CC (uno en 1er grado, dos en 2do grado, dos en 1er y 2do grados).

De 56 pacientes con CC menores de 50 años, en 30 (53.6%) el tumor se localizó en el colon derecho y en 26 (46.4%) en el colon izquierdo.

Los datos clínicos predominantes en pacientes con CC derecho fueron cambios en el hábito de la defecación, pérdida de peso y anemia. A diferencia de lo anterior, los pacientes con CC izquierdo manifestaron cuadros de estreñimiento crónico y rectorragia.

Endoscópicamente, de acuerdo con la clasificación de Bormann, la morfología predominante fue el tipo I, siendo un tumor exofítico multilobulado, de superficie

folicular, friable, que disminuía la luz en mas de 50% de la circunferencia causando estenosis de grado variable (*Figura 1*).

Todos los pacientes fueron clasificados mediante el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica en etapas avanzadas de Dukes (C y D).

Histológicamente, los tumores tuvieron predominio componente mucinoso y pobre diferenciación celular. En ningún caso se reportó infiltrado linfocitario peritumoral (*Cuadro 2*).

Sólo dos de los 56 pacientes cumplieron con los criterios de Ámsterdam y Ámsterdam modificados, y ninguno cumplió con los criterios de Bethesda.

En el análisis multivariado, el antecedente familiar de cáncer de colon en primer grado asociado a un tumor del lado derecho con componente mucinoso y células en anillo de sello tuvieron significancia estadística (*Cuadro 3*).

DISCUSIÓN

El cáncer de colon es la segunda causa de muerte por neoplasias malignas en EU, sólo superado por el cáncer de pulmón, la mayoría de los casos se presentan en sujetos por arriba de 65 años, y se informa que la frecuencia de CC en sujetos menores de 50 años es de 0.5 a 35.6%.^{7,9-12} En nuestra serie de 210 pacientes, la frecuencia de CC en menores de 50 años fue de 26.6%.

Generalmente, el CC en menores de 50 años predomina en hombres (1.2:1) y es diagnosticado en etapas

CUADRO 2
CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

	n (%)
Células en anillo de sello	5 (8.9)
Pobre diferenciación celular	15 (26)
Componente mucinoso	22 (37.5)

CUADRO 3
ANÁLISIS MULTIVARIADO

	*p
Colon derecho	0.001
Componente mucinoso	0.005
Presencia de anillo de sello	0.005
Antecedentes de CC en 1er. grado	0.008

* Mantel-Haenszel con IC 95%.

clínicas avanzadas de Dukes (principalmente C).¹³⁻²⁵ Es de hacer notar que nosotros encontramos una relación invertida, ya que hubo predominio en mujeres con relación de 1.5:1 y todos los casos estaban en etapas clínicas avanzadas de Dukes (C/ D).

En sujetos con CC menores de 50 años, 66% de los tumores se localizan en el colon izquierdo, principalmente en el recto-sigmoides.^{7,10,26-37} En nuestra serie no hubo predominio en la localización del tumor, por lo que con la sigmoidoscopia flexible en estos pacientes podemos tener un número significativo de falsos negativos.

Histológicamente, en la literatura se informa que estos tumores se caracterizan por la presencia de un componente mucinoso, pobre diferenciación celular y células en anillo de sello, los cuales predominaron en nuestra serie de casos.³⁸⁻⁴⁸

En relación con los criterios para diagnosticar CC-NPH en nuestra población encontramos que por los criterios de Ámsterdam y Ámsterdam modificados sólo dos pacientes cumplieron estos criterios, lo cual correspondió a 1% del total de los CC, pero sorprendentemente ningún paciente cumplió con los criterios de Bethesda, lo que hace pensar que en nuestra población la incidencia de CCNPH es mucho menor en relación con otros países o que estas escalas diagnósticas no detectan a los sujetos que verdaderamente tienen un CCNPH como se ha reportado por otros autores, y que necesariamente se deben realizar los estudios genéticos para poder identificar a los sujetos portadores de CCNPH, los cuales se han reportado tener un valor predictivo positivo de 90% cuando se identifica la inestabilidad microsatélite y mutaciones de los genes de autorreparación del ADN (hMSH2, hMLH1, hMSH6, hPMS2, y hPMS1).^{4,6,7} Esto hace necesario realizar estudios de secuencias genéticas para identificar los verdaderos casos. Sin embargo, en nuestra población, al igual que muchos países en desarrollo, no se dispone de estos estudios. Este estudio, de acuerdo con las escalas de Ámsterdam, nos permite decir que la frecuencia de CCNPH en nuestra población es de 1%, pero cuando aplicamos la escala de Bethesda no se reportó un solo caso de cáncer hereditario no polipósico, lo cual podría estar en relación con el número de casos o a un bajo valor predictivo positivo de esta prueba. Finalmente, podemos decir que el antecedente familiar de cáncer de colon en primer grado asociado a un tumor del lado derecho con componente mucinoso y células en anillo de sello pueden ser datos que permiten identificar CCNPH.

En conclusión, la incidencia del CCNPH en nuestro medio es de 1%, dicha incidencia puede estar subesti-

mada, dado que no se realiza un escrutinio genético a este grupo de pacientes por la poca disponibilidad del recurso y el costo que implica. Nosotros consideramos que pacientes menores de 50 años con antecedente familiar de CC en 1er. grado asociado a un CC localizado en el colon derecho y que histológicamente presentan un componente mucinoso y pobre diferenciación celular con células en anillo de sello son los candidatos ideales para realizar estudios genéticos; sin embargo, esto tendrá que validarse en estudios posteriores.

REFERENCIAS

- Berends MJW, Wu Y, Sijmons RH, et al. Clinical definition of hereditary non-polyposis colorectal cancer: a search for the impossible? *Scand J Gastroenterol* 2001; 36(Suppl. 234): 61-7.
- Lawes DA, SenGupta SB, Boulos PB. Patogénesis and clinical management of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 1357-69.
- Lynch HT, De la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *NEJM* 2003; 348: 919-32.
- Gafa R, Maestri I, Matteuzzi M, et al. Sporadic colorectal adenocarcinoma with high-frequency microsatellite instability. *Cancer* 2000; 89: 2025-37.
- Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, et al. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1043-8.
- Thibodeau SN, French AJ, Cunningham JM, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer: different matador phenotypes and the principal involvement of hMLH1. *Cancer Research* 1998; 58: 1713-18.
- Dietmaier W, Wallinger S, Bocker T, et al. Diagnostic microsatellite instability: definition and correlation with mismatch repair protein expression. *Cancer Research* 1997; 57: 4749-56.
- Grann VR, Jacobson JS. Population screening for cancer-related germline gene mutations. *Lancet Oncology* 2002; 3: 102-9.
- Minardi Jr AJ, Sittig KM, Zibari GB, et al. Colorectal cancer in the young patient. *Am Surg* 1998; 64: 849-53.
- Aaltonen LA, Peltomäki P, Leach GS, Sistonen P, Pylkanen L, Mecklin JP, et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993; 260: 812-6.
- Miyaki M, Konishi M, Tanaka K, et al. Germline mutation of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Genet* 1997; 17: 221-2.
- Simstein NL, Kovalcik PJ, Cross GH. Colorectal carcinoma in patients less than 40 years old. *Dis Colon Rectum* 1978; 21: 169-71.
- Martin Jr EW, Joyce S, Lucas J, et al. Colorectal carcinoma in patients less than 40 years of age: pathology and prognosis. *Dis Colon Rectum* 1981; 24: 25-8.
- Gallagher EG, Zeigler MG. Rectal carcinoma in patients in the second and third decades of life. *Am J Surg* 1972; 124: 655-9.
- Griffin PM, Liff JM, Greenberg RS, et al. Adenocarcinomas of the colon and rectum in persons under 40 years old. A population-based study. *Gastroenterology* 1991; 100: 1033-40.
- Cusack JC, Giacco GG, Cleary K, et al. Survival factors in 186 patients younger than 40 years old with colorectal adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 1996; 183: 105-12.
- Raymond PL, Skelton DS, Hsu HS. Young patients with colorectal cancer: the University of Mississippi Medical Center experience 1970-1990. *J Miss State Med Assoc* 1991; 32: 298-304.
- Adkins Jr RB, DeLozier JB, McKnight WG, et al. Carcinoma of the colon in patients 35 years of age and younger. *Am Surg* 1987; 53: 141-5.

19. Moore PA, Dilawari RA, Fidler WJ. Adenocarcinoma of the colon and rectum in patients less than 40 years of age. *Am Surg* 1984; 50: 10-4.
20. Coffey R, Cardenas F. Cancer of the bowel in the young adult. *Dis Colon Rectum* 1964; 7: 491-2.
21. Miller F, Liechty R. Adenocarcinoma of the colon and rectum in persons under thirty years of age. *Am J Surg* 1967; 113: 507-10.
22. Rosato FE, Frazier TG, Copeland EM, et al. Carcinoma of the colon in young people. *Surg Gynecol Obstet* 1969; 129: 29-32.
23. Sanfelippo PM, Beahrs OH. Carcinoma of the colon in patients under forty years of age. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 138: 169-70.
24. Howard EW, Cavallo C, Hovey LM, et al. Colon and rectal cancer in the young adult. *Am Surg* 1975; 41: 260-5.
25. Walton WW, Hagihara PF, Griffen WO. Colorectal adenocarcinoma in patients less than 40 years old. *Dis Colon Rectum* 1976; 19: 529-34.
26. Scarpa JF, Hartmann WH, Sawyers JL. Adenocarcinoma of the colon and rectum in young adults. *South Med J* 1976; 69: 24-7.
27. Bulow S. Colorectal cancer in patients less than 40 years of age in Denmark, 1943-1967. *Dis Colon Rectum* 1980; 23: 327-36.
28. Bedikian AY, Kantarjian H, Nelson RS, et al. Colorectal cancer in young adults. *South Med J* 1981; 74: 920-4.
29. Ohman U. Colorectal carcinoma in patients less than 40 years of age. *Dis Colon Rectum* 1982; 25: 209-14.
30. Pitluk H, Poticha SM. Carcinoma of the colon and rectum in patients less than 40 years of age. *Surg Gynecol Obstet* 1983; 157: 335-7.
31. Mosley Jr EL, Chung EB, Cornwell EE, et al. Colorectal carcinoma in young persons experience at Howard University Hospital, 1955-1977. *J Natl Med Assoc* 1979; 71: 449-51.
32. Ahlberg J, Bergstrand O, Holmstrom B, et al. Malignant tumours of the colon and rectum in patients aged 30 and younger. *Acta Chir Scand* 1980; 500: 29-31.
33. Beckman EN, Gathright JB, Ray JE. A potentially brighter prognosis for colon carcinoma in the third and fourth decades. *Cancer* 1984; 54: 1478-81.
34. Jarvinen HJ, Turunen MJ. Colorectal carcinoma before 40 years of age prognosis and predisposing conditions. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19: 634-8.
35. Turkiewicz D, Miller B, Schache D, et al. Young patients with colorectal cancer how do they fare? *ANZ J Surg* 2001; 71: 707-10.
36. Parramore JB, Wei JP, Yeh KA. Colorectal cancer in patients under forty presentation and outcome. *Am Surg* 1998; 64: 563-8.
37. Yilmazlar T, Zorluoglu A, Ozguc H, et al. Colorectal cancer in young adults. *Tumori* 1995; 81: 230-3.
38. Marble K, Banerjee S, Greenwald L. Colorectal carcinoma in young patients. *J Surg Oncol* 1992; 51: 179-82.
39. Shahrudin MD, Noori SM. Cancer of the colon and rectum in the first three decades of life. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 441-4.
40. Cozart DT, Lang NP, Hauer-Jensen M. Colorectal cancer in patients under 30 years of age. Contributors to the South-western Surgical Congress Unusual Case Registry. *Am J Surg* 1993; 166: 764-7.
41. Lundy J, Welch JP, Berman M. Colorectal cancer in patients under 40 years of age. *J Surg Oncol* 1983; 24: 11-4.
42. Okuno M, Ikehara T, Nagayama M, et al. Colorectal carcinoma in young adults. *Am J Surg* 1987; 154: 264-8.
43. Hulten L, Kewenter J, Ahren C, et al. Clinical and morphological characteristics of colitis carcinoma and colorectal carcinoma in young people. *Scand J Gastroenterol* 1979; 14: 673-8.
44. McCoy GF, Parks TG. Colorectal carcinoma in young patients. A 20-year retrospective review. *J R Coll Surg Edinb* 1984; 29: 129-33.
45. Umpleby HC, Williamson RC. Large bowel cancer in the young. *Ann Acad Med Singapore* 1987; 16: 456-61.
46. Domergue J, Ismail M, Astre C, et al. Colorectal carcinoma in patients younger than 40 years of age. Montpellier Cancer Institute experience with 78 patients. *Cancer* 1988; 61: 835-40.
47. D'Onofrio GM, Tan EG. Is colorectal carcinoma in the young a more deadly disease? *Aust N Z J Surg* 1985; 55: 537-40.
48. Fantelli F, Sebek B. Adenocarcinoma of the colon and rectum in the young adult. (Abstr) *Lab Invest* 1980; 42: 19.
49. Gryfe R, Kim H, Hsieh ETK, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *NEJM* 2004; 342: 69-77.