

# Pronóstico del cáncer de colon: ¿qué valor tiene la historia familiar?

MARINA ANTELO Y MARIO BARUGEL

Sección Oncología. Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

## Puntos clave

● El antecedente de cáncer colorrectal (CCR) en un familiar de primer grado duplica el riesgo de desarrollar esta neoplasia.

● Es incierta la influencia que la historia familiar de CCR (HF+) puede tener en la supervivencia de los pacientes con CCR.

● Hay pocos estudios que hayan analizado esta asociación en profundidad, y sus resultados son divergentes.

● El trabajo de Chan et al es, por el momento, el mejor diseñado; en él se evidenció un aumento de la sobrevida de los pacientes con cáncer de colon e HF+.

● Es necesario diseñar un estudio de cohortes, prospectivo y multiinstitucional, con un gran número de pacientes, para validar la relación entre HF+ y pronóstico del CCR; la caracterización molecular de este subgrupo podría ayudar a identificar nuevos factores genéticos pronósticos y/o predictivos de respuesta a la quimioterapia adyuvante.



Ilustración: Roger Ballabriga

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más frecuente, y es la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo. Aproximadamente el 15-20% de los pacientes con CCR tienen un familiar de primer grado con CCR (CCR familiar)<sup>1</sup>. Varios estudios han demostrado que el antecedente de CCR en un familiar de primer grado duplica el riesgo de desarrollar la enfermedad, con un riesgo relativo de 2,42 y 1,89 para cáncer de colon y de recto, respectivamente<sup>2-4</sup>. Sin embargo, todavía es incierta la influencia que la historia familiar de CCR (HF+) puede tener en la sobrevida de los pacientes con CCR establecido (tabla 1).

## Resumen de la evidencia publicada

### El antecedente familiar de CCR no influye, o influye negativamente, en la sobrevida de pacientes con CCR

Kune et al<sup>5</sup>, 1992. Se analizó retrospectivamente la asociación entre HF+ y la sobrevida a 5 años de 705 pacientes con CCR incluidos en un estudio poblacional en Melbourne (Melbourne Colorectal Cancer Study), sin encontrar relación entre HF+ y sobrevida a 5 años.

Slattery et al<sup>6</sup>, 1995. Se analizó, retrospectivamente, a 2.236 pacientes con cáncer de colon incluidos en la base de datos poblacional de Utah (ligada al Registro de Cáncer de Utah); se observó que la HF+ no afectó a la sobrevida en los pacientes estudiados. Sin embargo, cuando la cohorte fue estratificada por edad al diagnóstico, sexo y grado de parentesco del familiar afectado, se observó que el subgrupo de varones menores de 55 años con un hermano con CCR presentaba menor sobrevida, con una duplicación de la mortalidad en comparación con el resto de los pacientes.

Bass et al<sup>7</sup>, 2008. Se estudió, retrospectivamente, a 1.001 enfermeras con CCR que estaban participando en un estudio prospectivo de cohortes (Nurses Health Study) y que habían completado un cuestionario sobre antecedentes familiares de cáncer antes del diagnóstico de CCR; se analizó la mortalidad específica de cáncer y la mortalidad general en relación con la HF+, sin encontrar asociación. Sin embargo, en el análisis por subgrupos, se observó un aumento significativo de la mortalidad (general y por CCR) en mujeres con CCR en estadio IV con HF+, en aquellas con 2 o más familiares de primer grado con CCR y en aquellas con cáncer de colon (y no de recto) e HF+.

### El antecedente familiar de CCR no influye, o influye positivamente, en la sobrevida de pacientes con CCR

Sociedad Japonesa de Investigación de Cáncer de Colon y Recto (JRSCCR)<sup>8</sup>, 1993. Se analizó, retrospectivamente, a 15.369 pa-

cientes con CCR del Registro Multiinstitucional de la JRSCCR; el 6,5% de ellos presentaban HF+. La comparación de la supervivencia a 5 años entre pacientes con y sin HF+ evidenció una mayor sobrevida para los afectos de cáncer de colon e HF+; la diferencia no fue significativa en pacientes con cáncer de recto. Kirchhoff et al<sup>9</sup>, 2008. Se reclutó a 1.391 mujeres con CCR de dos estudios caso-control previos de Wisconsin y se realizó una entrevista telefónica para averiguar los antecedentes de HF+. Se observó un aumento, aunque no significativo, de la sobrevida de las pacientes con CCR e HF+. En el grupo de mujeres con dos o más familiares de primer grado con CCR, la supervivencia fue significativamente mayor que en aquellas sin antecedentes familiares.

Chan et al<sup>10</sup>, 2008. Se incluyó a 1.087 pacientes con cáncer de colon en estadio III que habían participado en un ensayo clínico aleatorizado de quimioterapia adyuvante<sup>11</sup> y que autocumplimentaron un cuestionario referente a la HF. Además, a diferencia de todos los estudios previamente descritos, en los pacientes en que se disponía de tejido tumoral, se realizaron estudios de inestabilidad de microsatélites (IMS) y/o inmunohistoquímica (IHQ) para MLH1 y MHS2. Se observó un aumento significativo de la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes que presentaban HF+. La reducción del riesgo de recurrencia del cáncer y/o de la mortalidad se acentuó en los pacientes que tenían 2 o más familiares de primer grado con CCR. El beneficio que la HF+ producía en la sobrevida permaneció significativo tras el ajuste por otros predictores de recurrencia (edad, sexo, estadio, tratamiento, estado de IMS y expresión de las proteínas en IHQ). Este artículo ya fue comentado en profundidad<sup>12</sup>, pero hay que destacar que éste fue un estudio prospectivo observacional, cuidadosamente diseñado para minimizar cualquier error, en el cual sólo se incluyó a pacientes con cáncer de colon en estadio III, y se evaluaron varios factores de riesgo potencialmente confundidores (incluidos, por primera vez, IMS e IHQ para MMR) con un análisis estadístico altamente meticuloso.

Zell et al<sup>13</sup>, 2008. Se seleccionó a 1.154 pacientes con CCR de un estudio previo realizado en la Universidad de California (Gene-Environment Study of Familial Colorectal Cancer) y se efectuaron entrevistas telefónicas para averiguar la HF. No se encontró diferencia en la supervivencia general ni en la específica de cáncer entre los pacientes con y sin HF+. Sin embargo, en el análisis univariable de los casos de cáncer de colon se observó que estos pacientes, cuando tenían HF+, presentaban un aumento significativo de la sobrevida total en comparación con aquellos sin HF+.

**Tabla 1.** Trabajos que analizaron el impacto de la historia familiar (HF+) en el pronóstico del cáncer colorrectal (CCR)

Estudio	Lugar	Pacientes con CCR (n)	Pacientes con HF, n (%)	Tipo de cáncer	Impacto de HF+ en la supervivencia por CCR
Kune <sup>5</sup>	Melbourne	705		CCR	Neutro
Slattery <sup>6</sup>	Utah	2.236		CC	Neutro/disminuye
Bass <sup>7</sup>	Boston	1.001	136 (16,3)	CCR	Neutro/disminuye
JRSCCR <sup>8</sup>	Japón	15.369	1.002 (6,5)	CCR	Aumenta
Kirchhoff <sup>9</sup>	Wisconsin	1.391	262 (19)	CCR	Neutro/aumenta
Chan <sup>10</sup>	Boston	1.087	195 (17,9)	CC	Aumenta
Zell <sup>11</sup>	California	1.154	208 (18)	CCR	Neutro/aumenta

CC: cáncer de colon; CR: cáncer de recto.

## Discusión

A diferencia de la clara relación entre la HF+ y el aumento del riesgo individual de padecer CCR, todavía sigue siendo controvertido si la HF+ afecta o no a la supervivencia de pacientes con enfermedad establecida. Hay pocos estudios que hayan analizado esta asociación en profundidad y, como se ha visto, sus resultados son divergentes.

La mayoría se realizó de forma retrospectiva y basados en estudios poblacionales, con las limitaciones que esto implica (información limitada acerca del tratamiento recibido, del seguimiento y del estadio tumoral al diagnóstico, de otros factores pronósticos, etc.). Además, con la excepción del estudio japonés, el número de pacientes analizados en cada uno de ellos fue bajo (entre 705 y 2.336 pacientes), y en algunos estudios, se observan diferencias sin significación posiblemente debido al escaso número de casos. Por último, todos los trabajos comentados se basan en datos de la HF+ comunicados por los propios pacientes. Aunque esto podría generar dudas sobre la veracidad de los datos, algunos estudios han demostrado la validez de dicha información<sup>14,15</sup>. La desviación más frecuentemente observada es la subestimación de los antecedentes familiares, lo que atenuaría una posible asociación entre la HF+ y una mejor sobrevida<sup>16</sup>. Por otro lado, la prevalencia de la HF+ observada en los estudios analizados (salvo en el trabajo japonés, que coincide con las cifras conocidas de ese país) es similar a la comunicada en otros estudios poblacionales<sup>1,2</sup>.

Hay dos hipótesis para justificar la aparente mejor sobrevida de los pacientes con cáncer de colon e HF+ observada en el estudio japonés (el de mayor número de pacientes), y el de Chan et al (que cuenta con el mejor diseño). Una de ellas sostiene que en estos pacientes la enfermedad se detectaría en estadios menos avanzados debido a la vigilancia endoscópica desde edades más tempranas y a intervalos más cortos. Sin embargo, en el estudio de Chan et al, al repetir el análisis tras excluir a los pacientes con tumores más tempranos (T1/T2 y, en una segunda fase, N1), la diferencia en la supervivencia libre de enfermedad permaneció significativa, lo que indica que el impacto positivo de la HF+ podría ser independiente de la detección más temprana del cáncer de colon.

La otra hipótesis que podría justificar los resultados es que un porcentaje de los pacientes estudiados con HF+ fueran portadores de una mutación germinal en algún gen reparador (síndrome de Lynch) y/o tuviesen IMS. Varios estudios han demostrado que los pacientes con síndrome de Lynch y aquellos con CCR con IMS (el 15% de los CCR esporádicos y más del 95% de los CCR en síndrome de Lynch) presentan una mejor supervivencia<sup>17-19</sup>. Los criterios de Amsterdam y de Bethesda tienen escasa sensibilidad para identificar mutaciones germinales de los genes reparadores del ADN y, al utilizar estos criterios como guía, muchos pacientes con síndrome de Lynch pueden pasar inadvertidos<sup>20</sup>. Chan et al realizaron el estudio de IMS y/o IHQ para MLH1 y MSH2 en quienes había tejido tumoral disponible; al repetir el análisis tras excluir a aquellos con IMS alta o déficit de expresión de MLH1 o MSH2, observaron que los resultados obtenidos previamente no se alteraban. Por lo tanto, la asociación observada sería también independiente del estado del sistema de reparación del ADN.

## Conclusiones

La relación entre supervivencia e HF+ en los pacientes con CCR continúa siendo controvertida: unos estudios observan que la HF+ disminuiría la supervivencia, mientras que otros muestran un aumento de la supervivencia libre de enfermedad. En este sentido, sería necesario diseñar un estudio de cohortes, prospectivo y multiinstitucional, con un gran número de pacientes y que incluya tanto a varones como mujeres, con el fin de evaluar definitivamente la relación entre HF+ y pronóstico del CCR. El estudio debería incluir la determinación de IMS e IHQ para las proteínas reparadoras del ADN en todos los pacientes, y en aquellos con evidencia de IMS alta y/o déficit de expresión de MLH1, MSH2 o MSH6 debería realizarse el estudio genético de los genes reparadores para descartar la posible existencia de síndrome de Lynch.

Si se confirmara que la HF+ impacta positivamente en la sobrevida de los pacientes con CCR, la presencia de estos antecedentes podría convertirse en un nuevo factor pronóstico, colaborando en la estratificación de los pacientes en los ensayos clínicos y en la predicción de la respuesta a la quimioterapia adyuvante.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. Lynch HT, De la Chapelle A. Hereditary colon cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:919-32.
2. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1994;331:1669-74.
3. ● Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2992-3003.
4. Slattery ML, Kerber RA. Family history of cancer and colon risk: the Utah Population Database. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:1618-26.
5. Kune S, Watson LF. The effect of family history of cancer, religion, parity and migrant status on survival in colorectal cancer: Data from the Melbourne Colorectal Cancer Study GA. *Eur J Can*. 1992;28:1484-7.
6. Slattery ML, Kerber R. The impact of family history of colon cancer on survival after diagnosis with colon cancer. *Int J Epidemiol*. 1995;24:888-96.
7. Bass AJ, Meyerhardt JA, Chan JA, et al. Family history and survival after colorectal cancer diagnosis. *Cancer*. 2008;112:1222-9.
8. ●● Registry Committee, Japanese Research Society for Cancer of the colon and Rectum. Clinical and pathological analysis of patients with a family history of colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 1993;23:342-9.
9. Kirchhoff AC, Newcomb PA, Trettham-Dietz A, et al. Family history and colorectal cancer survival in women. *Fam Cancer*. 2008;7:287-92.
10. ●● Chan JA, Meyerhardt JA, Ierdzwiak D, et al. Association of family history with cancer recurrence and survival among patients with stage III colon cancer. *JAMA*. 2008;299:2515-23.
11. Slatz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol*. 2007;25:3456-61.
12. Antelo M, Castells A. Family history of colorectal cancer: A new survival predictor of colon cancer? *Gastroenterology*. 2009;136:357-9.
13. Zell JA, Honda J, Ziogas A, et al. Survival after colorectal cancer diagnosis is associated with colorectal cancer family history. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:3134-40.
14. Kerber RA, Slattery ML. Comparison of self-reported and database-linked family history of cancer data in a case control study. *Am J Epidemiol*. 1997;146:244-8.
15. Ziogas A, Anton Culver H. Validation of family history data in cancer family registries. *Am J Prev Med*. 2003;24:190-8.
16. Glanz K, Grove J, Le Marchand L. Underreporting of family history of colon cancer: correlates and implications. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998;8:635-9.
17. Watson P, Lin KM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Colorectal carcinoma survival among hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma family members. *Cancer*. 1998;83:259-66.
18. Benatti P, Gafa R, Barana D, et al. Microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *Clin Cancer Res*. 2005;11:8332-40.
19. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol*. 2005;23:609-18.
20. Julie C, Tresallet C, Brouquet A. Identification in daily practice of patients with Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer): Revised Bethesda Guidelines-based approach versus molecular screening. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2825-35.