

FACTORS BIOLÒGICS (GENÈTICS) I AMBIENTALS EN EL PROCÉS D'EMMALALTIR: CÀNCERS FAMILIARS

Ma. CARME TORDERA, FRANCESC ROMERA, JOSEP FERRÍS, FELIX PRIETO,
VICTÒRIA CASTEL, LOURDES BADIA I EMPAR VERDEGUER

Secció d'Oncologia Pediàtrica i Secció de Genètica.
Hospital Infantil La Fe. València

Introducció

A vegades el càncer es presenta en alguns membres d'una mateixa família i constitueixen els anomenats càncers familiars (CF). A més d'anecdòtics tenen interès per als metges per les implicacions etiopatogèniques que comporten.

Ocasionalment els CF poden ésser explicats per:

- 1) Atzar.
- 2) Factors genètics (influint trets cromosòmics i/o mendelians).
- 3) Factors ambientals (exposició a carcinogens físics i/o químics).
- 4) Agregació de factors genètics + ambientals.

Però en la majoria dels casos els factors etiològics i/o predisposants no són evidents, i aquestes famílies són un desafiament important com a problema clínic i com a oportunitat extra per esbrinar els orígens dels tumors en la població en general.

A nivell global, els registres nacionals del càncer d'EE.UU. i G.B. han constatat que el risc relatiu d'un germà sa a patir una neoplàsia és tres vegades major que el risc estàndard.

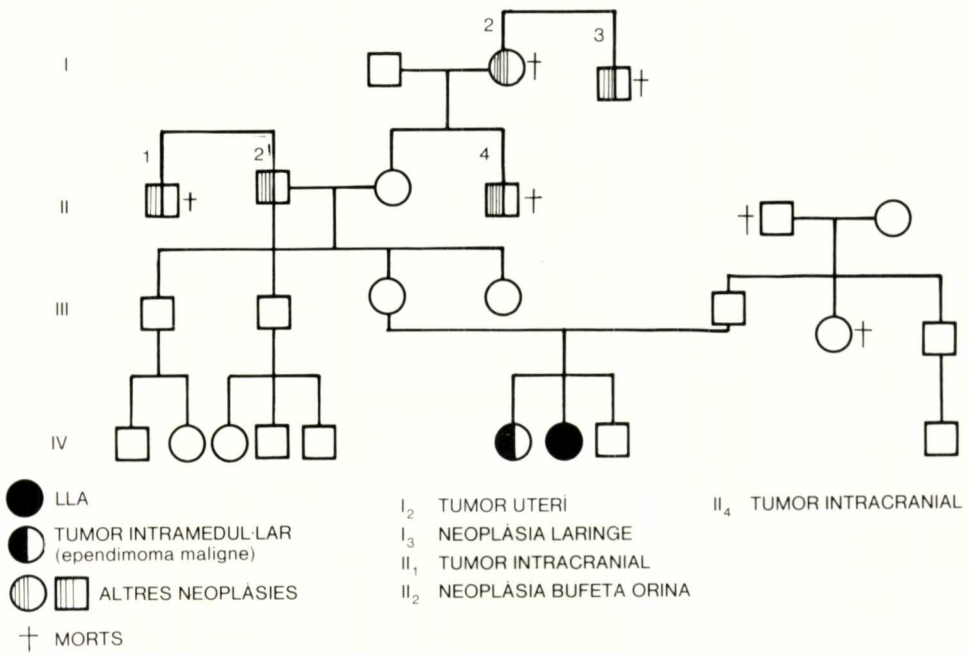
En el present treball revisem els casos de CF obtinguts a la Secció d'Oncologia Pediàtrica de l'Hospital Infantil La Fe de València.

Material i mètodes

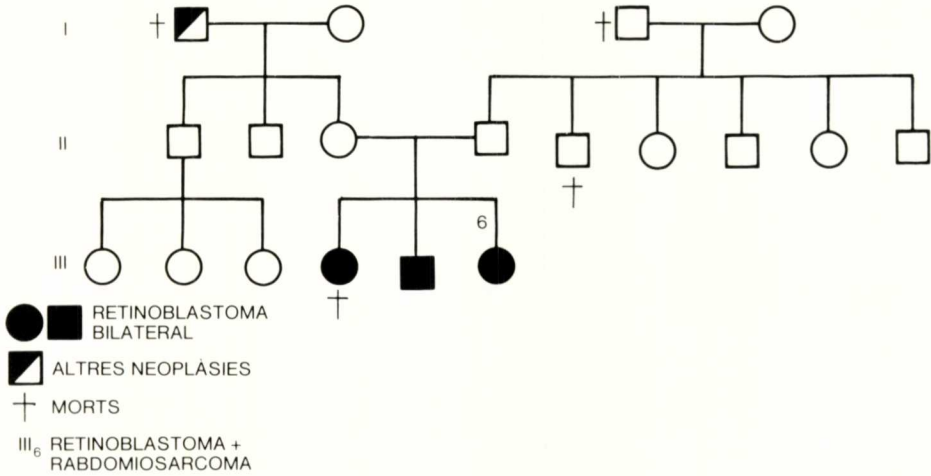
Hem estudiat els casos de CF atesos a la Secció d'Oncologia Pediàtrica La Fe des de 1971 fins a 1984. No s'han inclòs els casos de tumoracions benignes.

Per a definir el CF ens hem basat en l'existència de dues o més neoplàsies afectant pares, germans i cosins germans. Pel risc incrementat de desenvolupar neoplàsies en superar els 45-50 anys s'han exclòs els avis dels xiquets.

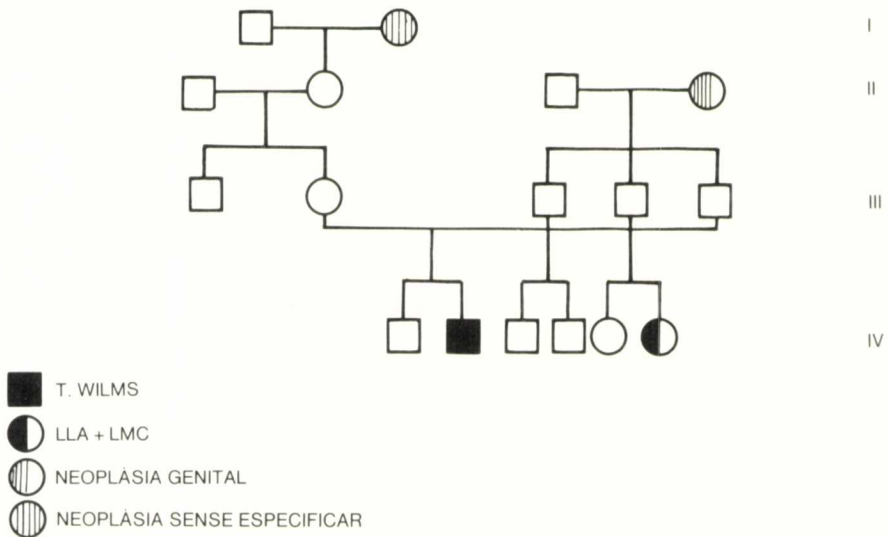
Actualment estem fent un estudi epidemiològic, entre tots els pacients oncològics i especialment entre els CF, tendent a recollir de forma exhaustiva la màxima quantitat d'informació referent a:



GRÀFIC I. Arbre genealògic



GRÀFIC II. Arbre genealògic



GRÀFIC III. Arbre genealògic

NEOPLÀSIES HEREDITÀRIES

Retinoblastoma

Síndrome de carcinoma nevoide de cèl·lules basals

Adenomatosi múltiple endocrina

Feocromocitoma i carcinoma medul·lar de tiroides

Quemodectoma

Poliposi coli

Síndrome de Gardiner

Tilosi amb carcinoma esofàgic

Limfocitosis eritrofàgica familiar

GRÀFIC IV. Neoplàsies hereditàries

En les gràfiques IV i V estan les entitats clíniques més freqüents, ja que n'hi ha més de 200 associades amb càncer.

Per a cada síndrome el patró familiar és d'una herència autosòmica dominant. El gen defectuós és expressat en un estat heterocigot i aproximadament la meitat dels xiquets d'una persona afectada marca l'ateració. Si el gen defectuós no troba expressió, s'anomena de penetrància incompleta.

Els factors ambientals influeixen com a desencadenants en els estats preneoplàsics. Per aquestes neoplàsies s'accepta la teoria de la carcinogènesi de KNUDSON inicialment formulada per als retinoblastomes i que explica, a més dels casos hereditaris, els espontanis o esporàdics: una neoplàsia, per a manifestar-se, necessita 2 mutacions, la 2a. sempre és postzigòtica (després de la concepció), motivada

ESTATS PRENEOPLÀSICS - I

- 1) Síndromes hamartomatosos
 - Neurofibromatosi
 - Esclerosi tuberosa
 - Síndrome de von Hippel-Lindau
 - Exotosi múltiple
 - Síndrome de Peutz-Jeghers
 - Síndrome hamartomatós múltiple de Cowden
- 2) Genodermatosis
 - Xeroderma pigmentosum
 - Albinisme
 - Síndrome de Werner
 - Epidermodisplàsia verruciforme
 - Epidermosi bullosa polidisplàstica
 - Disqueratosi congènita

GRÀFIC Va. Estats preneoplàsics

ESTATS PRENEOPLÀSICS - II

- 3) Síndromes de trencadura cromosòmica
 - Síndrome de Bloom
 - Síndrome de Fanconi
 - Síndrome de Down
- 4) Síndromes d'immunodeficiències
 - Atàxia-telangiectàsia
 - Síndrome de Wiskott-Aldrich
 - Deficiència immunològica «late onset»
 - Agammaglobulinèmia lligada al cromosoma X
 - Síndrome de Cheldiak-Higashi

GRÀFIC Vb. Estats preneoplàsics

per un factor ambiental o desconegut i la 1a. pot ésser postzigòtica (cas esporàdic) o prezigòtica (cas hereditari).

Les neoplàsies de naturalesa hereditària tendeixen a:

- 1) manifestar-se en èpoques inicials de la vida,
- 2) ésser multicèntriques dins del teixit o estructura afectada i
- 3) ésser bilaterals.

Mentre tots els síndromes hereditaris fins ací anomenats assenyalen simples patrons familiars compatibles amb la segregació d'un parell de gens, també els restants càncers humans comuns presenten xicotets riscos familiars. Aquestes tendències canceroses són determinades almenys parcialment per susceptibilitat genètica, però necessiten fonamentalment mecanismes desconeguts per a manifestar-se.

Hi ha un risc empíric de 3-4 vegades superior al normal per als familiars de tumoracions de mama, estómac, còlon, endometri, pròstata i pulmó en adults, i de leucèmies, limfomes, SNIC i sarcomes de parts blanques en niquets.

Aquestes agregacions són per a tumoracions de la mateixa localització i estirp cel·lular. Si algunes d'aquestes neoplàsies apareixen precoçment, són bilaterals o multifocals, el risc s'incrementa a 20-30 voltes. Recentment el concepte de CF s'ha ampliat en incloure neoplàsies familiars de diferents estirps cel·lulars amb important participació dels càncers pediàtrics:

Rabdomiosarcomes	T. de mama
SNC	Sarcomes
SNC	Limfomes
SNC	Leucèmies
SNC	SNC
Limfomes	Limfomes
Leucèmies	Leucèmies

En la nostra casuística 16 casos són de la mateixa estirp familiar i 12 de diferent estirp.

Com hem vist, la susceptibilitat genètica en la carcinogènesi influeix en situacions molt concretes, però els factors ambientals o desconeguts ocupen el 80-90 % dels casos. En el present treball ha estat de causa desconeguda el 57 % dels casos.

Malgrat l'existència de variacions en la resposta de l'hoste als carcinogens ambientals, l'evidència de la mediació genètica pot ésser massa subtil per a la seua detecció clínica ordinària o per mètodes epidemiològics. El desenvolupament de marcadors biològics apropiats conduirà a un coneixement més complet del component hereditari.

Encadenant dades clíniques, epidemiològiques i experimentals, possiblement podrem ampliar el nostre coneixement dels estats susceptibles innats i de les interaccions ambientals, ajudant tot això a descobrir els principis fonamentals de la carcinogènesi, els quals poden tenir implicacions per a la prevenció i el control del càncer.

Conclusions

Per als clínics, el reconeixement dels síndromes genètics i les agregacions familiars són oportunitats per:

- 1) identificar mecanismes d'acció genètica en la carcinogènesi,
- 2) poder fer diagnòstics precoços en monitoritzar els pacients d'alt risc,
- 3) proporcionar el consell genètic adient,
- 4) minimitzar els riscos ambientals addicionals.

Bibliografia

1. ALBANO, W.A., LYNCH, H.T., RECAPAREN, J.A. et al. «Familial Cancer in an Oncology Clinic». Cancer 1981; 47:2113-2118.
2. DOLL, R. «The Epidemiology of Cancer». Cancer 1980; 45:2476-2485.
3. DRAPER, G.J., HEAF, M.M., WILSON, M.K. «Occurrence of childhood cancers among sibs and estimation of familial risks». J. Med. Genetics 1977; 14:81-90.
4. KNUDSON, A.G. Jr. «The Genetic of Childhood Cancer». Cancer 1975; 35:1022-1026.
5. LI, F.P. «Host Factors in the Development of Childhood Cancers». Semin. Oncology 1978; 5:17-23.

6. LYNCH, H.T., GUIRGIS, H.A., LYNCH, P.M. et al. «Familial Cancer Syndrome: A Survey». *Cancer* 1977; 39:1867-1881.
7. LYNCH, H.T., LYNCH, P.M. «Genetics and Cancer in Children». *Pediatric Annals* 1978; 7:71-93.
8. LYNCH, H.T., FOLLET, K.L., LYNCH, P.M. et al. «Family History in an Oncology Clinic». *JAMA* 1979; 242:1268-1272.
9. MILLER, R.W. «Advances in Understanding Causes of Childhood Cancer». *Pediatric Annals* 1979; 8:50-60.
10. SCHOTTENFELD, D. «The Epidemiology of Cancer: An Overview». *Cancer* 1981; 47:1095-1108.
11. STRONG, L.C. «Genetic Factors and their role in detection of cancer». *Cancer Detection and Prevention* 1979; 2:5-19.