HESTE LODIKO MINBIZIA ETA HERENTZIA

ALBERTO LOIZATE
Kirurgiako Zerbitzua
Basurtoko Ospitalea
Bilbo

1.- SARRERA

Heste lodi eta ondesteko minbizia gaixotasun arrunta da, intzidentzia nahiz hilkortasunari dagokionez, herrialde garatuetan bigarren minbizia da. Gizonezkoetan hilkortasun handiena duena biriketakoa da eta emakumezkoetan titikoa, eta kasu bietan ondoren heste lodikoa dator. Datu epidemiologikoek diote, herrialde garatuetan intzidentzi tasak, herrialde garatu gabeetan baino askoz handiagoak direla. Estatu frantsesean esate baterako, urtero 33.000 kasu berri diagnostikatzen da, Ingalaterran urtero 17.000 heriotza eragiten ditu, eta Euskal Autonomia Erkidegoan 1993. urteko intzidentzi tasetan oinarrituta urtero heste lodi eta ondesteko 1.000 kasu berri inguru izango genituzke. Garaiz detektatzen bada, kirurgiarekin senda daitekeen gaixotasuna da. Hasiera batean heste lodiko minbiziak ez du sintomarik eragiten, eta sintomak ematen hasteko modukoa egiten denean, tumore handia izaten da eta zabalduta egoten da. Diagnostikoa egiten deneko adina 65-70 urtekoa da, eta detektatzen denean erdiak baino gehiago egoera aurreratuan aurkitzen dira, minbizia inguruko edo urruneko gongoil linfatikoetara barreiatuta egoten da, metastasi linfatikoak izaten ditu. Heste lodiko minbiziagatik operatzen diren % 20 baino gehiago larrialdi zerbitzuetatik sartzen dira ospitalera, heste lodiko butxadura medio edo beste nahasketa larriren bat eragin duelako tumoreak.

Heste lodiko minbiziaren aurrekaria polipo adenomatosoa da, eta adenoma-kartzinoma sekuentzia unibertsalki dago onartuta. Horregatik heste lodiko minbiziak eragindako hilkortasuna gutxitzeko bitartekorik eraginkorrena endoskopiaren bidez polipo adenomatosoak erauztea da.

Aspaldi ohartu ziren ikerlariek familia batzuetan heste lodiko minbizi-kasu gehiago gertatzen zirela. Pazienteen historia klinikoetan oinarrituta ikusi zen herentziak eragina zuela minbizi honetan, eta azken urteotan ikerketa genetikoek herentzia hori posible egiten duten zenbait gene aurkitu dituzte. Lehen lerroko senide bat heste lodiko minbiziarekin duenak, pertsona arruntak baino bi aldiz arrisku handiagoa du gaixotasuna izateko, eta arriskua are handiagoa da minbizia izan duena 45 urtetik beherakoa bada. Gaur egun gehiago dakigu herentziazko heste lodiko minbiziaz, eta uste da heste lodiko minbizi guztien %10 herentziazkoa dela. Gaur egun ez dago jakiterik zein den herentziazko heste lodiko minbiziaren benetako intzidentzia, uste baita kasu gehienetan diagnostikatu gabe geratzen dela. Heste lodiko minbiziak bi taldetan bana daitezke, batzuk espontaneoak, herentziarekin zerikusirik ez dutenak eta hauek % 90 osatuko lukete, eta besteak (%10) herentziazkoak. Heste lodiko minbiziaren herentzi mota autosomiko gainartzailea da.

Minbiziaren etiologia multifaktoriala da kasu batzuetan herentziak zerikusia duen bezala, ingurugiroak ere eragin handia izan dezakeela uste da. Heste lodiko minbiziaren beste bultzatzaile garrantzitsua, hesteetako gaixotasun inflamatorioa da, Crohn-en gaixotasuna eta kolitis ultzerosoa. Lan honetan heste lodi nahiz ondesteko minbizia batera aztertuko ditugu, eta heste lodiko minbizia diogunean biez ari garela esan nahi da.

Azken hamarkadan aurrerapauso nabarmena eman da herentziazko heste lodiko minbiziaren ezagutzan. Bi mota nagusi ageri dira, bata poliposiarekin lotura duena eta bestea poliposirik gabea. Maiztasun txikiagoko beste bi mota ere aipatu behar dira, "Peutz-Jeghers-en sindromea" eta "gaztaroko poliposiarena". Poliposiarekin loturiko heste lodiko herentziazko minbiziaren izena "familiako poliposi adenomatosoa" da, ingelesez "familial adenomatous polyposis (FAP)". Gaixotasun honen ezaugarri edo fenotipoa, heste lodiko mukosan ehunka polipo edukitzea da, eta bere maiztasuna heste lodiko minbizi guztien %1 da. Poliposiarekin lotzen ez den minbiziari literatura medikoan "hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)" deritzo, eta nik "poliposirik gabeko herentziazko heste lodiko minbizi" gisa itzuli dut, baina lanean zehar HNPCC akronimoa erabiliko dut. Izenak nahastea ekar lezake, zeren minbizia garatzeko suszeptibilitatea duten paziente guztiek ez bait dute heste lodiko minbizirik garatuko, hirutik batek heste loditik kanpoko minbiziren bat garatuko baitu, nagusiki endometrioan eta obulutegian. HNPCCren kasuan herentziaren bidez minbizia orokorrean garatzeko joera jasotzen da, eta nahiz eta kasu gehienetan minbizia heste lodian kokatu, beste toki batzuetan ere ager daiteke (endometrioan, obulutegian, heste meharrean, urdailean, eta gernubideetan). Poliposirik gabeko herentziazko heste lodiko minbiziaren (HNPCC) beste deitura bat Lynch-en sindromea da.

Azken urteotan biologia molekularrean eta genetikaren alorrean aurrerapauso nabarmenak egin, eta ondorioz minbizi askoren oinarri genetikoak ezagutzera iritsi badira ere, ez da minbizi horien sendabidean aurrerapauso nabarmenik eman, ez da farmako espezifikorik garatu. Esan daiteke diagnostikoan terapeutikan baino aurrerago goazela. Oraindik orain heste lodiko minbiziaren terapeutika sendatzaile bakarra kirurgia da.

Herentzia mendelianoa duten gaixotasunetan, eta heste lodiko minbiziaren kasuan herentzi mota horrelakoa da, azterketa edo test genetikoak egiteko aukera dugu, eta sintomak agertu baino lehenago ezagutu dezakegu gaixotasuna izateko joera edo arriskua, eta horrela prebentzio-neurriak har ditzakegu.

2.- HESTE LODIKO MINBIZIAREN EPIDEMIOLOGIA

Munduan zehar, heste lodiko minbiziaren intzidentzia toki batetik bestera oso ezberdina da. Intzidentziarik eta, ondorioz, hilkortasun-tasarik handienak, garatutako mendebaldeko herrialdeetan ematen dira. AEB, Europa eta Australiako intzidentziak 100.000 biztanleko 25-35 kasu bitartekoak dira Indian, aldiz, 100.000 biztanleko 3 kasukoa besterik ez. Gaur egun mendebaldeko herrialde garatuetan heste lodiko minbizia, tumoreei eta heriotza-kopuruari dagokienez bigarrena da. Osasunaren Munduko Erakundearen estatistiketan oinarrituta, Amerikako Estatu Batuetan gizonezkoetan heriotza gehien eragiten duen tumorea biriketakoa da, eta ondoren heste lodikoa dator. Emakumezkoetan ere biriketakoa da lehena, titikoa bigarrena eta heste lodikoa hirugarrena, baina heste lodiko minbiziari dagokionez, emakumezkoen eta gizonezkoen portzentajeak berdintsuak dira.

Badirudi sexuak ez due
etan lehena biriketakoa
rea heste lodikoa da.
Minbiziaren Erregistrok
zenean batez besteko a
koetan. Gure lurraldean
izan da (100.000/34,5 e
zoirik ezagutzen, baina
koetan eta titikoaren o
orokorki hartuta, bost u

Azken hamarkade
garatuetan. Honek esan
tzen diren aldaketekin,
heste lodiko minbizia h
dago, alde batetik heren
roaren eragina, gorputz
ezberdinen eragina. Fa
daude, gaur egun ondo e
ren fibra-kopurua txikia
Hainbat populazio ikerk
gantz kopuru handiak a
Dietako fibra-kopuruek a
fibra gehiago, orduan et
katzen diren Afrikako l
jateak alderantzizko erla
esan daiteke barazkiek, f
bizitik. Tabakoa da beste
izango litzateke, eta alko
gaixotasun inflamatorioa
tzaile dira. Aspirina eta b
teko arriskua gutxitu egi
prebentiboa aholkatu dut
duodenoko ultzerak eragi

Minbizia bultzatzen
tan mutazioak sortzeko su
duten pro-kartzinogenoen
tu dira. Kartzinogenoek z
eta hor DNAren sintesian
bultzatuz, eta ondorioz b
dituzten zelulak bereizt
Kartzinogenesi-prozesu h
gisako prozesu hau geldo
kartzinogenoren sorkuntz
sintesia oztopa dezakete e
suprimi dezakete eta sinte
nean gantz azido hegazko

Badirudi sexuak ez duela eraginik minbizi-mota honetan. Estatu espainolean gizonezkoetan lehena biriketakoa da eta emakumezkoetan titikoa, baina sexu bietan bigarren tumorea heste lodikoa da. Euskal Autonomia Erkidegoan, eta 1993. urteko Euskadiko Minbiziaren Erregistroko datuetan oinarrituta, heste lodiko minbiziaren diagnostikoa egin zenean batez besteko adina 67 urtekoa izan da gizonezkoetan eta 69 urtekoa emakumezkoetan. Gure lurraldean intzidentzi tasa gizonezkoetan emakumezkoetan baino handiagoa izan da (100.000/34,5 eta 100.000/18,3), eta ez dugu ezberdintasun honen ageriko arrazoirik ezagutzen, baina hemen ere bigarren tumorea da biriketakoaren ondoren gizonezkoetan eta titikoaren ondoren emakumezkoetan. Heste lodiko minbiziaren biziraupena, orokorki hartuta, bost urtera ez da % 50era iristen.

Azken hamarkadetan heste lodiko minbiziaren intzidentzia gehitu egin da gizarte garatuetan. Honek esan nahi du gaixotasunak zerikusi handia duela ingurugiroan gertatzen diren aldaketekin, batez ere elikadurarekin. Orokorrean gaixotasun kronikoak -eta heste lodiko minbizia horrelakoa da- eragile askoren ondorioz agertzen direneko teoria dago, alde batetik herentzia eta aldaketa genetikoak daudeke, eta beste batetik ingurugiroaren eragina, gorputzera barneratzen ditugun jaki, edari eta irensten ditugun osagai ezberdinen eragina. Faktore ezberdin hauen artean norabide aldakorretako erlazioak daude, gaur egun ondo ezagutzen ez ditugunak. Gizarte garatuetan eguneroko elikaduraren fibra-kopurua txikia da, eta uste da fibrak heste lodiko minbizitik babestu egiten duela. Hainbat populazio ikerketetan baieztatu ahal izan da, eguneroko jan-neurrian proteina eta gantz kopuru handiak aurkitzen direnean, heste lodiko minbizi gehiago gertatzen direla. Dietako fibra-kopuruek alderantzizko erlazioa dute heste lodiko minbiziarekin: zenbat eta fibra gehiago, orduan eta heste lodiko minbizi gutxiago. Errefinatu gabeko jakiekin elikatzen diren Afrikako lurralde askotan, heste lodiko minbizia ezohikoa da. Barazkiak jateak alderantzizko erlazioa du heste lodiko minbiziarekin. Egin diren ikerketen arabera, esan daiteke barazkiek, fruta freskoek eta fibra duten jakiek babestu egiten gaituztela minbizitik. Tabakoa da beste minbizi askotan bezala, heste lodiko minbiziaren bultzatzailea izango litzateke, eta alkoholak uste da ez duela eraginik. Sarreran esan bezala, hesteetako gaixotasun inflamatorioak (Crohn eta kolitis ultzerosoa) heste lodiko minbiziaren bultzatzaile dira. Aspirina eta beste antiinflamatorio ez-esteroideoek heste lodiko minbizia izateko arriskua gutxitu egiten dutenaren frogak daude, eta zenbait ikerlarik kimioprofilaxi prebentiboa aholkatu dute. Ez da ahaztu behar antiinflamatorio ez-esteroideoek urdail eta duodenoko ultzerak eragiteko duten joera.

Minbizia bultzatzen duten zenbait substantzia ezagutzen dira, zelulako DNAren baitan mutazioak sortzeko substantzia hauen eragina sarritan kritikoa da. Minbizia bultzatzen duten pro-kartzinogenoen eta zelularen arteko elkarrekintza argitzeko zenbait eredu aztertu dira. Kartzinogenoek zelularen mintza gainditu eta zelularen barnera iragango lirateke, eta hor DNAren sintesian akatsak eragingo lituzkete, zuzenak ez diren proteinen sintesia bultzatuz, eta ondorioz biderkatze prozesuan ondoko zelulak baino abantaila gehiago dituzten zelulak bereiztuko lirateke, amairik gabeko biderkatze-prozesuan abiatuz. Kartzinogenesi-prozesu honetan, elikagaietan dauden osagaiek eragin dezakete, ur-jauzi gisako prozesu hau geldotzen edo azkartzen. Frutetan dagoen azido askorbikoak zenbait kartzinogenoren sorkuntza blokeatzen du, nitrosaminena adibidez. Karotenoek DNAren sintesia oztopa dezakete eta diferentziazioa bultzatu. Sulfuroa duten hainbat osagaik DNA suprimi dezakete eta sintesi proteikoa geldiarazi. Fibraren fermentazioak hestearen barnean gantz azido hegazkorrak sorrarazten ditu, eta "in vitro" eginiko ikerketetan ikusi da,

azido hegazkor hauek zelulen apoptosia (heriotza programatua) bultzatzen dutela. Pertsona batek minbizia izateko joera jasotzen badu ere, oraindik ez dakigu zehatz-mehatz ingurugiroak joera horren gainean duen eragina.

Heste lodiko minbiziaren aurrekariak polipo adenomatosoak dira. Nekropsietan oinarrituta egindako ikerketek erakutsi dute, autopsien % 33tan adenomak aurkitzen direla heste lodian, eta 65 urtetik gorako populazioa hartzen badugu hizpide, hildakoen % 66k ditu heste lodian polipo adenomatosoak. Kolonoskopietan oinarrituta egindako ikerketek zera erakutsi dute, arrisku txikiko populazioetan adenomen prebalentzia % 12koa dela, eta arrisku handikoetan % 30-50ekoa. Adenoma-minbiziaren sekuentzia oso ondo dokumentatuta dago, eta mundu zientifikoan onartuta dago. Heste lodiko minbizia aurreragotik dagoen adenoman kokatzen da, eta adenoma batek gaiztotzeko duen joera beronen tamaina, mota histologiko eta displasi graduen araberakoa da. Orokorki esan daiteke, zentimetro batetik beherako adenomak tubularrak direla, displasi gradu apalak dituztela, eta gaiztotzeko joera gutxi. Bi zentimetrotik gorakoak bilotsuak dira, displasi gradu handiagoak dituzte eta gaiztotzeko arrisku handia. Bat eta bi zentimetro artekoek displasi gradu nahiz gaiztotze-arrisku ertaina dute. Halere adenoma bilotsuen % 14k zentimetro batetik behera neurtzen dute eta oro har adenoma bilotsuen % 10-27k minbizia izan dezakete. Horregatik azterketa kolonoskopikoan aurkitzen diren polipo guztiak erauzi behar dira, eta ahal den neurrian azterketa histologikoa egiteko berreskuratu. Ikerketa batek erakutsi du, 50 urtetik gorakoei urtero "hemocult" testa eginez gero, gorozkietan odola detektatzen duen testa, heste lodiko minbiziak eragindako hilkortasuna % 30ean gutxitu daitekeela, baina horretarako hemocult-aren testa egin zutenen % 38k kolonoskopia egin behar izan zuen. Hemocult testa bi urtetik behin eginez gero, kolonoskopia soilik % 4ri egin behar izan zitzaion eta heriotza-portzentajea, heste lodiko minbiziagatik espero zitekeena baino % 18 txikiagoa zen. Poliposirik gabeko herentziazko minbizia duten pazienteetan adenomen intzidentzia populazio orokorraren berdintsua da, baina adenoma-kartzinoma sekuentzia azkarrago garatzen da.

3.- HESTE LODIKO MINBIZIAREN KARTZINOGENESIA

Heste lodiko minbiziaren aurrekaria adenoma da eta adenoma hau kasu gehienetan polipo tankeran aurkezten da. Badaude adenoma lauak eta baita adenoma sakonduak ere, baina portzentaje txikian. Heste lodiko polipoa inguruko mukosa lautik altxatzen den mukosaren atalari deitzen zaio. Heste lodia tutu bat da, eta bere barnealdea estaltzen duen geruzari mukosa deitzen zaio, eta mukosa hau osatzen duten zelulak etengabe ari dira hiltzen eta birjaiotzen, eta esan daiteke egun gutxiren buruan (5-6 egun) mukosa guztia berritzen dela.

Heste lodi-ondesteko minbiziaren garapen-bidea ondo ezagutzen da, polipo adenomatoso onbera soil batean du abiapuntua, eta pausoz pauso minbizi bihurtzeraino jarraitzen du. Polipoak hasieran onberak dira, baina handitu ahala mutazioak ere biderkatzen doaz eta azkenean hazkunde gehiegizkoaren ondorioz polipoaren barnean dauden zelula mutatu hauek alboko ehun normalean barneratzen dira minbizi bihurtuz. Epitelio edo mukosa normala, epitelio hiperproliferatzaile bihurtzen da, ondoren polipoa sortzen da (ikusteko moduko gauza bat), eta horri "adenoma goiztiarra" deitzen zaio. Gero polipoa hazten joaten da, "tarteko polipoa" deitzen zaio, ondoren "adenoma berantiarra" eta azkenik kartzinoma edo minbizia. Mutazioa zelularen gene normalen aldaketa da eta aldaketa

hau zelula horretatik
tzen dira heste lodi
beharrean "de novo'
ez dago baieztatuta.

Minbizia gaixo
ak. Mutazioak ingu
ke, espontaneoki ed
doaz eta bereizketa
sokor hauek hazkun
duten bi gene-mota
besteak. Beste hirug
minbizian zerikusia
ak dira. Onkogeneak
eta tumoreen gene s
proliferazio klonala
honetan eta prolifera
gene supresoreen mu
inaktibazioa. Gene h
egingo lukete, aurrek
dea RET proto-onkog
mearen eragilea. Tum
sia da, APC genea m
dituzten geneen muta
lodiko minbiziaren k

Mutazio-mota
zeluletan aurkitzen di
gile; eta beste mutazio
gorputzeko zelula gu
minbizi-sindromeak,
eta uste da gaur egun
1a osatzen dutela. He
10erainoko portzentaj

Minbizi-sindrom
logikotik oso garrantz
direlako. Dena den, ka
za izaten. Minbizi arra
minbizi-sindrome bat
esate baterako, orduan
eragiten duen mutazio
tekeela, eta honek gau
zaio.

Heste lodiko poli
badago beste bitarteko
piaren errentagarritasun
toso guztiak ez dira jo

hau zelula horretatik sortuko diren ondorengoei erantsiko zaie. Literatura medikoan aipatzen dira heste lodiko minbizi-kasuren batzuk adenoma-kartzinoma sekuentzia jarraitu beharrean "de novo" edo zuzenean minbizi bihurtzen direnak, baina oraindik hipotesi hau ez dago baieztatuta.

Minbizia gaixotasun genetikoa da, eta bere oinarrian beti daude mutazio genetikoak. Mutazioak ingurugiroan dauden substantzia kartzinogenikoen ondorioz sortu daitezke, espontaneoki edo herentziaren bidez jaso daitezke. Mutazio genetiko hauek pilatzen doaz eta bereizketa klonalaren ondorioz zelula erasokorrenak bereizten dira. Zelula erasokor hauek hazkunde amaigabean aurrera egiten dute. Minbiziaren garapena eragiten duten bi gene-mota nagusi daude, tumoreen gene supresoreak batzuk, eta onkogeneak besteak. Beste hirugarren gene-mota bat ere badago, bereziki heste lodiko herentziazko minbizian zerikusia duena, DNAren erreplikazioan errakuntzak zuzentzen dituzten geneak dira. Onkogeneak mutazio baten bidez aktibatu behar izaten dira minbizia garatzeko, eta tumoreen gene supresoreak aldiz inaktibatu. Onkogenea aktibatzen denean zelularen proliferazio klonala bultzatzen du, autoaren azeleragailuaren papera jokatuko luke zentzu honetan eta proliferazioa eragiteko alelo baten inaktibazioa nahikoa da. Ostera tumoreen gene supresoreen mutazioaren ondorioz minbizia garatzeko bi aleloetan kausitu behar da inaktibazioa. Gene hauek, adibide bat erabiltzeagatik, autoaren freno edo balazta gisa lan egingo lukete, aurreko eta atzeko balazten tankeran. Onkogeneen inaktibazioaren adibidea RET proto-onkogenearen aktibazioa da, MEN (multiple endocrine syndrome) sindromearen eragilea. Tumoreen gene supresoreen inaktibazioaren adibidea familiako poliposia da, APC genea mutatzen da. Eta azkenik DNAren erreplikazioaren akatsak zuzentzen dituzten geneen mutazioaren adibidea HNPCC edo poliposirik gabeko herentziazko heste lodiko minbiziaren kasua da.

Mutazio-mota bi bereizten dira, batzuk somatikoak eta hauek minbiziaren baitako zeluletan aurkitzen dira soilik eta hauek lirateke heste lodiko minbizi espontaneoaren eragile; eta beste mutazio-mota bat herentziazkoa izango litzateke eta kasu honetan mutazioa gorputzeko zelula guztiek eramango lukete. Herentziazko mutazio honek eragiten ditu minbizi-sindromeak, gurasoetatik seme-alabetara pasatzen da minbizia izateko arriskua, eta uste da gaur egun ezagutzen dugunaren arabera gorputzeko minbizi posible guztien % 1a osatzen dutela. Heste lodiko minbiziaren kasuan, uste da herentziazko minbiziak % 10erainoko portzentajea suposa dezakeela.

Minbizi-sindromeak, nahiz eta ez izan maiztasun handiko gertakaria, ikuspegi biologikotik oso garrantzitsuak dira, minbiziaren garapena ezagutzeko tresna baliagarriak direlako. Dena den, kasu askotan honelako sindromea duen familia detektatzea ez da erraza izaten. Minbizi arraro bat baldin bada, demagun erretinoblastoma, orduan errazagoa da minbizi-sindrome baten pentsatzen hastea, baina ohizko minbizia bada, heste lodikoa esate baterako, orduan zailagoa da. Kontuan hartu behar da gainera minbizi-sindromea eragiten duen mutazioa gurasoengandik hartu beharrean modu esporadikoan ere har daitekeela, eta honek gauzak gehiago nahasten ditu. Aipatu mutazio honi fenokopia deitzen zaio.

Heste lodiko polipoak detektatzeko bitartekorik egokiena kolonoskopia da. Halere badago beste bitarteko erradiologiko bat, enema opakoa, eta nahiz eta ez izan endoskopiaren errentagarritasunik, sarritan endoskopiaren osagarri izan daiteke. Polipo adenomatoso guztiak ez dira joaten minbiziranzko bidean abiada berdinarekin, eta uste da polipo

batzuk hain geldo joaten direlako, pertsonaren bizitza osoan ere ez dutela minbizirik garatzen. Eta portaera ezberdin horren jatorrian arrazoi genetikoak eta ingurugiroaren eragina leudeke. Heste lodiaren mukosako zelula batek mutazio eragilea bi arrazoirengatik jasan dezake, herentziaz gurasoengandik jaso duen mutazio konstituzionalaren ondorioz, edo tokian bertan ingurugiroaren eraginez mutazio somatikoa jasan duelako.

Adenoma-kartzinoma sekuentzia honetan, maila molekularrean, aldaketa goiztiarrena APC (Adenomatous Polyposis Coli) genearen mutazioa da. Mutazio honek genea desaktibatzen du, tumoreen gene supresorea da, eta ondorioz zelulari biderkatzeko ateak irekitzen dizkio --zelulak bere frenoa galtzen du--, adenoma goiztiar bihurtuko litzatekeelarik. Gero aldaketa genetiko handiagoak gertatuko dira, Ki-ras onkogenea aktibatuko da eta honek tumore-supresorea den DCC genea mutatu eta galaraziko du. Azken pausoa p53 genearen mutazioa da, eta hau jadanik minbiziaren berezitasunak dituen zelulan gertatzen da. P53 tumoreen gene supresorea da eta uste da zeregin garrantzitsua duela tumoreen garapenean. P53 zelularen nukleoan dagoen 393 aminoazidoko fosfoproteina da, eta zelularen edozein lesioren ondoren aktibatu egiten da eta DNAn gertatutako akatsak zuzentzeko pausoak bideratzen ditu edo ezin bada DNA zuzendu zelularen heriotza programatua (apoptosia) eragiten du. Zelula batek edozein motatako erasoa jasaten duenean, bere baitako p53 kopurua igo egiten da. P53 proteinaren funtzio normala galdu badu zelulak, orduan DNAk jasotako lesioak ezingo ditu zuzendu, zelula ez da hilko, eta horrek mutazioen pilaketarako ateak irekitzen ditu, eta ondorioz tumorea sortzeko. P53 proteinak mdm-2 proteinarekin erlazio handia du, eta feed-back gisa lan egiten dute biek, p53 proteinaren kopurua handitzen denean mdm-2 ere gehitu egiten da, p53arekin lotu eta p53 inaktibatzen laguntzen du. Tumore askotan ehun normalean baino p53 kopuru handiagoak aurkitu dira, eta itxura batean kontraesankorra den aurkikuntza honen arrazoia honetan dagoela uste da: p53 mutatua, aldatua dagoenean, bere funtzioa galtzeaz aparte ez da mdm-2arekin lotzen, eta ondorioz ez da deuseztatzen eta erabiltzen diren erreaktiboek p53 normala eta aldatutakoa bereizten ez dutenez, tumoreetako zeluletan p53 kopuru handiagoak detektatzen dira. P53 proteinak lesionatutako zelulen heriotza eragiten badu, tumoreengandik babesteko sistema gisa, logikoa da pentsatzea paper garrantzitsua jokatuko duela erradioterapia eta kimioterapia eman ondorengo erantzunean.

Histologikoki onberenetik hasi eta gaiztoenerantz joanda, adenomak honela sailkatzen dira: tubularrak, tubulo-bilotsuak eta bilotsuak. Adenoma bilotsuek dute bere baitan minbizi bihurtzeko ahalmenik gehien. Polipo adenomatosoetan adenoma lau eta sakonduetan baino Ki-ras genearen mutazio-kopuru handiagoak aurkitu dira, eta ikerlari batzuek, heste lodiko minbiziaren kartzinomatosian bide bat baino gehiago dauden teoria plazaratu dute. Histologikoki, displasia da minbiziranzko bidean zeinu morfologiko adierazgarriena, eta displasiaren baitan ere graduak daude, displasia apala, erdikoa edo larria. Displasia larria gehienentzako jada minbizia da.

Ikerketa sakonek erakutsi dute kolonoskopiaren bitartez polipo adenomatosoak erauzi ondoren populazioarengan heste lodiko minbiziaren intzidentzia gutxitu daitekeela. Onartuta dago poliporen bat noizbait izan duenak, polipo gehiago izateko arrisku handiagoa duela eta horregatik behin polipo bat kendu zaionari jarraipen endoskopikoa egitea gomendatzen da. Hauek dira aholkuak:

1.- Polipektomia egin bada, kolonoskopia osoa egin behar da heste lodi osoa miatuz;
2.- Adenoma bakarra edo gutxienez bi izan eta kendu bazaizkio, adenoma sinkronikoak edo metakronikoak baztertzeko hiru urtera beste kolonoskopia oso bat egin behar zaio;

3.- Hainbat adenom
bat;
4.- Hiru urtera egi
behar dira ondo
5.- Erauzitako poli
noskopiak egite
6.- Kolonoskopia o
behar dira.

4.- HERENTZIAZKO

4.1.- Poliposirik gabek

Poliposirik gabeko
nartzailea da, heste lodi
bikoizketa prozesuan ge
zioa da bere oinarrian
hPMS1, hPMS2 eta hM
tatzen bada mutazioren
1000 aldiz handiagoa iz
aurkitzen, horregatik, ge
erabiltzen dira. Polipos
dira: heste lodiko minb
inguruan; tumoreek hest
tik kanpo ere tumoreak
urdailean, gernubideeta
larruazaleko minbiziak e

Sindrome honetan,
endometrioa eta obulute
adenoma sebazeoak, epi
epiteliomak, Meibomio-
kantomak. HNPCC sindr
ru handia ikusten da. Tur
no baten tumorea kendu
30ekoa da hamar urtera
maila txikia da, muzina e
ez dago sindrome honeki
ere izan daitezke tankera
erasokorren fenotipoa e
emaitzetan oinarrituta es
dutela. Kontradikzio hon
tsuagoa eragiten dutela.
zitoen infiltrazio handiag
HNPCC sindromearen b
dituenean endometrioko

Gaixotasun honi L
ikerlariak bi mota bereiz

3.- Hainbat adenoma izan baditu, urte berean kolonoskopia berria eta lau urtera beste bat;
4.- Hiru urtera eginiko kolonoskopia negatiboa bada, bost urteko tartearekin egin behar dira ondorengo kolonoskopiak;
5.- Erauzitako polipoetan displasia aurkitzeak ez du lehen urtean eta lau urtera kolonoskopiak egiteko aholkua aldatzen;
6.- Kolonoskopia osoa ezin izan bada egin, sigmoidoskopia eta enema opakoa egin behar dira.

4.- HERENTZIAZKO HESTE LODIKO MINBIZI-SINDROMEAK

4.1.- Poliposirik gabeko herentziazko heste lodiko minbizia (HNPCC)

Poliposirik gabeko herentziazko heste lodiko minbizia, sindrome autosomiko gainartzailea da, heste lodiko minbizi guztien % 6tik % 10era suposatzen du. DNA kateen bikoizketa prozesuan gertatzen diren ohizko okerren zuzenketa egiten duten geneen mutazioa da bere oinarrian dagoen arazoa. Lerro genetikoan mutazioak hMLH1, hMSH2, hPMS1, hPMS2 eta hMSH6/GTBP geneetan aurkitu dira. Gene hauetakoren batean gertatzen bada mutazioren bat, ondoren DNAren baitan gertatuko diren mutazioen kopurua 1000 aldiz handiagoa izango da. Gaixotasuna duten familien % 30ean ez da mutaziorik aurkitzen, horregatik, gero ikusiko dugun bezala, diagnostikoa egiteko irizpide klinikoak erabiltzen dira. Poliposirik gabeko herentziazko minbiziaren (HNPCC) berezitasunak dira: heste lodiko minbizi esporadikoa baino goizago agertzen da minbizia, 45 urteren inguruan; tumoreek heste lodiaren eskuineko atalean agertzeko joera dute; eta heste loditik kanpo ere tumoreak garatzen dituzte, endometrioan, obulutegian, heste meharrean, urdailean, gernubideetan nahiz giltzurrunean, eta larruazalean adenoma sebazeoak, larruazaleko minbiziak eta keratoakantomak.

Sindrome honetan, nahiz eta heste lodiko kokapenaren atzetik, kokagunerik usuena endometrioa eta obulutegia izan, aipagarriak dira agertzen diren larruazaleko tumoreak, adenoma sebazeoak, epitelioma sebazeoak, bereizketa sebazeoa duten zelula basaletako epiteliomak, Meibomio-ren guruinetako minbiziak, kartzinoma sebazeoak eta keratoakantomak. HNPCC sindromean heste lodiko tumore sinkroniko eta metakronikoen kopuru handia ikusten da. Tumore metakronikoen portzentajea --tumore metakronikoa da organo baten tumorea kendu ondoren handik denbora batera beste tumore bat agertzea-- % 30ekoa da hamar urtera eta % 50ekoa 15 urtera. Heste lodiko tumoreen diferentziaziomaila txikia da, muzina ekoizten dute eta zigilu tankerako zelulak erakusten dituzte, baina ez dago sindrome honekin lotura duen mota histologiko berezi bat. Tumore esporadikoak ere izan daitezke tankera histologiko honetakoak. Tumore hauek, nahiz eta histologikoki erasokorren fenotipoa erakutsi (diferentziazio-maila txikia, zigilu tankerako zelulak...) emaitzetan oinarrituta esan behar da oro har tumore espontaneoak baino pronostiko hobea dutela. Kontradikzio honen azalpen gisa zera esaten da, erreakzio immunologiko indartsuagoa eragiten dutela. Izan ere tumore hauek mikroskopikoki aztertzen direnean linfozitoen infiltrazio handiagoa dute eta Crohn tankerako erreakzio linfoideak ikusten dira. HNPCC sindromearen baldintzak betetzen dituen emakumezko batek 70 urte betetzen dituenean endometrioko minbizia izateko arriskua % 40koa da.

Gaixotasun honi Lynch-en sindromea ere deitzen zaio. Henry Lynch estatubatuar ikerlariak bi mota bereizten ditu bere sindromean Lynch Ia, minbizia heste lodian soilik

kokatzen denean, eta Lynch IIa heste lodian nahiz heste loditik kanpo dagoenean minbizia. Gaur egun literatura medikoan gehien erabiltzen den deitura, batez ere Amsterdamen 1990. urtean eginiko kontsentsuzko bileratik, "hereditary nonpolyposis colorectal cancer HNPCC" da.

Esan bezala, herentzi mota autosomiko gainartzailea da, eta bere sarkortasun maila % 90ekoa dela esaten da. Sindrome honen mutazioren baten eramailea den batek heste lodiko minbizia garatzeko arriskua 65 urtera bitartean % 75ekoa da. DNA kateen parekatze-prozesuan binakaketa okerrak zuzentzeko dauden geneen mutazioak eragiten du gaixotasuna. 50 urtetik beherako batengan bere heste lodiaren eskuin-atalean aurkitzen badugu minbizia, gaixotasun honetan pentsatzeko arrazoiak leudeke. Sindrome honen diagnostikoa egiteko baldintza batzuk bete behar dira, baldintza klinikoak, Amsterdam-en 1990. urtean onartutako irizpideak dira:

1.- Sendian gutxienez hiru pertsona gaixotasunarekin, horietako bat beste bien lehen graduko ahaidea izanik;
2.- Bi belaunalditan jarraian gertatu behar dira minbiziak;
3.- Sendian heste lodiko minbizia duen edo izan duen norbaitek 50 urte baino gutxiago edukitzea.

Amsterdam-eko baldintza hauen helburua da herentziazko heste lodiko minbizia duten leinuak bereiztea, baina ez da egokia sendi txikien kasuan eta ez ditu heste loditik kanpoko tumoreak kontuan hartzen. Horregatik geroago ikusiko dugun bezala irizpide zabalagoak proposatu dira. Zergatik egiten da diagnostikoa baldintza klinikoetan oinarrituta? Batetik gaixotasuna duten familien % 30 ezagutzen diren mutazio genetikorik ez delako aurkitzen, bestalde test genetikoak egitea ez dagoelako guztien esku eta erabiltzen diren test genetikoek akatsak dituztelako.

Sindrome honen diagnostikoa egiteko sendiaren historia zehatza egin behar da, eta historia horretan sartu behar dira lehen graduko ahaide guztiak eta baita bigarren gradukoak ere, aitita-amamak, osaba-izebak eta lehengusuak. Bigarren graduko ahaideen historia oso da garrantzitsua: asko pazientea bera baino zaharragoak izango dira eta minbizia izateko adina gaindituta izango dute eta informazio fenotipiko gehiago eskaini dezakete.

Sindrome hau familiako poliposi adenomatosotik bereiztu behar da, eta erraza da gainera, familiako poliposi adenomatosoan heste lodian ehunka polipo aurkitzen direlako. Beste bi diagnostiko bereizgarri dira Peutz-Jeghers-en sindromea eta gaztaroko poliposiaren sindromea.

Muir-Torre-ren sindromea, HNPCCren aldagai bat da, eta gaixotasuna dutenek aparatu digestiboko tumoreez at, guruin sebazeoetako neoplasiak eta keratoakantomak garatzen dituzte.

Sindrome honetan herentziaren bidez gurasoengandik jasotzen dena zera da, tumoreak garatzeko joera. DNAren parekatze-prozesuan gertatzen diren akatsak zuzentzeko dauden geneen mutazioa da eragilea. Gene hauek kodifikatzen dituzten proteinen zeregina, DNAren erreplikatze-prozesuan sortzen diren parekatze-akatsak detektatu eta zuzentzea da. Gene hauen zeregina DNAren erreplikazio-prozesuan DNAren fideltasuna mantentzea da. Parekatze-akats hauek, base-bikoteen elkarketa desegokiaren ondorioz edo DNA polimerasaren txirristadagatik gerta daitezke. Parekatze-akats hauek zuzentzeko sis-

temak, akatsak bere
egiten ditu. Zuzenk
egoera honi ezegon
en sekuentzia errep
honi. Mikrosatelite
barreiatuta daude et
DNAren zuzenketar
ezegonkortasuna HN
heste lodiko ehunek
horretarako PCR (p
dituen genomako pu
tzaile erabiltzen dira
D17S783, D18S440
eta odoleko linfozito
bat aldatuta dagoela
zitoetatik lortutako I
tzi markatzaileetatik
Markatzaile bakarre
bada aldaketa, ez da
gonkortasunaren pre

Poliposirik gab
RER+ fenomenoa, b
teke (% 10-15 kasuta
drome honen marka
generen bat bereiztea
(7q) eta hMSH6/GT
gene bat normala da
mantentzen duen neu
soilik bigarren mutaz
nean, orduan hartzen
gaixotasunerako bide
direnean, akatsen bat
gertakizun honek min

Geneak identifil
tik 1996. urtean "Am
Group on HPCC" el
direnak onartu zituzte
zabalagoak dira. Sind
lako hartu ziren aipat
direlako. Bethesda-ko
bat betetzen dutenei e

1.- Amsterdam-e
2.- Poliposirik ga
zionaturiko bi
3.- Heste lodiko
beherako adin
dromearekin l

temak, akatsak bereiztu eta akatsa erakusten duten DNA sekuentziak ebaki edo zuzendu egiten ditu. Zuzenketa-prozesua desegokia denean, zelula akatsak pilatzen joaten da, eta egoera honi ezegonkortasun genetikoa deitzen zaio. Ezegonkortasun genetiko hau, base-en sekuentzia errepikakorretan gauzatzen da eta mikrosatelitosia deitzen zaio fenomeno honi. Mikrosateliteak DNAren sekuentzia xinpleen errepikapena dira, genoman zehar barreiatuta daude eta mutaziorako joera txikia dute. Sekuentzia hauen ezegonkortasuna DNAren zuzenketaren akats eta genomaren mutazioen markatzailea da. Mikrosateliteen ezegonkortasuna HNPCC sindrome-kasu gehienetan ikusi da. Mikrosatelitosia aztertzeko heste lodiko ehuneko zelulen DNA ateratzen da, gero DNA hori anplifikatu egiten da, eta horretarako PCR (polimerasa chain reaction) metodoa erabiliz mikrosateliteak agertzen dituen genomako puntuak anplifikatzen dira. Puntu horiek bereizteko bederatzi markatzaile erabiltzen dira (D1S216, D2S118, D3S1258, D3S1611, D5S404, D5S404, D8S260, D17S783, D18S440, D22S282). Ondoren elektroforesiaren bidez aztertzen dira bandak eta odoleko linfozitoetatik sistema berdinarekin lortutako bandekin alderatzen dira. Banda bat aldatuta dagoela esateko, heste lodiko DNAn agertu behar du, baina ez odoleko linfozitoetatik lortutako DNAn, eta mikrosateliteen ezegonkortasuna dagoela esateko bederatzi markatzaileetatik gutxienez bitan ikusi behar da banda elektroforetiko ezberdina. Markatzaile bakarrean, edo hobeto esateko DNAren "locus" edo toki bakarrean agertu bada aldaketa, ez da ezegonkortasunaren erakusgarri gisa hartzen. Mikrosateliteen ezegonkortasunaren presentziari ingelesez "replication error" edo "RER+" deitzen zaio.

Poliposirik gabeko herentziazko heste lodiko minbizien % 90ak erakusten dute RER+ fenomenoa, baina fenotipo hau heste lodiko tumore esporadikoetan ere aurki daiteke (% 10-15 kasutan); ez da beraz gauza espezifiko bat. RER+ fenotipo mutatzailea sindrome honen markatzaile indirektua izan daiteke. Markatzaile espezifikoa mutatutako generen bat bereiztea da: hMSH2 (2p kromosoman), hMLH1 (3p), hPMS1 (2q), hPMS2 (7q) eta hMSH6/GTBP. Gene mutatuaren eramaile direnak heterozigotoak dira, hau da, gene bat normala daramate baina bestea okerra, mutatua. Pertsonak heterozigototasuna mantentzen duen neurrian, DNAren akatsak zuzentzeko ahalmena mantendu egiten da, soilik bigarren mutazio bat gertatzen denean eta horrek alelo normala inaktibatzen duenean, orduan hartzen du zelulak fenotipo mutatzailea. Esan daiteke herentziaren bidez gaixotasunerako bidearen erdia eginda dagoela. DNAren baitan hainbeste akats pilatzen direnean, akatsen batek tumoreen gene supresoreak edo onkogeneak mutatu ditzake, eta gertakizun honek minbiziari aurrera egiteko ateak zabalduko lizkioke.

Geneak identifikatzea baino errazagoa da RER fenomenoa detektatzea, eta horregatik 1996. urtean "American Joint Comission on Cancer" eta "International Collaborative Group on HPCC" elkarteak Bethesda-n batu ziren eta Bethesda-ko irizpideak deitzen direnak onartu zituzten. Bethesda-ko irizpide hauek 1990. urteko Amsterdam-ekoak baino zabalagoak dira. Sindrome honetan diagnostikoen kopurua errealitatearen azpitik dagoelako hartu ziren aipatu irizpideok, hau da dagoen baino kasu gutxiago diagnostikatzen direlako. Bethesda-ko irizpideetan oinarrituta, RER proba ondoko 7 baldintzetatik baten bat betetzen dutenei egin beharko litzaieke:

1.- Amsterdam-eko baldintzak betetzen dituzten sendikoei;
2.- Poliposirik gabeko herentziazko heste lodiko minbiziaren sindromearekin erlazionaturiko bi minbizi erakusten dituzten pertsonei;
3.- Heste lodiko minbizia duen pertsonaren lehen mailako ahaideren batek 40 urtetik beherako adinean heste lodiko minbizia, heste lodiko adenomak edo HPCC sindromearekin lotzen diren minbizietakoren bat badu;

4.- Berrogei urtetik beherako adinean heste lodiko edo endometrioko minbizia detektatzen zaionari;
5.- Berrogeita bost urtetik behera, heste lodiaren eskuinaldean, histologikoki diferentziazio txikiko minbizia detektatu bazaio;
6.- Berrogeita bost urtetik behera, heste lodiko minbizian zigilu tankerako zelulak agertu badira;
7.- Berrogei urtetik behera heste lodiko adenoma detektatu bazaio.

Bethesda-ko aholku hauek jarraituz, heste lodiko minbizi guztien % 15-20ri egin beharko litzaioke RER proba. RER probaren bidez ezegonkortasun genetikoa baieztatu bada (RER+), orduan HNPCCren mutazio genetikoak aurkitzeko probak egin beharko lirateke. Orain arte bereiztu diren 5 mutazioetatik maizenak hMLH1 eta hMSH2 dira (uste da mutazio guztien % 70 direla), eta eskura dauden test genetikoek soilik bi hauek antzematen dituzte. Merkatuan dauden test komertzialek, HNPCC sindromearen irizpide guztiak betetzen dituzten familietan, akats genetikoaren bilaketan sarritan huts egiten dute. Ikerlari batzuek mutazioa hMSH2 genean dagoenean heste loditik kanpoko tumore gehiago aurkitu dituzte.

HNPCC sindromea poligenikoa da, hots, gene askoren mutazioaren ondorioz gara daiteke, aldiz familiako poliposi adenomatosoaren sindromea (FAP) monogenikoa da, gene bakarra da gaixotasuna eragiten duena, eta horregatik errazagoa da FAP sindromearen mutazioa detektatzea. Argi utzi behar da gainera sindrome honetan, historia klinikoaren arabera sindrome honen berezitasunak dituen sendi batean, nahiz eta ez aurkitu mutazio genetikorik, mutazioa aurkitu izan balitzaie bezala egin behar zaiela jarraipena, gertatu liteke detektatu ezin den gene baten mutazioa egotea eta ezin dira jarraipenetik kanpo utzi. Horregatik daude HNPCC sindromearen test genetikoa egiteko aholkuaren inguruan zalantzak. Positiboa bada ongi, baieztatuta geratzen da gaixotasuna, baina baldintza klinikoak betetzen dituen sendi batean negatiboa bada, horrek ez du ezer argitzen. HNPCC sindromea duten sendietan gene mutatuak dituzten ala ez jakiteko, lehenengo jakin behar da zein kokapen duen sendi horretan mutazioak, kromosoma ezberdinetan aurki daitekeelako. Behin sendiko batengan mutazioa kokatu ondoren, gero besteetan aztertzea errazagoa da.

Poliposirik gabeko herentziazko heste lodiko minbizia duen sendiko batengan test genetikoak ez badu mutaziorik aurkitzen, eta leinu horretako mutazioa ezaguna izan, minbizi-arriskua populazio orokorrarena bezalakoa da, baina mutazioa badauka, orduan minbizia garatzeko arriskua 65 urterekin % 75-90ekoa da, eta HPNCC sindromearekin lotzen diren minbiziaren kokapen guztiak aztertu beharko lirateke, eta horrek diagnostiko goiztiarra egiteko aukerak zabaltzen ditu. 20-25 urtetik aurrera urtero kolonoskopia eta endometrioko biopsia. Obulutegiko minbiziaren gainbegiraketa egiteko, bulbatik zeharreko ekografia eta CA-125 tumore-markatzailea erabiltzea gomendatzen da. Heste lodiko minbizia detektatuz gero kolektomia profilaktiko orokorra egitea aholkatzen da, edo histerektomia endometrioko minbizia detektatzen bada. Mutazioa detektatu zaien pazienteei, nahiz eta heste lodiko minbizirik ez izan, kolektomia orokorra modu profilaktikoan egitea aukera bat izan daiteke, eta emakumezkoetan beraien haurdunaldiak bukatu badituzte (35-40 urterekin) histerektomia eta ooforektomia egitea. Baina gaur egun, FAParen kasuan ohizko ekintza den bezala kolektomia profilaktikoa, HNPCCren kasuan kolektomia edo histerektomia ez dira errutinazko jarrera gisa onartzen. Sindromea diagnostikatu den sendi hauetan, aholku genetikoa 18 urterekin eta test genetikoa 20 urterekin egitea aholkatzen da.

Kimioprofilaxia
adenomen kopurua gu
lodiko minbizi gutxiag
baieztatu den antiinfla
aspirina hartzearen aba
oek digestio-aparatuko

4.2.- Familiako polipo

FAP letrak, ingel
Sindrome hau da heren
1a baino ez osatu, sind
aldaketa genetikoak ez
tzailea da, eta heste lo
du. Gaixotasuna duten
bosgarren kromosomar
adierazi nahi dute, Ade
dan agertzen dira eta e
baitira heste lodiaren m
ko. Gaixotasuna onbera
bere kasa utzita, 40 ur
estuen lotzen den gaix
familiakoa da eta azter
genetikoaren galera gisa

Gardner-en sindro
aparte heste loditik at er
netako tumoreak (lipom
desmoideak, mesenterio
fia. Familiako poliposi a
kasu honetan heste lo
Familiako poliposi aden
nago herentziazko adeno
gutxiago ikusten dira e
Paziente hauetan minbiz

Hodi digestiboaren
noan eta heste meharrea
hauetan duodenoko minb

APC gene mutatua
duten sendietako partaid
behar zaie, azken hauek
leko leukozitoetan aztert
genearen testa egiteko bi
teari, familiako poliposi a
hasi aurretik gaixotasun
Estatu Batuetan test gene
jakiteko egin zen ikerketa

Kimioprofilaxia ere aipatu behar da. Antiinflamatorio ez-esteroideoek heste lodiko adenomen kopurua gutxitu egiten dute eta medikazio hau hartzen dutenen artean heste lodiko minbizi gutxiago ikusi da. FAP sindromearen kasuan Sulindac da ekintza horretan baieztatu den antiinflamatorioa. HNPCCren kasuan ez da baieztatu zein izan daitekeen aspirina hartzearen abantaila. Dena den, ez da ahaztu behar antiinflamatorio ez-esteroideoek digestio-aparatuko odoljarioak eragiteko joera dutela.

4.2.- Familiako poliposi adenomatosoa (FAP sindromea)

FAP letrak, ingelesezko "Familial Adenomatous Polyposis" izenaren laburpena dira. Sindrome hau da herentziazko minbizien paradigma. Nahiz eta heste lodiko minbizien % 1a baino ez osatu, sindrome honen azterketak herentziazko minbiziaren oinarrian dauden aldaketa genetikoak ezagutzeko balio izan du. Herentziaren eredua autosomiko gainartzailea da, eta heste lodian ehunka polipo adenomatosoren garapen progresiboa eragiten du. Gaixotasuna duten pazienteek, lerro genetikoan APC genearen mutazioa daramate, bosgarren kromosomaren beso laburrean kokatzen da mutazioa (5q). APC hizkiek zera adierazi nahi dute, Adenomatous Polyposis Coli. Adenomak bizitzako bigarren hamarkadan agertzen dira eta endoskopiarekin erraza da diagnostikatzen, ehunka polipo ikusten baitira heste lodiaren mukosan. 100 polipo baino gehiago behar dira diagnostikoa egiteko. Gaixotasuna onbera da hasiera batean, baina urteak aurrera joan ahala, gaixotasunari bere kasa utzita, 40 urteren inguruan adenomak minbizi bihurtzen dira. Minbiziarekin estuen lotzen den gaixotasun premalignoa da. APC genea tumoreen gene supresoreen familiakoa da eta azterketa zitogenetikoetan 5. kromosomaren beso laburrean material genetikoaren galera gisa agertzen da.

Gardner-en sindromea, FAP sindromearen aldaera bat da, eta heste lodiko adenomez aparte heste loditik at ere erakusten ditu zeinuak, osteomak matrail-hezurretan, ehun bigunetako tumoreak (lipomak, fibromak, kiste sebazeoak eta kiste epidermoideak), tumore desmoideak, mesenterioko fibromatosia eta erretinako epitelio pigmentatuaren hipertrofia. Familiako poliposi adenomatosoaren beste aldagai bat, Turkot-en sindromea da, eta kasu honetan heste lodiko adenomekin batera burmuineko tumoreak garatzen dira. Familiako poliposi adenomatosoaren (APC) aldagai moteldu bat ere ezagutzen da, lehenago herentziazko adenoma lauen sindrome gisa ezagutzen zena, eta kasu honetan polipo gutxiago ikusten dira eta adenomak polipo tankerakoak izan beharrean lauak dira. Paziente hauetan minbizia beranduago agertzen da, 55 urteren inguruan.

Hodi digestiboaren goialdean ere maiz agertzen dira adenomak, urdailean, duodenoan eta heste meharrean, baina garrantzitsuenak duodenoko adenomak dira, paziente hauetan duodenoko minbiziaren intzidentzia handia ikusi delako.

APC gene mutatua detektatzeko test genetikoa, familiako poliposi adenomatosoa duten sendietako partaideei eta heste lodian polipo anitz (>100 polipo) dituztenei egin behar zaie, azken hauek sendi berri bateko lehenak izan daitezkeelako. APC genea odoleko leukozitoetan aztertzen da, in-vitro proteinaren sintesiaren saiakeraren bidez. APC genearen testa egiteko bi indikazio daude: bata heste lodiko adenoma asko dituen pazienteari, familiako poliposi adenomatosoaren susmoa sorrarazi digulako, eta bestea sintomak hasi aurretik gaixotasuna duen paziente baten lehen graduko ahaideei. Ameriketako Estatu Batuetan test genetikoa eskatzeko orduan irizpideak modu egokian erabili ziren jakiteko egin zen ikerketa batean, % 83 kasutan irizpideak egokiak zirela frogatu zuten.

Ikerketa berdinean ikusi zuten, kasu guztien heren batean medikuek ez zutela testaren emaitza modu egokian ulertzen. Medikuek ez zekiten lehenago identifikatu ez den baina susmo kliniko sendoa zuen sendi bateko partaide baten test negatiboa, negatibo faltsua izan zitekeenik. Ikerketa berdinean, test genetikoa egiteko orduan, pazientearen baimen sinatua ez zen bete % 80 kasutan.

Test genetikoa 10-12 urterekin egitea gomendatzen da. FAP sindromea duen eta test genetikoak positiboa eman duen sendi bateko pertsonaren testa negatiboa bada, horrek esan nahi du, heste lodiko minbiziari dagokionez, ez duela populazio orokorrak baino arrisku gehiago. Testa positiboa bada, 12 urterekin hasi eta urtero kolonoskopia orokorra egin behar da. Ezer egin gabe, familiako poliposi adenomatosoaren aldagai nagusian (Gardner-en sindromea edo adenoma lauen sindromea ez diren kasuetan) heste lodiko minbizia % 100 kasutan agertzen da 35 urteren inguruan eta heriotza 45 urte baino lehenago gertatzen da. FAP sindromea garatzeko arriskuan dauden pazienteei 40 urtera arte urtero kolonoskopia egiteko aholkua ematen da, eta 40 urtetik aurrera 3 urtetik behin. Polipoak asko badira 15 urterekin kolektomia profilaktiko osoa egin behar da, heste lodi guztia kendu, baina polipoak horrenbeste ez badira eta endoskopioarekin erauzi ahal badira, minbizirik edo displasia larririk ezean, jarraipen endoskopiko estuarekin mantendu daitezke kirurgiarik gabe, eta polipoak asko ugaltzen badira edo poliporen batean minbizia garatu, orduan egingo genuke kolektomia orokorra. Aukera kirurgikoak hainbat dira. Bata, proktokolektomia orokorra ileostomiarekin eta kasu honetan heste lodia eta ondestea osorik kenduko genituzke eta pazientea betiko ileostomiarekin geratuko litzateke. Beste aukera bat, kolektomia orokorra anastomosi ileorrektalarekin eta hemen uzkia eta ondestearen zati bat utziko genituzke, eta beti egongo litzateke uzten dugun ondesteko zatitxo horretan adenomak garatzeko eta minbizi bihurtzeko aukera, baina bestalde gainbegiratze endoskopikoa egitea erraza izango litzateke eta pazienteak ez luke ileostomia eraman beharko. Azkenik beste aukera bat ere badago, kolektomia orokorra eta proktektomia mukosoa, hemen heste lodia kentzen da, ondestearen zati bat ere bai eta geratzen den ondestearen zatiari mukosa kentzen zaio eta horrela adenomak garatzeko arriskurik ez legoke eta aldi beran ileostomia ere saihestuko genuke; hau da teorian ebakuntzarik egokiena, baina emaitza funtzionalak gero ez dira hain egokiak.

Ez da ahaztu behar FAP duten pazienteengan duodenoko adenomen azterketa eta lehen endoskopian adenomarik ez bada aurkitzen ez urdailean ezta duodenoan ere, hiru urtetik behin gastroskopia egin beharko litzateke, aldiz adenomaren bat aurkituz gero, adenomak erauzi eta jarraipenak estuagoa izan beharko luke. Duodenoko adenomen kopuru handiagatik endoskopia bidez ezin badira maneiatu, orduan kirurgia klasikora jo beharko litzateke.

Sulindac, antiinflamatorio ez-esteroideoa da, eta ikusi da kasu batzuetan FAP duten pazienteengan heste lodiko adenomen atzerakada eragiten duela, heste lodiko adenomen kopurua eta tamaina gutxitzen ditu, baina tratamendua uzten denean berriro hazten dira. Nahiz eta adenomak ez dituen desagertarazten, eraginkortasunaren frogak daudenez, Sulindac-arekin kimioprofilaxia egitea planteatu da. Interesgarria izango litzateke kolektomia orokorra egin, baina ondesteko mukosa utzi den kasuetan Sulindac kimioprofilaxi gisa erabiltzea.

4.3.- Peutz-Jeghers-e

Sindromearen h
eta ahoko mukosan or
tea da sindrome hone
agertzen dira, baina
hauek duten beste a
Polipoen tankera histo
men txikia duela konts
ak, adenomatosoak eta
keenak. Sindromearen
garatuko den minbizia
gehiago dute minbizia
nola urdailekoa, heste
garria familiako polipo
dromea da, FAParen h
urterekin hasi eta urter
kendu. Polipoen kopu
kolektomia profilaktiko
behin gastroskopia egi
mosoman dago (19p13
gene honek serina treo

4.4.- Gaztaroko heste

Haurtzaroan hest
Polipoak bakarrak bad
gehiago. Baina polipoa
me honen maiztasuna
diena FAParengandik b
baitan gune adenomatos
koa kolonoskopiaren bi
eginez gero nahikoa da.

4.5.- Familiako heste l

Sarreran esan bez
gabe eta herentzi mota
familia horietako kideel
handiagoa da. Ez da eza
sarkortasun txikikoa iza
heste lodiko minbiziarek
korrak baino 3 aldiz arri
talde, ez da ikusi popula
tumoreen berezitasun his
logikoetan oinarrituta, ja
pegi horretatik hauek li
minbiziarekin, 35 urterel
doskopiak egiten jarraitu

4.3.- Peutz-Jeghers-en sindromea

Sindromearen herentzi mota autosomiko gainartzailea da. Haurtzaroan ezpainetan eta ahoko mukosan orban melanikoak agertzen dira. Hodi digestiboan zehar polipoak izatea da sindrome honen beste berezitasun garrantzitsua, hasiera batean heste meharrean agertzen dira, baina geroago heste lodian nahiz urdailean ere ager daitezke. Paziente hauek duten beste arazo bat polipoen ondorioz digestio-aparatuko odoljarioak dira. Polipoen tankera histologikoa hamartoma da. Printzipioz hamartomak gaiztotzeko ahalmen txikia duela kontsideratzen da, baina polipoen baitan gerta daitezke gune displasikoak, adenomatosoak eta gune hauek izango lirateke minbizi bihurtzeraino aldatuko liratekeenak. Sindromearen sarkortasun genetikoa aldakorra denez, ezin da jakin zein kasutan garatuko den minbizia. Paziente hauek populazio orokorrak baino 18 aldiz posibilitate gehiago dute minbizia izateko. Beste toki batzuetako minbiziak ere gara ditzakete, hala nola urdailekoa, heste meharrekoa, obulutegikoa eta barrabiletakoa. Diagnostiko bereizgarria familiako poliposi adenomatosoarekin (FAP) egin behar da. Maiztasun txikiko sindromea da, FAParen hamarretik bata. Behin diagnostikoa eginez gero, paziente hauei 20 urterekin hasi eta urtero egin beharko litzaieke kolonoskopia eta aurkitzen diren polipoak kendu. Polipoen kopuru handiagatik kolonoskopiarekin ezin badira maneiatu, orduan kolektomia profilaktikoa plantea daiteke. Urdaileko polipoen gainbegiraketa, hiru urtetik behin gastroskopia eginez osatzen da. Sindromean aurkitu den akats genetikoa 19. kromosoman dago (19p13.3) D19S886 markatzailearekin detektatzen da, STK11 genean, eta gene honek serina treonina kinasa kodifikatzen du.

4.4.- Gaztaroko heste lodiko poliposia (familial juvenile polyposis coli FJP)

Haurtzaroan heste lodiko poliporen bat izateko posibilitatea % 1a dela uste da. Polipoak bakarrak badira ez dago populazio orokorrak baino minbizia izateko arrisku gehiago. Baina polipoak hainbat badira, orduan arriskua handiagoa da. Dena den sindrome honen maiztasuna oso txikia da. Polipoak hamartomatosoak dira eta zailtasunik handiena FAParengandik bereiztean datza. Peutz-Jeghers-en sindromean bezala, polipoaren baitan gune adenomatosoak egon daitezke. Horregatik egin behar da jarraipen endoskopikoa kolonoskopiaren bidez, eta soilik heste lodia hartzen duenez, urtero kolonoskopia bat eginez gero nahikoa da.

4.5.- Familiako heste lodiko minbizi zehaztugabea

Sarreran esan bezala, familia batzuetan mutazio genetiko ezagunen eramaile izan gabe eta herentzi mota ezagunik gabe, heste lodiko minbizi gehiago gertatzen dira, eta familia horietako kideek duten arriskua minbizia izateko, populazio orokorrarena baino handiagoa da. Ez da ezagutzen zein herentzi motari erantzuten dion, multifaktoriala eta sarkortasun txikikoa izan daitekeela uste da. Egin diren azterketetan oinarrituta ikusi da, heste lodiko minbiziarekin lehen lerroko sendiko bat edo gehiago duenak, populazio orokorrak baino 3 aldiz arrisku handiagoa duela gaixotasuna izateko. Familia horietan, bestalde, ez da ikusi populazio orokorrak baino polipo gehiago dutenik, eta garatzen dituzten tumoreen berezitasun histologikoak populazio orokorraren berdinak dira. Datu epidemiologikoetan oinarrituta, jarraipen endoskopikoa egitearen aldeko dira ikerlariak, eta ikuspegi horretatik hauek lirateke aholkuak: lehen lerroko sendiko bat duenak heste lodiko minbiziarekin, 35 urterekin lehen sigmoidoskopia egin eta hiru urteko epearekin sigmoidoskopiak egiten jarraitu; lehen lerroko bi ahaide edo gehiago baditu eta horietakoren

batek 50 urte baino gutxiago, populazio orokorrarekin alderatuta 4-6 aldiz handiagoa da arriskua, eta horregatik 35 urterekin sigmoidoskopia egin beharrean, kolonoskopia osoa 3 urtetik behin egitea gomendatzen da.

5. BIBLIOGRAFIA

1.-Paivi Peltomaki, Hans F.A.: *Vasen and The International Collaborative group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer: Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer: database of a collaborative group. Gastroenterology 1997;113:1146-1158.*

2.-Burke W, Petersen G., Lynch P. Et al.: *Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. JAMA 1997;277(11):915-919.*

3.-Muto T, Nagawa H, Watanabe T, et al.: *Colorectal carcinogenesis. Dis. Colon Rectum 1997;40 (Suppl):S80-S85.*

4.-Baba S.: *Recent advances in molecular genetics of colorectal cancer. World J. Surg. 1997;21:678-687.*

5.-Harper P.: *What do we mean by genetic testing? J.Med.Genet.1997;34:749-752.*

6.-Guillem J.G., Bastar A.L., Ng J., et al.: *Clustering of colorectal cancer in families of probands under 40 years of age. Dis.Colon.Rectum 1996;39:1004-1007.*

7.-Rodriguez-Bigas M.A., Lee P., O´Malley L. et al.: *Establishment of a hereditary nonpolyposis colorectal cancer registry. Dis. Colon Rectum 1996;39:649-653.*

8.-Hall N.R., Bishop D.T., Stephenson B.M. et al.: *Hereditary susceptibility to colorectal cancer. Dis. Colon Rectum 1996;39:739-743.*

9.-Lynch H.T., Lynch J.F.: *Genetics of colonic cancer. Digestion 1998;59:481-492.*

10.-Olschwang S., Thomas G.: *Predisposition genetique majeure au cancer colorectal. Annales de Pathologie 1997;17 Suppl. 5:19-22.*

11.-Scholefield J.H., Johnson A.G., Shorthouse A.J.: *Br.J.Surg.1998;85:1543-1546.*

12.-Cromwell D.M., Moore R.D., Bresinger J.D. et al.: *Cost analysis of alternative approaches to colorectal screening in familial adenomatous polyposis. Gastroenterology 1998; 114:893-901.*

13.-Cravo M.L., Albuquerque C.M., Salazar de Sousa L. et al: *Micosatellite instability in non-neopolastic mucosa of patients with ulcerative colotis:effect of folate supplementation. Am. J. Gastroenterol 1998; 93:2060-2064.*

14.-Moisio A., Sistonen P., Mecklin J. et al.: *Genetic polymorphisms in carcinogen metabolism and their association to hereditary nonpolyposis colon cancer. Gastroenterology 1998;115:1387-1394.*

15.-Landis S.H., Murray T., Bolden S., et al.: *Cancer Statistics,1998. CA Cancer J. Clin. 1998;48:6-29.*

16.-Steele R.J.C., Th
Br.J.Surg. 1998;85

17.-Toft N.J., Arends
1998;185:123-129

18.-Jednak M., Nostran

19.-Larrañaga N., Sa
Comunidad Autón

20.-Lynch H.T., Smyrl
Cancer 1996;78,6.

21.-Baba S.: *Heredita*
Suppl: S86-S95.

22.-Giardiello F.M., B
commercial APC
1997;336:823-827

23.-Giardiello F. M.:
278,15:1278-1281.

24.-Taylor K.M., Keln
and testing for he
1996;154 (8):1155

25.-Vellosos Jimenez A
adenomatosa del c
Digest 21,1:50-54.

26.-Rodrigez Bigas M.
hop on hereditary r
Bethesda guideline
1762.

27.-Rossi S.C., Srivasta
colorectal cancer. J

28.-Markowitz A.J., Wi
for Clinicians 1997

29.-Ponder B.: *Genetic*

30.-Giardiello F.M., Of
syndromes. Eur. J. C

31.-Blum H.E.: *Colorec*
cer. Eur J. Cancer 1

32.-Barriola M.T., Ferna
pital de Txagorritxu

33.-Larrañaga M.: *Evo*
Guipuzkoa. 1985-19

16.- Steele R.J.C., Thompson A.M., Hall P.A.: *The p53 tumour suppressor gene. Br.J.Surg. 1998;85:1460-1467.*

17.- Toft N.J., Arends M.J.: *DNA mismatch repair and colorectal cancer. J.Pathol. 1998;185:123-129.*

18.- Jednak M., Nostrant T.T.: *Screening for colorectal cancer. Oncology 1998; 25,2:293-305.*

19.- Larrañaga N., Sastre B., Muniozguren N., et al.: *Incidencia del cancer en la Comunidad Autónoma del Pais Vasco, 1993. Osasunkaria 1998;15:19-24.*

20.- Lynch H.T., Smyrk T.: *Hereditary nonpoliposis colorectal cancer (Lynch syndrome). Cancer 1996;78,6:1149-1167.*

21.- Baba S.: *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Dis Colon Rectum 1997; 40 Suppl: S86-S95.*

22.- Giardiello F.M., Bresinger J.D., Petersen G.M., et al.: *The use and interpretation of commercial APC gene testing for familial adenomatous polyposis. N.Engl.J.Med. 1997;336:823-827.*

23.- Giardiello F. M.: *Genetic testing in hereditary colorectal cancer. JAMA 1997 278,15:1278-1281.*

24.- Taylor K.M., Kelner M.J.: *The emerging role of the physician in gnetic counselling and testing for heritable breast, ovarian and colon cancer. Can Med Assoc J. 1996;154 (8):1155-1158.*

25.- Vellosos Jimenez A., Cordero Fernandez C., Pizarro Moreno A.: *Pólipos y poliposis adenomatosa del colon.Prevención del carcinoma colorectal (CCR). Rev And Pat Digest 21,1:50-54.*

26.- Rodrigez Bigas M.A., Boland C.R., Hamilton S.R., et al.: *A national institute workshop on hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. Journal opf the National Cancer Institute 1997;89, 23:1758-1762.*

27.- Rossi S.C., Srivastava S.: *National Cancer institute workshop on genetic screning for colorectal cancer. Journal of National Cancer Institute 1996;88,6:331-339.*

28.- Markowitz A.J., Winaver S.J.: *Management of colorectal polyps. CA Cancer Journal for Clinicians 1997;47,2:93-111.*

29.- Ponder B.: *Genetic testing for cancer risk. Science 1997;278:1050-1054.*

30.- Giardiello F.M., Offerhaus J.G.A.: *Phenotype and cancer risk of various polyposis syndromes. Eur. J. Cancer. 1995;31:1085-1087.*

31.- Blum H.E.: *Colorectal cancer: future population screening for early colorectal cancer. Eur J. Cancer 1995; 31:1369-1372.*

32.- Barriola M.T., Fernandez E., Guerra I. et al.: *Informe del registro de tumores del hospital de Txagorritxu, 1993. Osasunkaria 1997;13:15-22.*

33.- Larrañaga M.: *Evolución de la mortalidad por cancer en el área sanitaria de Guipuzkoa. 1985-1994. Osasunkaria 1997;13:8-14.*

34.- Osasun Saila: *La incidencia del cancer en el Pais Vasco (1987-1991). Sº Central de publicaciones del Gobierno Vasco. Duque de Wellington 2, Vitoria-Gasteiz, 1997.*

35.- Tsao J.L., Zhang J., Salovaara R. et al.: *Tracing cell fates in human colorectal tumors from somatic microsatellite mutations:evidence of adenomas with steam cell architecture. Am.J.Pathol. 1998;153(4):1189-1200.*

36.- Gryfe R., Swallow C., Bapat B et al.: *Molecular biology of colorectal cancer. Curr. Probl. Cancer 1997;21(5):233-300.*

37.- Gonzalez Gonzalez E., Rodriguez Salas N., Doblado Cardellach B. et al.: *Detección de la predisposición al cancer colorectal. Rev.Esp.Enfer.Dig. 1988;90(1):45-47.*

38.- Baba s.: *Recent advances in molecular genetics of colorectal cancer. World J.Surg. 1997;21:678-687.*

39.- Nozaki R., Takagi K., Takano M. et al.: *Clinical investigation of colorectal cancer detected by follow-up colonoscopy after endoscopic polypectomy. Dis. Colon Rectum 1997; 40(Suppl): S16-S22.*

GAIX

SARRERA

Hematologiako esp
ka zitologikoekin lotura
giaren beharra du eta a
mailako tresna bihurtu d

Teknika hauen kon
azterketa eta sailkapen u
ra iritsi arte. Gaur egun
na eta Linfomentzako R

Diagnostiko klinik
izan dezaketen faktoreen
nostikoak, hala nola, adi

1914an Boveri-k ik
tan agertutako anomalia
anomalia hori zelula som

Teknika horren gar
arituko gara berrikuspen

ZITOGENETIKA

Teknikari buruzko
nuke Hematologian tekni
tasunarekin ere lotura ba
erabili daitezke, horrela l
la, linfometan gongoil li
dira. Sindrome linfoprolif
ferikoko lagina erabil da
plasikoetan eta baita leu
izaten da.

Azterketa zitogeneti
razioak aipatu dira beste
gehien aurkitzen diren an