

11209

92  
2ej



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

## FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Hospital de Especialidades  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

CANCER COLORECTAL HEREDITARIO  
NO POLIPOIDEO O SINDROME DE LYNCH II  
( REPORTE DEL CASO )

TESIS DE POSTGRADO  
para obtener el titulo de:  
CIRUJANO GENERAL  
p r e s e n t a  
NICOLAS ORTIZ CUERO



IMSS

### FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

Febrero de 1995



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**CANCER COLORECTAL HEREDITARIO  
NO POLIPOIDEO O SINDROME DE  
LYNCH II  
( REPORTE DEL CASO )**

**TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
CIRUJANO GENERAL  
P R E S E N T A  
NICOLAS ORTIZ CUERO**

**MEXICO, D.F.**

**FEBRERO DE 1995.**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**T I T U L O**

**CANCER COLORECTAL HEREDITARIO  
NO POLIPOIDEO O SINDROME DE  
LYNCH II**

**SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL**

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**1995**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

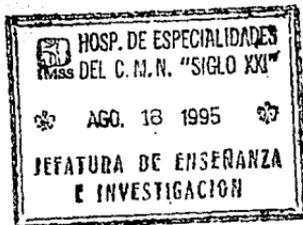
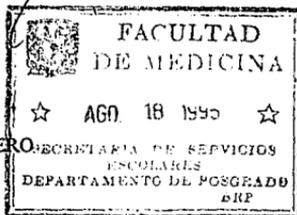
DR. NIELS WACHER RODARTE  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR. PEDRO LUNA PEREZ  
ASESOR DE TESIS

DR. ROBERTO BLANCO BENAVIDEZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. NICOLAS ORTIZ CUERO

AUTOR



FEBRERO DE 1995.

**CANCER COLORECTAL HEREDITARIO  
NO POLIPOIDEO O SINDROME DE  
LYNCH II  
( REPORTE DEL CASO )**

**HEREDITARY NONOPOLYPOSIS  
COLORECTAL CANCER OR LYNCH II  
SYNDROME  
( CASE REPORT )**

*DR. NICOLAS ORTIZ CUERO* ●

*DR. PEDRO LUNA PEREZ* ■

*DR. ARMANDO CASTILLO* ○

*DR. ROBERTO BLANCO* □

- Cirujano en Adiestramiento en Tumores Digestivos. Servicio de Cirugía Colorectal. Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Cirujano Oncólogo. Jefe del Servicio de Cirugía Colorectal. Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Cirujano General. Servicio de Gastrocirugía. Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Cirujano General. Jefe del Servicio de Gastrocirugía. Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL. IMSS  
MEXICO, DISTRITO FEDERAL.**

**CON ESPECIAL AGRADECIMIENTO A:**

**A MIS PADRES CON AMOR**

**A MIS HERMANOS CON CARÍÑO**

**A MIS PROFESORES Y AMIGOS**

**A QUIENES MUCHO RESPETO.**

# INDICE

TITULO

RESUMEN

SUMMARY

INTRODUCCION

REPORTE DEL CASO

RESULTADOS

DISCUSION

TABLA 1

TABLA 2

TABLA 3

TABLA 4

TABLA 5

FIGURA 1

BIBLIOGRAFIA

**TITULO BREVE: CANCER COLORECTAL HEREDITARIO NO  
POLIPOIDEO O SINDROME DE LYNCH II**

**REPORTE DEL CASO**

**RUNNING HEAD: HEREDITARY NONPOLYPOSIS COLORECTAL  
CANCER OR LYNCH II SINDROME**

**CASE REPORT**

**PALABRAS CLAVES: CANCER DE COLON, RECTO,  
ESTOMAGO, MAMA, OVARIO, PIEL**

**KEY WORDS: LYNCH SYNDROME II CANCER OF THE  
COLON RECTUM, BREAST, STOMACH, SKIN,  
OVARY.**

## RESUMEN:

El cáncer Colorectal Hereditario No Polipoideo fue inicialmente descrito por Warthin in 1895 al reportar "La Familia G". Esta observación no fue apreciada hasta que en 1966 Lynch reportó a dos familias con cáncer colorectal y cáncer endometrial que tuvieron un patrón autosómico dominante de transmisión. Esta entidad fue descrita como "Síndrome de Cáncer Familiar" (SCF) y posteriormente se le nombró como Cáncer Colorectal Hereditario No Polipoideo" (CCHNP) o Síndrome de Lynch I y II. En la actualidad éste agrupa a dos grandes síndromes: Lynch I, con predisposición para cáncer colorectal de inicio a temprana edad, menos de 45 años, una tendencia de presentación del 70% en el colon proximal y un exceso de cánceres Sincrónicos y/o Meta-crónicos; el Síndrome de Lynch II presenta características fenotípicas similares, acompañadas por un alto riesgo para carcinoma de endometrio, de células transicionales del ureter y de la pelvis renal, del estómago, del intestino delgado, páncreas y ovarios. No hay signos físicos premonitorios o biomarcadores que puedan identificar el estado genotípico en el síndrome de Lynch. El diagnóstico se hace por medio de un Arbol Genealógico, con atención a todos los hallazgos cardinales de su historia natural. El aspecto tumoral en el síndrome de Lynch se ha ido ampliando al igual que se ha incrementado el interés por éste desorden. Nosotros reportamos una familia que reúne las características de éste síndrome; hacemos énfasis en las neoplasias extracolónicas que se presentan en éste síndrome. El diagnóstico de Síndrome de Lynch II es importante para marcar la pauta del manejo y la supervivencia. (Palabras Claves: Cáncer de Colon; Recto; Estomago; Recto; Mama; Ovario; Piel)

## SUMMARY

Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) dates to Warthin's description of family G, which he began studying in 1895. Warthin's observations were not fully appreciated until 1966 when two families with an autosomal dominant inheritance pattern of nonpolyposis colorectal cancer (CRC) and endometrial cancer were described. This condition was first termed the "cancer family syndrome" and renamed HNPCC. Some have proposed that HNPCC consists of at least two syndromes: Lynch syndrome I, with hereditary predisposition for CRC having early (44 years, age of onset), a proclivity (70%) for the proximal colon, and an excess of synchronous colonic cancers and Lynch syndrome II, featuring a similar colonic phenotype accompanied by a high risk for carcinoma of the endometrium. Transitional cell carcinoma of the ureter and renal pelvis and carcinomas of the stomach, small bowel, ovary, and pancreas also afflict some families. There are no premonitory physical signs or biomarkers which can identify the genotypic status in Lynch syndrome II. Diagnosis is therefore dependent on the pedigree, with attention to cancer of all anatomic sites, inclusive of the cardinal features of its natural history. The tumor spectrum in Lynch syndrome II has continued to expand commensurately with increasing interest in this disorder. We report a family showing the constant cancer features of this syndrome but, in addition, occurrences of carcinoma of the breast, ovary, stomach and the skin, in patients in the direct genetic lineage who were considered to be candidates for having inherited the deleterious genotype. Diagnosis of Lynch syndrome II is crucial in targeting its surveillance and management. (Key Words: Lynch syndrome II; Cancer of the Colon; Rectum; Breast; Stomach; Skin; Ovary)

## INTRODUCCION

La primera publicación acerca de las características hereditarias de las neoplasias malignas fue hecha por Menzelio en 1721 (40) posteriormente, Cripps en 1882 (41), reportó a 2 miembros de una misma familia con poliposis múltiple; Aldred Warthin en 1895, describió el caso de una misma familia en la que observó que la mayoría fallecían a una edad temprana por cáncer en el colon y/o en los organos reproductores femeninos (1). Sin embargo, fue hasta la década de 1960 cuando se establecieron varios síndromes de asociación genética como son la poliposis adenomatosa familiar (PAF) con todas sus variantes de expresión fenotípica. En la década de 1960 Lynch y su grupo retomaron la investigación reportada por Aldred Warthin y describen la asociación de cáncer colorectal de transmisión hereditario no asociado a poliposis múltiple.

En países desarrollados el cáncer colorectal es la segunda causa de muerte por enfermedades neoplásicas, durante 1993 en los Estados Unidos de Norteamérica se reportaron 152,000 casos nuevos de cáncer colorectal, en ese mismo año 57,000 fallecieron por esa neoplasia.

Se estima que sólo 5 a 15% de esos cánceres tiene una etiología hereditaria; de esos 1-2% corresponden a PAF, y el restante a transmisión hereditaria no asociada a poliposis múltiple o síndrome de Lynch.

Este síndrome se caracteriza por un patrón de transmisión autosómico dominante y a la presencia de cáncer colorectal a una edad temprana, predilección a presentación en el colon derecho y asociación con múltiples tumores

sincrónicos o metacrónicos y a la asociación de otros tumores extracolónicos (endometrio, ovario, mama, urotelio, estómago).

El propósito de éste reporte es dar a conocer las características clínicas, árbol genealógico e intervenciones terapéuticas en una familia mexicana, que a nuestro conocimiento es la primera que se publica en México.

## REPORTE DEL CASO

Masculino de 46 años de edad con historia de rectorragia de larga evolución, dolor abdominal en flanco derecho, pérdida de 12 Kg. de peso en 4 meses. Se le efectuó colonoscopia completa se observó una tumoración en el colon ascendente que obstruía el lumen en 80%, se le tomo biopsia y se reportó un adenocarcinoma moderadamente diferencial, se le efectuó una hemicolectomía derecha, la evolución post-operatorio fué sin complicaciones. El espécimen se reportó como un adenocarcinoma mucinoso moderadamente diferenciado con infiltración de toda la pared hasta la grasa pericolónica.

En la historia clínica refirió antecedentes familiares de cancer de colon y de otros órganos; con esos datos se inició el estudio genético a través de su árbol genealógico, se informó al paciente (propósito) y al grupo familiar que reunían las características del Síndrome de Cáncer Colorectal Hereditario sin asociación de Poliposis múltiple y se efectuaron estudios de detención en el grupo familiar.

Los tumores malignos del colon y/o del recto se definieron como sincrónicos a aquellos que se presentaron dentro de los primeros 12 meses del diagnóstico del tumor primario. Metacrónico si el tumor se presentó después de 12 meses del primario.

Parte del grupo familiar se estudio de la siguiente manera: colonoscopia completa y esofagogastroduodenoscopia, mastografía bilateral a las mayores de

30 años; biopsia de endometrio y citología cervicovaginal a las mujeres sexualmente activas.

Todos los cánceres registrados en el grupo familiar fueron corroborados por biopsia, revisión de laminillas, reporte de patología, reporte de los especímenes hospitalarios de los Hospitales y Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social en México, D.F., o por certificaciones de defunción.

## RESULTADOS

En la figura 1 se muestra el árbol genealógico y en la tabla 1 el registro familiar de tumores.

El cáncer de colon más temprana se diagnosticó a los 30 años, III-10 y el cáncer extracolónico se diagnosticó en ovario a los 33 años, IV-4.

El cáncer colorectal se ha manifestado en varias generaciones (fig. 1) afectando a 5 personas produciendo 9 tumores: 4 en colon ascendente, 3 en transversal, 1 en descendente y otro en recto.

Cuatro de los familiares más afectados presentaron cáncer extracolónico.

La paciente III-2, se manifestó con tumores extracolónicos: cáncer de mamas a los 42 años y cáncer de estómago a los 46 años.

La paciente III-10 actualmente tiene dos primarios, un adenocarcinoma moderadamente diferenciado del recto con áreas mucoproducentes, fué detectado hace un año y no aceptó tratamiento y ahora por tener, además de su problema de recto, epigastralgia y melena consultó, le ordenamos una Panendoscopia y mostró una Úlcera gástrica de características malignas, se tomo biopsia y es reportada como Adenocarcinoma poco diferenciado, cabe anotar que éste último sería el cuarto primario, los anteriores habían sido en Colon.

Dos personas de ésta familia han fallecido por cáncer, II-hccdI a los 60 años por cáncer de colon y IV-28 a los 33 años por cáncer de ovario. La paciente III-2 falleció a los 46 años en el post-operatorio inmediato de una Gastrectomía.

El 88.8% (8/9) de los carcinomas colorectales se han presentado en menores de 47 años de edad. La mediana de presentación fué de 35 años (30-47 años)

## DISCUSION

**HISTORIA NATURAL:** En 1895, a Aldred Warthin una costurera le contó que en su familia "la mayoría de las personas moría a temprana edad por cáncer del colon o por cáncer de los órganos femenino" (1, 7, 22-23). Como lo predijo, ella también murió por cáncer endometrial. Su familia ahora es conocida como "La Familia G" y fue estudiada por Warthin y más tarde por sus colegas Hauser y Weller (24).

Por muchos años se le dió el significado de "Familia G", posteriormente se detectó en otras dos familias y se llamó Síndrome de Cáncer Familiar (SCF); no fue sino hasta la década de los sesenta cuando Lynch retoma ésta enfermedad (2). El Síndrome de Lynch o de Cáncer Colorectal Hereditario No Polipoideo tiene dos variantes (25): Lynch I que se caracteriza por tener un patrón autosómico dominante susceptible para cáncer colorectal, con inicio a temprana edad (44 años), tendencia en un 70% a desarrollarlo en el colon proximal. Dieciocho por ciento contra 4% de los tumores Sincrónicos y 24% contra 7% de los tumores Metacrónicos, comparando con los pacientes de cáncer esporádico (26-28).

El Síndrome de Lynch II, tiene las mismas características del tipo I pero además presenta tumores malignos extracolonicos en endometrio, ovarios, estómago, pelvis renal y ureteros, intestino delgado, páncreas y vias biliares, hematológicas, laringe y piel (7).

**DESCUBRIMIENTO DEL GEN DEL CCHNP:** Los científicos en la University of Helsinki, Helsinki, Finlandia, en Mayo de 1993 bajo la dirección del Doctor Päivi Peltomäki asombraron al mundo con la publicación del descubrimiento del gen responsable del Cáncer Colorectal Hereditario No Polipoideo, localizado en el cromosoma 2p. Este gen responsable inicialmente fue llamado *COCA-1 (Familial Colorectal Cancer, FCC)*.- Por el estudio realizado en otras familias se ha visto que probablemente el 2p no sea el único gen responsable (29-30).

Varios de los eventos que ocurren durante el desarrollo de los tumores colorectales han sido bien caracterizados con el paso de pocos años. La tumorigénesis incluye la activación de proto-oncogenes, tal como *K-ras* y la inactivación de genes supresores de tumores. El sitio de inactivación de éstos genes supresores a menudo son detectados por la pérdida de material genético en los cánceres. En el cáncer colorectal 3 genes supresores de tumores juegan un papel importante: gen *APC* en el cromosoma 5, el gen *DCC (Deleted in Colorectal Cancer)* en el cromosoma 18 y el gen *p53* en el cromosoma 17 (31-32).

**ADENOMAS COLONICOS:** El término Cáncer Colorectal Hereditario No Polipoideo es engañoso por que esto implica ausencia de pólipos colorectales adenomatosos. Sin embargo, ésta suposición no es la causa del problema de éstos pacientes debido a que manifiestan adenomas con igual frecuencia que la población general (25). El término CCHNP fue hecho para separar el Síndrome de Lynch de su contraparte la Poliposis Adenomatosa Familiar (APF).

Un diagnóstico diferencial de Síndrome de Lynch y de aquellos desordenes con pólipos de variable número e histología está contenida en la Tabla 2.

**ANALISIS DE SEGREGACION:** Houlston y colaboradores (33) realizaron un complejo análisis de segregación en 203 familias que habían sido publicadas por Lovett (34). Estos Arboles Genealógicos fueron recolectados de forma detallada de todos los pacientes que se les confirmó el diagnóstico de cáncer colorectal.

Estos Arboles Genealógicos fueron recolectados de forma detallada de todos los pacientes que se les confirmó el diagnóstico de cáncer colorectal. Houlston y sus colaboradores concluyen que: un modelo dominante fue favorecido con una frecuencia genética de 0.006 y una penetrancia durante la vida del 63%, siendo responsable de por lo menos el 13% del total de la carga de cáncer colorectal en la población general. La identificación de genes de cáncer colorectal en el análisis de segregación puede dar cuenta de grupos familiares con cáncer colorectal en el Síndrome de Lynch.

La probabilidad de que una persona de 50 años tenga deteriorado un gen coincide con las observaciones de Mecklin (25), por arriba del 80% de aquellas afectadas con Síndrome de Lynch.

**PATOLOGIA DEL CANCER COLORECTAL:** Mecklin y colaboradores (25) reportaron un

incremento en la prevalencia del carcinoma Mucinoso en CCHNP de pacientes de Finlandia (39% Vs. 20% controles).

En una revisión de 140 miembros de 34 familias con CCHNP de la *Creighton University Hereditary Colorectal Cancer Registry* encontraron 19% de carcinomas Mucinosos, comparados con el 10% de los sujetos controles. La mayoría de éstos tumores fueron pobremente diferenciados (39% Vs. 15%).

Las tasas de supervivencia fueron 90%, 76% y 50% para los Estadios de Dukes A,B y C, pero solo el 32% de los tumores fueron Estadio Dukes C.

**BIOMARCADORES:** La hiperproliferación epitelial de la mucosa del colon parece ser la condición que precede a la carcinogénesis.

Ensayos con *Timidina tritiada* en células epiteliales del colon, han mostrado limitada efectividad en la identificación de pacientes con cáncer colorectal, inclusive en Síndrome de Lynch. Rozen (35) revisó los resultados de éstos estudios, el valor potencial y las limitaciones de éste procedimientos. El prefiere para éste estudio la *Bromodeoxiuridina*. Boland y colaboradores revisaron el papel de la *Lecitina reactivada* y su papel como un biomarcador intermedio en el epitelio de tumores malignos del colon. Debido a éstos hallazgos los autores sugieren que "puede existir un vínculo entre los eventos moleculares en riesgo de heredar y los factores dietéticos (fibra) que pueden modular tal riesgo".

## **APLICACIONES CLINICAS DE LA GENETICA MOLECULAR DE LA NEOPLASIA COLORECTAL:**

La genética molecular de las neoplasias colorectales es una de las mejores entendidas de los cánceres humanos. Este entendimiento es ayudado por las características de la enfermedad misma. Actualmente son evidentes 5 áreas de potenciales aplicaciones:

- 1.- Pronóstico y selección de terapias adyuvantes.
- 2.- Seguimiento de pacientes por tumores metacrónicos.
- 3.- Identificación de pacientes asintomáticos en riesgo.
- 4.- Screening fecal y
- 5.- Terapia molecular de tumores establecidos y de pacientes con mutaciones germinales.

Determinar el pronóstico de pacientes con cáncer colorectal es importante para el manejo y seguimiento. Actualmente el pronóstico es basado principalmente en el Estadio de la enfermedad. Pacientes con Estadio I (Dukes A) tienen excelente pronóstico, contrario a aquellos con Estadio IV (Dukes D) que son de pésimo pronóstico. Sin embargo, pacientes con Estadio II y III (Dukes B y C) tienen moderado pronóstico y en la actualidad es imposible definir con precisión que pacientes dentro de estas categorías tienen alto o bajo riesgo para metástasis. Estas consideraciones son particularmente importantes ante el advenimiento de la Quimioterapia adyuvante.

Varias alteraciones genéticas han sido propuestas como valor pronóstico; y son mutaciones del gen *ras*, excesiva expresión de productos del gen *p53*, pérdida

del gen *nm23*, delección del gen *DCC*, delección del gen *p53* y error en la replicación del fenotipo.

La evaluación clínica de éstos marcadores está actualmente en progreso, incluyendo su capacidad para predecir respuesta de pacientes con Quimioterapia adyuvante (36).

La aplicación etilógica de la ocurrencia de malignidades extracolónicas, en el síndrome de Lynch II permanece sin aclarar. Su conocimiento sería esencial para el diagnóstico y para implementar los estudios de detección de los diferentes cánceres que se producen en éstas familias.

Es muy importante para el médico hacer el diagnóstico de Síndrome de Lynch II, desde su historia natural, particularmente si el cáncer de colon inició a temprana edad, predomina en el lado derecho y tiene exceso de cánceres colonicos Metacrónicos, es mandatoria la Colonoscopia completa dentro del *screening* y la Colectomía Subtotal con Ileoano anastomosis cuando el cáncer ocurre a temprana edad, por que el riesgo de Metacrónicos en el resto del colon es del 20% (37).

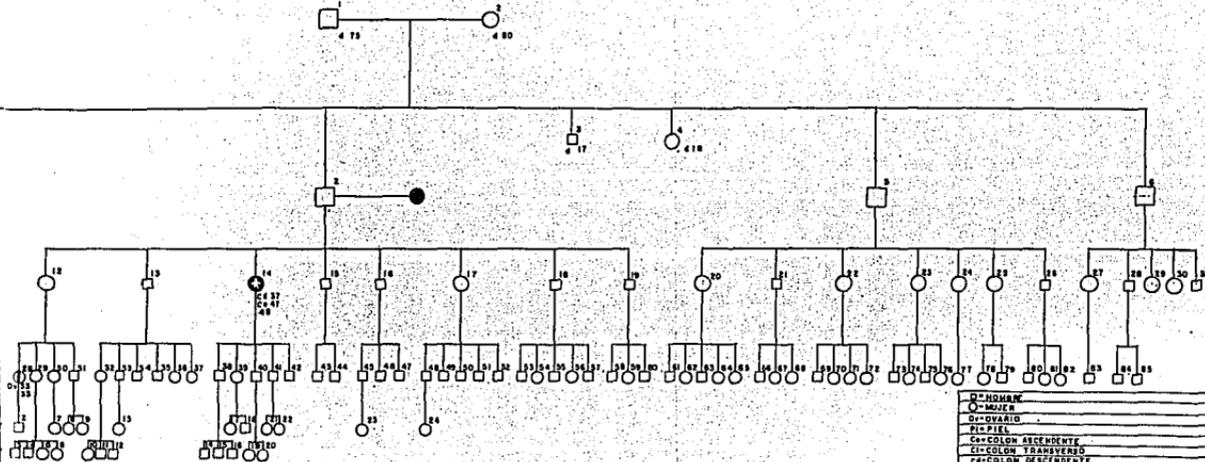
La ultrasonografía abdominal y la fosfatasa alcalina serica como único método de detección no es conveniente dado que su sensibilidad y especificidad es baja. Para los cánceres extracolónicos deben ser considerados: Esofagogastroduodenoscopia, examen pélvico con biopsia de endometrio, ultrasonido abdominal y citología urinaria.

No hay un consenso general acerca de la frecuencia con que debe hacerse los estudios durante el seguimiento (38-39), ver Tabla 3 y Tabla 4. La colonoscopia deber ser anualmente o por lo menos cada dos años, sangre oculta en heces bianual (si no se hace la Colonoscopia). En mujeres de mediana edad el examen pélvico y la biopsia de endometrio debe hacerse al menos cada 3 años.

Dado de que ésta familia cumple con todos los "Criterios de Amsterdam" (Tabla 5), para Cáncer Colorectal Hereditario No Polipoideo o Síndrome de Lynch II y de que ha habido cáncer a temprana edad, nosotros iniciamos el estudio de los miembros de la familia a partir de los 18 años de edad. La constante motivación por parte del equipo médico hace que la familia esté interesada en su salud y ello ayuda a que la evaluación periódica sea efectiva.

Con lo anterior podemos concluir que aunque el Cáncer Colorectal Hereditario No Polipoideo o Síndrome de Lynch II es una entidad poco frecuente dentro de los Cánceres de Colon, para una familia portadora de éste Síndrome, el cáncer sería lo contrario: muy frecuente. Ello hace que el equipo de médicos tratantes deben estar al pendiente del seguimiento, la constante motivación, efectuar detecciones o diagnósticos tempranos y mejorar de ésta forma el pronóstico.





□	HOMBRE
○	MUJER
◻	OVARIO
◻	PIE PIEL
◻	COLOM ASCENDENTE
◻	COLOM TRANSVERSO
◻	COLOM DESCENDENTE
◻	RECTO
◻	MAMA
◻	ASTRUCO
◻	NO HOMBRE/MUJER NO AFECTADOS
◻	CANCER POR PATOLOGIA
◻	MULTIPLES PRIMAROS POR PATOLOGIA
◻	MUJER II PRIMAROS POR HISTORIA FAMILIAR
◻	CANCER POR HISTORIA FAMILIAR
◻	PROBANDO
◻	ESTADO DE DEFUNCION
◻	EDAD DE DIAGNOSTICO
◻	EDAD ACTUAL

**TABLA 1**  
**REGISTRO FAMILIAR DE TUMORES**

Número de Pedigree	Sexo	Edad de Inicio	Base de Diagnóstico	Diagnóstico
II-1	o M	35	R.F.	Ca. Colon Ascendente
		61	R.F.	Ca. Colon Transverso
III-1	o F	55	R.F.	Ca. Piel
III-2	o F	42	R.P.	Ca. Infiltrante de Mama
		46	R.P.	Adenocarcinoma Gástrico
III-4	o M	46	R.P.	Adenocarcinoma del Colon Ascendente
III-5	o M	46	R.P.	Adenocarcinoma del Colon Ascendente
III-10	o F	30	R.P.	Adenocarcinoma del Colon Ascendente
		31	R.P.	Adenocarcinoma Mucinoso del Colon Transverso.
		32	R.P.	Adenocarcinoma Mucinoso del Recto
		33	R.P.	Adenocarcinoma Gástrico
III-14	o F	37	R.P.	Adenocarcinoma del Colon Descendente
		47	R.P.	Adenocarcinoma del Colon Ascendente
IV-28	o F	33	R.F.	Ca. de Ovario

M o : Masculino  
 F o : Femenino  
 \* : Probando  
 R.P. : Reporte de Patología  
 R.F. : Reporte Familiar

**TABLA 2**  
**CANCER COLORECTAL Y POLIPOSIS**

SINDROME	n, POLIPOS EN COLON	MANIFESTACIONES EXTRACOLONICAS
Póliposis Adenomatosa Familiar (PAF)	>100 difusos	Adenomas y adenocarcinomas gástrico, intestinal y adrenal, pólipos de glandula fundica, carcinoma del tiroides y tumor desmoide.
Gardner	>100 difusos	Quiste epidermoide, tumor desmoide, osteomas y fibromas.
Turcot	>100 difusos	Tumores cerebrales.
Zanca	>100	Exotisisis cartilaginosa.
Adenomas Planos	1 a 100 lado derecho	Pólipos de glandula fundica y carcinoma periampular.
Adenomas Discretos	1 a 10	Ninguna.
Lynch	1 a 10	Carcinoma endometrial, gástrico, via biliar, intestinal y de células transicionales de pelvis y ureteros.
Peutz-Jeghers	1 a cientos difusos	Tumores de ovarios y testículos.
Póliposis Familiar Juvenil	50 a 200 difusos	Enfermedad cardiaca congénita, hidrocefalia y malrotación visceral.
Enfermedad de Cowden	variable	Cáncer de mama, tiroides, anomalias congénitas y triquilemomas.
Ruvalcaba-Myhre-Smith	variable	Cáncer de mama, tiroides, anomalias congénitas y triquilemomas.
Cronkhite-Canada	difusos	Alopecia, uñas distróficas, hiperpigmentación y enteropatía, perdedora de proteínas.
Póliposis Hiperplasica	variable	Ninguna.

**TABLA 3**  
**CENTROS PARTICIPANTES Y NUMERO**  
**DE FAMILIAS ESTUDIADAS**

PAIS	NUMERO DE FAMILIAS	AUTOR
Dinamarca (DK)	4	Svendsen
Italia (ITA-I)	3	Cristofaro
Suiza (SWI)	5	Müller
Italia (ITA-II)	22	Bertario
U.S.A. (USA-I)	28	Watson
Finlandia (FIN)	40	Mecklin
U.S.A. (USA-II)	8	P. Lynch
Japón (JAP)	25	Utsunomiya
Holanda (NETH)	30	Vansen

**TABLA 4**  
**PROTOCOLO RECOMENDADO EN**  
**LOS CENTROS**

PAIS	PROCEDIMIENTO (S)	INTERVALO (AÑOS)	EDAD LIMITE
DK	Enema Baritado	3	>25
ITA-I	Colonoscopia	1-2	23-60
SWI	Colonoscopia o Sigmoidoscopia y Enema Baritado	1	18-70
ITA-II	Colonoscopia Hemocult TM	3 1	25-75
USA-I	Colonoscopia	1-2	
FIN	Colonoscopia o Sigmoidoscopia y Enema Baritado	3	20-65
USA-II	Colonoscopia	3	30-75
JAP	---	-	-
NETH	Colonoscopia o Sigmoidoscopia y Enema Baritado	2-3	>20

**TABLA 5**  
**CRITERIOS CLINICOS\***

---

**TRANSMISION VERTICAL:**

Un padre o sus descendientes afectados por cáncer colorectal o un padre o sus descendientes afectados por cáncer de inicio temprano de los siguientes sitios: endometrio, estómago, páncreas, ureter, hígado, ovario, laringe, vejiga o riñón.

**AGREGACION FAMILIAR:**

En los parientes del probando 50% o más de los hermanos afectados por cáncer de todos los sitios o en toda la familia (padres e hijos) 50% o más de los miembros de las personas afectadas por cáncer de todos los sitios.

**INICIO TEMPRANO:**

Presentación del cáncer colorectal (u otro en el probando o en uno de primer grado relativo) antes de los 50-55 años de edad o cáncer de inicio temprano de los siguientes sitios: endometrio, estómago, páncreas, ureter, hígado, ovario, laringe, vejiga o riñones.

**LOCALIZACION EN EL COLON DERECHO:**

Cáncer localizado en uno de los siguientes segmentos: ciego, ascendente, transversal y ángulos del colon.

**MÚLTIPLES TUMORES:**

En el probando o en sus descendientes de primer grado la presencia de dos o más cánceres primarios independientes (colónicos o extracolónicos)

**CARCINOMA MUCINOSO:**

Presencia de mucina en 50% o más del fragmento tumoral durante el examen histológico.

---

\* Criterios de Amsterdam.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Warthin AS: Hereditary with reference to carcinoma. Arch Intern Med. 1913; 12: 546-555.
- 2.- Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AJ: Hereditary factor in two large midwestern kindreds. Arch Intern Med. 1966; 117: 206-210.
- 3.- Boring CG, Squires TS, Tong T: Cancer statistics 1993. CA Cancer J Clin. 1993; 47: 7-26.
- 4.- Mecklin JP, Jarvinen HJ, Peltokallio P: Cancer family syndrome. Gastroenterology. 1986; 90: 328-333.
- 5.- Dunlop MG: Screening for large bowel neoplasms in individuals with a family history of colorectal cancer. Br. J. Surg. 1992; 79: 488.
- 6.- Lynch HT: Frequency of hereditary nonpoliposis colorectal cancer. Gastroenterology 1986; 90: 486-496.
- 7.- Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM, Cavalieri RJ, Boland CR: Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpoliposis colorectal cancer: an update review. Gastroenterology 1993; 104: 1535-1549.
- 8.- Lynch HT, Lanspa S, Smyrk T, Boman B, Watson P, Lynch J: Hereditary nonpoliposis colorectal cancer (Lynch syndromes I & II): genetics, pathology, natural history, and cancer control, part I. Cancer Genet Cytogenet. 1991; 53: 143-160.
- 9.- Lynch HT, Watson P, Lanspa SJ, et al. Natural history of colorectal cancer in hereditary nonpoliposis colorectal cancer (Lynch syndrome I and II), Dis Colon Rectum. 1988; 31: 439-444.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

- 10.- Vansen HF, den Hertog Jager FC, Menko FH, Nagengast FM. Screening for hereditary nonpolypoid colorectal cancer a study of 22 kindreds in the Netherlands. *Am J Med.* 1989; 86: 278-291.
- 11.- Mecklin JP. Frequency of hereditary colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 1987; 93: 1021-1025.
- 12.- Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolypoid colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71: 677-685.
- 13.- Lynch HT, et al. Adenocarcinoma of the small bowel in Lynch syndrome II. *Cancer* 1989; 64: 2178-2183.
- 14.- Lynch et al. Variable gastrointestinal and urologic cancers in Lynch syndrome II kindred. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 891-895.
- 15.- Vansen HFA, Mecklin JP, Meera Khan P, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-polypoid Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 424-425.
- 16.- Ponz de Leon M, Sassatelli R, Benatti P, and Roncucci L. Identification of Hereditary Non-polypoid Colorectal Cancer in the general population. *Cancer* 1993; 71: 3493-01.
- 17.- Dukes CE. The classification of cancer the rectum. *J. Pathol Bacteriol* 1932; 35: 323-332.
- 18.- Astler VB, Collier FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma the colon and rectum. *Ann Surg* 1954; 139: 846-852.
- 19.- Ponz de Leon M, Sant M, Micheli A, et al. Clinical and pathological prognostic indicators in colorectal cancer: a population based study. *Cancer* 1992; 69: 626-635.

- 20.- Hermanek P, Sosin LH. International Against Cancer. TNM Clasification of Malignant Tumours, 4th. ed. Heidelberg: Springer-Verlag. 1987.
- 21.- Beahrs OH, Myers MH, eds. American Joint Commitee on Cancer. Manual of Staging of Cancer. 2nd. ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1983.
- 22.- Warthin As. The further study of cancer family. J Cancer Res 1925; 9: 279-286.
- 23.- Warthin As. Hereditary of carcinoma in man. Ann Int Med 1931; 4: 681-696.
- 24.- Hauser IJ, Weller CV. A further report on the cancer family of Warthin. Am J Cancer 1936; 27: 434-444.
- 25.- Lynch TH, Lynch FJ. The Lynch syndromes. Current opinion in Oncology 1993; 5: 687-696.
- 26.- Lynch MP, Lynch TH, Harris RE. Hereditary proximal colonic cancer: Dis Colon Rectum 1977; 20: 661-668.
- 27.- Budd DC, Fink DL. Mucoïd colonic carcinoma as an autosomal dominant inherited syndrome. Arc Surg 1981; 116:901-905.
- 28.- Boland CR, Troncale FJ. Familial colonic cancer with out antecedent polyposis. Ann Intern Med 1984; 100: 700-701.
- 29.- Peltomäki P, et al. Genetic Mapping of a locus predisposing to human colorectal cancer. Science 1993; 260: 810-12.
- 30.- Aaltonen AL, et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. Science 1993; 260: 812-816.
- 31.- Thomas HJW. Familial colorectal cancer. Better Understanding of the genetics should mean better screening. Br Med J 1993; 307: 277-278.

- 32.- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-767.
- 33.- Houlston RS, Collins A, Slack J, Morton NE. Dominant genes for colorectal cancer are not rare. *Ann Hum Genet* 1992; 56: 99-103.
- 34.- Lovett E. Family studies in cancer of the colon and rectum. *Br J Surg* 1976; 63: 13-18.
- 35.- Rozen P. An evaluation of rectal epithelial proliferation measurement as biomarker of risk for colorectal neoplasia and response in intervention studies. *Eur J Cancer Prev.* 1992; 1: 215-224.
- 36.- Hamilton SR. Clinical applications of the molecular genetics of colorectal neoplasia. Abstracts the Thirty Seventh Annual Clinical Conference and Twenty-Sixth Annual Special Pathology program. Nov 4-7, 1993.
- 37.- Fitzgibbons RJ Jr, Lynch HT, Stanislav GV, et al. Recognition and treatment of patients with hereditary nonpolypoid colon cancer (Lynch syndromes I and II). *Ann Surg* 1987; 206: 289-94.
- 38.- Mecklin JP, Järvinen H. Treatment and follow-up strategies in hereditary nonpolypoid colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 927-929.
- 39.- Vansen HF, Mecklin JP, Watson P, et al. Surveillance in hereditary nonpolypoid colorectal cancer: An International Cooperative Study of 165 families. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 1-4.
- 40.- Menzelio D. De excrescentibus verrucosis in intestinis crassis dysenteriam passi observatis. *Ast Med Berolinensium* 1721; 4 (7): 68-71.
- 41.- Cripps WH. Two cases of disseminated polyps of the rectum. *Trans Pathol Soc. London* 1882; 33: 165-168.