



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

“SALVADOR ZUBIRÁN”

**“SÍNDROME DE LYNCH Y CÁNCER COLORRECTAL EN PACIENTES MENORES A
50 AÑOS”**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA:

DRA. ANA MARIEL MORALES AGUIRRE

ASESOR:

DR. NOEL SALGADO NESME



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. DE MÉXICO, JULIO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

ÍNDICE

	<i>Página</i>
1. Antecedentes y marco teórico	3
2. Justificación	12
3. Hipótesis	13
4. Objetivos	14
5. Materiales y métodos	15
6. Resultados	16
7. Discusión	19
8. Conclusiones	21
9. Referencias bibliográficas	22
10. Anexos	27

1. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

Historia

El Doctor, Sir Aldred Scott Whartin, patólogo de la Universidad de Michigan E.U., publicó en 1913 el primer caso reportado conocido de una familia caracterizada por una susceptibilidad de desarrollo de cáncer gástrico y endometrial. El linaje de esta familia (familia G, por “*German*” familia emigrada de Alemania a Estados Unidos¹) ha sido sistemáticamente estudiado y previó una base para la identificación de más familias con estos fenotipos.

En 1966, el Doctor Henry Lynch, también de la Universidad de Michigan E.U., describió 2 grandes familias cuyos miembros fueron afectados con cáncer gástrico, endometrial, colónico y propuso que éstos podían ser atribuidos a un síndrome de cáncer familiar de herencia autosómica dominante. El Dr. Lynch describió esta enfermedad como de transmisión de herencia autosómica, con cáncer colorrectal de localización proximal y propensión a múltiples cánceres hace más de 40 años.²

En 1984, el término se acuñó como “Síndrome de Lynch” tipo I y II, el I para familias sólo con cáncer colorrectal y II para familias con cáncer colorrectal y otros tipos de cáncer.

Fue hasta 1993 que se encontraron dos loci en cromosomas *2p* y *3p* en varias familias con herencia autosómica dominante de cáncer colorrectal. La causa genética es una mutación germinal en un gen de reparación de bases mal apareadas (Mismatch repair gene por sus siglas en inglés, MMR)

El síndrome de Lynch es un síndrome de predisposición familiar a cáncer colorrectal y otros cánceres (endometrio, estómago, ovario, hígado, vesícula biliar, tracto urinario, intestino delgado, cerebro, próstata y de glándulas sebáceas) con herencia autosómica dominante.

Este síndrome es causa del 3 al 5%³ de todos los cánceres colorrectales y aproximadamente del 10 al 19% de los casos de cáncer diagnosticados antes de los 50 años de edad^{4,5}.

La causa genética subyacente es una mutación germinal en un gen de reparación de bases mal apareadas (MMR), que es ácido desoxirribonucleico (ADN) defectuoso del sistema

MMR en el sistema que asegura la integridad del genoma en el estadio posterior a la replicación⁶. Los pacientes con síndrome de Lynch albergan una mutación dominante heredada en un gen MMR en un alelo. Esta mutación germinal, propagada por todas las células somáticas, confiere susceptibilidad para cáncer pero requiere un segundo golpe dentro del tejido específico para presentar transformación maligna. Este segundo golpe altera la copia “salvaje” (o no mutada) del alelo, perdiendo actividad del gen reparador de bases mal apareadas. Los 4 genes responsables del síndrome de Lynch son *MLH1*, *MSH 2*, *MSH 6* y *PMS 2*. Recientemente fueron descritas mutaciones en el gen *EPCAM (TACSTD1)* un gen involucrado en la expresión de *MSH2* que puede producir manifestaciones clínicas similares al síndrome del Lynch con pocos cánceres fuera del colorrectal.⁷ Las mutaciones en los genes MMR con pérdida de la función pueden resultar en errores de replicación del ADN, que pueden ocurrir en genes supresores de tumor o protooncogenes que llevan a la carcinogénesis. Los errores de replicación en el ADN se propagan a través de células hijas, llevando a secuencias repetitivas de ADN llamadas microsatélites, volviéndolas inestables.

Una característica clave del cáncer colorrectal es la carcinogénesis acelerada, que fue descrita por primera vez en 1994. Un pequeño adenoma se transforma en cáncer en 2 a 3 años, en comparación con el cáncer esporádico que tarda 6 a 10 años en aparecer por lo antes descrito.

¿Cómo se diagnostica?

El camino para llegar al diagnóstico de síndrome de Lynch ha sido tortuoso.

Incluye a los criterios de Ámsterdam, que fueron creados en 1990 para estandarizar criterios de inclusión para estudios clínicos de investigación⁸ (Tabla 1). Para familias que cumplen los criterios de Ámsterdam, la posibilidad de identificar una mutación germinal es de 45 a 50%. Sin embargo, el 40% de los pacientes con una mutación genética identificada no cumplen con los criterios de Ámsterdam.⁹ La preocupación de que los criterios de Ámsterdam dejaran fuera una proporción importante de pacientes llevó a la construcción de los criterios de Ámsterdam II (Tabla 2), los cuales amplían la definición para incluir cánceres

asociados previamente mencionados. Posteriormente se crearon las guías de Bethesda que (Tabla 3) fueron revisadas en 2004 y que identifican a los pacientes que necesitan análisis patológico ulterior del espécimen patológico que incluye pruebas para detectar inestabilidad microsatelital o detección por inmunohistoquímica de presencia de proteínas del complejo MMR.

Tabla 1. Criterios de Ámsterdam

Criterios de Ámsterdam
3 familiares de primer grado con cáncer colorrectal, uno de los cuales es familiar de los otros dos; y 2 generaciones afectadas; y 1 de ellos de menos de 50 años de edad; y Se descartó Poliposis Adenomatosa Familiar

Tabla 2. Criterios de Ámsterdam II

Criterios de Ámsterdam II
3 o más familiares con un cáncer asociado a síndrome de Lynch (colorrectal, endometrial, de intestino delgado, uréter, pelvis renal); y 2 o más generaciones sucesivas afectadas, uno es familiar de primer grado de los otros dos; y 1 o más familiares sea diagnosticado antes de los 50 años, y Se descartó Poliposis Adenomatosa Familiar. Los tumores deben ser examinados por examen patológico.

Tabla 3. Criterios de Bethesda

Guías/Criterios de Bethesda
Personas con dos cánceres relacionados a síndrome de Lynch, incluyendo cáncer colorrectal sincrónico y metacrónico o cánceres extracolónicos asociados. ^a
Personas con cáncer colorrectal y un familiar de primer grado con cáncer colorrectal y/o cáncer extracolónico relacionado y/o adenoma colorrectal; uno de los cánceres diagnosticado antes de los 45 años y el adenoma diagnosticado antes de los 40 años.
Personas con cáncer colorrectal o endometrial antes de los 45 años.
Personas con cáncer colorrectal derecho con un patrón indiferenciado (sólido/cribiforme) en examen de patología diagnosticado antes de los 45 años. ^b
Personas con cáncer colorrectal con células en anillo de sello antes de los 45 años. ^c
Personas con adenomas diagnosticados antes de los 40 años.
^a Endometrial, ovárico, gástrico, hepatobiliar, intestino delgado o carcinoma de células transicionales de pelvis renal o uréter.
^b Sólido/cribiforme definido como pobremente diferenciado o carcinoma indiferenciado compuesto de hojas sólidas, irregulares de células eosinofílicas grandes que contienen espacios similares a glándulas pequeñas.
^c Compuesto de más de 50% de células en anillo de sello.

A pesar de esto, los criterios de Amsterdam fallan en identificar aproximadamente 50% de los casos, Bethesda falla en identificar al 30% de los casos, lo que ha promovido el uso de reacción en cadena de la polimerasa para detección de tumores con inestabilidad microsatelital y/o pruebas de inmunohistoquímica para detección de deficiencia de proteínas MMR a todos los especímenes de cáncer colorrectal¹⁰.

La inestabilidad microsatelital (IMS) es la característica molecular básica del cáncer colorrectal provocado por síndrome de Lynch. Los microsatélites son secuencias en tándem

de repeticiones mono, di o trinucleótidas que son particularmente susceptibles a errores de replicación cuando la función de las MMR está alterada. Estas diferencias pueden ser medidas con la prueba de IMS hecha con replicación en cadena de la polimerasa (Polymerase chain reaction, PCR por sus siglas en inglés), que busca marcadores microsatelitales en tumor y tejido normal. Por consenso, un tumor es IMS-alto cuando el 30% o más de los marcadores revisados fueron inestables y son estables si ninguno de los marcadores fue inestable. IMS-bajo se reserva para los tumores que tienen algunos marcadores inestables pero menores al 30%. IMS-bajo se encuentra muy pocas ocasiones y su significado clínico se ha reconocido como igual al de los tumores estables.¹¹

Mediante la inmunohistoquímica (IHQ) se puede realizar el otro procedimiento para detectar la expresión de proteínas MMR para determinar la eficiencia o deficiencia de las proteínas MMR en un tumor. In vivo, los productos proteicos de las MMR funcionan como dímeros, *MSH2* forma un complejo con *MSH6* y *MLH1* forma un complejo con *PMS2*. Por lo tanto, las mutaciones ya sea en los genes *MSH2* o *EPCAM* típicamente resultarán en la pérdida de productos proteicos de *MSH2* y *MSH6* mientras que las mutaciones que lleven a la pérdida de proteína *MLH1* resultará en la pérdida de tinción para las proteínas *MLH1* y *PMS2*. Por otro lado, las mutaciones en los genes *MSH6* y *PMS2* generalmente resultarán sólo en la pérdida del producto proteico respectivo del gen.

Mientras que la IHQ tiene disponibilidad amplia, la exactitud depende de la fijación de los anticuerpos a las proteínas y otras cuestiones técnicas. Además, la pérdida de expresión no elucidada si la pérdida de expresión proteica es secundaria a una mutación por mutación en línea germinal o pérdida somática secundaria. A pesar de esto, la IHQ ha demostrado una sensibilidad de 92% para identificar déficit de MMR en tumores con síndrome de Lynch conocido por una mutación germinal.¹²

Aproximadamente el 85% de la deficiencia de MMR en cáncer colorrectal es causada por metilación de la región promotora del gen *MLH1*. Este fenómeno epigenético silencia la expresión de *MLH1* en tejido tumoral. Estos tumores característicamente aparecen en pacientes de sexo femenino de edad avanzada y en el colon derecho¹³. Al identificar la metilación del promotor de *MLH1* en el tejido tumoral puede ayudar a eliminar el diagnóstico de síndrome de Lynch. Sin embargo, si esta metilación se encuentra en un paciente joven con

historia familiar sugestiva de síndrome de Lynch, se debe de considerar que el paciente tiene una hipermetilación germinal en *MLH1* o que de hecho tiene diagnóstico de síndrome de Lynch con una mutación en *MLH1* heredada y con una hipermetilación en *MLH1* que funcionó como el segundo golpe, desarrollando cáncer.

Para decidir el orden de los estudios a realizar se debe tomar en cuenta las probables implicaciones de los resultados en el paciente y su familia.

Se puede realizar IHQ en los cánceres colorrectales de inicio, ya que se ha demostrado sensibilidad de 92% para detectar mutaciones. Aunque la identificación de una pérdida de proteína indica pruebas germinales, el hallazgo de pérdida de *MLH1* o *MLH1/PMS2* en el tumor no es suficiente para diagnosticar síndrome de Lynch dada la potencial pérdida esporádica de dichas proteína (*MLH1*) y se requieren pruebas adicionales para descartar hipermetilación o mutaciones del gen *BRAF*. La presencia de una mutación *BRAF* se considera rara en el síndrome de Lynch y generalmente excluye el diagnóstico.

¿Cómo se vigila?

Las recomendaciones para vigilancia de cáncer colorrectal de pacientes en riesgo o con diagnóstico de síndrome de Lynch es realizar colonoscopia cada 1 a 2 años empezando de los 20 a los 25 años, o 2 a 5 años antes de la edad del cáncer colorrectal diagnosticado más temprano, cualquiera que se presente primero. El apego con este esquema de vigilancia es de suma importancia para disminuir la incidencia de cáncer colorrectal en individuos afectados.

¿Cómo se trata?

El síndrome de Lynch requiere un tratamiento individualizado tomando en cuenta siempre que sea posible una resección extendida para evitar riesgo de tumores metacrónicos. Se reconoce que la edad promedio de presentación de cáncer colorrectal en pacientes con Síndrome de Lynch es de 45 años.⁴

Las opciones quirúrgicas incluyen resección segmentaria o colectomía total.

Al contrario del cáncer de colon esporádico, se debe de tomar en cuenta además del tratamiento adecuado para el tumor primario, considerar la reducción de riesgo con la

resección profiláctica del colon no neoplásico y la morbilidad y calidad de vida después de la cirugía realizada. Aunque no existen estudios prospectivos aleatorizados que comparen resección extendida en contra de resección segmentaria, existen algunos estudios retrospectivos que han examinado la reducción de cáncer metacrónico.

La colectomía es el tratamiento recomendado para pacientes entre jóvenes a pacientes de mediana edad con cáncer de colon, tanto para tratamiento de la lesión primaria y para reducción del riesgo de cáncer metacrónico.¹⁴ La colectomía subtotal o colectomía total abdominal con ileorrectoanastomosis disminuye el riesgo de cáncer metacrónico un 31% por cada 10 centímetros resecaos.¹⁵

En pacientes ancianos, con incontinencia fecal o con comorbilidades, las implicaciones en morbilidad y calidad de vida de la cirugía extendida deben ser sopesadas con cautela y en algunos casos, se podrá utilizar la colectomía segmentaria. Dos estudios retrospectivos han examinado los resultados funcionales y la calidad de vida después de resecciones extensas en cáncer de colon. El artículo revisado aquí será el de Haanstra et al¹⁶ por tratarse de pacientes con cáncer de colon con síndrome de Lynch, que trató de sondear a pacientes con este diagnóstico que se habían sometido a tratamiento quirúrgico, 53 pacientes sometidos a colectomía total y 51 pacientes que se habían sometido a una colectomía parcial y comparó su calidad de vida con tres instrumentos validados. Después de una colectomía total encontraron un efecto negativo en frecuencia, impacto social y problemas con la defecación. Por otro lado, no se detectó ningún impacto negativo después de colectomía parcial.

En un estudio prospectivo de cohortes, tasas de cumplimiento de 95% con las colonoscopias y revisiones ginecológicas durante 10 años no mostraron diferencia en mortalidad en individuos afectados en comparación con sus familiares no afectados.¹⁷

Cáncer de Colon en menores de 50 años

El cáncer de colon ocupa el segundo lugar de mortalidad por cáncer. En México es la quinta causa de muerte por cáncer¹⁸ y ocupa el cuarto lugar entre los más frecuentes (primer lugar entre los tumores, en el año 2012 produjo 8651 nuevos casos de un total de 120 000, causando 4694 muertes¹⁹. En el año 2017, se estimaron 95,520 nuevos casos sólo de colon, 39,910 de recto, con 50,260 muertes estimadas sólo para cáncer de colon en Estados Unidos.²⁰

Aproximadamente el 70% de los pacientes con diagnóstico de cáncer de colon tienen más de 65 años. Sin embargo, durante las últimas décadas, la incidencia en pacientes menores a 50 años ha aumentado de un 8% en 2008²¹ a un estimado de más de 10% en 2014²² en Estados Unidos, sin tener cifras para México.

Además de ser el único grupo demográfico con aumento en la incidencia de cáncer colorrectal, es el grupo etario cuya disparidad en relación con la presentación a otra edad será el que más se separe en un futuro²³. A pesar de este incremento en incidencia, no es claro si hay aumento en la mortalidad, ya que se ha mantenido estable entre 1998 y 2012 con una tasa de 2.1 por cada 100 000 personas a 2.7 por 100,000 personas.²⁴

No se sabe con exactitud la razón del aumento en la incidencia de cáncer colorrectal en jóvenes. Parece ser importante que se observó un aumento en la incidencia en este grupo a la par de un aumento en un estilo de vida sedentario, obesidad y diabetes mellitus. Cada aumento en el índice de masa corporal se asocia con un aumento en el riesgo de 13 a 18%.²⁵

La diabetes mellitus se ha asociado con un aumento de hasta 38% en el riesgo para padecer cáncer de colon y 20% en el cáncer rectal²⁶ y la actividad física se asocia con un decremento en el riesgo de 24 a 31%.²⁷

La colonoscopia de tamizaje para riesgo promedio se recomienda a partir de los 50 años, es decir, los pacientes menores de 50 años regularmente no se someterán a ninguna colonoscopia de tamizaje excepto contadas excepciones, así que el diagnóstico está supeditado a la sospecha que generen los síntomas manifestados por el paciente. Esta estrategia de detección se conoce como el factor único causante de la disminución en la incidencia y la mortalidad del cáncer colorrectal. Esto a su vez, podría explicar las disparidades en las tendencias para este grupo de incidencia y mortalidad.²⁸

Un 75% de los pacientes menores de 50 años se encuentra entre las edades de 40 a 49 años, con una mediana de 44 años.²⁹

En cuanto al comportamiento clínico de la enfermedad en menores de 50 años, es más común que ocurran en el colon distal y recto. En pacientes de 35 a 39 años de edad, 32.3% de los tumores se localizaron en el recto, en comparación con los de los pacientes mayores a 85 años.³⁰ Las características histológicas de un tumor pobremente diferenciado, características mucinosas o de células en anillo de sello, se relacionan típicamente con peores resultados en cáncer colorrectal y tienen una presentación más común en este grupo etario. Se desconocen las razones para estas diferencias histológicas, pero se anota como posible causa la biología molecular de dichos tumores, como por ejemplo tumores con estabilidad microsatelital, menor frecuencia de aneuploidía y menor frecuencia en variación de la secuencia *BRAF*.³¹

La edad temprana al diagnóstico es una de las características de los síndromes hereditarios que se relacionan a cáncer colorrectal, siendo estos causa del 13% de los cánceres diagnosticados a esta edad,^{4,28} 17% debidos a anormalidad en la reparación de las bases mal apareadas y 5% a otros síndromes genéticos.³²

2. JUSTIFICACIÓN

En la literatura médica, no existen estudios aleatorizados prospectivos comparando resección extendida contra resección segmentaria o “limitada”, es decir, cirugía diferente a la colectomía total. Es necesario conocer el comportamiento de este síndrome según la cirugía a la que fueron sometidos, ya sea colectomía total o colectomía segmentaria.

3. HIPÓTESIS

Una resección segmentaria en pacientes con síndrome de Lynch en lugar de colectomía total mejora la sobrevida del paciente sin aumentar el riesgo de cáncer metacrónico colorrectal.

4. OBJETIVO GENERAL

Comparar mortalidad entre pacientes con cáncer colorrectal menores de 50 años y paciente con síndrome de Lynch. Definir si hay diferencia de mortalidad entre cirugía realizada en pacientes con Lynch.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Identificar si el seguimiento estrecho mejora la sobrevida de los pacientes con cáncer colorrectal en menores de 50 años y síndrome de Lynch.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio es retrolectivo transversal. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y porcentajes. En el caso de las variables cuantitativas de acuerdo a la distribución de los datos se emplearon promedios o medianas como medida de tendencia central y desviación estándar o rangos como medidas de dispersión. Para la estadística inferencial se empleó en las variables cualitativas la prueba de chi cuadrada (χ^2) y para las variables cuantitativas T de Student o U de Mann-Whitney según el caso.

Se consideró como estadísticamente significativa una diferencia con un valor $p < 0.05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS, versión 20.0 para correr las pruebas estadísticas.

Se revisaron 210 expedientes con diagnóstico de Cáncer colorrectal y Síndrome de Lynch en el INCMNSZ de 1988 a la fecha. Después de descartar expedientes faltantes, duplicados, revisamos 118 expedientes.

Se encontraron 74 pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal con edad menor a 50 años, así como pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal y síndrome de Lynch.

El número de Registro del protocolo en el comité de Ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” es el 2547.

Para la clasificación de los pacientes antes de la implementación del sistema TNM se revisó invasión del tumor, número de ganglios y existencia de metástasis para reclasificación a sistema TNM desde el sistema de Dukes.

6. RESULTADOS

Tuvimos 74 pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal menores a 50 años en 97.2% de los casos, 2 pacientes con diagnóstico de síndrome de Lynch mayores a 50 años, la edad promedio fue de 40 años (rango 32-48). El 51% (38 pacientes) mujeres, 49% (36 pacientes) hombres. El Índice de Masa Corporal tuvo una mediana de 24.1, con rango entre 21.3 a 26.8.

Los casos de cáncer de recto fueron 19 (25.7%) y de colon 55 (74.3%).

Con síndrome de Lynch se encontraron 20 pacientes. El diagnóstico de síndrome de Lynch se hizo en 16 pacientes con criterios de Ámsterdam. En 3 pacientes, se llegó al diagnóstico de síndrome de Lynch con mutación identificada.

Por localización del tumor encontramos:

1 en apéndice cecal (1.3%), 16 en ciego (21.6%), 15 en colon ascendente (20.2%), 3 en ángulo hepático (4%), 6 en colon transversal (8.1%), 3 en colon descendente (4%), 9 en sigmoides (12.1%), 1 en recto tercio superior (1.3%), 7 en recto tercio medio (9.4%), 4 en recto tercio inferior (5.4%), 7 multifocales (9.4%), sin localización 2 pacientes (2.7%).

El tratamiento medido fue la cirugía.

Los pacientes fueron operados vía abierta en 77%, vía laparoscópica en 23%. La mortalidad perioperatoria fue de 0.

En cuanto a cirugía practicada encontramos Laparotomía y citorreducción 3 (4.05%), Colectomía total 11 (14.8%), Colectomía izquierda 11 (14.8%), Colectomía derecha 29 (39.1%), Sigmoidectomía 1 (1.3%), RAP 3 (4.05%) RAB 10 (13.5%), TATA 3 (4.05%) RAUB 1 (1.3%), Colectomía subtotal 1 (1.3%) y Colostomía en asa 1 (1.3%).

El sangrado promedio fue de 300 ml (150-500ml).

Hubo complicaciones en 19 pacientes (26.1%)

Complicaciones: Según la clasificación de Clavien-Dindo, 2 fueron grado I, 4 grado IIIa, 12 grado IIIb, 1 IVa.

La mortalidad perioperatoria fue de 0%.

En cuanto al tratamiento médico recibido por los pacientes, 46 pacientes (62.2%) recibieron quimioterapia, de estos, 12 (16.2%) como neoadyuvancia. Recibieron radioterapia 12 pacientes (16.2% y también como neoadyuvancia en conjunto con quimioterapia en cáncer rectal)

En cuanto a los estadios clínicos, el más común fue el IIIB con 22 pacientes (28.3%), seguido por el IIA (28.3%) y posteriormente por el estadio IV con 15 pacientes (20.2%, 11 pacientes IVA y 4 pacientes IVB), en cuarto lugar, estadio clínico I con 4 pacientes (5.4%), quinto lugar estadio clínico IIIA 3 pacientes (4%), EC 0 2 pacientes (2.7% cada grupo) y finalmente el grupo IIC y IIIC con 1 paciente cada grupo (1.3% cada grupo) así como 1 paciente sin estadiaje (1.3%).

Con respuesta patológica completa (rPC) es decir ypT0N0cM0 se encontraron a 3 pacientes (4%).

En cuanto a patología encontramos: 42 casos de adenocarcinoma moderadamente diferenciado (56.7%), 14 de adenocarcinoma poco diferenciado (18.9%), 6 de adenocarcinoma bien diferenciado (8.1%), 2 casos sin patología disponible (2.7%), 1 caso de carcinoma epidermoide (1.35%), 2 casos de adenocarcinoma mucinoso (2.7%), 2 casos de adenocarcinoma difuso de células en anillo de sello (2.7%), 2 casos de carcinoma medular (2.7%), 1 caso de adenocarcinoma papilar (1.35%), 1 caso con adenocarcinoma in situ (1.35%) y un caso de adenocarcinoma multicéntrico asociado a adenomas tubulovelloso (1.35%).

Se analizaron 50 de 74 muestras para revisión de invasión linfovascular y perineural encontrando:

25 pacientes sin invasión linfovascular ni invasión perineural.

Con invasión linfovascular y perineural: 10 casos

Sin invasión linfovascular con invasión perineural: 1 caso

Con invasión linfovascular sin invasión perineural: 9 casos

Sin invasión linfovascular con invasión perineural no reportada 5 casos.

Se encontraron bordes positivos en 7 pacientes (9.4%),

El promedio de ganglios cosechados/analizados fue de 20 ± 14 .

68 pacientes tuvieron seguimiento (91.9% de los casos), el cual fue de $5.5 \text{ años} \pm 1.5 \text{ años}$.

Pacientes con persistencia o progresión de la enfermedad 12 (16.2%), con recurrencia 13 pacientes (18.1%), de éstos, 2 (2.7%) con recurrencia local, 11 con recurrencia a distancia (16%).

El método más comúnmente utilizado para detectar la recurrencia o progresión fue la TAC en 7 casos (16.7%), seguido de la colonoscopia en 4 casos, ACE en 3 casos, RM en 1 caso.

Los casos en los que se trató la progresión fueron 21 (72%). El promedio de colonoscopias realizadas fue de 2 (rango de 0 a 10 colonoscopias)

Al final del seguimiento, 47 pacientes (63%) estuvieron libres de enfermedad, 20 pacientes muertos por la enfermedad (27%) y vivos con la enfermedad 5 (6.7%). Se realizó análisis con prueba exacta de Fischer para comparar entre el grupo de los pacientes con cáncer menores de 50 años y los pacientes con Lynch sin encontrar diferencia estadísticamente significativa en mortalidad ni en recurrencia por tipo de cirugía realizada (es decir colectomía total Vs. Colectomía segmentaria).

7. DISCUSIÓN

No se comprobó la hipótesis propuesta. Se intentó realizar análisis bivariado entre los dos grupos para determinar la diferencia en la mortalidad según el tipo de cirugía sin encontrar diferencias significativas. Esto puede deberse a que se controlaron a priori muchas variables confusoras en los criterios de selección. Otro factor puede ser que la mayor parte de los sujetos estaban en la misma fase de la enfermedad (al diagnóstico y como centro tratamiento quirúrgico) por lo que la decisión final fue describir a la población. Es necesario complementar con biomarcadores, estudios de imagen que permitan hacer inferencias sobre el pronóstico. En esta serie se registró al antígeno carcinoembrionario con la intención de analizarse de forma bivariada. Sin embargo, el dato fue ausente en el 22% de la población porque históricamente se empezó a realizar y registrar en esta institución de manera rutinaria como marcador inicial de cáncer de colon para seguimiento y detección de recurrencia partir de 2007.

El tamaño de muestra es pequeño, por lo que es probable que se haya incurrido en error tipo II.

En cuanto a los resultados obtenidos por análisis estadístico de Mann-Whitney:

No se encontró diferencia significativamente estadística en la mortalidad entre los pacientes con síndrome de Lynch y pacientes con cáncer colorrectal menores a 50 años.

No se encontró diferencia en recurrencia por tipo de cirugía realizada. Entre el grupo de pacientes con síndrome de Lynch y cáncer colorrectal menores a 50 años. Es decir, la colectomía segmentaria fue igualmente efectiva para control oncológico. Esto es diferente de los hallazgos de Natarajaan *et al*¹⁴, en el que compararon colectomía total contra colectomía segmentaria sólo en pacientes de Lynch de manera retrolectiva. Ellos encontraron una incidencia mayor de recurrencia en pacientes con resección segmentaria, sin embargo, no encontraron diferencia en sobrevida. En nuestro grupo la colectomía complementaria por recurrencia sólo se realizó en 3 pacientes sin encontrar diferencia estadísticamente significativa. Por otro lado, Kalady *et al*³³ revisaron una base de datos de pacientes que cumplieron los criterios de Ámsterdam que se sometieron a colectomía segmentaria versus colectomía total para cáncer colorrectal, con los objetivos finales de detectar cáncer

metacrónico y adenomas. Encontraron a 296 pacientes, 253 con colectomía segmentaria y 43 con colectomía total, el 88% tuvo seguimiento colonoscópico durante 104 meses. En 74 pacientes se detectaron 274 adenomas y en 55 pacientes se encontró el desarrollo de un cáncer colorrectal metacrónico con una mediana de 69 meses después de la cirugía índice, concluyendo que los pacientes que se someten a una colectomía segmentaria tienen una tasa más alta de desarrollar adenomas de alto riesgo y carcinomas, concluyendo que el procedimiento de elección para estos pacientes es la colectomía total.

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre reoperación o recurrencia según tipo de cirugía realizada.

Se realizó prueba de *chi* cuadrada para analizar la diferencia entre mortalidad entre colectomía total y proctocolectomía contra colectomías segmentarias sin encontrar diferencia estadística con una *p* de 0.5.

En cuanto a las colonoscopias realizadas tampoco se encontró aumento en la supervivencia con mayor número de colonoscopias. Esto concuerda con los hallazgos de Järvinen *et al.*¹⁷, en el que se realizaron colonoscopias con polipeptomías y biopsias endometriales cada 2 a 3 años para prevención o detección de cáncer colorrectal, seguidos a través de 11.5 años, logrando un cumplimiento de 95.5% encontrando cáncer en 30 pacientes con mutación para Lynch, sin encontrar al final la mortalidad por cáncer colorrectal ni la mortalidad en general. Por otro lado, Newton *et al.*³⁴ realizaron un estudio retrospectivo en el que encontraron a 227 pacientes en 22 hospitales que se encontraban en seguimiento por síndrome de Lynch, con un cumplimiento de 68%, encontrando que si bien la colonoscopia reduce la incidencia de cáncer colorrectal, ésta se mantiene significativa (incidencia de 24.9% a los 70 años).

8. CONCLUSIONES

Con estos resultados y conociendo las características clínicas de esta población se justifica la realización de un estudio de pronóstico en el cual se puedan medir de forma sistemática las variables de riesgo y sus desenlaces.

En caso de decidir realizar colectomía segmentaria para un paciente con síndrome de Lynch, es necesario que el paciente conozca el aumento del riesgo de cáncer metacrónico y de la necesidad de mantener un seguimiento estrecho.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. A. W. Heredity with reference to carcinoma as shown by the studies of cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan, 1895-1913. *Arch Intern Med.* 1913;(12):546–555.
2. Lynch HT, Harris RE, Bardawil WA, Lynch PM GH, Swartz MJ et al. Management of hereditary site-specific colon cancer. *Arch Surg.* 1977;112(2):170–4.
3. Vasen HFA, Blanco I, Aktan-Collan K, وآخ. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut.* 2013;62(6):812–823. doi:10.1136/gutjnl-2012-304356.
4. Law J-H, Koh FH, Tan K-K. Young colorectal cancer patients often present too late. *Int J Color Dis.* 2017;5. doi:10.1007/s00384-017-2837-1.
5. De La Chapelle A. The incidence of Lynch syndrome. *Fam Cancer.* 2005;4(3):233–237. doi:10.1007/s10689-004-5811-3.
6. Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, Heinen CD, Hitchins MP. Milestones of Lynch syndrome: 1895-2015. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(3):181–194. doi:10.1038/nrc3878.
7. Lynch HT, Riegert-Johnson DL, Snyder C, وآخ. Lynch syndrome-associated extracolonic tumors are rare in two extended families with the same EPCAM deletion. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(10):1829–1836. doi:10.1038/ajg.2011.203.

8. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. 1453–6. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1453–1456.
9. Hampel H, Stephens JA PE. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: later age of onset. *Gastroenterology*. 2005;129(2):415–21.
10. Sjursen W, Haukanes BI GE. Current clinical criteria for Lynch syndrome are not sensitive enough to identify MSH6 mutation carriers. *J Med Genet*. 2010;47(9):579–85.
11. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR SD, Eshleman JR BR. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res*. 1998;58(22.):5248–57.
12. J. S. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Part I. The utility of immunohistochemistry. *J Mol Diagn*. 2008;10(4):293–300.
13. Poynter JN, Siegmund KD, Weisenberger DJ, وآخ. Molecular characterization of MSI-H colorectal cancer by MLHI promoter methylation, immunohistochemistry, and mismatch repair germline mutation screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(11):3208–3215. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0512.
14. Natarajan N, Watson P, Silva-Lopez E, Lynch HT. Comparison of extended

- colectomy and limited resection in patients with lynch syndrome. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(1):77–82. doi:10.1007/DCR.0b013e3181c702de.
15. Parry S, Win AK, Parry B, وآخ. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: The advantage of more extensive colon surgery. *Gut*. 2011;60(7):950–957. doi:10.1136/gut.2010.228056.
 16. Haanstra JF, De Vos Tot Nederveen Cappel WH, Gopie JP, وآخ. Quality of life after surgery for colon cancer in patients with lynch syndrome: Partial versus subtotal colectomy. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(6):653–659. doi:10.1097/DCR.0b013e31824f5392.
 17. Järvinen HJ, Renkonen-Sinisalo L, Aktán-Collán K, Peltomäki P, Aaltonen LA, Mecklin JP. Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: Cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4793–4797. doi:10.1200/JCO.2009.23.7784.
 18. Medina H. *Oncología Clínica manual para médicos no oncólogos*. Primera. (Sánchez Ramón A, محرر). Ciudad de México: PyDESA; 2013.
 19. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <http://globocan.iarc.fr>. Published 2013. 2018. 7، بل بي ل لا وصولت اي خ.
 20. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics , 2015 . *CA Cancer J Clin*. 2015;65(1):29. doi:10.3322/caac.21254.

21. Fairley TL, Cardinez CJ, Martin J, وآخ. Colorectal cancer in U.S. adults younger than 50 years of age, 1998–2001. *Cancer*. 2006;107(S5):1153–1161. doi:10.1002/cncr.22012.
22. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, وآخ. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(3):177–193. doi:10.3322/caac.21395.
23. Bailey CE, Hu C-Y, You YN, وآخ. Increasing Disparities in the Age-Related Incidences of Colon and Rectal Cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surg*. 2015;150(1):17. doi:10.1001/jamasurg.2014.1756.
24. Murphy CC, Lund JL, Sandler RS. Young-Onset Colorectal Cancer: Earlier Diagnoses or Increasing Disease Burden? *Gastroenterology*. 2017;152(8):1809–1812.e3. doi:10.1053/j.gastro.2017.04.030.
25. Pan SY, DesMeules M. Energy Intake, Physical Activity, Energy Balance, and Cancer: Epidemiologic Evidence. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*. 472. ; 2009:191–215. doi:10.1007/978-1-60327-492-0_8.
26. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA. Is Diabetes Mellitus an Independent Risk Factor for Colon Cancer and Rectal Cancer? *Am J Gastroenterol*. 2011;106(11):1911–1921. doi:10.1038/ajg.2011.301.
27. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: A meta-analysis. *Br J Cancer*. 2009;100(4):611–616. doi:10.1038/sj.bjc.6604917.
28. Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF, وآخ. The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: A call to action. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(2):216–224. doi:10.1016/j.mayocp.2013.09.006.

29. You YN, Xing Y, Feig BW, Chang GJ, Cormier JN. Young-Onset Colorectal Cancer: Is It Time to Pay Attention? *Arch Intern Med.* 2012;172(3):287. doi:10.1001/archinternmed.2011.602.
30. Davis DM, Marcet JE, Frattini JC, Prather AD, Mateka JLL, Nfonsam VN. Is It Time to Lower the Recommended Screening Age for Colorectal Cancer? *J Am Coll Surg.* 2011;213(3):352–361. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2011.04.033.
31. Boardman LA, Johnson RA, Petersen GM, وآخ. Higher Frequency of Diploidy in Young-Onset Microsatellite-Stable Colorectal Cancer. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-2739.
32. Chang C-C, Lin P-C, Lin C-C, وآخ. Molecular and Clinicopathological Differences by Age at the Diagnosis of Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):1441. doi:10.3390/ijms18071441.
33. Kalady MF, McGannon E, Vogel JD, Manilich E, Fazio VW, Church JM. Risk of colorectal adenoma and carcinoma after colectomy for colorectal cancer in patients meeting Amsterdam criteria. *Ann Surg.* 2010;252(3):507–511. doi:10.1097/SLA.0b013e3181f20bd2.
34. Newton K, Green K, Lalloo F, Evans DG, Hill J. Colonoscopy screening compliance and outcomes in patients with lynch syndrome. *Color Dis.* 2015;17(1):38–46. doi:10.1111/codi.12778.

10. ANEXOS

Anexo 1 Tabla de Resultados.

Escenario clínico del cáncer colorrectal en pacientes menores de 50 años

Variable	Frecuencia/Mediana	Porcentaje%/Rango
Sexo		
Hombre	36	46.8
Mujer	38	51.4
IMC	24.1	21.3-26.8
Síndrome de Lynch	20	27.8
Ca <50 años	72	97
Laparoscopia	17	23
Abierta	57	77
Complicaciones	19	26.1
Bordes quirúrgicos positivos	7	10.1
Estadio Clínico pTNM (Por patología)		
0	2	2.7
I	4	5.4
IIA	21	28.3
IIB	2	2.7
IIC	1	1.3
IIIA	3	4
IIIB	21	28.3
IIIC	1	1.3
IVa	11	14.86
IVb	4	5.4
Sin estadiaje	1	1.3
rPC (ypT0N0cM0) como reporte único de patología	3	4
T (TNM)		
Tx	1	1.4
T0	5	6.8
Tis	3	4.1
T1	5	6.8
T2	5	6.8
T3	38	51.4
T4a	14	18.9
T4b	3	4.1
N (TNM)		
Nx	1	1.4

N0	42	56.8
N1a	8	10.8
N1b	5	6.8
N1c	4	5.4
N2a	6	8.1
N2b	8	10.8
M (TNM)		
M0	58	79.5
M1a	11	15.1
M1b	4	5.5
Localización del tumor		
Apéndice cecal	1	1.3
Ciego	16	21.6
Colon ascendente	15	20.2
Ángulo hepático	3	4
Colon transverso	6	8.1
Colon descendente	3	4
Sigmoides	9	12.1
Recto tercio superior	1	1.3
Recto tercio medio	7	9.4
Recto tercio inferior	4	5.4
Multifocal	7	9.4
Sin localización	2	2.7
Cirugía		
Laparotomía/citorreducción	3	4.05
Colectomía total	11	14.8
Colectomía izquierda	11	14.8
Colectomía derecha	29	39.1
Sigmoidectomía	1	1.3
RAP	3	4.05
RAB	10	13.5
TATA	3	4.05
RAUB	1	1.3
Colectomía subtotal	1	1.3
Colostomía en asa	1	1.3
Recibieron Quimioterapia	46	62.2
Recibieron Radioterapia	12	16.2
Neoadyuvancia	12	16.7
Seguimiento	68	91.9
Persistencia/progresión	16	21.6
Recurrencia	13	18.1
Recurrencia local	2	3
Recurrencia a distancia	11	16
Método de detección de recurrencia		

ACE	3	7.1
Colonoscopia	4	9.5
TAC	7	16.7
Resonancia Magnética	1	2.4
Se trató la recurrencia/progresión	21	72
Requirió completar colectomía	3	4.04
Libre de enfermedad	47	63
Estado del paciente al finalizar el seguimiento		
Dead on disease (muerto por la enfermedad)	20	27
Alive on disease (vivo con la enfermedad)	5	6.8
Dead without disease (muerto sin la enfermedad)	1	1.35
Alive without disease (vivo sin la enfermedad)	46	6.2
Se desconoce	2	2.7
Libre de enfermedad	47	63.51
Con enfermedad	25	33.78
Ganglios analizados	20	11-26
Colonoscopias posoperatorias	2	0-4
Invasión perineural (IPN) e invasión linfovascu (ILV)		
Reportada (número de casos)	54	67.56
Sin invasión perineural ni linfovascular	25	33.78
Con invasión linfovascular y perineural	10	13.51
Sin invasión linfovascular con invasión perineural	1	1.35
Con invasión linfovascular sin invasión perineural	9	12.16
Sin invasión linfovascular, invasión perineural no reportada	5	6.75
Proteínas de reparación MSH2, MSH6, MLH1 y PSM2		
Reportadas en: (número de casos)	21	28.37

PMS2 negativo	1	1.35
MSH2 y MSH6 presentes, MLH1 y PMS2 negativas	9	12.16
Todas las proteínas de reparación presentes	7	9.45
MSH2 Y MH6 presentes, MLH1 ausente. PMS2 no se realizó	1	1.35
MSH2, MSH6, MLH1 presentes, PMS2 no se realizó	1	1.35
MSH2, MSH6, PMS2 presentes, MLH1 no se realizó	1	1.35
MSH2 y MSH6 ausentes, PMS2 y MLH1 presentes	1	1.35
Mutación identificada	4	5.4
Sangrado (en ml)	300	150-500
Complicaciones Clavien-Dindo		
Total	19	25.67
I	2	2.7
IIIa	4	5.4
IIIb	12	16.21
IVa	1	1.35
Reporte de patología		
Sin patología disponible	2	2.7
Carcinoma epidermoide	1	1.35
Adenocarcinoma mucinoso	2	2.7
Adenocarcinoma difuso de células en anillo de sello	2	2.7
Carcinoma medular	2	2.7

Adenocarcinoma moderadamente diferenciado	42	56.75
Adenocarcinoma papilar	1	1.35
Adenocarcinoma bien diferenciado	6	8.1
Adenocarcinoma poco diferenciado	14	18.91
Adenocarcinoma in situ	1	1.35
Adenocarcinoma multicéntrico asociado a adenomas tubulovillosos	1	1.35