

## Cáncer colorrectal hereditario no poliposo: tratamiento quirúrgico y análisis de genealogías

Demian A Fullerton, Francisco López K, Alejandro Rahmer O.

### *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: surgical treatment and pedigree analysis*

**Background:** Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) accounts for 3 to 5% of all colorectal cancer (CC). It is an autosomal dominant syndrome with 80% of penetrance for this disease. **Aim:** To analyze the pedigree and surgical treatment of HNPCC. **Patients and methods:** We retrospectively analyzed our database of CC selecting patients with HNPCC according to clinical criteria (Amsterdam II). We characterized our patient's pedigrees with telephonic interviews. **Results:** From 1111 patients operated on with CC we identified 13 (1.17%) with HNPCC. The mean age at diagnosis was 41.6 years (range: 23-75). Sixty two percent presented in International Union Against Cancer (UICC) stages I or II and none in stage IV. Seventy one percent of tumors were proximal to splenic flexure. In 5 patients the diagnosis of HNPCC was made postoperatively, after diagnosis of CC in their relatives. In all but one of the 8 patients with preoperative diagnosis of HNPCC, we performed a total colectomy. From the remaining 6 patients with partial colectomy, 2 developed metachronic CC. Two patients died of cancer. From 101 persons in the 4 families, 25 have developed neoplasia: 18 CC, 3 endometrial cancer and 4 other tumors. Twenty eight relatives were eligible for colonoscopic screening, but only 21% of them have been screened appropriately. **Conclusions:** Preoperative diagnosis should change the surgical treatment of HNPCC, preventing metachronic disease. Primary colonoscopic screening allowed us to diagnose CC in early stages, nonetheless most of eligible relatives have not followed recommended frequency for colonoscopy (Rev Méd Chile 2004; 132: 539-47). (Key Words: Colonic neoplasms; Pedigree; Rectal neoplasms)

Recibido el 3 de noviembre, 2003. Aceptado en versión corregida el 12 de marzo, 2004.  
Departamento de Cirugía Digestiva, División de Cirugía, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

*Correspondencia a:* Dr. Francisco López K. Departamento de Cirugía Digestiva, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Marcoleta 367, Casilla 114-D, Santiago. Fonos: 3546828-3543221. Fax: 6329620. E-mail: flopez@med.puc.cl

El cáncer colorrectal hereditario no poliposo (HNPCC) es el síndrome genético de susceptibilidad a cáncer más frecuente en la población humana<sup>1</sup>, presenta una transmisión autosómica dominante con penetrancia de 80% para cáncer colorrectal (CC), del cual es responsable en 3 a 5% de los casos<sup>2</sup>. El HNPCC predispone a cáncer en distintos órganos, principalmente colon y endometrio. En el colon tiene una incidencia acumulada de 40% a los 75 años y se caracteriza por su presentación temprana (44 vs 60 años en el CC esporádico), localización proximal al ángulo esplénico en 70% y acompañarse en 35% de CC sincrónico, metacrónico<sup>3,4</sup>, o ambos. Para cáncer endometrial las mujeres presentan una incidencia acumulada de 20% a los 70 años (vs 3% en la población general)<sup>5</sup>. Las características de este síndrome se exponen en la Tabla 1.

El HNPCC se debe a una mutación germinal en uno de cinco genes reparadores de errores de replicación del ADN<sup>6-11</sup>. Al perderse el alelo normal de ese gen en un colonocito, se acumulan distintas mutaciones en todo el genoma, afectando también a los genes alterados en el cáncer esporádico<sup>12,13</sup>. Se ha propuesto entonces, que la situación de inestabilidad genética existente en estos tumores, actuaría acelerando la acumulación de las mutaciones que se requieren para el desarrollo del cáncer<sup>13</sup>.

Tres grupos de expertos han recomendado el tamizaje precoz y frecuente para CC y para cáncer endometrial<sup>14-16</sup>. Esta recomendación se basa en las altas tasas de cáncer de esta población y en la evidencia proveniente de un estudio controlado no randomizado de seguimiento con colonoscopia<sup>17</sup>.

Pese a su alta prevalencia mundial, en Chile, hasta nuestro conocimiento, no se han reportado casos en la literatura. El objetivo de este trabajo es analizar la serie de casos de HNPCC tratada en nuestro hospital, con especial atención a las características clínico-patológicas, genealogías, terapéutica y estrategias de prevención utilizadas en esta enfermedad.

#### PACIENTES Y MÉTODO

Se revisaron los registros clínicos de los pacientes sometidos a cirugía por CC entre 1975 y 2003, seleccionándose aquellos que cumplen los crite-

**Tabla 1. Síndrome clínico del HNPCC<sup>3</sup>**

- Cáncer de colon o endometrial con distribución familiar.
- Cánceres asociados: cáncer gástrico, ovario, uréter y riñón, pelvis, cerebro, intestino delgado, tracto hépato-biliar y piel (tumores sebáceos).
- Desarrollo de cáncer a edad temprana.
- Desarrollo de múltiples cánceres.
- Características del cáncer colorrectal: 1° predilección del colon proximal; 2° mejor sobrevida, 3° múltiples cánceres colorrectales, 4° Proporción aumentada de tumores muco-secretores, poco diferenciados y con marcada infiltración linfocítica y agregación linfoide en el margen tumoral.
- Características del adenoma colorrectal: 1° el número va entre uno a unos pocos, 2° proporción aumentada de adenomas con un patrón de crecimiento vellosos y 3° alto grado de displasia; 4° probablemente rápida progresión de adenoma a carcinoma.
- Inestabilidad microsatelital de alta frecuencia.
- Inmunohistoquímica: ausencia de expresión de las proteínas MLH1, MSH2 o MSH6.
- Mutación de células germinales en genes reparadores de errores de replicación (MSH2, MLH1, PMS1, PMS2 y MSH6).

Síndrome clínico del HNPCC: Se señalan las características clínicas que definen el síndrome de Cáncer Colorrectal Hereditario No Poliposo (HNPCC) según lo propuesto por el Grupo Cooperativo Internacional en HNPCC<sup>3</sup>.

rios diagnósticos de Amsterdam-II (Tabla 2)<sup>3</sup> y aquellos pacientes pertenecientes a familias pequeñas con alta sospecha clínica de HNPCC que, cumpliendo parcialmente estos criterios, se consideraron con diagnóstico de HNPCC por la presencia de las otras características clínicas, histopatológicas y moleculares reconocidas dentro de este síndrome (Tabla 1)<sup>3</sup>.

Se entrevistó a los pacientes y sus familiares, determinando sus árboles genealógicos, la incidencia de cáncer en sus familias y el acceso de los familiares a métodos de tamizaje.

**Tabla 2. Criterios de Amsterdam II<sup>3</sup>**

RESULTADOS

- Deben existir por lo menos 3 familiares con cánceres asociados a HNPCC (cáncer colorrectal, cáncer endometrial, intestino delgado, uréter o pelvis renal).
- Uno de los casos debe ser familiar de primer grado de los otros dos.
- Dos generaciones sucesivas deben estar afectadas.
- Por lo menos un caso diagnosticado antes de los 50 años.
- Se deben excluir los casos de poliposis adenomatosa familiar en los casos de cáncer colorrectal.
- Los tumores deben ser confirmados por un patólogo.

*Serie clínica de HNPCC.* De 1.111 pacientes operados por CC entre 1975 y 2003, trece (1,17%) tuvieron diagnóstico de HNPCC (Tabla 3). Ellos pertenecían a cuatro familias no relacionadas de las regiones Metropolitana, Novena y Duodécima (Figuras 1-4).

Las familias B, C y D cumplieron cabalmente los criterios de Amsterdam-II. La familia A cumplió cinco de los seis criterios (no se conocen dos generaciones sucesivas afectadas), pero cumplió otras características definidas dentro de este síndrome (tumores metacrónicos, localización en colon derecho y componente mucosecretor tumoral aumentado. Tabla 1), incluyendo inestabilidad microsatelital de alta frecuencia del tumor, por lo que operacionalmente se consideró como HNPCC.

**Tabla 3. Pacientes HNPCC operados por cáncer colorrectal en el Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile**

Paciente	Edad	Localización en el colon	Etapa TNM	Diagnóstico de HNPCC (pre o post operatorio)	Tipo de colectomía (parcial-total)	Sincronía o metacronía y edad	Causa y edad de muerte
A-II-2	42	Transverso	II	Post	P	Metacr, 49	Recidiva hepática, 51 años
A-II-1	53	Ciego	II	Post	P	Metacr, 60	
A-II-4	55	Ciego	III	Pre	P		
B-I-2	75	Ángulo hepático	II	Post	P		Accidente vascular encefálico, 88 años
B-III-2	27	Ciego	II	Post	P		Recidiva hepática, 55 años
B-II-2	53	Ciego y sigmoides	III	Pre	T	Sincronía	
C-II-1	31	Derecho	II	Post	P		
C-II-3	30	Ángulo esplénico	II	Pre	T		
C-II-6	23	Sigmoides	II	Pre	T		
D-IV-2	24	Derecho y recto	II	Pre	T	Sincronía	
D-III-8	42	Ciego	III	Pre	T		
D-III-7	42	Ángulo hepático	III	Pre	T		
D-III-6	44	Derecho	I	Pre	T		

Pacientes HNPCC operados por cáncer colorrectal en el Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile: en todos, menos uno, de los pacientes con diagnóstico preoperatorio de HNPCC se efectuó colectomía total. De los seis pacientes con resecciones parciales del colon dos presentaron cáncer de colon metacrónico.

**Tabla 4. Resumen serie clínica de HNPCC**

	Número n=13	Porcentaje (%)
Sexo (hombres/mujeres)	(7/6)	(53/46)
Edad (años±DS)	41,6±14,7	
Etapificación UICC		
Etapa I	1	8
Etapa II	8	62
Etapa III	4	31
Etapa IV	0	0
Grado histológico		
Bien diferenciado	3	23
Moderadamente diferenciado	4	31
Poco diferenciado	6	46
Sobrevida a 5 años	12	92
Metacronía	2	
Sincronía	2	
Tipo de diagnóstico		
Retrospectivo	5	38
Preoperatorio	8	62
Tipo de cirugía		
Colectomía total	7	54
Colectomía parcial	6	46
Re-operados por metacronía (n=6)	2	33
Morbilidad quirúrgica (15 cirugías)	1	6,7
Mortalidad quirúrgica	0	0
Sobrevida a 5 años	8/9	89

Se operó también en forma profiláctica, con una colectomía total laparoscópica, un decimo-cuarto paciente (D-III-9 en Figura 4) afectado por un pólipo adenomatoso del colon derecho no resecable por colonoscopia.

La edad promedio al diagnóstico de CC fue de 41 años (Tabla 4). La mayoría (62%) se presentó al momento de la cirugía en etapa II y ninguno en etapa IV. Cuatro pacientes han presentado sincronía o metacronía de tumores en el colon: Dos presentaron CC metacrónico (sujetos A-II-1 y A-II-2 en Figura 1), estos casos representan el 33% (2/

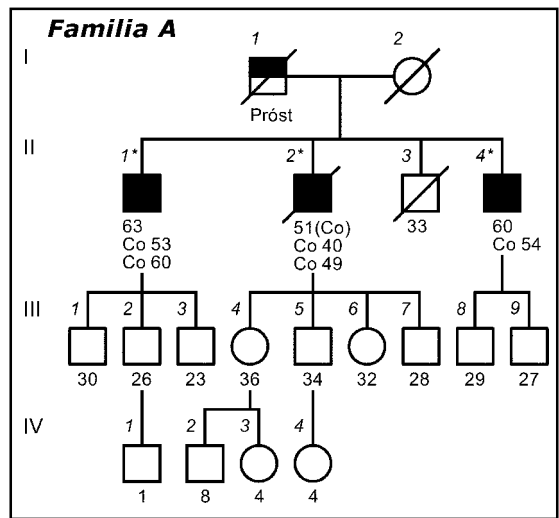


FIGURA 1.

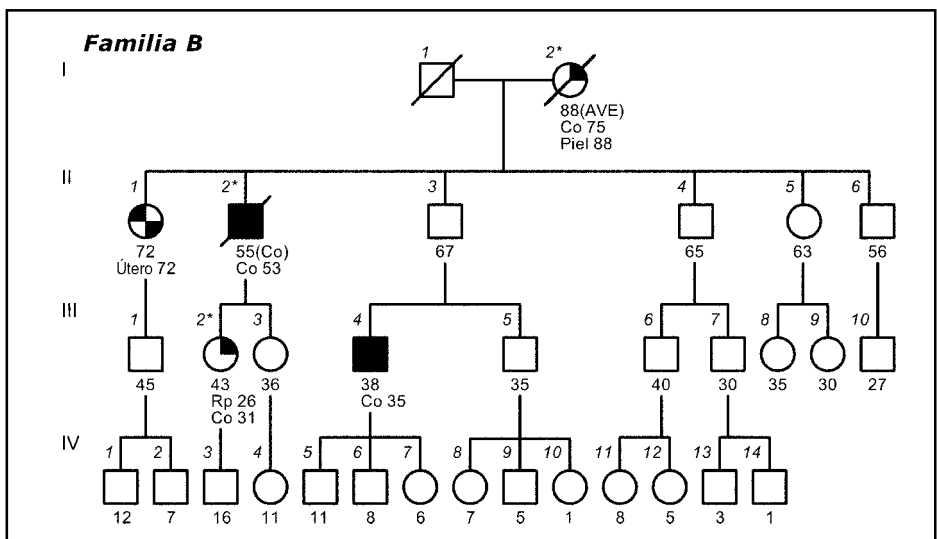


FIGURA 2.

FIGURA 3.

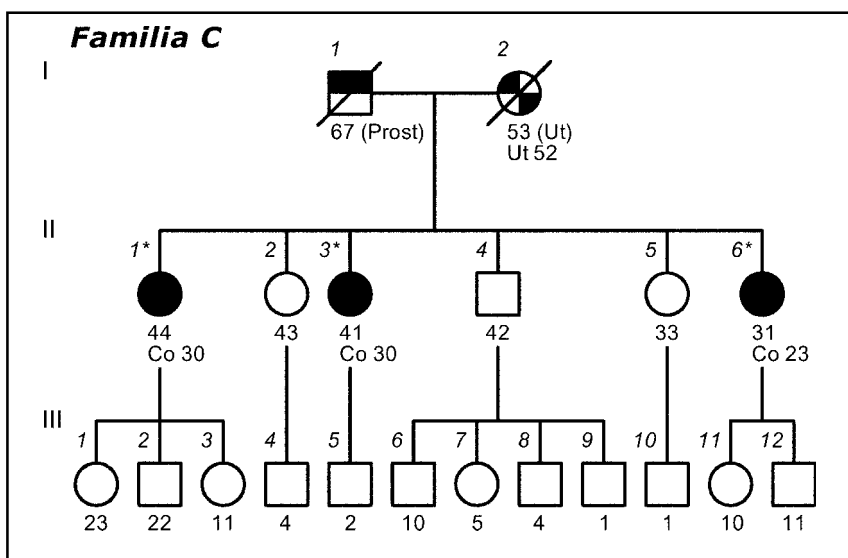
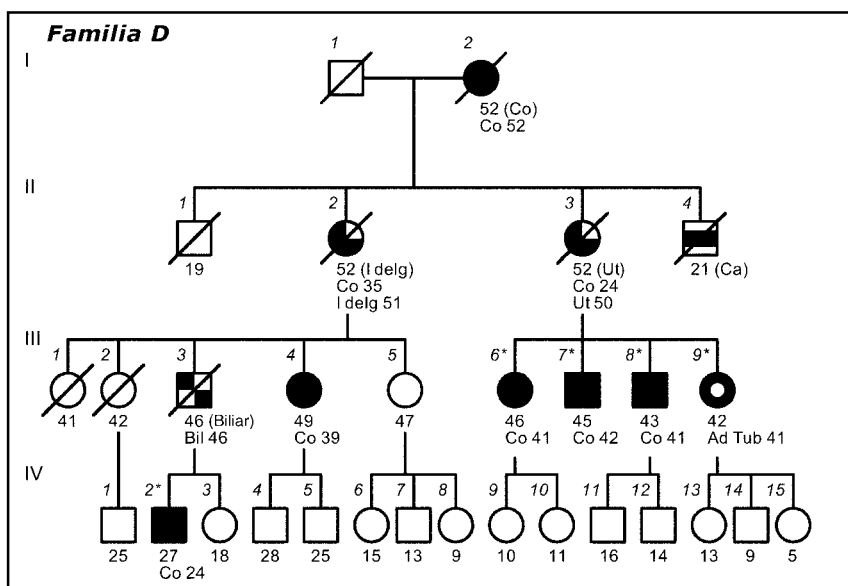


FIGURA 4.



FIGURAS 1 A 4. Árboles genealógicos de los 13 pacientes con HNPCC. Cada familia está representada por una letra, cada generación se señala con números romanos y cada sujeto con un número en cursiva. Bajo cada símbolo se señala la edad actual o la edad de muerte y su causa entre paréntesis, más abajo el órgano y la edad en que presentó cáncer. Se señala con asterisco (\*) los pacientes operados en el Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile.

Símbolos: ○ = mujer, □ = hombre, / = fallecido, ■ = cáncer de colon, ▣ y ◐ = cáncer extracolónico asociado a HNPCC, ◑ = cáncer no asociado a HNPCC, ● = cáncer de colon + cáncer asociado a HNPCC, ◐ = cáncer de colon + cáncer no asociado a HNPCC, ◑ = cáncer desconocido, ○ = adenoma tubular de colon.

Abreviaturas: Prós = cáncer de próstata; Co = cáncer de colon; Ut = cáncer de útero; Rp = tumor retroperitoneal; I delg = cáncer de intestino delgado; Ca = cáncer desconocido; Bil = cáncer de vías biliares; AdTub = adenoma tubular de colon.

6) de los pacientes sometidos a colectomía parcial. La localización de los cánceres fue proximal al ángulo esplénico en 12 de los 17 cánceres (71%) (Figura 5).

El 62% de nuestros pacientes con CC (8/13) tuvieron diagnóstico preoperatorio de HNPCC (Tabla 3). En todos ellos se practicó una colectomía total, exceptuando un paciente que rechazó esta alternativa para someterse a una hemicolectomía con control colonoscópico seriado postoperatorio. En todos los casos de diagnóstico retrospectivo de HNPCC se practicaron resecciones parciales del intestino grueso (todas hemicolectomías derechas). No hubo mortalidad quirúrgica y un paciente presentó morbilidad (filtración anastomótica).

Dos pacientes fallecieron por CC: El primero (A-II-2) presentó un cáncer metacrónico 7 años después de una hemicolectomía, por el que se sometió a una resección del remanente de colon. El estudio de diseminación de la recidiva fue negativo, pero falleció 2 años después por metástasis hepáticas. El segundo fallecido (B-II-2) corresponde a un paciente sometido a una colectomía total que presentó al diagnóstico dos tumores sincrónicos en ciego y sigmoides con compromiso ganglionar pericolónico. Habiendo recibido terapia coadyuvante, falleció 2 años después, por metástasis hepática. Ningún otro paciente ha fallecido por cáncer en un período medio de observación de 7 años. La sobrevida global a 5 años calculada según método de Kaplan-Meier es de 89%.

Dos pacientes se operaron por los hallazgos en el tamizaje colonoscópico, pues sin haber presentado síntomas y después de 2 y 4 colonoscopias respectivamente, se detectaron un CC y un pólipo de aspecto adenomatoso. A ambos pacientes se les practicaron colectomías totales en etapas precoces de la enfermedad.

Dos personas presentaron, además de CC, un tumor extracolónico, ninguno de ellos estaba asociado a HNPCC: El primer caso, una mujer de 26 años, presentó un tumor de células claras en el retroperitoneo pélvico, diez años antes de presentar un adenocarcinoma de ciego tratado con hemicolectomía derecha. La segunda paciente presentó a los 88 años de edad un queratoacantoma cutáneo en el ala nasal, trece años después de haberse sometido a una hemicolectomía derecha por un cáncer de colon.

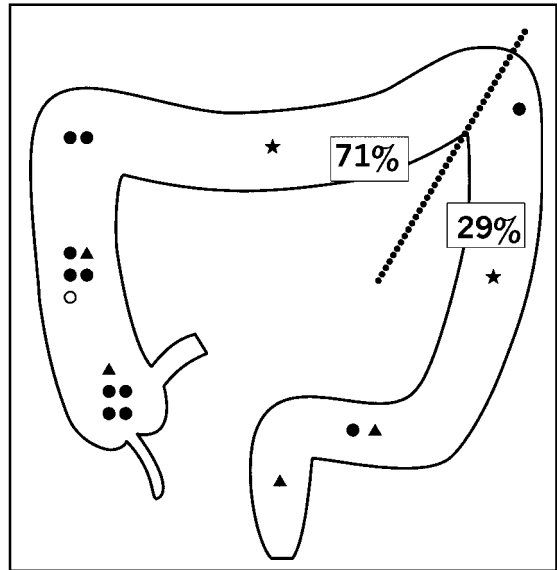


FIGURA 5. Localización de los tumores de colon en pacientes tratados por HNPCC: ● = cáncer de colon, ▲ = tumores sincrónicos (dos tumores concomitantes al diagnóstico o hasta seis meses post cirugía), ★ = cáncer metacrónico (aparición de nuevo tumor después de seis meses post cirugía), ○ = adenoma tubular de colon. Dos pacientes presentaron tumores metacrónicos en colon y se registraron dos casos de cánceres sincrónicos.

*Análisis de genealogías.* Se obtuvo información de 101 integrantes de las cuatro familias, 25 presentaron neoplasias que en 21 casos estuvieron asociadas a HNPCC. El tumor más frecuente fue el CC que afectó a 18 pacientes, luego el cáncer uterino afectó a 3 personas, el resto de los tumores HNPCC (intestino delgado, adenoma de colon y vías biliares) se presentaron en un paciente cada uno. Dos pacientes presentaron más de un cáncer asociado a HNPCC. Se registraron, también, cuatro casos de tumores no asociados a este síndrome (dos de próstata, un tumor retroperitoneal de células claras y un cáncer con sitio primario desconocido).

De los pacientes que presentaron tumores asociados a HNPCC, el 32% (7/22) falleció por ellos. Los tumores causantes de mortalidad fueron el CC en 3 pacientes, útero en 2 y vías biliares e intestino delgado en un paciente cada uno.

En las cuatro familias existen 70 personas que, según las recomendaciones internacionales,

deberían efectuarse colonoscopias seriadas, de ellos, 28 ya han cumplido la edad en que se recomienda iniciar este esquema de tamizaje. Considerando los 24 pacientes en que se obtuvo información adecuada, el 71% se ha efectuado este examen, pero la mayoría de ellos lo ha hecho en una sola ocasión y no en forma seriada. Así es como sólo 21% (5/24) ha efectuado un esquema de colonoscopia con adherencia adecuada (cada uno a tres años). Ninguna de las mujeres entrevistadas se sometían a una estrategia de tamizaje de cáncer endometrial, en efecto, aquellas mujeres que sí seguían control ginecológico, negaron haberse sometido a ecografía transvaginal o aspirado endometrial periódico. De los tres casos de cáncer uterino en los linajes presentados, todos se diagnosticaron por la presencia de síntomas, ninguno gracias a métodos de tamizaje específico.

#### DISCUSIÓN

En esta serie, el HNPCC fue responsable de 1,17% de los casos de CC. Esta cifra se basa en una recolección de datos retrospectiva, que es incapaz de considerar la aparición de cáncer en los familiares de los pacientes después de la cirugía, por esto creemos que la importancia relativa del HNPCC en nuestra casuística podría no estar alejada de 3 a 5% de lo comunicado en otros estudios<sup>2</sup>. Resulta evidente que el HNPCC es una realidad en Chile, aunque para conocer su real magnitud hace falta analizar series prospectivas y estudios epidemiológicos que caractericen la población chilena con CC. El análisis revela que las características clínicas y patológicas del HNPCC en Chile, podrían ser similares a las publicadas en la literatura internacional<sup>1,3</sup>.

Los tumores extracolónicos de nuestros pacientes no están categóricamente asociados a HNPCC, en efecto el tumor retroperitoneal presentado no está descrito dentro del síndrome y el queratoacantoma cutáneo señalado, que puede verse en la variante del HNPCC llamada Síndrome de Muir-Torre, corresponde en este caso a un tumor único que más probablemente es producto del daño actínico que a una manifestación de este síndrome. A pesar de esto, al revisar las genealogías se observa que tres de las cuatro familias

presentan casos de neoplasias extracolónicas relacionadas cuya frecuencia parece aproximarse a la observada en distintas series<sup>12</sup>.

Un tercio de los pacientes al ser sometidos a resecciones parciales desarrollaron tumores metacrónicos que significaron reoperación y la muerte de uno de ellos por metástasis hepática. Lamentablemente es posible que en muchos casos índices con CC en estas familias no sea posible plantear una resección completa del colon en forma oportuna, por no cumplir los criterios diagnósticos hasta el momento en que sus familiares comienzan a presentar tumores. Por esto nos parece razonable plantear una resección completa del colon basándose en un alto nivel de sospecha o el uso de nuevas técnicas de biología molecular (inestabilidad microsatelital e inmunohistoquímica), ellas pueden llegar a ser poderosas herramientas para precisar el diagnóstico de HNPCC en casos dudosos<sup>4</sup>.

El conocimiento de esta enfermedad ha hecho cambiar la agresividad del manejo quirúrgico. Probablemente en la actualidad no se le hubiera permitido a un paciente con diagnóstico preoperatorio de HNPCC la opción de una resección parcial, como se hizo con el paciente A-II-4, en quien, considerando la edad, comorbilidad y las tasas de morbimortalidad levemente mayores de una colectomía total, se aceptó la opción de una hemicolectomía derecha y colonoscopias seriadas, las que no se han efectuado regularmente a pesar de que sus dos hermanos presentaron posteriormente cánceres metacrónicos.

La indicación de cirugía profiláctica es motivo de controversia en HNPCC. El año 1997, se propuso la colectomía total para los pacientes HNPCC con CC y los portadores de mutación con adenomas colónicos<sup>16</sup>. En nuestra serie presentamos el caso de una colectomía profiláctica realizada a una paciente (D-III-9), que presentó un pólipo adenomatoso en el colon derecho después que 10 de sus familiares hubieran presentado cáncer. En HNPCC, los pólipos ocurren con la misma frecuencia que en la población general, pero se presentan a edad más temprana y progresan más rápido a cáncer (2 a 3 años vs 8 a 10 años en CC esporádico)<sup>18,19</sup>.

En los miembros de familias HNPCC (sin conocer el estado mutacional), la incidencia acumulada de CC a los 75 años es de 40% y se ha

concluido, en un estudio controlado no randomizado, que el tamizaje cada tres años con colonoscopia total desde los 25 años reduce a menos de la mitad la incidencia de cáncer y disminuye en 65% la mortalidad general en estos grupos<sup>17</sup>.

Aunque la adherencia a una primera colonoscopia fue alta, la minoría siguió repitiéndose el examen. A pesar de esta dificultad, el tamizaje del CC fue efectivo, permitiendo el hallazgo de neoplasias en dos pacientes en etapas presintomáticas. Estos resultados, obtenidos precisamente en pacientes con buena adherencia al estudio, sugieren la importancia que tendría la colonoscopia seriada como estrategia de prevención en nuestra realidad.

Ningún estudio controlado ha avalado al tamizaje ginecológico anual desde los 30 años con ecografía transvaginal o citología de aspirado endometrial<sup>14-16</sup>, en efecto, en un estudio de 269 mujeres de familias con HNPCC con seguimiento ecográfico anual, se diagnosticó cáncer sólo en dos casos, no por el esquema de tamizaje, sino por la aparición de síntomas<sup>20</sup>. Además, en otra población con riesgo de cáncer endometrial (mujeres en tratamiento con tamoxifeno), estas técnicas de tamizaje presentaron tasas de falsos positivos inaceptablemente elevadas y alta morbilidad asociada a la ruptura uterina por aspirado endometrial. Aun cuando el seguimiento ecográfico con aspirado endometrial es materia de controversia, nos parece adecuado plantearle al paciente sus riesgos, opciones y beneficios seleccionando el grupo a estudiar. En pacientes con HNPCC, con cáncer endometrial en su familia, el seguimiento debiera ser anual, en particular en aquellas mayores de 50 años. Otro grupo de alto riesgo son las pacientes con HNPCC portadoras de una mutación del gen MSH6. En ellas, el cáncer endometrial es incluso más importante que el CC<sup>11</sup>. Frente a estas realidades debemos destacar el papel de la histerectomía profiláctica en pacientes con antecedentes familiares o portadoras de la mutación del gen señalado que tengan paridad cumplida al momento de su cirugía del colon.

Los criterios de Amsterdam, introducidos en 1991 y modificados en 1999<sup>3</sup>, tienen el defecto de ser poco sensibles en familias pequeñas<sup>12</sup>, al ignorar bastantes características clínicas relevantes

en este síndrome. En nuestra serie, la familia A no cumple aquel criterio que exige que dos generaciones distintas estén afectadas. Sin embargo, este linaje pequeño presenta otras características del HNPCC. Además, el análisis molecular de los tumores reveló inestabilidad microsatelital de alta frecuencia en los tres casos, este dato apoya el diagnóstico de HNPCC, aun cuando la inmunohistoquímica para MSH2 y MLH1 no haya revelado alteraciones en la expresión de esos genes reparadores de ADN (este hallazgo hace menos probable una mutación en estos dos genes, pero no la descarta, ni se refiere al estado de los otros tres genes descritos en HNPCC). No desconocemos la utilidad de los criterios de Amsterdam, pero es necesario reconocer el valor de las otras características clínicas y de las técnicas de estudio del tejido tumoral en los casos dudosos que representan los linajes pequeños.

La determinación de mutaciones germinales de los genes reparadores es el paso siguiente en el estudio de estos pacientes ya que permite, en la mayoría de los casos, confirmar el diagnóstico de HNPCC, otorgando valiosa información para el consejo genético y el tamizaje oncológico de los familiares. Estas complejas y costosas técnicas están disponibles en forma comercial en el hemisferio norte y aunque se han utilizado en nuestro país en el estudio de otros síndromes de cáncer hereditario, esperan todavía su incorporación para el estudio genético-molecular de las variantes hereditarias del cáncer colorrectal.

En conclusión, el HNPCC es una realidad en Chile. El diagnóstico anamnésico plantea la necesidad de identificar a los familiares en riesgo para implementar en ellos un esquema de tamizaje. Además, introduce la posibilidad de realizar colectomía profiláctica en casos específicos y modifica la conducta quirúrgica que se ofrece al paciente afectado.

Los métodos de tamizaje colonoscópico permiten diagnosticar neoplasias colorrectales en familiares de pacientes con HNPCC, sin embargo, la adherencia adecuada a estos métodos es baja.

Se presenta el desafío de implementar técnicas de estudio molecular en los grupos familiares afectados para hacer más específica la indicación de tamizaje de cáncer en la población en riesgo.



REFERENCIAS

1. LYNCH H, SMYRK T, WATSON P, LANSPA S. Genetics, natural history, tumor spectrum and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: An updated review. *Gastroenterology* 1993; 104: 1535-49.
2. GIARDIELLO F, BRENSINGER J, PETERSEN G. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001; 121: 198-213.
3. VASEN H, WATSON P, LYNCH H, JUKKA-PEKKA M. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch Syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: 1453-56.
4. LÓPEZ F, ZÚÑIGA AA, WISTUBA I. Cáncer colorrectal hereditario no poliposo: bases genéticas del tratamiento quirúrgico. *Rev Chil Cir* 2002; 54: 107-13.
5. WATSON P, VASEN H, MECHLIN J, JÄRVINEN H, LYNCH H. The risk of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Am J Med* 1994; 96: 516-20.
6. LEACH FS, NICOLAIDES NC, PAPADOPOULOS N, LIU B, JEN J, PARSONS R ET AL. Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell* 1993; 75: 1215-25.
7. PAPADOPOULOS N, NICOLAIDES NC, WEI YF, RUBEN SM, CARTER KC, ROSEN CA ET AL. Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer. *Science* 1994; 263: 1625-9.
8. BRONNER CE, BAKER SM, MORRISON PT, WARREN G, SMITH LG, LESCOE MK ET AL. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature* 1994; 368: 258-61.
9. NICOLAIDES NC, PAPADOPOULOS N, LIU B, WEI YF, CARTER KC, RUBEN SM ET AL. Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature* 1994; 371: 75-80.
10. MIYAKI M, KONISHI M, TANAKA K. Germline mutation of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Genet* 1997; 17: 271-2.
11. AKIYAMA Y, SATO H, YAMADA T, NAGASAKI H, TSUCHIYA A, ABE R ET AL. Germ-line mutation of the hMSH6/GTBP gene in an atypical hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindred. *Cancer Res* 1997; 57: 3920-3.
12. LYNCH HT, DE LA CHAPELLE A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 919-32.
13. KINZLER K, VOGELSTEIN B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996; 87: 159-70.
14. WINAWER SJ, FLETCHER RH, MILLER L, GODLEE F, STOLAR MH, MULROW CD ET AL. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112: 594-642.
15. VASEN HF, MECKLIN JP, WATSON P, UTSUNOMIYA J, BERTARIO L, LYNCH P ET AL. Surveillance in hereditary nonpolyposis colorectal cancer: An international cooperative study of 165 families. The International Collaborative Group on HNPCC. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 1-4.
16. BURKE W, PETERSEN G, LYNCH P, BOTKIN J. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. *Jama* 1997; 277: 915-9.
17. JÄRVINEN H, AARNIO M, MUSTONEN H, AALTONEN L. Controlled 15 years trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 829-34.
18. LYNCH HT, DE LA CHAPELLE A. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 1999; 36: 801-18.
19. JASS JR, STEWART SM. Evolution of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gut* 1992; 33: 783-6.
20. DOVE-EDWIN I, BOKS D, GOFF S, KENTER GG, CARPENTER R, VASEN HF ET AL. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 1708-12.

*Agradecimientos*

A los Drs. Iván Wistuba, Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, y Montserrat Molgó, Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, por su colaboración en la interpretación de hallazgos clínicos, histológicos y moleculares de nuestros pacientes.