

# Síndrome de Lynch y cáncer familiar X

Carlos A. Vaccaro y María González

## INTRODUCCIÓN

Las formas hereditarias de cáncer colorrectal (CCR) representan un 5-8% del total de las formas clínicas. Clínicamente se distinguen dos formas bien establecidas: los síndromes polipósicos y los no polipósicos. Durante muchos años, la única forma no polipósica conocida era el síndrome de Lynch. Por ese motivo, los términos cáncer hereditario no polipósico (*hereditary non polyposis colorectal cancer* –HNPCC) y síndrome de Lynch se utilizaban indistintamente. Sin embargo, tras el descubrimiento de las mutaciones de los genes de reparación, se identificó una forma clínica que respondía a los criterios de Amsterdam pero en los que no presentaban los patrones moleculares de inestabilidad microsatelital ni las mutaciones en los genes de reparación que explicaban el síndrome de Lynch. Esta nueva entidad se denominó cáncer familiar tipo X y se constituyó en la segunda forma de agregación de cáncer colorrectal que no se asocia a poliposis. No se incluyó en la terminología la palabra hereditario, ya que no se halló ningún gen involucrado y tampoco existe evidencia de algún tipo de patrón de herencia. La letra X se incluyó con la intención de dejar establecido que era una forma sobre la cual existe un conocimiento muy limitado.

En el presente artículo se desarrollan los aspectos clínicos y moleculares de ambas entidades.

## SÍNDROME DE LYNCH

Es el cáncer hereditario más frecuente; se estima que corresponde al 3-5% del total de CCR. Es un síndrome que se hereda en forma autosómica dominante y es causado por una mutación germinal en uno de los genes que participan en la reparación del ADN (*mismatch repair genes*). Los portadores de las mutaciones presentan riesgo muy elevado de CCR y endometrio y otros tumores (ovario, uroepitelio, estómago, intestino delgado, vías biliares y páncreas, piel [como adenomas sebáceos, carcinomas y queratoacantomas] y cerebro).

## Reseña histórica

La primera comunicación científica fue realizada por Aldred Warthin en el año 1913 en la revista *Archives*

*of Internal Medicine*. Este patólogo de la Universidad de Michigan publicó el caso de su costurera, deprimida por el temor de fallecer por cáncer a una temprana edad, debido a sus antecedentes familiares. Efectivamente, falleció de cáncer de endometrio. La importancia de esta primera descripción no fue valorada hasta 1966, cuando Henry T. Lynch publica su experiencia sobre dos familias, a las que denominó “Familias N y M”, introduciendo la denominación “síndrome de cáncer familiar”.

En Sudamérica, el Grupo Uruguayo dirigido por el cirujano Carlos Sarroca fue pionero y su labor permitió que la experiencia se difundiera en la región. En la Argentina, la primera comunicación fue realizada por nuestro grupo en el año 1996, en la Academia Argentina de Cirugía. Desde entonces, varios grupos han comunicado sus experiencias. En el año 2006 se organizó el Primer Encuentro Regional del Grupo Colaborativo de las Américas (CGA) en la Argentina, bajo la dirección de Carlos Vaccaro, en el que participaron los principales líderes de la región y del resto del mundo y establecieron líneas de trabajos colaborativos. Este evento se repitió en Chile en 2008 organizado por Francisco López-Kostner y nuevamente en la Argentina en 2010 con la presencia de Henry T. Lynch y más de 20 expertos internacionales.

## Características clínicas

Existen dos formas de presentación clínica: tipo I, cuando la afectación es exclusivamente colorrectal y tipo II, cuando se afectan otros órganos. La penetrancia (porcentaje de individuos que teniendo predisposición genética desarrollan la enfermedad) es alta y varía tanto para los sexos como para los diferentes órganos. En el varón, la penetrancia para el cáncer colorrectal supera el 80%, mientras que en las mujeres es menor (en algunas series, el riesgo para el adenocarcinoma de endometrio supera al colorrectal). La edad promedio de presentación para el CCR es de 45 años y de 50 años para los tumores de endometrio. La multiplicidad de los tumores ya sean colónicos (metacrónicos o sincrónicos) o extracolónicos en el momento del diagnóstico constituye otra característica de importancia clínica.

Si bien el diagnóstico definitivo se basa en la presencia de la mutación en los genes reparadores del ADN, el diagnóstico clínico puede realizarse sobre la base de los antecedentes personales y familiares. Numerosos grupos han propuesto diferentes criterios para identificar esta enfermedad. Ya que ninguno de ellos es lo suficientemente sensible ni específico, deben considerarse fundamentalmente orientativos. Los más utilizados son los denominados Criterios de Amsterdam (Tabla 1). Estos criterios son muy exigentes y múltiples factores dificultan su cumplimiento (desconocimiento familiar, fallecimiento temprano por otras causas, familias reducidas, falsa paternidad, etc.). Por este motivo, es importante conocer las características de la enfermedad para poder sospecharla aun cuando los criterios no se cumplan (Tabla 2).

### Afectación colorrectal

El término “no polipósico” se adoptó para diferenciarlo del fenotipo clásico de la poliposis adenomatosa familiar (PAF), en el que el número de pólipos habitualmente

supera el centenar. Sin embargo, al igual que en las otras formas de cáncer colorrectal, la lesión premaligna típica es el pólipo. Al momento del diagnóstico, pueden presentarse pólipos sincrónicos que en general no superan el número de diez. Esto facilita el diagnóstico diferencial con la PAF típica, pero puede dificultar su diferenciación de las formas de PAF atenuadas. Los pólipos se caracterizan por presentarse a una edad más temprana y ser de mayor tamaño que en la población general.

Histológicamente tienden a ser adenomas vellosos con displasia de alto grado. Desde el punto de vista molecular, presentan inestabilidad microsátelite en el 67% de los casos, con frecuente pérdida de expresión inmunohistoquímica (IHQ) de las proteínas MLH1 y MSH2. El potencial maligno de estos pólipos está incrementado. Mientras que en la población general la prevención de un cáncer requiere de 40 a 120 polipectomías y la transformación demanda entre ocho y diez años, en los portadores de esta afección un cáncer se evita cada dos a ocho polipectomías y la transformación maligna se produce en dos a tres años. Llamativamente, los pólipos están distribuidos en todo el colon, sin el predominio proximal que se observa para el adenocarcinoma en el mismo trastorno.

Esto podría explicarse por el desarrollo tumoral a partir de adenomas planos, lesiones que predominan proximalmente y que representan el 50% de los pólipos en esta población.

Los adenocarcinomas colorrectales se presentan a una edad promedio de 45 años, aunque algunos portadores los desarrollan a edades más avanzadas (después de los 65 años). Otra característica que lo diferencia de las formas esporádicas es la mayor proporción de lesiones malignas ubicadas en el colon derecho (70%) y una alta incidencia de tumores sincrónicos (18%) y metacrónicos (50% a los 10 años). Estas características demandan una estrategia de vigilancia y tratamiento diferentes.

Histológicamente, suelen tener un patrón de crecimiento exofítico, con una alta proporción de tumores mucinosos con células en anillo de sello y tendencia a la pobre diferenciación. Característicamente, existe un infiltrado linfocitario intratumoral (TIL) formado por linfocitos T CD3+ y una reacción peritumoral, con nódulos de linfocitos B rodeados de linfocitos T, con un patrón similar al observado en la enfermedad de Crohn (*Crohn's like*). La incidencia de metástasis ganglionares es menor que en las formas esporádicas (35% vs. 65%).

### Neoplasias extracolorrectales

El espectro de afectación extracolónica es amplio y no muy bien definido. Existe un grupo de órganos con clara asociación (Tabla 3). Tal como acontece con el cáncer colorrectal, se presentan unos diez a quince años antes que las formas esporádicas.

**TABLA 1.** Criterios de Amsterdam para el diagnóstico clínico del síndrome de Lynch

Criterios de Amsterdam I	
Tres o más familiares consanguíneos con cáncer colorrectal	
Afectación de por lo menos dos generaciones	
Uno o más de los casos tuvieron diagnóstico antes de los 50 años de edad	
Descartar poliposis adenomatosa familiar	
Criterios de Amsterdam II	
Tres o más familiares consanguíneos con cáncer colorrectal, de endometrio, de intestino delgado, de uréter o pelvis renal	
Afectación de por lo menos dos generaciones	
Uno o más de los casos tuvieron diagnóstico antes de los 50 años de edad	
Descartar poliposis adenomatosa familiar	

Nota: En el año 2003, H. T. Lynch propone la inclusión de los tumores ováricos, gástricos, hepatobiliares, cerebrales, sebáceos de piel y de mama (comunicación personal).

**TABLA 2.** Características clínicas del cáncer colorrectal (CCR) esporádico y el asociado al síndrome de Lynch

	Síndrome de Lynch	Esporádico
Edad al diagnóstico (años)	45-50	65
Afectación colon derecho	≈ 70%	≈ 20%
CCR sincrónico	≈ 20%	≈ 2%
CCR metacrónico	≈ 25%	≈ 5%
Riesgo de padecer otras neoplasias	Alto	Leve

≈ Valores aproximados.

**TABLA 3.** Síndrome de Lynch, riesgo de padecer diferentes tipos de cáncer a lo largo de la vida, edad de presentación y riesgo relativo con relación a la población general

	Riesgo portadores	Riesgo poblacional	Riesgo relativo	Edad de presentación
Colorrectal	80%	5-6%	10	42 años
Endometrio	40-60%	2-3%	20	49 años
Estómago	15%	1%	4	54 años
Ovario	10-12%	1-2%	4	47 años
Intestino delgado	1-4%	--	> 100	49 años
Cerebro	4%	0.6%	7	--
Vejiga	4%	1-3%	4	--
Riñón, vías urinarias	3%	1%	--	--
Tracto biliar	2%	0.6%	3	54 años

El riesgo para los diferentes tumores varía de acuerdo con el gen afectado. En relación con las mutaciones del gen MLH1, las mutaciones del gen MSH2 se asocian con un mayor riesgo de tumores extracolónicos (11-42% vs. 48-61%, respectivamente). A su vez, las mutaciones del gen MSH6 se caracterizan por el alto riesgo de cáncer de endometrio (73% vs. 31% del gen MLH1 y 29% del MSH2), presentación más tardía y una menor incidencia de inestabilidad microsatélite. Los portadores de mutaciones en el gen MSH6 tienen un menor riesgo de afectación y suelen afectarse a edades más avanzadas.

El riesgo de tumores gástricos está especialmente incrementado en familias de origen asiático, aunque también en el grupo de B. Rossi en Brasil. Asimismo, sobre 65 familias de nuestro registro ProCanHe que cumplían los Criterios de Amsterdam, el tumor extracolónico más frecuentemente observado en la población masculina fue el gástrico.

La evidencia con relación al adenocarcinoma de mama es controvertida; sin embargo, para H. T. Lynch, los tumores de mama forman parte del síndrome. En nuestro registro observamos elevada incidencia de tumores de mama desarrollados a edades tempranas y falta de expresión inmunohistoquímica. También se presume que el riesgo estaría incrementado para los tumores de páncreas y linfomas. Existen informes de asociación con cáncer de próstata y tiroides. Por el contrario, los tumores de pulmón presentarían un riesgo reducido.

Por otra parte, existen dos asociaciones con lesiones de piel. El síndrome cutáneo de Muir-Torre es una variante, en el que se observa la asociación de carcinoma, adenoma e hiperplasia sebácea, carcinoma de células basales y/o queratoacantoma con tumores viscerales. Los adenomas, al igual que otros tumores relacionados con el síndrome de Lynch, presentan inestabilidad microsatelital y deberían alertar la pesquisa de tumores colorrectales y/o ginecológicos.

Otra manifestación dermatológica (que algunos autores refieren como “síndrome de Lynch III”) son las manchas café con leche y los neurofibromas. Estas lesiones se asocian no solo a tumores colorrectales sino también a tumores de endometrio, cerebro y del sistema hematopoyético. Otra variante sindrómica que pueden desarrollar los portadores de estas mutaciones es la del síndrome de Turcot, que incluye la asociación de tumores cerebrales y colorrectales. A diferencia de lo que sucede en la poliposis adenomatosa familiar (en la que el tumor cerebral es clásicamente un meduloblastoma), la forma asociada al síndrome de Lynch se asocia con gliomas cerebrales.

#### **Prevención primaria y secundaria**

Recientemente se ha informado evidencia de que la administración de 600 mg diarios de aspirina reduce el riesgo de cáncer colorrectal en los portadores sanos.

En relación con la prevención secundaria, la vigilancia colorrectal debe comenzar entre los 20 y los 25 años de edad o 2-5 años antes del familiar más tempranamente afectado, mediante una videocolonoscopia total, que deberá repetirse cada uno a dos años. Si bien la única evidencia científica fue obtenida sobre protocolos con endoscopias realizadas cada tres años, la ocurrencia de lesiones en el intervalo de los tres años refuerza la sugerencia de acortar ese plazo a un año. El resto de los órganos con riesgo aumentado carece de una estrategia de eficacia comprobada aunque existen recomendaciones bien establecidas. En relación con el cáncer de endometrio y ovario, se recomienda la realización de ecografía transvaginal y determinación de CA-125 a partir de los 25-35 años, con examen ginecológico cada uno a tres años. Si bien no hay evidencia clara con respecto a las biopsias de endometrio, podría considerarse como una alternativa válida en casos individuales. La vigilancia de otros órganos tampoco tiene comprobada eficacia. Se sugiere, sobre todo en familias

con antecedentes de afectación urinaria, la realización de análisis de orina y citológico urinario anual comenzando a partir de los 25-35 años.

Existen distintas posturas con respecto al cáncer del tracto digestivo superior, principalmente para el cáncer gástrico: se recomienda su vigilancia solo en familias con afectación gástrica, mientras que otros sugieren que se realice en forma rutinaria. En todos los casos, mediante la realización de una videoendoscopia digestiva alta con evaluación hasta segunda porción duodenal (eventualmente con extensión hasta el yeyuno) a partir de los 30 años cada 2-3 años. En todos los casos, con toma de biopsias múltiples de los diferentes sectores del estómago para la detección de inflamación crónica, gastropatía atrófica o metaplasia intestinal y búsqueda de *Helicobacter pylori*, aumentando el intervalo ante estudios normales y acortándolo si los hallazgos fueran positivos.

En ciertos casos podrá considerarse la utilización de la cápsula endoscópica para el estudio del intestino delgado.

### **Colectomía profiláctica**

*Portadores de la mutación que todavía no han desarrollado CCR*

En los portadores sanos, la colectomía profiláctica puede ser presentada como una alternativa a la vigilancia endoscópica anual. Sin embargo, no es recomendable, dada la penetrancia incompleta, las alteraciones de la calidad de vida y la morbimortalidad asociadas al procedimiento, y la comprobada eficacia de la colonoscopia para prevenir lesiones avanzadas. Sin embargo, existen algunas situaciones específicas en las que podría ser considerada: pacientes que no podrán adherirse a la vigilancia mediante estudio completo del colon (colonoscopia) en forma periódica y regular debido a dificultades anatómicas, pobre adherencia a la vigilancia, o trastornos psicológicos que impidan tolerar el miedo a padecer CCR.

*Pacientes afectados por adenomas o adenocarcinomas*

Si el paciente desarrolla un adenoma, la decisión deberá estar basada fundamentalmente en el tamaño, el número, la frecuencia de la aparición y la posibilidad de resección y vigilancia endoscópica posterior, considerando que en estos pacientes la secuencia adenoma-carcinoma está acelerada. En presencia de un adenoma no reseccable endoscópicamente o un adenocarcinoma, existen dos alternativas: la colectomía total con anastomosis de íleo-recto o la hemicolectomía con control endoscópico anual del colon remanente. Si bien la evidencia es limitada, la recomendación de los expertos es la resección ampliada, ya que la acelerada progresión pólipo-cáncer hace que el riesgo de padecer lesiones en el segmento remanente esté presente aun con controles endoscópicos anuales.

Sin embargo, las resecciones más limitadas tendrían indicación en los pacientes añosos, en quienes el riesgo de un

tumor metacrónico es menor (por su expectativa de vida) y los trastornos funcionales pueden ser mayores. Por estas razones, la elección entre uno y otro tipo de colectomía debe ser hecha considerando circunstancias individuales (comorbilidades, hábitos evacuatorios, aceptación y facilidad para completar estudios endoscópicos, etc.).

Por otra parte, debe recordarse que, aun cuando se realiza una colectomía total, el riesgo de presentar un cáncer de recto alcanza el 12% a los diez años, por lo que debe efectuarse una vigilancia endoscópica anual.

Cuando la lesión se presenta en el recto, las opciones son la proctocolectomía total con reservorio ileoanal o la resección anterior y control endoscópico. Teniendo en cuenta la mayor morbilidad postoperatoria inmediata y alejada de la primera opción, nuestra recomendación es la resección conservadora.

*Paciente con historia de cáncer colorrectal tratado con resección segmentaria*

Las alternativas son 3: vigilancia anual, completar la colectomía o iniciar quimiopprofilaxis con aspirina (600 mg diarios). No existen estudios que hayan comparado estas alternativas. En nuestra opinión, estaría indicada la quimiopprofilaxis en todos los casos y la colectomía en los pacientes que no quieran adherirse al control endoscópico o en los que en cada control presenten adenomas múltiples o avanzados.

*Anexohisterectomía profiláctica*

El alto riesgo de cáncer de endometrio y ovario así como la deficiencia de las estrategias de prevención justifican la anexohisterectomía profiláctica. Esta alternativa es claramente aceptable en mujeres posmenopáusicas o que no desean procrear y deben ser operadas por un CCR. En las mujeres que no están afectadas (ya sea por haber sido sometidas a cirugía colorrectal o no desarrollaron un CCR), esta alternativa es también válida, aunque implica una intervención quirúrgica exclusivamente para ese fin.

### **Pronóstico alejado**

A pesar de las múltiples variables histopatológicas adversas que suelen presentarse en estos pacientes, numerosas series han mostrado una mayor supervivencia global y ajustada por estadio que en las formas esporádicas. Si bien los índices de supervivencia a cinco años son mejores tanto en los tumores localizados (85% vs. 68% de las formas esporádicas) como en los avanzados (40% vs. 18%), la diferencia es especialmente marcada en los casos con metástasis ganglionares (61% vs. 21%). Numerosas teorías han sido propuestas para explicar el mejor pronóstico observado en los tumores con inestabilidad microsateletal. La menor proporción de mutaciones en genes tales como el DCC, p53 y K-ras podría ser una de las explicaciones. Otras posibilidades incluyen la acumulación de proteínas aberrantes en la superficie de las

células tumorales, que produciría una reacción inmunitaria dirigida contra el tumor (esto también explicaría la reacción linfocitaria) y la acumulación excesiva de mutaciones que conduciría a la inviabilidad de la célula tumoral (“malignidad infructuosa”).

### Diagnóstico genético

Las actuales técnicas moleculares permiten identificar las mutaciones que se asocian con el síndrome de Lynch, aunque su sensibilidad no supera el 80%.

Debido a su costo relativamente alto, se recomienda realizar algún tipo de tamizado previo a la secuenciación. Esto puede efectuarse a través de la determinación de inestabilidad microsatelital o con la de la expresión inmunohistoquímica cuyos criterios de indicación se conocen como Criterios de Bethesda (Tabla 4).

#### *Inestabilidad microsatelital y expresión inmunohistoquímica*

La inestabilidad microsatelital idealmente debe determinarse con el panel de Bethesda que implica el uso de 5 marcadores (BAT 25, BAT 26, D2S123, D17S250 y D5S346). Si 2 o más marcadores son inestables, se clasifica como inestabilidad microsatelital alta. Alternativamente pueden utilizarse los marcadores BAT 26 y NR27 que son monomórficos y altamente sensibles. Otra forma de tamizado es la determinación de la expresión inmunohistoquímica (IHQ) de las proteínas codificadas por los genes reparadores MSH2, MLH1, MSH6 y PMS2. La IHQ es un método mucho más simple y económico que, además, permite determinar cuál es el gen específico alterado. Su desventaja es la menor sensibilidad, ya que no detecta la disfunción de otros genes reparadores. A su vez, es posible que haya expresión inmunohistoquímica casi normal pero que la proteína no tenga capacidad funcional. Dado que estas proteínas trabajan en forma conjunta (MLH1 se une a PMS2 y MSH2 a MSH6), en ocasiones la falta de expresión de PMS2 puede deberse a una inactivación del gen MLH1 (por metilación en las formas esporádicas y por mutación en el síndrome de Lynch), y la falta de expresión MSH6,

a una inactivación del gen MSH2 (siempre por una mutación ya que este gen no se metila). La tabla 5 detalla los potenciales resultados y sus respectivas interpretaciones. Como se mencionó, la expresión de MLH1 puede estar ausente en tumores esporádicos debido a un mecanismo no heredable, que es la metilación. Por esta razón, ante una falta de expresión inmunohistoquímica MLH1 y sobre todo cuando los Criterios de Amsterdam no están presentes, se debería descartar la mutación V600E en el BRAF, ya que su presencia se asocia a la metilación del gen MLH1 y prácticamente descarta el diagnóstico de síndrome de Lynch.

#### *Identificación de la mutación patogénica*

La identificación de la mutación patogénica es la única herramienta para confirmar el diagnóstico en el afectado y estimar el riesgo en los familiares consanguíneos. Está indicada luego haberse evidenciado en el tumor inestabilidad microsatelital alta o falta de expresión inmunohistoquímica en algunas de las proteínas. También está indicada en los pacientes con Criterios de Amsterdam independientemente de los estudios antes mencionados. Actualmente hay disponibles 2 técnicas: la secuenciación y la MLPA.

Por su parte, la interpretación de la patogenicidad de las mutaciones es clave y no siempre está claramente definida. Esto es especialmente dificultoso cuando se trata de mutaciones *missense* (que llevan a una sustitución de un aminoácido), que se representan hasta en un 30% de las mutaciones identificadas en el gen MLH1. En la base de datos del *International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer* ([www.nfdht.nl](http://www.nfdht.nl)) se encuentran registradas más de 440 mutaciones patógenas. El 50% de dichas mutaciones afecta al gen MLH1; el 40% al gen MSH2; el 10% al gen MSH6 y el 5% al PMS2.

Otros aspectos importantes de la implementación del diagnóstico genético son aquellos relacionados con el impacto psicológico, sociológico y legal.

Entre 163 miembros de la *National Society of Genetic Counselors*, el 91% respondió que aceptaría realizar la prueba genética, pero la mayoría (68%) no lo haría a través de su cobertura médica por temor a la discriminación y un 57% buscaría ayuda psicológica para sobrellevar los resultados. El riesgo de depresión alcanza al 70% de las personas con resultados positivos. El sentimiento de culpa puede presentarse tanto cuando el resultado es positivo (por la posibilidad de transmitir la predisposición a un descendiente), como cuando resulta negativo (“culpa del sobreviviente”).

La complejidad descrita en la implementación de pruebas genéticas hace necesario que se efectúen solo en el contexto de un asesoramiento genético realizado en el marco de grupos especializados multidisciplinarios.

**TABLA 4.** Criterios de Bethesda (modificados)

Cáncer colorrectal (CCR) antes de los 50 años
Presencia de CCR sincrónico, metacrónico u otra neoplasia relacionada en cualquier edad
CCR con histología de inestabilidad microsatélite diagnosticado antes de los 60 años
Paciente con CCR y 1 o más familiares de primer grado con una neoplasia relacionada diagnosticada antes de los 50 años
Paciente con CCR y 2 o más familiares de primero o segundo grado, con una neoplasia relacionada (a cualquier edad)

**TABLA 5.** Resultados de las pruebas de inmunohistoquímica y sus interpretaciones

MLH1	PMS2	MSH2	MSH6	Interpretación
+	+	+	+	Cáncer esporádico
HNPCC poco probable				
-	-	+	+	Mutación o metilación MLH1
+	+	-	-	Mutación MSH2
+	+	+	-	Mutación MSH6
+	-	+	+	Mutación PMS2

HNPCC, cáncer hereditario no polipósico.

### CÁNCER FAMILIAR X (CFX)

La identificación de esta forma clínica se basó en el hecho de que, a pesar de los avances en las técnicas moleculares, en solo el 50-60% de los pacientes con Criterios de Amsterdam I se identificaban mutaciones germinales en los genes de reparación. De esta forma, actualmente el diagnóstico de CFX se realiza por descarte.

La caracterización de esta forma clínica se basa en el estudio del *National Institutes of Health Colon Cancer Family Registry*, que analizó 161 familias con Criterios de Amsterdam I. Se calculó el riesgo relativo para los di-

ferentes tumores entre los individuos con mutaciones identificadas (síndrome de Lynch) y los que no lo eran (CFX). En este último grupo sin deficiencia en los genes de reparación (71 familias), el incremento en el riesgo de CCR en relación con la población general fue de solo el 2% y ningún otro cáncer presentó un riesgo incrementado. También se evidenció que la edad de presentación era mayor que en las familias con mutaciones identificadas (61 vs. 49). Un estudio alemán sobre 41 familias encontró que, comparado con las familias con síndrome de Lynch, el cáncer familiar X tenía una mayor proporción de tumores izquierdos, menos incidencia de tumores sincrónicos y metacrónicos y una mayor tendencia a adenomas, sugiriendo una progresión adenoma-carcinoma no tan acelerada. Sobre la base de estas observaciones se sugiere que las familias con CCR a edad temprana, y con otras manifestaciones características de síndrome de Lynch (p. ej., asociación con cáncer de endometrio) no deberían ser categorizadas como CFX.

Las recomendaciones de vigilancia actuales incluyen comenzar los estudios de rastreo 5 a 10 años antes de la edad del afectado más joven con una frecuencia determinada por los hallazgos iniciales pero no menos frecuente que cada 5 años. La vigilancia intensiva del cáncer de endometrio no está sustentada por la evidencia actual.

### BIBLIOGRAFÍA

- Balmaña J, Balaguer F, Castellví-Bel S, et al. Comparison of predictive models, clinical criteria and molecular tumour screening for the identification of patients with Lynch syndrome in a population-based cohort of colorectal cancer patients. *J Med Genet.* 2008;45(9):557-63.
- Baylin SB, Jones PA. A decade of exploring the cancer epigenome – biological and translational implications. *Nat Rev Cancer.* 2011;11(10):726-34.
- Boland CR, Koi M, Chang DK, et al. The biochemical basis of microsatellite instability and abnormal immunohistochemistry and clinical behavior in Lynch syndrome: from bench to bedside. *Fam Cancer.* 2008;7(1):41-52.
- Geiersbach KB, Samowitz WS. Microsatellite instability and colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135(10):1269-77.
- Gomez LC, Marzese DM, Adi J, et al. MLPA mutation detection in Argentine HNPCC and FAP families. *Fam Cancer.* 2009;8(1):67-73.
- Gómez L, Adi J, Ibarra J, et al. Mutación fundadora en una familia argentina con cáncer colorrectal hereditario. *Medicina (B Aires).* 2010;70(1):31-6.
- Hong SP, Min BS, Kim TI, et al. The differential impact of microsatellite instability as a marker of prognosis and tumour response between colon cancer and rectal cancer. *Eur J Cancer.* 2011. [En prensa].
- Hughes LA, Khalid-de Bakker CA, Smits KM, et al. The CpG island methylator phenotype in colorectal cancer: progress and problems. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1825(1):77-85.
- Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(25):2449-60.
- Søreide K, Nedrebø BS, Knapp JC, et al. Evolving molecular classification by genomic and proteomic biomarkers in colorectal cancer: potential implications for the surgical oncologist. *Surg Oncol.* 2009;18(1):31-50.
- Terdiman JP, Gum JR Jr, Conrad PG, et al. Efficient detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene carriers by screening for tumor microsatellite instability before germline genetic testing. *Gastroenterology.* 2001;120(1):21-30.
- Vaccaro CA, Bonadeo F, Roverano AV, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch Syndrome) in Argentina: report from a referral hospital register. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(10):1604-11.
- Vaccaro CA, Carrozzo JE, Mocetti E, et al. Expresión inmunohistoquímica e inestabilidad microsatelital en el síndrome de Lynch. *Medicina (B Aires).* 2007;67(3):274-8.
- Van Domselaar F, Correa D, Vaccaro C, et al. Cáncer gástrico difuso hereditario (CGDH): presentación de una familia con una nueva mutación del gen CDH1. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2007;37(3):158-63.
- Vilkin A, Niv Y, Nagasaka T, et al. Microsatellite instability, MLH1 promoter methylation, and BRAF mutation analysis in sporadic colorectal cancers of different ethnic groups in Israel. *Cancer.* 2009;115(4):760-9.
- Zlobec I, Bihl M, Foerster A, et al. Comprehensive analysis of CpG island methylator phenotype (CIMP)-high, -low, and -negative colorectal cancers based on protein marker expression and molecular features. *J Pathol.* 2011;225(3):336-43.