

Cáncer Colorrectal Hereditario sin Poliposis. Síndrome de Lynch

Dr. Pedro Luna Pérez *, Dra. Guadalupe Quiñónez †, Dr. Luis Benitez-Bribiesca ‡, Dr. Francisco J Barrientos §, Dr. Antonio de la Torre §

* Departamento de Cirugía Oncológica, † Unidad de Investigaciones Oncológicas, ‡ Jefe de la Unidad de Investigaciones Oncológicas, § Departamento de Endoscopia, Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI: México, D.F. Correspondencia: Dr. Pedro Luna. Servicio de colon y recto. División de Cirugía Oncológica. Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Avenida Cuauhtémoc Núm. 330, Colonia Doctores, C.P. 06720. México, D.F. México.

Recibido para su publicación: 14-VII-94. Aceptado para su publicación: 11-I-95.

RESUMEN Antecedentes. La frecuencia del cáncer hereditario sin poliposis es del 5%. El patrón de transmisión de este cáncer es autosómico dominante y tiene dos variantes: el síndrome de Lynch I, que se caracteriza por la presencia de un cáncer colorrectal sincrónico y/o metacrónico, en una edad promedio de 45 años y en 70% de los casos con localización proximal al ángulo esplénico, y el síndrome de Lynch II, el cual tiene las mismas características y está asociado con otros cánceres extracolónicos, en particular con el de endometrio, ovario y estómago. Este síndrome no se reconoce con facilidad, debido a que carece de expresión fenotípica como la poliposis adenomatosa familiar. **Objetivos:** Los propósitos de la presente revisión son dar a conocer la historia natural, el diagnóstico, el tratamiento, los métodos de vigilancia para el sujeto afectado y su familia y el puntualizar los avances en la investigación de los marcadores genéticos localizados en los cromosomas 2, 3 y 7. **Métodos:** En esta revisión se analiza la literatura y se discute acerca de las características clínicas, patología, genética, tratamiento y vigilancia del cáncer colorrectal hereditario sin poliposis.

Conclusiones: El diagnóstico de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis no es raro; precisa de la demostración de una transmisión vertical; para esto se requiere de una elaboración cuidadosa de una historia clínica orientada a los antecedentes familiares de cáncer colorrectal, así como de la edad de presentación, del sitio anatómico y de la histología del sujeto afectado y de sus familiares.

Palabras clave: Cáncer de colon, pólipos adenomatosos, colonoscopia, detección.

SUMMARY Background: Hereditary non-polyposis colorectal cancer represent 5% of the colorectal cancer population. It's characterized by an autosomal dominant inheritance; there are two variants: Lynch syndrome I is characterized by predisposition to early onset colorectal cancer, with predominance for proximal location to the splenic flexure and synchronous and/or metachronous colorectal cancers. Lynch syndrome II shares the same features, but shows association with extracolonic cancers, particularly carcinomas of endometrium, ovary and stomach. However, this syndrome is not easily recognized, due to the lack of phenotypical expression as familiar adenomatous polyposis.

Objective: The purpose of this report is to review the natural history, diagnosis, treatment, surveillance of the probands and their families, and to update recent research on the genotypic risk biomarkers located in chromosomes 2, 3 and 7. **Methods:** We analyzed the available literature to discuss the clinical characteristics, pathology, genetics, management, and surveillance of hereditary non-polyposis colorectal cancer.

Conclusions: The diagnosis of hereditary non-polyposis colorectal carcinoma is not a rare event. It requires the demonstration of vertical transmission, therefore, the past history of colorectal cancer in the proband and his family should be carefully taken; including the anatomic site, histology and age at diagnosis.

Key words: Colon cancer, adenomatous polyps, colonoscopy, screening.

INTRODUCCION

El cáncer colorrectal es una enfermedad frecuente en países desarrollados. En 1993, en los Estados Unidos de Norteamérica se diagnosticaron 152,000

nuevos casos, de los cuales, 57,000 fallecieron a causa de la enfermedad¹. Por esta razón se considera importante profundizar en el conocimiento de la génesis de la enfermedad, con el fin de poder disminuir la frecuencia de su presentación e incrementar

la supervivencia de los sujetos afectados, a través de su detección y su diagnóstico oportuno^{2,4}.

En los últimos 50 años la frecuencia de cáncer colorrectal en los países desarrollados se ha incrementado en forma considerable. Vukasin informó un aumento en la frecuencia de cáncer del ciego y del sigmoides de 3.6 a 16.7 y 8.7 a 18.7 casos por año por 100,000 habitantes respectivamente⁵.

Dentro de las causas que influyen en la aparición del adenocarcinoma colorrectal se han investigado varios factores: 1) Los dietéticos; son los más estudiados en relación con la iniciación y la promoción⁶. 2) Los genéticos; éstos son conocidos desde 1721 cuando Menzelio reportó la presencia de múltiples pólipos en el tracto gastrointestinal⁷; posteriormente, Cripps en 1882, reportó a dos miembros de una misma familia con poliposis múltiple⁸; Aldred Warthin, en 1913, describió el caso de una familia en la que observó que la mayoría fallecían a una edad temprana por cáncer en el colon o en los órganos reproductores femeninos⁹; medio siglo después, Gardner describió la asociación del cáncer colorrectal con la presencia de múltiples pólipos en el tracto gastrointestinal, osteomas en el cráneo y quistes sebáceos¹⁰. Sin embargo, fue hasta la década de los 60 cuando se establecieron varios síndromes de asociación genética, como son la poliposis adenomatosa familiar (PAF) con todas sus variantes de expresión fenotípica¹¹, el síndrome hereditario de pólipo plano (SHPP)¹², y el síndrome de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (SCCHSP) redescrito por Lynch en 1971¹³. Esta agrupación de síndromes estimuló la búsqueda de alteraciones cromosómicas. Así, en 1985, Herrera reportó la alteración del cromosoma 5 en un paciente con síndrome de Gardner¹⁴. Este hallazgo sirvió de base a Vogelstein para la identificación del proceso multiseccional que está involucrado en la génesis del cáncer colorrectal (mucosa-adenoma-carcinoma)¹⁵. Peltomaki y Lindblom, en 1993^{16,17}, reportaron alteración en los cromosomas 2 y 3 en pacientes con cáncer colorrectal y que reunían criterios de SCCHSP. Papadopoulos y Bronner en 1994^{18,19}, clonaron el gen MLHI localizado en el cromosoma 3p21.

En este artículo se describen las características clínicas, los patrones de transmisión, las implicaciones terapéuticas, las estrategias de vigilancia y los avances recientes en el SCCHSP. Estos conocimientos enfatizan la importancia práctica de identificar a los sujetos afectados, su grupo familiar y así poder establecer detección, diagnóstico y tratamiento del cáncer colorrectal y de las neoplasias malignas asociadas a éste.

DEFINICION

En 1966 Lynch describió la asociación de cáncer de colon con el cáncer de endometrio y el cáncer de

estómago en dos grandes familias²⁰. Más tarde, él mismo informó que este síndrome se transmite con un patrón autosómico dominante¹³. Este síndrome fue dividido posteriormente en dos variedades dependiendo de la presencia o ausencia de otras neoplasias malignas extracolónicas.

1) Síndrome de Lynch I. Se caracteriza por la aparición de un adenocarcinoma de colon a una edad promedio de 45 años con localización predominante en el colon derecho (proximal al ángulo esplénico), ausencia de poliposis difusa del colon y por la presencia de tumores sincrónicos o metacrónicos en el resto del colon y/o del recto²¹.

2) Síndrome de Lynch II. Está caracterizado por los mismos datos del anterior y por su asociación con otros cánceres extracolónicos como el de endometrio, estómago, ovario, laringe, tiroides, intestino delgado, vías biliares, la leucemia y el carcinoma de células transicionales del urotelio²¹. La característica principal de esta variante es precisamente la presencia sincrónica o metacrónica de cánceres extracolónicos. La frecuencia de estos cánceres ha sido estudiada y analizada por Watson²². La autora comparó la frecuencia de cáncer en la población general con el número de casos observados y diagnosticados de cáncer en el árbol genealógico de 23 familias de pacientes con SCCHSP. El resultado reveló que los miembros de este grupo tienen un riesgo significativamente mayor ($P < 0.05$) de presentar cáncer del estómago, intestino delgado, árbol biliar, urotelio, ovario o endometrio, que la población general. No se observó diferencia alguna en la frecuencia de cáncer de páncreas, laringe, mama, neoplasias hematopoyéticas y de cerebro. En el grupo de pacientes con SCCHSP se observó una frecuencia baja de cáncer pulmonar en comparación con la población general ($p < 0.05$).

CRITERIOS DIAGNOSTICOS

Dada la heterogeneidad de la población afectada por este síndrome, el incremento en la distribución de cánceres localizados en el colon derecho en poblaciones de alto riesgo²³ y por la ausencia de un marcador fenotípico y/o genotípico, el Grupo de Colaboración Internacional sobre el Estudio del Síndrome de Lynch estableció las características clínicas distintivas para su definición. Estos criterios también son conocidos como "Criterios de Amsterdam"²⁴ y son: 1) La presencia de tres o más familiares afectados por cáncer colorrectal (verificado histológicamente); por lo menos uno de ellos debe ser familiar en primer grado de los otros dos, 2) al menos uno de los tres debe ser menor de 50 años y 3) como mínimo, dos generaciones consecutivas deben estar afectadas. El nombre de

síndrome de Lynch se cambió por el de síndrome de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (SCCHSP).

A pesar de que existen sólidas evidencias de una participación genética, todavía no es posible determinar si este síndrome se debe a una mezcla de factores ambientales o al azar de una agregación familiar.

Con el fin de descartar la posibilidad del azar de agregación familiar que puede llevar a una falsa positiva o negativa en el diagnóstico, se decidió analizar la probabilidad acumulada de desarrollar cáncer colorrectal. La probabilidad es de 0.043 (hombres y mujeres) en sujetos de 74 años o más. De acuerdo con los criterios de Amsterdam, tres individuos deben presentar cáncer colorrectal en una misma familia; la probabilidad de que esto ocurra es de 0.004. Si sólo 7% del total de los pacientes con cáncer colorrectal se diagnostican antes de los 50 años, la probabilidad de que uno de los tres pacientes afectados tenga menos de 50 años es de 0.0008. Estos datos sugieren que la posibilidad de ingresar por azar al diagnóstico del SCCHSP es muy bajo²⁵. En el cálculo de estas probabilidades no se consideraron los otros factores de los criterios de Amsterdam, como son la relación familiar y la presentación en varias generaciones, esto apoya aún más la hipótesis anteriormente señalada.

Estos criterios, que parecen bastante rígidos y poco susceptibles de generar falsas negativas o positivas, tienen como falla principal el no haber incluido como criterio mayor la presencia de neoplasias extracolónicas. Hakala²⁶ puso de relieve esta omisión al detectar que 26 mujeres con diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio a una edad promedio de 47 años y que pertenecían a 19 familias con SCCHSP, no habían sido incluidas en los programas de detección de neoplasias colorrectales o extracolónicas porque no reunieron los criterios de Amsterdam. Años más tarde 16 miembros de esas familias presentaron múltiples carcinomas del colon. La conclusión del autor fue que el carcinoma de endometrio es un criterio mayor de SCCHSP y que debe ser incluido como tal.

FRECUENCIA

La frecuencia del SCCHSP varía del 3% al 30% en la población afectada por cáncer colorrectal²⁷. Estos datos son obtenidos de los registros de países altamente industrializados, con una frecuencia elevada de cáncer colorrectal en su población y en donde los factores ambientales y la dieta parecen desempeñar una función importante en la génesis de la neoplasia. La diferencia tan amplia de las cifras en la frecuencia del síndrome puede ser explicada, en parte, por diferencias en los criterios de inclusión que existían

antes de los de Amsterdam. Los datos parecen indicar que las alteraciones genéticas desempeñan una función importante en la génesis de este síndrome.

La proporción del SCCHSP en la población con cáncer colorrectal en el Hospital de Oncología el Centro Médico Nacional de la Ciudad de México entre 1989 y 1992 fue 5.4%²⁸. Este dato es interesante porque en la población mexicana la frecuencia de cáncer colorrectal es varias veces menor a la de los países desarrollados. La dieta de esa población es rica en fibra, calcio y totalmente diferente a la de las poblaciones con alto riesgo de cáncer colorrectal, sin embargo, la frecuencia de presentación de este síndrome es similar a la reportada en los países industrializados. Esto sugiere que los factores ambientales, como la dieta, desempeñan un papel secundario y que por el contrario las determinantes genéticas parecen ser de mayor importancia en este síndrome.

ALTERACIONES GENÉTICAS

El diagnóstico del SCCHSP está basado en los datos de la historia clínica, el árbol genealógico y el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica. Las bases de la genética molecular en esta entidad eran desconocidas. En 1993, Peltomaki¹⁶ reportó el descubrimiento de una alteración en el cromosoma 2p (hMSH2) en dos familias diferentes, una de los Estados Unidos de Norteamérica y otra de Nueva Zelanda, afectadas por el SCCHSP. Para efectuar ese estudio se investigaron 345 marcadores microsatélites por análisis de ligamiento (linkage) para determinar si un locus cromosómico pudiera estar alterado en esas familias; éste se encontró en el marcador microsatélite D2S123 que codifica el cromosoma 2p15-16. Este hallazgo sugirió que la alteración cromosómica en el SCCHSP se encontraba únicamente en el cromosoma 2p. Sin embargo, sólo 20% a 30% de las familias afectadas por el SCCHSP tuvieron asociación con esta alteración cromosómica.

Estos resultados indican claramente que el síndrome presenta una heterogeneidad genética. Esta fue confirmada por Lindblom y Bronner en 1993^{17,19}, quienes demostraron una alteración en un locus del cromosoma 3p y que denominaron hMLH1. Leach y Fishel reportaron otras mutaciones cercanas al cromosoma 2p que se localizaron en las bandas 2p16 y 2p21-22 y que denominaron hMSH2^{42,43}. Nicolaides reportó otras mutaciones en los cromosomas 7p y 2q llamadas PMS1 y PMS2⁴⁴. Estos datos ofrecen una fuerte evidencia de un mecanismo nuevo de carcinogénesis a través de una inestabilidad microsatélite en múltiples locus del genoma humano. La razón por la cual ocurre la génesis tumoral es probablemente que el mecanismo de reparación del DNA es inactivado y

Síndrome de Lynch

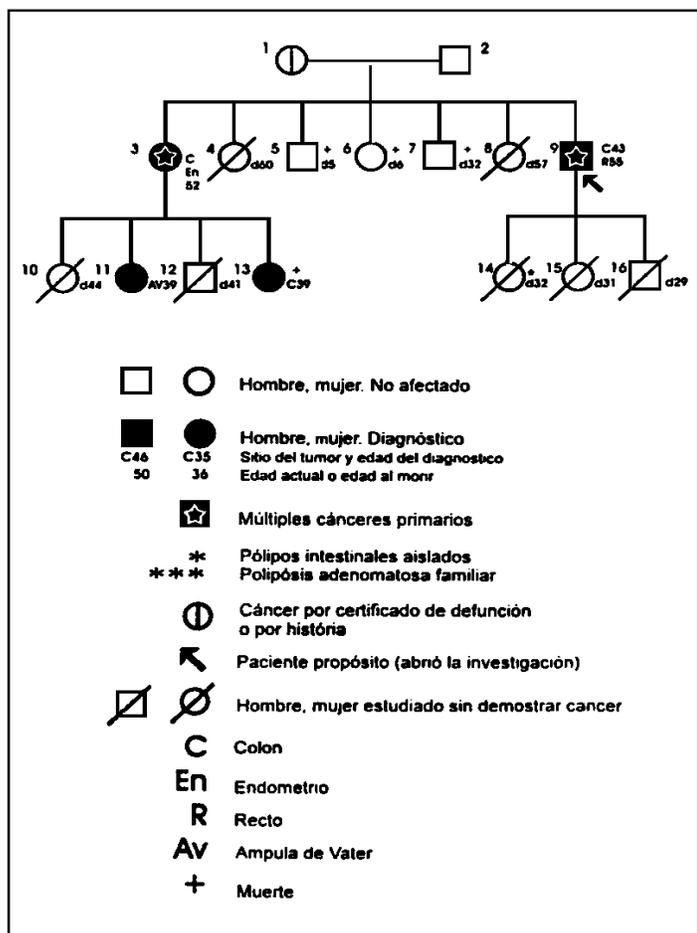


Figura 1. Cáncer colorrectal hereditario sin poliposis.

esto produce errores en la secuencia de DNA en las células; esa acumulación de errores a su vez produce mutaciones en las células que activan a un oncogén o a un factor de crecimiento o bien inactivan a un gen supresor tumoral²⁹.

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

El SCCHSP plantea dificultades en su diagnóstico y detección debido a la ausencia de manifestaciones fenotípicas y genotípicas. Es por esta razón que la historia familiar y la elaboración de árboles genealógicos en los pacientes que llenen los criterios de Amsterdam son la clave para establecer: 1) El diagnóstico correcto (en la Figura 1 se muestra cómo elaborar un árbol genealógico). El término de SCCHSP conlleva errores conceptuales, ya que implica ausencia de pólipos adenomatosos en el colon o recto y en este síndrome, éstos se encuentran en 15%-20%³⁰, 2) el tratamiento adecuado a los pacientes afectados por cáncer colorrectal y 3) la detección en las familias riesgo.

El tratamiento de los pacientes con cáncer colónico que reúnen los criterios de Amsterdam es la colectomía

subtotal con ileorrectoanastomosis, porque el riesgo de tumores metacrónicos en el resto del colon es de 20%³¹. En pacientes del sexo femenino, si la edad de presentación del tumor es de más de 35 años y tienen su paridad satisfecha, recomendamos efectuar histerectomía total abdominal con resección de ambos ovarios en vista de que el riesgo de un cáncer de endometrio en este grupo de pacientes es diez veces mayor que el observado en la población general y la edad de riesgo de presentar esta neoplasia ocurre 15 años más temprano que en las mujeres de la población general; el riesgo relativo de presentar un cáncer de ovario es de 3.0^{22,26,32,33}.

PATOLOGIA DEL CANCER COLORRECTAL ASOCIADO A SCCHSP

Mecklin³⁴ informó, en 1986, una frecuencia de 39% de adenocarcinomas de tipo mucinoso en pacientes con SCCHSP, en contraste con 20% de un grupo control de cáncer colorrectal con presentación esporádica. Esta proporción relativa de frecuencias también fue observada por Jass y Lynch, quienes en una revisión conjunta de 140 pacientes con SCCHSP de la población de Nebraska y de Nueva Zelanda, encontraron 19% de cánceres mucinosos en sujetos afectados por el SCCHSP y 10% en un grupo control ($p < 0.05$)³⁵. En la misma población también se encontró que 39% de los tumores eran poco diferenciados, en contraste con 15% del grupo control. La supervivencia en este grupo de pacientes en estadios de Dukes A, B, C fue: 90%, 76% y 50% respectivamente; sólo 32% de sus casos tuvieron cánceres en estadios Dukes C. Los autores refieren que el comportamiento biológico del cáncer colónico en los pacientes afectados por este síndrome es poco agresivo a pesar de tener más variedades mucinosas y de ser tumores pobremente diferenciados; sin embargo, esta observación debe ser evaluada en estudios prospectivos basados en variantes más específicas, como: número de ganglios linfáticos metastásicos, tipo celular, marcadores inmunogenéticos como p53, ras, dcc, y no debe ser basada en controles históricos³⁶. Una probable explicación al clamado pronóstico favorable en los pacientes con SCCHSP podría ser la presencia de una diferenciación neuroendocrina (adenocarcinoides) en los cánceres del colon relacionados con el SCCHSP³⁷.

DETECCION

En los familiares registrados en el árbol genealógico de los individuos afectados por el SCCHSP deben realizarse los siguientes estudios: 1) Colonoscopia completa a partir de los 25 años de edad o 5 años

antes de la edad del sujeto más joven afectado por el SCCHSP; si es negativa, repetir la colonoscopia cada 2-3 años. Si se encuentran pólipos adenomatosos se recomienda su resección endoscópica y vigilancia anual. 2) En las mujeres, además de los estudios ya mencionados para el colon y el recto, se recomienda efectuar anualmente una evaluación ginecológica desde los 20 años de edad; el examen pélvico en aquellas que sean sexualmente activas debe incluir sonografía abdominal y transvaginal para ver los ovarios y el útero, citología cervicovaginal, biopsia de endometrio y determinación de CA-125; en las vírgenes sólo efectuar sonografía pélvica y determinación de CA 125. 3) Autoexploración mamaria mensual y examen mamario semestral, mastografía desde la edad de 35 años o 5 años antes de la edad de presentación del familiar más joven afectado por cáncer mamario; si la mastografía es normal, debe efectuarse este examen bianualmente hasta la edad de 45 años y después, anualmente. 4) Si hubiere antecedente de cáncer de urotelio, deben efectuarse citologías urinarias y 5) Gastroscopia al menos cada 2 años desde los 35 años de edad^{38,39}.

Resultados de estudios prospectivos de detección han sido publicados por Mecklin⁴⁰, quien reportó la identificación de 12 individuos con neoplasias en 137 familiares asintomáticos; de éstos, 2 tuvieron cáncer de colon, el resto, pólipos y un cáncer de endometrio. Vasen⁴¹ reportó la detección de 20 familiares con neoplasias (14 adenomas y 6 carcinomas) en 22 familias estudiadas.

A la luz de los conocimientos actuales sobre el SCCHSP, consideramos que una vez identificado el sujeto propósito (sujeto afectado por cáncer colorrectal o cáncer de endometrio), el siguiente paso deberá ser la identificación de los marcadores microsatélites en los cromosomas 2p y 3p para poder identificar con precisión a los sujetos afectados y evitar estudios de detección innecesarios a familiares que incrementan costos y producen angustia en el grupo familiar.

Con estos datos es posible concluir: 1) Que el SCCHSP no es una entidad rara, 2) es una enfermedad de transmisión genética, 3) la elaboración de una historia clínica detallada y orientada permite identificar al paciente afectado por este síndrome para efectuarle estudios de marcadores genéticos, tratarlo en forma adecuada e identificar a sus familiares en alto riesgo para efectuarles estudios de detección de neoplasias colónicas y extracolónicas. La identificación de estos pacientes, su tratamiento en forma correcta y el establecimiento de un proceso de detección en el resto de su familia pueden contribuir a disminuir la frecuencia y mortalidad del cáncer colorrectal y de las neoplasias asociadas con este síndrome.

REFERENCIAS

1. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer Statistics: 1993. *CA Cancer J Clin* 1993;43:7-26.
2. Cummings KM, Michalek A, Tidings J, Herrera L, Mettlin C. Results of a public screening program for colorectal cancer. *NY State J Med* 1986;86:68-72.
3. Morris JB, Stellato TA, Guy BB, Gordon NH, Berger NA. A critical analysis of the largest reported mass fecal occult blood screening program in the United States. *Am J Surg* 1991;161:101-106.
4. Petrelli NJ, Palmer M, Michalek A, Herrera L, Mink I, Bersani G, Cummings KM. Massive screening for colorectal cancer. A single institutions's public commitment. *Arch Surg* 1990;125:1049-1051.
5. Vukasin AP, Ballantyne GH, Flannery JT, Lerner E, Modlin IM. Increasing incidence of cecal and sigmoid carcinoma. Data from the Connecticut Tumor Registry. *Cancer* 1990;66:2442-2449.
6. Willet WC. The search for the causes of breast and colon cancer. *Nature* 1989;339:389-394.
7. Menzelio D. De excrementis verrucosa cristosis in intestinis crassis dysenteriam passi observatis. *Ast Med Berolinensium* 1721;4(7):68-71.
8. Cripps WH. Two cases of disseminated polyps of the rectum. *Trans Pathol Soc London* 1882;33:165-168.
9. Warthin AS. Hereditary with reference to carcinoma. *Arch Inter Med* 1913;12:546-545.
10. Gardner EJ, Richards RC. Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis. *Am J Hum Genet* 1953;5:139-147.
11. Randall B, Bishop T, Cannon L, Dowdle M, Lee GR, Skolnick MH. Dominant inheritance of adenomatous colonic polyps and colorectal cancer. *N Engl J Med* 1985;312:1540-1544.
12. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch P, Jenkins JX, Rouse J, Cavalieri J, Howard L, Lynch JF. Hereditary flat adenoma syndrome: A variant of familial adenomatous polyposis? *Dis Colon Rectum* 1992;35:411-421.
13. Lynch HT, Krush AJ. Cancer family "G" revisited: 1895-1970. *Cancer* 1971;27:1505-1511.
14. Herrera L, Kakati S, Gibas L, Pietrzak E, Sandberg AA. Gardner syndrome in a man with an interstitial deletion of 5q. *Am J Med Genet* 1986;25:473-476.
15. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988;319:525-532.
16. Peltomaki P, Aaltonen L, Sistonen P, et al. Genetic mapping of a locus predisposing to human colorectal cancer. *Science* 1993;260:810-812.
17. Lindblom A, Tannegard P, Werelius B, Nordenskjold M. Genetic mapping of a second locus predisposing to hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature Genet* 1993;5:279-282.
18. Papadopoulos N, Nikolaidis NC, Wei YF, et al. Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer. *Science* 1994;263:1625-1629.
19. Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, et al. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature* 1994;368:258-261.
20. Lynch H, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen A, Krush AJ. Hereditary factors in two large midwestern kindred. *Arch Inter Med* 1966;117:206-212.
21. Lynch H, Boman BM, Lanspa S, Smyrk T, Watson P, Lynch J. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer - Lynch syndromes I and II. *Gastrointest Clin NA* 1988;17:679-712.
22. Watson P, Lynch H. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993;71:677-685.
23. Herrera L, Frelick RW, Topham A. Commentary on Vukasin et al: Increasing incidence of cecal and sigmoid carcinoma. Data from Connecticut tumor registry. *Perspect Colon Rectal Surg* 1991;4:4-6.
24. Vasen HF, Mecklin JP, Meera Khan P, Lynch HT. The international collaborative group on hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1991;34:424-425.

Síndrome de Lynch

25. Lynch HT, Smyrk T, Watson P, Lanspa S, Lynch J, Lynch P, Cavalieri J, Boland R. Genetics, Natural History, Tumor Spectrum, and Pathology of Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer: An updated review. *Gastroenterology* 1993;104:1535-1549.
26. Hakala T, Mecklin J-P, Forss M, Jarvinen H, Lethtovirta P. Endometrial carcinoma in the cancer family syndrome. *Cancer* 1991;68:1656-1659.
27. Lynch HT. Frequency of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1986;90:486-496.
28. Luna P, Quiñónez G, Benítez L, O'Riordan B, Vilor M, Herrera L. Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma (HNPCC) in a Hospital Based Registry of a Mexican Population. 1993 Meeting of the International Cooperative Group on Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer (ICG-HNPCC). Abstract Núm. 16.
29. Lynch PM, Howard LD, Pleasants L, Hansen MF. Molecular genetics of familial colorectal cancer. *Cancer Bull* 1994;46:315-321.
30. Lanspa SJ, Lynch H, Smyrk T, Strayhorn P, Watson P, Lynch J, Jenkins J, Appelman H. Colorectal adenomas in the Lynch syndromes: Results of a colonoscopy screening program. *Gastroenterology* 1990;98:1117-1122.
31. Fitzgibbons RJ Jr, Lynch H, Stanislav GV, et al. Recognition and treatment of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II). *Ann Surg* 1987;206:289-295.
32. Lynch H, Lynch PM. Tumor variation in the cancer family syndrome: Ovarian cancer. *Am J Surg* 1979;138:439-442.
33. Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, Jarvinen H, Lynch HT. The risk of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Am J Med* 1994;96:516-520.
34. Mecklin J-P, Sipponen P, Jarvinen HJ. Histopathology of colorectal carcinomas and adenomas in cancer family syndrome. *Dis Colon Rectum* 1986;29:160-164.
35. Lynch HT, Lynch JF. The Lynch syndromes. *Curr Opinion Oncol* 1993;5:687-696.
36. Herrera L, Luna P, Villarreal JR, Brown M, Sorrentino J, Yihad K. Perspectives in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 1991;Supplement 2:92-103.
37. Jessurum MR, Manivel JC. Cecal, poorly differentiated adenocarcinomas, medullary type. *Mod Path* 1992;5:43A.
38. Padron J, Vial G, Luna P, Sorrentino J, Vilor M, Khalek Y, Pelikan A, Herrera L. Afecciones clínicas premalignas en cáncer colorrectal. *Tribuna Médica (Colombia)* 1993;87:46-61.
39. Vasen HF, Mecklin JP, Watson P, Utsonomiya J, Bertario L, Lynch P, Svendsen LB, Cristofaro G, Muller H, Meera Khan P, Lynch HT. Surveillance in hereditary nonpolyposis colorectal cancer: An intermediate cooperative study of 165 families. *Dis Colon Rectum* 1993;36:1-4.
40. Mecklin J-P, Jarvinen HJ, Aukee S, Elomaa I, Karjalainen K. Screening for colorectal carcinoma in cancer family syndrome kindreds. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:449-453.
41. Vasen H, Den Hartog Jager F, Menko F, Nagengast FM. Screening for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. A study of 22 Kindreds in the Netherlands. *Am J Med* 1989;86:278-281.
42. Leach PS, Nicolaidis NC, Papadopoulos N, et al. Mutations of MutS homologue in hereditary non-polyposis colon cancer. *Cell* 1993;75:1215-1225.
43. Fichel R, Lescoe M, Rao MR, et al. The human mutator gene homologue MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 1993; 75:1027-1038.
44. Nicolaidis NC, Papadopoulos N, Liu B, et al. Mutations of two PMS homologues in hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature* 1994;371:75-80.