

Identificación de dos familias con cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP) y criterios de Amsterdam. Relevancia del árbol genealógico y las medidas de seguimiento

Judith Balmaña, Joan Brunet, Gabriel Capellà^{a,b}, Dolors González^c,
Marta Palicio^a, Francesc Josep Sancho^d, Carles Pericay,
Juan José López López y Eugenio Marcuello

Servei d'Oncologia Mèdica, Hospital de Sant Pau. ^aLaboratori d'Investigació Gastrointestinal.
Institut de Recerca de l'Hospital de Sant Pau. ^bInstitut Català d'Oncologia. L'Hospitalet.
^cServei de Patologia Digestiva. ^dServei d'Anatomia Patològica. Hospital de Sant Pau. Barcelona.

El diagnóstico clínico del cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP) se basa en el cumplimiento de los criterios de Amsterdam 1 o los criterios de Amsterdam modificados 2, que incluye la presencia de neoplasias extracolónicas del síndrome de Lynch II. Muchas familias presentan patrones de agregación fuertes, sospechosos de un carácter hereditario y cuyo seguimiento puede conducir a que se beneficien de un protocolo de diagnóstico precoz. Se presenta una familia inicialmente con criterios de sospecha de CCHNP que se convirtió en una familia Amsterdam 1 (familia 1) y una familia con criterios de Amsterdam 2 (familia 2) que presenta un miembro afectado a una edad muy joven. Ambas recibieron consejo genético y las recomendaciones de seguimiento. La realización de una colonoscopia total de control a un miembro asintomático de la familia 1 permitió llegar al diagnóstico de un cáncer de colon en estadio inicial y a un tratamiento quirúrgico amplio ante el elevado riesgo de una segunda neoplasia metacrónica. El caso de la familia 2 demuestra que las recomendaciones de consejo genético deben ser las mismas cuando se cumplen los criterios de Amsterdam 2. Ambas familias ilustran la importancia de realizar un cuidadoso árbol genealógico cuando se sospechen criterios de agregación familiar.

Palabras clave: Cáncer de colon hereditario no polipósico; Colonoscopia; Consejo genético.

Identification of two families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer and Amsterdam criteria. Relevance of family history and follow-up

Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) diagnosis is based either on the so-called «Amsterdam 1 criteria» or «Amsterdam 2 criteria», which includes extracolonic neoplasms associated with Lynch II syndrome. Many families are suspected of having a hereditary predisposition to cancer and may benefit from close surveillance. We describe a family (family 1) with suspected HNPCC at the beginning who fulfilled the Amsterdam 1 criteria over the course of its follow-up. We also describe an Amsterdam 2 family (family 2) with a very young affected individual. Both of them received genetic counseling and screening recommendations. A total colonoscopy was done to an asymptomatic member of family 1 and he was diagnosed with an early-stage colon cancer. He underwent subtotal colectomy because of the high risk of metachronous lesion. Screening recommendations must be the same in Amsterdam 2 families as in Amsterdam 1. Both families show the importance of considering the family history when hereditary criteria are suspected.

Med Clin (Barc) 2000; 114: 56-59

El cáncer de colon hereditario no polipósico es una enfermedad hereditaria autosómica dominante asociada a un aumento de susceptibilidad a padecer cáncer colorrectal. Su diagnóstico se basa principalmente en la historia familiar de neoplasias en colon y recto y el cumplimiento de los criterios de Amsterdam 1 (mínimo tres familiares afectados de cáncer colorrectal de dos generaciones sucesivas; mínimo un paciente diagnosticado antes de los 50 años y un afectado debe ser familiar de primer grado de los otros dos)^{1,2} o Amsterdam 2, estos últimos elaborados en 1997 por el International Collaborative Group (ICG) e incluyen pacientes con neoplasias asociadas al síndrome de Lynch 2 (endometrio, estómago, vías urinarias, vía biliar y ovario). La elaboración de un cuidadoso árbol genealógico es la base para la identificación de dichas familias³. Éstas pueden beneficiarse de un programa de seguimiento y diagnóstico precoz para los familiares a riesgo.

Hemos creído conveniente comunicar las características de los aspectos patológicos neoplásicos de una familia con alta sospecha de CCHNP, y que en el transcurso del tiempo cumplió los criterios de agregación familiar Amsterdam 1. También se describe una familia con criterios de Amsterdam 2 con uno de los componentes afectados de cáncer de colon a una edad muy precoz. Estos dos casos son ilustrativos de la importancia de realizar un árbol genealógico en los pacientes con agregación familiar de neoplasias y en esta experiencia llamamos la atención sobre la eficacia del diagnóstico precoz mediante la colonoscopia durante el seguimiento de los familiares de primer grado.

Observación clínica

La familia 1 acudió a nuestra Unidad de Consejo Genético en Cáncer a raíz de observar un patrón de agregación familiar de neoplasias de colon. Se realizó el árbol genealógico de la familia, que en aquel momento mostraba criterios de sospecha de Amsterdam 1 (fig. 1).

Correspondencia: Dra. J. Balmaña.
Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Sant Antoni M.³ Claret, 167. 08025 Barcelona.
Correo electrónico: jbalmaña@hsp.santpau.es

Recibido el 12-7-1999; aceptado para su publicación el 18-11-1999

La historia familiar oncológica se inicia con el miembro III:5 en noviembre de 1989 cuando a la edad de 42 años fue diagnosticado de adenocarcinoma de rectosigma estadio C2 e intervenido mediante una resección anterior. Recibió QT adyuvante con fluoruracilo durante un año. Dos años después se diagnosticó metástasis hepática única y se sometió a hepatectomía derecha reglada. La cirugía fue radical y posteriormente recibió tratamiento complementario con fluoruracilo y ácido folínico (técnica de la Clínica Mayo), cada 4 semanas, 6 ciclos. El paciente se mantiene en remisión completa hasta la actualidad. En junio de 1994, 5 años después del diagnóstico de neoplasia de su hijo, el miembro II:5 fue diagnosticado de adenocarcinoma de colon transverso a la edad de 75 años. Se realizó hemicolectomía transversa paliativa por adenocarcinoma grado II con invasión de grasa pericolárica, curvatura menor gástrica y diafragma. Se halló metástasis en uno de los ganglios extirpados. Fue clasificado como estadio C3p con tumor residual macroscópico en la zona adyacente al estómago y recibió QT con fluoruracilo. Cinco meses después se demostró progresión de la enfermedad en el cuerpo gástrico, el bazo y la pared abdominal, así como metástasis hepáticas. El paciente falleció en junio de 1995.

En octubre de 1997 el miembro II:6 (esposa de II:5) fue diagnosticada de adenocarcinoma grado II estadio B2 de ángulo esplénico. Se sometió a hemicolectomía izquierda y posterior seguimiento en el servicio de Oncología. En la actualidad continúa en remisión completa de la enfermedad.

Con los antecedentes anteriores se sospechó agregación familiar de CCHNP y se informó a todos los miembros de la familia de la conveniencia de recibir consejo y estudio genético. Al miembro III:3, totalmente asintomático, a la edad de 54 años se le aconsejó realizar una colonoscopia total en la cual se objetivó una formación vegetante sugestiva de tumor maligno en colon descendente. La biopsia fue positiva para adenocarcinoma. Con el diagnóstico de neoplasia de colon en este miembro la familia cumplía criterios de Amsterdam 1 de CCHNP (fig. 2). Dado el elevado riesgo de cáncer de colon metacrónico en este tipo de pacientes se le ofreció la posibilidad de realizar una cirugía profiláctica tipo colectomía subtotal con ileorrectomía. En febrero de 1998 fue intervenido de un adenocarcinoma moderadamente diferenciado de colon descendente, que afectaba sólo la capa muscular (estadio B1). En la actualidad está libre de enfermedad.

A los miembros II:6, III:3 y III:5, afectados de tumor, previo consentimiento informado, se llevó a cabo extracción de sangre para estudio del gen *hMSH2* en línea germinal. No se han demostrado mutaciones y actualmente está en curso el análisis del gen *hMLH1*. También se está estudiando la presencia de inestabilidad de microsatélites en los tumores.

La familia 2 (fig. 3) acudió a nuestro servicio a raíz de observar una agregación familiar de neoplasia colorectal y endometriótico. El miembro II:1 fue diagnosticado en abril de 1988, a la edad de 40 años, de adenoma veloso rectal. Se recomendó extirpación endoscópica, que el paciente rehusó. Dos años después consultó por tenesmo rectal y rectorragias y se diagnosticó un tumor maligno de recto, realizándose amputación abdominoperineal tipo Miles. El diagnóstico anatomo patológico fue de adenocarcinoma grado II de recto, estadio B2. Tres años más tarde presentó episodios de melenas por colostomía, y se objetivó neoplasia del fondo cecal. Se realizó hemicolectomía derecha con anastomosis ileotransversa por adenocarcinoma grado II, estadio B2. El paciente está libre de enfermedad en la actualidad, 8 años después, con colonoscopias periódicas negativas. Su hermana (miembro II:7) fue diagnosticada en octubre de 1989, a la edad de 36 años, de neoplasia de endometriótico, realizándose histerectomía y anexectomía bilateral por adenocarcinoma grado III, estadio IIIB. A pesar del tratamiento complementario con QT, falleció diez meses después de diseminación abdominal de la enfermedad. En abril de 1994 la hija del paciente II:1 (miembro III:1) fue diagnosticada a la edad de 22 años de un tumor en colon transverso a raíz de un cuadro de oclusión intestinal. Se efectuó hemicolectomía y Hartman por tumor perforado a cavidad libre. Se trataba de un adenocarcinoma mucoso de grado II, estadio C3, con dos ganglios regionales

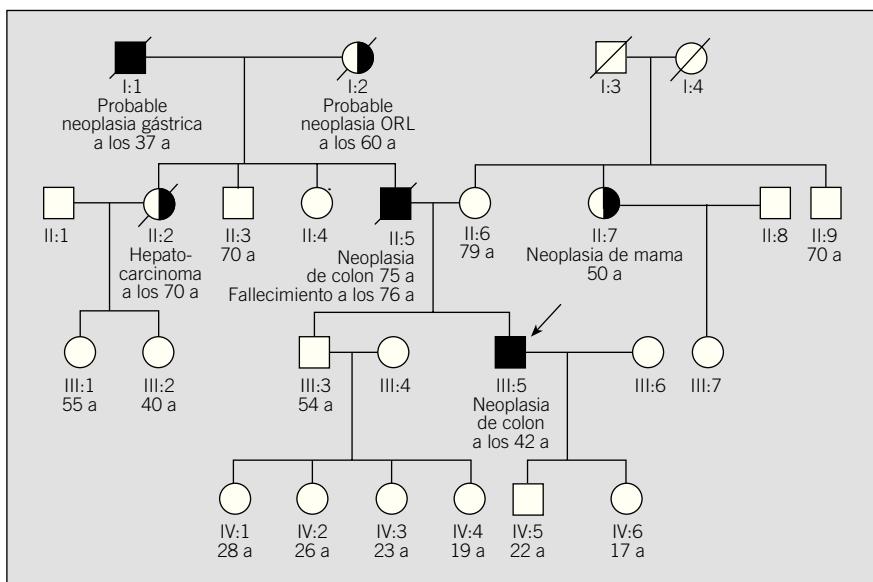


Fig. 1. Familia 1. Árbol genealógico en la primera visita. Los símbolos negros indican carcinoma de colon o neoplasias asociadas al síndrome de Lynch, los seminegros otras neoplasias y los blancos ausencia de neoplasia; a: años de edad.

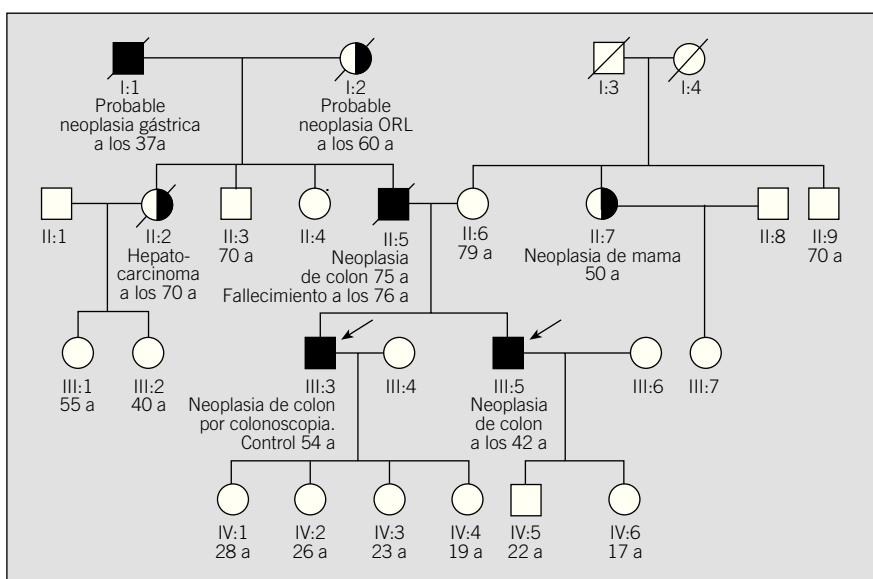


Fig. 2. Familia 1. Árbol genealógico en la segunda visita.

metastásicos y recibió QT complementaria con fluoruracilo y ácido folínico. Está libre de enfermedad en la actualidad. Con esta paciente la familia cumplía los criterios de Amsterdam 2, que reúne neoplasias asociadas al síndrome de Lynch^{4,5}. Con estos antecedentes familiares el miembro II:5, de 46 años de edad, consultó en nuestro servicio y se le aconsejaron medidas de diagnóstico precoz y seguimiento. Se le han realizado colonoscopias cada dos años sin evidenciarse hallazgos patológicos. La dificultad y complejidad de esta familia viene determinada por la dispersión geográfica del resto de los componentes, lo cual dificulta su seguimiento, ya que según el árbol genealógico el número de personas con riesgo podría ser muy numeroso.

Ambas familias forman parte del Registro de CCHNP del Hospital de Sant Pau, en el que se incluyen 70 familias, 20 de las cuales cumplen los criterios de Amsterdam.

Discusión

La descripción de la primera familia es un caso ejemplar de la dificultad de reconocer familias con CCHNP cuando éstas son pequeñas⁶ y el diagnóstico de la generación joven precede al de la generación anterior. En la primera visita sólo había dos casos afectados de cáncer colorectal, pero uno de ellos se había diagnosticado antes de los 50 años. Sin embargo, dicha asociación condujo al miembro III:3, que estaba asintomático, a solicitar las recomendaciones de diagnóstico precoz. Se realizó una colonosco-

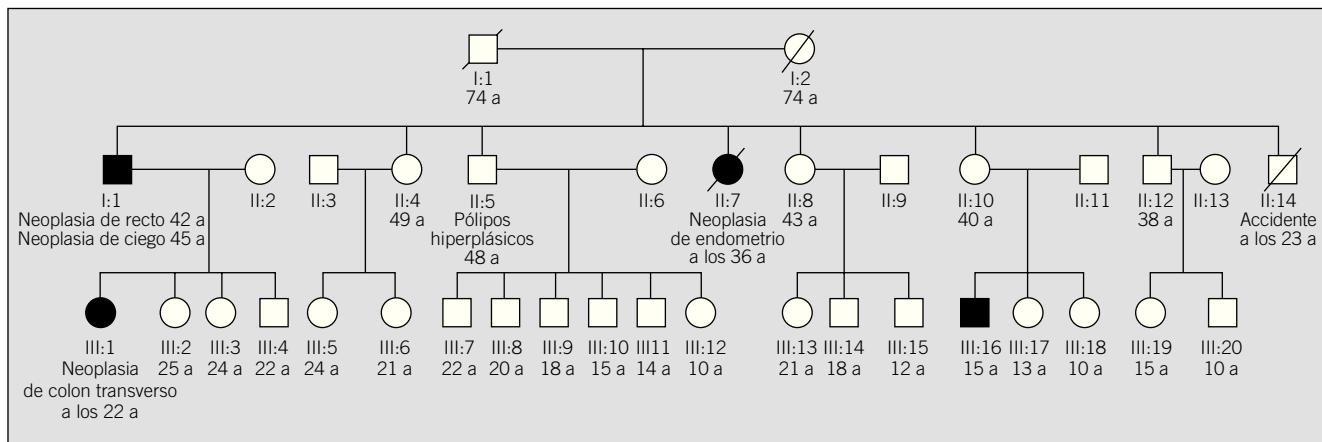


Fig. 3. Familia 2.

pia total y fue diagnosticado de neoplasia de colon en estadio inicial. A pesar de carecer del resultado del análisis genético se le ofreció la posibilidad de someterse a una cirugía profiláctica más amplia al conocer el elevado riesgo de una segunda neoplasia colorrectal. Tanto el diagnóstico clínico de familias con CCHNP como el seguimiento de los afectados y familiares a riesgo son temas de controversia en la bibliografía. La ausencia de un marcador biológico hace que los criterios clínicos de agregación familiar sean muy importantes para reconocer esta entidad. Sin embargo, son también muy restrictivos y puede que muchas familias dejen de beneficiarse de un seguimiento al no cumplir todos los criterios. En un análisis multivariado de Percesepe et al⁷ se halló que la presencia de dos generaciones sucesivas afectadas de cáncer colorrectal o la edad precoz al diagnóstico eran indicadores de alto riesgo de CCHNP y aconsejaban un protocolo de seguimiento similar hasta poder descartar de forma definitiva el diagnóstico de CCHNP. Si nos fijamos en las características anatomo-patológicas de las piezas tumorales de las que se dispone (miembros II:5, II:6 y III:3) (tabla 1), no son las

descritas clásicamente en esta entidad, ya que ningún tumor fue de tipo mucinoso y sólo uno presentaba infiltración linfocítica peritumoral⁸⁻¹⁰. Estas características histológicas parecen correlacionarse con la inestabilidad de microsatélites o fenotipo RER, confiriendo una entidad biológica distinta dentro de las neoplasias colorrectales¹¹. Falta por conocer la presencia del fenotipo RER en las piezas tumorales de esta familia para saber si se correlaciona con dichas características. A diferencia del cáncer colorrectal esporádico, los pacientes con CCHNP tienen un riesgo de aproximadamente el 40% de un carcinoma colorrectal metacrónico a los 10 años¹²⁻¹⁴. Por este motivo, puede considerarse la colectomía subtotal como tratamiento de elección para los afectados de cáncer de colon y pertenecientes a estas familias^{12,15,16}. Los portadores de una mutación en línea germinal en CCHNP tienen un riesgo del 80% de desarrollar un cáncer colorrectal a lo largo de su vida. Algunos autores defienden la realización de una cirugía amplia profiláctica en estos pacientes, aunque idealmente sería necesario un estudio de casos-controles para comparar la eficacia de un seguimiento con colonoscopia

frente a la colectomía profiláctica^{17,18}. Por otro lado, un análisis realizado por Vasen et al¹⁹ demuestra que un programa de seguimiento con colonoscopia total cada 2-3 años disminuye el riesgo de cáncer colorrectal al 45% e incrementa la esperanza de vida en aproximadamente 7 años en portadores de mutación germinal. El riesgo disminuye al 20% si el intervalo de la colonoscopia es anual. Syngal et al²⁰ elaboran una estrategia de prevención de cáncer colorrectal en portadores de mutación y concluyen que el seguimiento con colonoscopia ofrece el mayor beneficio respecto a la cirugía profiláctica en cuanto a calidad ajustada a la esperanza de vida.

La familia 2 presenta dos aspectos muy relevantes. Por un lado, se trata de un patrón de agregación familiar de neoplasias colorrectales y endometrio, lo que constituye el síndrome de Lynch 2. Estas familias deben seguir el mismo protocolo de diagnóstico precoz que las pertenecientes al síndrome de Lynch 1. Los dos casos que marcaron la agregación familiar inicialmente fueron el II:1 y el II:7. Los miembros de la generación III no iniciaron seguimiento y a la edad de 22 años la paciente III:1 desarrolló una neoplasia de colon transverso. Se recomienda iniciar colonoscopia total a la edad de 20-25 años en los portadores de mutación en línea germinal y a los familiares de primer grado de un afectado cuando se desconoce su estado genético. El intervalo de tiempo entre las colonoscopias debe ser de 1-2 años hasta los 40 años, y posteriormente anual. Algunos centros recomiendan el seguimiento de por vida y otros aconsejan discontinuar a partir de los 60-75 años, cuando el riesgo disminuye²¹⁻²⁴. El protocolo se basa en que el seguimiento con colonoscopia disminuye el riesgo de cáncer colorrectal gracias a la extirpación de pólipos adenomatosos, tanto en cáncer colorrectal esporádico como en CCHNP^{25,26}.

TABLA 1

Características anatomo-patológicas de las neoplasias de colon de la familia 1

	Miembros		
	II:5	II:6	III:3
Localización (I/D)	I	I	I
Tamaño (cm)	6 x 6	4 x 4	3 x 2 x 0,5
Grado	II	II	II
Tipo histológico	No mucinoso	No mucinoso	No mucinoso
Estadio	T4	T3	T2
Ganglios afectados (n.º)	Sí (1)	No	No
Invasión vascular extramural	Sí	No	No
Invasión perineural	Sí	No	No
Fibrosis estroma	Sí	Mínima	Sí
Necrosis tumoral	Sí	Sí	No
Índice mitótico*	< 50	< 50	< 50
Infiltración linfocítica peritumoral	No	No	Sí
Pólipos adenomatosos	No	No	No

*Número de mitosis por 10 campos gran aumento.

Estas familias ilustran el beneficio de realizar un cuidadoso árbol genealógico y ofrecer un seguimiento similar al del CCHNP, aun cuando no cumplen los criterios de forma estricta. La edad de la primera colonoscopia de control en los familiares de primer grado no debe superar los 25 años. Los pacientes afectados deben ser sometidos a colectomía subtotal con reservorio rectal, ya que la probabilidad de un segundo tumor en el recto es pequeña y el seguimiento es fácil²⁷. La heterogeneidad de esta entidad, la laboriosidad del estudio clínico, patológico y genético y su posterior asesoramiento hacen que la colaboración entre diversos equipos multidisciplinarios sea indispensable.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vasen HF, Mecklin J, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 424-425.
2. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPPCC, Lynch Syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: 1453-1456.
3. Raigal MY, Lledó JL, Calvo E, Alamo AM. Historia clínica familiar. Clave diagnóstica del síndrome de Lynch. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 198-199.
4. Lynch HT, Watson P, Kriegler M, Lynch JF, Lanspa SJ, Marcus J et al. Differential diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome I and Lynch syndrome II). *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 372-377.
5. Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71: 677-685.
6. Ponz de Leon M, Sassatelli R, Benatti P, Roncucci L. Identification of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the general population. *Cancer* 1993; 71: 3493-3501.
7. Percesepe A, Anti M, Marra G, Roncucci L, Pahor M, Coco C et al. Role of clinical criteria in the diagnosis of hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC): results of a multivariate analysis. *Int J Cancer* 1994; 58: 799-802.
8. Mecklin JP, Sipponen P, Jarvinen HJ. Histopathology of colorectal carcinomas and adenomas in cancer family syndrome. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 849-853.
9. Lynch HT, Lanspa SJ, Boman BM, Smyrk T, Watson P, Lynch JF et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Lynch Syndromes I and II*. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17: 679-712.
10. Jass IF, Smyrk TC, Stewart SM, Lane MR, Lanspa SJ, Lynch HT. Pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Anticancer Res* 1994; 14: 1631-1634.
11. Furlan D, Tibiletti M, Taborelli M, Albarello L, Cornaggia M, Capella C. The value of microsatellite instability in the detection of HNPCC families and of sporadic colorectal cancers with special biological features: An investigation on a series of 100 consecutive cases. *Ann Oncol* 1998; 9: 901-906.
12. Fitzgibbons RJ Jr, Lynch HT, Stanislav GV, Watson PA, Lanspa SJ, Marcus JN et al. Recognition and treatment of patients with hereditary colon cancer (Lynch syndromes I and II). *Ann Surg* 1987; 206: 289-295.
13. Vasen HF, Den Hartog Jager FC, Menko FH, Nagengast FM. Screening for hereditary non-polyposis colorectal cancer: a study of 22 kindreds in The Netherlands. *Am J Med* 1989; 86: 278-281.
14. Aarnio M, Mecklin JP, Altonen LA, Nystrom-Lahti M, Jarvinen HJ. Lifetime risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer* 1995; 64: 430-433.
15. Mecklin JP, Jarvinen H. Treatment and follow-up strategies in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 927-929.
16. Burke W, Petersen G, Lynch P, Botkin J, Daly M, Garber J et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. *JAMA* 1997; 277: 915-919.
17. Lynch HT. Is there a role for prophylactic subtotal colectomy among hereditary nonpolyposis colorectal cancer germline mutation carriers? *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 109-110.
18. Church JM. Prophylactic colectomy in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Ann Med* 1996; 28: 479-482.
19. Vasen HF, Van Ballegooijen M, Buskens E, Kleibeuker JK, Taal BG, Griffioen G et al. A cost-effectiveness analysis of colorectal screening of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma gene carriers. *Cancer* 1998; 82: 1632-1637.
20. Syngal S, Weeks JC, Schrag D, Garber JE, Kuntz KM. Benefits of colonoscopic surveillance and prophylactic colectomy in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer mutations. *Ann Intern Med* 1998; 129: 787-796.
21. 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. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 1-4.
22. Green SE, Chapman PD, Burn J, Bishop DT, Varma JS. Clinical impact of colonoscopic screening in first-degree relatives of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Br J Surg* 1995; 82: 1338-1340.
23. Vasen HF, Taal BG, Nagengast FM, Griffioen G, Menko FH, Kleibeuker JH et al. Hereditary non-polyposis colorectal cancer: results of long-term surveillance in 50 families. *Eur J Cancer* 1995; 31: 1145-1148.
24. Hodgson SV, Bishop DT, Dunlop MG, Evans DG, Northover JM. Suggested screening guidelines for familial colorectal cancer. *J Med Screen* 1995; 2: 45-51.
25. Winawer S, Zauber A, O'Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. *N Engl J Med* 1993; 328: 901-906.
26. Jarvinen H, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995; 108: 1405-1411.
27. Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Pekka-Mecklin J, Myrhof T, Rozen P, Bertario L et al. Rectal cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer after abdominal colectomy. International Collaborative Group on HNPCC. *Ann Surg* 1997; 225: 202-207.