

A large, faint, light blue DNA double helix structure is visible in the upper left quadrant of the page, set against a dark blue background.

# INTRODUCCIÓN AL CÁNCER HEREDITARIO







# LA HISTORIA DEL CÁNCER HEREDITARIO



Henry T. Lynch, M.D.  
Department of Preventive Medicine  
Creighton University School of Medicine  
Nebraska, USA

## INTRODUCCIÓN

En sus escritos sobre la historia del cáncer de mama, Donegan<sup>1</sup> sugiere que el cáncer no ha sido una causa fundamental de fallecimiento antes de la historia documentada, ya que la esperanza de vida era demasiado corta para que se desarrollase la enfermedad. Los estudios de aquellos tiempos primitivos nos indican que la enfermedad se consideraba provocada por los malos espíritus o por la cólera de los dioses. Magos, brujos y curanderos emplearon rituales y pócimas contra la enfermedad. El primer caso registrado de cáncer de mama aparece en un papiro egipcio que se remonta a 3.000 años AC aproximadamente. Resulta interesante, ya que dicho papiro registra tratamientos de pacientes masculinos, por lo tanto debió tratarse del poco frecuente cáncer de mama en el varón. El médico describía dichos tumores como no tratables.

La historia del cáncer hereditario comenzó con las observaciones de agrupaciones familiares de pacientes que a menudo manifestaron fenotipos exóticos y peculiares, tales como el tipo que puede manifestarse en formas graves de neurofibromatosis<sup>2-11</sup>. El extraño aspecto de algunos miembros de la familia, hizo que frecuentemente sus médicos e incluso los propios miembros de dicha familia afectados, consideraran que su destino era una maldición de Dios. Una interpretación científica de la etiología fue desarrollada en la era de la medicina moderna, cuando los médicos y los genetistas empezaron ya a considerar que las causas se debían a factores biológicos o genéticos<sup>12</sup>.

En los tiempos de los antiguos griegos y romanos, se desarrollaron conocimientos sobre la historia natural de los cánceres. Los tratamientos habituales fueron la cirugía y la cauterización. Sin embargo, la causa del cáncer seguía siendo un misterio. La teoría humoral sobre la enfermedad era la que gozaba de mayor credibilidad, lo cual condujo a falsas suposiciones en cuanto a los tratamientos a realizar, tales como el sangrado y el purgado. Durante la Edad Media no hubo grandes progresos en los conocimientos médicos, pero el Renacimiento conllevó un renovado interés por la historia griega y latina así como un enfoque más científico de la medicina como nunca antes había existido. Sin embargo, durante esta época, todavía los humores circulantes se consideraban causantes de las metástasis, y casos anecdóticos de familias con numerosos miembros afectados por el cáncer, dieron pie a la hipótesis de que el cáncer era un proceso contagioso y no una etiología hereditaria. Fue necesario el descubrimiento y el progreso de la técnica de la microscopía para poder demostrar finalmente el papel desempeñado por las células en el cáncer, y se requirió el desarrollo de la genética para empezar a considerar el posible papel del factor hereditario. Para una descripción más detallada del desarrollo del conocimiento sobre el cáncer y sus tratamientos a lo largo del milenio, centrada en el cáncer de mama, recomendamos consultar a Donegan <sup>1</sup>. Una comprensión científica de la etiología del cáncer fue progresando en la era de la medicina moderna, momento en el cual los médicos y genetistas empezaron ya a plantearse que los factores causales podrían ser factores biológicos o genéticos <sup>12</sup>.

Los nuevos descubrimientos médicos, con solidez científica, deberán permitir a los científicos básicos y a los clínicos aprender de la historia de la medicina y modificar las creencias del pasado, con el fin de mejorar el cuidado de los pacientes. De hecho, numerosos descubrimientos médicos acumulados a lo largo de varios milenios, proceden de investigadores quienes “se han apoyado en los logros” de aquellos que a su vez ya habían contribuido al conocimiento médico. Resulta importante señalar que en esta cadena de acontecimientos históricos, ha habido un aplastante número de progresos en genética molecular, tipificados por el descubrimiento de innumerables mutaciones de líneas germinales que producen cáncer. Estos recientes descubrimientos permiten alcanzar un grado de certeza sin igual en el diagnóstico, limitados únicamente por la penetrancia de la mutación.

¿Cuál va a ser el siguiente triunfo alcanzado en el campo de la genética molecular? Claramente puede tratarse del desarrollo de fármacos de diseño, cuyo objetivo sería la destrucción dirigida de los tejidos de los tumores, sin dañar células normales. Dichos logros se ejemplifican por fármacos como imatinib para casos de leucemia mielógena crónica y tumores estromales gástricos hereditarios potencialmente mortales <sup>13-15</sup>, así como trastuzumab (Herceptin) que está siendo estudiado principalmente en casos de cáncer de mama HER-2/*neu* positivo.

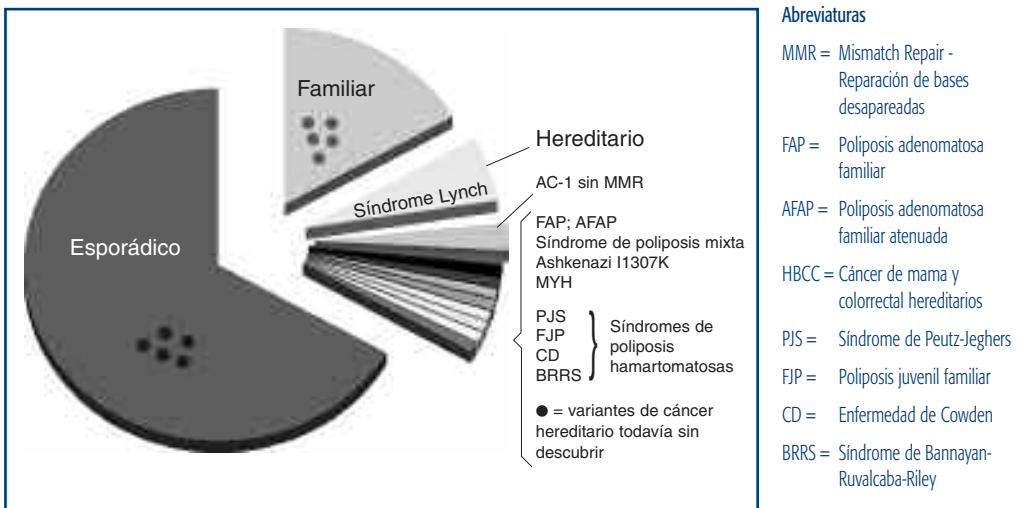
Nuestro objetivo es ofrecer una breve revisión de las contribuciones históricas en determinados campos seleccionados de la genética del cáncer. Sin embargo, este tema es tan amplio que hemos decidido restringir su alcance a unos pocos ejemplos, a saber, cáncer colorrectal hereditario (CCH), cáncer de mama y de ovario hereditarios (CMOH), e incluimos unas breves reflexiones sobre el cáncer gástrico difuso hereditario. Concluiremos con una somera mención del síndrome MEN 2, el síndrome von Hippel-Lindau, el síndrome Li-Fraumeni (SMLA – sarcoma, mama, leucemia, adrenal), y el síndrome de melanoma de nevo múltiple atípico familiar (MNMAF), incluyendo su vínculo con cáncer de páncreas.

## CÁNCER COLORRECTAL

### LA HISTORIA DE LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR (FAP)

La Figura 1 muestra la frecuencia relativa de cáncer colorrectal (CCR) considerado esporádico, el CCR familiar, y variedades hereditarias de CCR. Nuestra revisión histórica de la FAP se ha apoyado considerablemente en la minuciosa panorámica general ofrecida por Bussey<sup>16</sup>. Su historia comienza con observaciones de Menzelio<sup>17</sup> quien, en 1721, registró probablemente el primer caso de un paciente con un gran número de pólipos en el conducto gastrointestinal. Muchas décadas después, el número, situación y histología de los pólipos de colon y las lesiones asociadas, fueron

**Figura 1.** Gráfico circular que demuestra la marcada heterogeneidad genotípica y fenotípica en síndromes hereditarios de cáncer colorrectal. (Actualizado con permiso de Lynch y colaboradores *Cancer* 2004;100:53-64.)



definidos con más detalle y se empezó a identificar la posibilidad de incidencia familiar. La ciencia de la histopatología iniciada alrededor de 1860, aceleró estos conocimientos al identificar la importancia clínica de los pólipos intestinales.

En 1882, Cripps<sup>18</sup> detectó poliposis coli en un hermano y una hermana, probablemente el primer indicio de que se trataba de un proceso familiar, posiblemente de origen genético. Bussey<sup>16</sup> considera que esta importante observación es el momento del comienzo de la historia de la FAP. En 1887, Smith<sup>19</sup> mencionó la presencia de “adenocarcinoma” del colon al describir tres miembros de la misma familia con múltiples pólipos en el colon. En 1890, Bickersteth<sup>20</sup> registró una familia con miembros afectados pertenecientes a dos generaciones (madre e hijo), lo cual reforzó la teoría de la poliposis adenomatosa familiar hereditaria.

Al final del siglo diecinueve, tres de las cuatro características más destacadas de la FAP habían sido reconocidas: 1) Existían un gran número de pólipos colónicos; 2) Histológicamente, fueron del tipo adenomatoso; y 3) Fueron heredados. Fue en 1887 cuando Smith<sup>19</sup> mencionó la cuarta característica: la asociación con CCR.

Cuthbert Dukes estableció la importancia de construir un árbol genealógico y en 1925, estableció el primer registro de familias con miembros afectados por poliposis en el Hospital de St. Mary en Londres, Inglaterra. Rápidamente empezaron a desarrollarse nuevas tecnologías de diagnóstico. A comienzos del siglo veinte apareció el sigmoidoscopio con iluminación propia. La utilización del enema de bario como herramienta de diagnóstico fue mejorado posteriormente con la introducción de la técnica de doble contraste. En la época de la Segunda Guerra Mundial, Dukes decidió que la pubertad era el momento idóneo para empezar revisiones con regularidad de los hijos de un paciente polipósico utilizando el sigmoidoscopio.

Con la aparición de un tratamiento quirúrgico seguro, los pacientes que padecían un estadio benigno de la FAP pudieron beneficiarse de la prevención de cáncer mediante la extirpación quirúrgica total de colon, seguida por frecuentes revisiones del recto restante. La primera anastomosis ileorrectal se llevó a cabo en 1948. Desde entonces muchas innovaciones quirúrgicas han sido adoptadas, incluyendo la resección perineal abdominal, la mucosectomía, y el reservorio o bolsa ileal para proteger contra carcinoma rectal. Finalmente, resulta especialmente interesante destacar que antes de la Segunda Guerra Mundial, aproximadamente un 65% de los pacientes con FAP padecían CCR detectado durante la primera revisión, lo que conllevó a una mayor concienciación sobre el síndrome y a la necesidad de someter los pacientes a screening a una edad más temprana, producto de lo cual, este porcentaje ha disminuido a aproximadamente un 5%.

Lesiones extracolónicas asociadas: En 1953, Gardner y Richards<sup>21</sup> describieron una familia con poliposis, en la cual los miembros afectados también presentaron: a) Osteomas múltiples del cráneo y de la mandíbula; b) Múltiples quistes epidermoides; y c) Fibromas cutáneos. Posteriormente, esto fue denominado el síndrome de Gardner. Estudios adicionales de esta gran familia de Utah identificaron anomalías dentales (dientes supernumerarios) y tumores desmoides de la pared abdominal y ampliaron el examen de osteomas para incluir cualquier parte del sistema esquelético<sup>22</sup>. Utsunomiya y Nakamura<sup>23</sup> descubrieron que más del 90% de los pacientes polipósicos japoneses que revisaron, presentaron osteomas mandibulares ocultos, hallazgo que fue confirmado posteriormente en otros centros. Lewis y colaboradores<sup>24</sup> en 1984 incluyeron la hipertrofia congénita del pigmento del epitelio retineano (CHRPE). En 1985, Bulow y colaboradores<sup>25</sup> demostraron que aproximadamente un tercio de los pacientes con FAP presentan también pólipos gástricos, principalmente de dos tipos: adenomas y pólipos de la glándula fúndica. (Una revisión general de la historia de la FAP por Bussey<sup>16</sup> ofrece la mayor parte de la información mencionada anteriormente y puede ser consultado para profundizar en el tema, si se desea.)

Los carcinomas, además del CCR incluyen el cáncer de estómago, duodeno, yeyuno, páncreas, conductos biliares, carcinoma papilar de tiroides y hepatoblastoma. Hay tumores desmoides en aproximadamente 3-5% de los casos FAP, que se encuentran principalmente situados en la región intra-abdominal. Aunque no son estrictamente cancerosas, dichos tumores provocan una alta tasa de morbi-mortalidad, ya que son propensos a invadir y obstruir las estructuras anatómicas vitales. Incluso la cirugía para el control del CCR puede provocar la formación de tumores desmoides<sup>26</sup>.

### **Genética molecular**

Herrera y colaboradores<sup>27</sup> en 1986 observaron una deleción intersticial del cromosoma 5q en un paciente con múltiples anomalías de desarrollo, así como múltiples pólipos colónicos. Un año más tarde Bodmer y colaboradores<sup>28</sup> demostraron que el gen PAF, conocido actualmente como el gen de la poliposis adenomatosa coli (*APC*), estaba situado en el cromosoma 5. Desde entonces ha habido numerosos progresos en la comprensión de la heterogeneidad genotípica y fenotípica de la mutación *APC*.

### **La Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada (AFAP)**

Lynch y colaboradores<sup>29</sup> han descrito una familia con tendencia a padecer cáncer de colon, en la cual los miembros afectados tenían solamente unos pocos adenomas. Debido a que este informe preliminar mostró que la morfología del adenoma resulta ser semejante a la del “adenoma plano” de Muto y colaboradores<sup>30</sup>, se propuso inicialmente el término síndrome de adenoma plano hereditario<sup>31</sup>. Spirio y colaboradores<sup>32,33</sup> posteriormente vincularon esta familia y otras con fenotipos semejantes, al cromosoma 5q y caracterizaron las mutaciones proximales en el punto del

cromosoma ocupado por el gen *APC*<sup>32-34</sup>. El término póliposis adenomatosa familiar atenuada (AFAP) se consideró entonces como el más adecuado para este trastorno. Esta forma atenuada de FAP puede resultar extraordinariamente difícil de diagnosticar debido a su fenotipo de poliposis limitada (relación de 1 a 50, o hasta de 1 a 100 en pacientes atípicos). En estos casos resulta fundamental contar con una historia familiar bien realizada.

Laken y colaboradores<sup>35</sup> han descrito una variante del gen *APC*, la mutación / polimorfismo I1307K, que lleva a un conducto inestable (hipermutable) con riesgo de mutaciones somáticas. Aproximadamente un 6% de los judíos ashkenazi son portadores de esta mutación / polimorfismo I1307K, mientras que la proporción es mucho más baja entre los judíos sefarditas. Un 10% de los judíos ashkenazi que padecen CCR y un 28% de los que presentan agrupamiento familiar de CCR mostraron dicha alteración I1307K<sup>35</sup>. Esta mutación /polimorfismo no ha sido observada en los no judíos<sup>35-37</sup>. Los portadores tienen aproximadamente el doble de riesgo de padecer CCR comparado con los no-portadores<sup>35</sup>. Continua realizándose la investigación del fenotipo AFAP en este trastorno.

### **Mutaciones en el gen *MYH***

Se ha demostrado que las mutaciones en el gen *MYH*, cuando son bialélicas, causan poliposis adenomatosa colorrectal autosómica recesiva<sup>38,39</sup>. En sus estudios del año 2004, Wang y colaboradores<sup>40</sup> han descubierto que la presencia de mutaciones bialélicas de línea germinal en el gen *MYH* están correlacionadas con la presencia de 20 o más pólipos adenomatosos. No encontraron mutaciones bialélicas en el gen *MYH* en los siguientes casos: 1) en aquellos pacientes *APC*-negativos que presentaban menos de 20 pólipos adenomatosos; 2) en aquellos pacientes con CCR con edades superiores a 50 años de edad; 3) en aquellos sometidos a screening con 0-3 pólipos de colon. Wang y colaboradores sugirieron que el screening del gen *MYH* debe ser planteado no solamente en aquellos pacientes con múltiples pólipos de colon, sino también en pacientes con desarrollo precoz de CCR<sup>40</sup>. Debido a este reciente descubrimiento, resulta fundamental saber más sobre el fenotipo asociado con las mutaciones en el gen *MYH*.

### **Quimioprevención en la FAP**

King y colaboradores<sup>41</sup> han analizado los cuidados totales ofrecidos a los pacientes con FAP y sus familias, incluyendo la importancia de las estrategias de quimioprevención. Reddy y Rao<sup>42</sup> han constatado que, además de las investigaciones pre-clínicas, numerosos estudios multi-disciplinarios tanto epidemiológicos como de biología molecular, han contribuido enormemente a los nuevos planteamientos de la quimioprevención, especialmente en el caso de los anti-inflamatorios no-esteroides (AINES), incluyendo el sulindac (Clinoril)<sup>43</sup>. Específicamente, los ensayos clínicos sobre AINES han demostrado su efectividad en la regresión de adenomas de colon pre-existentes en



pacientes con FAP. Se ha descrito en varios estudios<sup>44</sup> una quimioprevención efectiva con inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) incluyendo fármacos como celecoxib y rofecoxib. Los inhibidores naturales de la COX-2 como la curcumina<sup>45</sup> han demostrado ventajas de quimioprevención con tan sólo una mínima toxicidad gastrointestinal. Para una revisión reciente de los estudios de quimioprevención, se recomienda consultar Hawk y colaboradores<sup>46</sup>.

## HISTORIA DEL SÍNDROME DE LYNCH

### **La familia G**

La historia de lo que hoy día se conoce como el síndrome de Lynch se remonta a una observación de agrupación de cáncer familiar realizada por Aldred Warthin, un patólogo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Michigan<sup>47</sup>. En 1895, su costurera le dijo que ella probablemente fallecería debido a un cáncer de colon, estomago o del aparato reproductor femenino, ya que su familia era muy proclive a este tipo de cánceres (desafortunadamente, tal y como ella había predicho a Warthin, la chica falleció a una edad temprana debido a un cáncer metastático de endometrio). Warthin, patólogo-clínico de gran experiencia, que sabía escuchar, decidió estudiar el árbol genealógico de la chica y lo publicó en 1913 junto al de otras familias propensas al cáncer<sup>48</sup>. En 1925 actualizó los datos sobre dicha familia<sup>49</sup>. Desde ese momento a la familia de la costurera se le conoce como la Familia G.

Lynch y colaboradores<sup>50</sup> en 1966 han descrito la historia natural familiar y la genética de dos grupos familiares de la región central de los Estados Unidos (Familias N y M). El Dr. A. James French, sucesor de Warthin como Decano de Patología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Michigan, tenía conocimiento sobre la investigación de Lynch en cuanto a las familias N y M, y recordaba que Warthin había sido el primero en observar una familia semejante (Familia G) ya en 1895. En 1971, French, Lynch y Cruz, habiendo estudiado en detalle los datos de Warthin, actualizaron la información sobre la Familia G, luego de una visita al lugar de origen, en una zona rural de Alemania, y publicaron sus resultados<sup>51</sup>. Mediante el uso de la tecnología de conversión<sup>52</sup>, fue identificada en el año 2000 una mutación *MSH2* en la familia G. Los datos sobre esta familia han sido actualizados recientemente por Douglas y colaboradores<sup>53</sup>.

### **Síndrome Muir-Torre (SMT)**

En 1981, Lynch y colaboradores<sup>54</sup> publicaron la primera observación de SMT en familias con síndrome Lynch. El SMT se caracteriza por múltiples adenomas sebáceos cutáneos, carcinomas sebáceos, queratoacantomas múltiples, y diversos cánceres de vísceras. Varios artículos<sup>55-58</sup> han esclarecido las características genético-moleculares y clínicas del síndrome de Muir-Torre. Los datos sugieren que la identificación de estas características cutáneas del SMT en un paciente, requieren una historia familiar detallada para obtener pruebas que confirmen la existencia del síndrome de

Lynch<sup>59</sup>. De hecho, los pacientes con estas desfavorables características requieren estudios genéticos, especialmente para confirmar la posible existencia de mutaciones de línea germinal del gen *MSH2*.

### **Genética molecular**

Peltomäki y colaboradores<sup>60</sup> mediante análisis de ligamiento localizaron un locus en el cromosoma 2p como punto de presencia de un gen que predispone al síndrome de Lynch. Poco después se consideró un segundo locus relacionado con el síndrome de Lynch, desde el punto de vista etiológico; este locus situado en el cromosoma 3p fue identificado por Lindblom y colaboradores<sup>61</sup> en Suecia. En estos loci 2p y 3p, fueron identificados los genes del síndrome de Lynch: *MSH2* y *MLH1* respectivamente, los cuales codifican proteínas de identificación y reparación de errores de bases desapareadas en el ADN<sup>62-65</sup>.

Mutaciones en dichos genes de reparación de bases desapareadas (mismatch repair) fueron encontradas en tan sólo un 50-60% de las familias con árbol genealógico clásico de síndrome de Lynch. Wagner y colaboradores<sup>66</sup> han sugerido que algunos de los problemas en la identificación de mutaciones relacionadas con el síndrome de Lynch eran debidos a una falta de sensibilidad de las técnicas de detección de mutaciones. Dichos autores plantearon que podría haber otros genes causantes de los casos restantes. En un estudio de ADN en miembros de una cohorte de 59 familias con síndrome de Lynch, bien definido clínicamente, pertenecientes al registro de la Universidad de Creighton, dichos autores utilizaron diversas técnicas (electroforesis de gel gradiente desnaturizante, análisis Southern, verificación de inestabilidad de microsatélites (IMS), inmunohistoquímica (IHQ) y análisis de expresión monoalélica), para buscar mutaciones en los genes *MSH2*, *MLH1*, y *MSH6*. Los hallazgos revelaron que una deleción que comprendía los exones 1-6 del gen *MSH2* fue detectada en 7 familias de la cohorte total, sin relación aparente (12%). Los estudios genealógicos posteriores mostraron que se trataba de una mutación con efecto fundador<sup>67</sup>, que ha sido denominada "American Founder Mutation (AFM)". La misma deleción ha sido identificada en al menos otras 13 familias supuestamente no relacionadas<sup>68</sup>, investigación que sigue en curso. Las metodologías genealógicas y bioestadísticas indican que hay cerca de 19.000 portadores de la AFM en los Estados Unidos, y se puede verificar la procedencia de un único progenitor<sup>68</sup>.

### **Variedades de cáncer**

El síndrome de Lynch es el trastorno hereditario más frecuente que predispone al cáncer colorrectal. Dicho síndrome también conlleva un mayor riesgo de malignidad fuera del colon, principalmente riesgo aumentado de carcinoma de endometrio, seguido por carcinoma de ovario, estomago, intestino delgado, conducto hepatoiliar, páncreas, conducto uroepitelial superior y cerebro<sup>69</sup>; entre los tipos de cáncer supuestamente relacionados con el síndrome de Lynch, de los

cuales carecemos de pruebas suficientes para incluirles incondicionalmente en dicha lista, se incluyen: el carcinoma cortical adrenal <sup>70</sup>, sarcomas (histiocitoma fibroso maligno <sup>71</sup>, rabdomiosarcoma <sup>72</sup>, liposarcoma <sup>73,74</sup>) cáncer de próstata <sup>75</sup> y se añaden pacientes con características de neurofibromatosis <sup>76,77</sup>.

### ***El síndrome de Lynch con características fenotípicas de neurofibromatosis***

Un fenotipo muy complejo del síndrome de Lynch ha sido descrito por Bandipalliam <sup>77</sup>. Concretamente este informe amplía el fenotipo cutáneo y el espectro de cáncer relacionado con el síndrome de Lynch además del síndrome de Muir-Torre (SMT) analizado previamente, con su fenotipo cutáneo de adenomas sebáceos, carcinomas sebáceos, y múltiples queratoacantomas, asociados con cánceres de vísceras que son característicos del síndrome de Lynch. Bandipalliam ha publicado <sup>77</sup> varios informes sobre familias que han presentado una aparición extraordinariamente precoz de cánceres colorrectales además de manchas color marrón claro (*café-au-lai*) junto a malignidades hematológicas asociadas con mutaciones homocigóticas o bialélicas en genes de reparación de bases desapareadas (mismatch repair). En su completo análisis sobre la literatura médica, Bandipalliam <sup>77</sup> intenta resumir, tanto las características clínicas como los resultados de las pruebas genéticas de cada uno de estos informes; lo que ha llevado a una descripción de una entidad clínica diferenciada, caracterizada por inicio precoz de cánceres gastrointestinales y hematológicos junto a características cutáneas propias de la neurofibromatosis. Como recurso nemotécnico, Bandipalliam ha utilizado la sigla “CoLoN,” que significa en inglés Colon tumors or/and Leukemia/Lymphoma or/and Neurofibromatosis features (tumores de colon, y/o leucemia/linfoma y/o rasgos de neurofibromatosis). Además, constata que “ha habido cierta evidencia de que el gen de la neurofibromatosis tipo 1 es la diana mutacional en la deficiencia de reparación de bases desapareadas que se constata en las familias con cáncer colorrectal hereditario no-polipósico (HNPCC), y que la deficiencia *mlh1* puede acelerar el desarrollo de leucemia en ratones heterocigóticos con neurofibromatosis (Nf1). El reconocimiento de este síndrome tiene una importancia significativa en términos de la detección precoz de cánceres, las recomendaciones para el screening de cáncer, así como para la asesoría genética que se ofrece a estas familias” <sup>77</sup>.

Un mensaje claro que se deriva de esta nueva evidencia de la ampliación de fenotipos del síndrome de Lynch, es que debemos conocer constantemente los nuevos descubrimientos fenotípicos a lo largo del tiempo en síndromes específicos de cáncer hereditario. Por lo tanto, el fenotipo de síndrome de Lynch, que se remonta a la publicación inicial de Warthin en 1913 <sup>48</sup>, incluye una gran heterogeneidad tanto genotípica como fenotípica, por ejemplo, el fenotipo del síndrome de Muir-Torre en 1981 <sup>54</sup>, y ahora los atípicos hallazgos semejantes a la neurofibromatosis, descritos por Bandipalliam <sup>77</sup>.

### ***Control de cáncer en el síndrome de Lynch***

Järvinen y colaboradores<sup>78</sup> han demostrado los beneficios del screening mediante colonoscopia en la HNPCC en un ensayo clínico control a lo largo de 15 años. Se comparó la incidencia de CCR en dos cohortes de individuos en riesgo pertenecientes a 22 familias con síndrome de Lynch, utilizando como controles a aquellos miembros que rechazaron el ser sometidos al screening. 8 sujetos sometidos a screening desarrollaron cáncer colorrectal (6%), comparado con 19 en el grupo control (16%;  $p = 0,014$ ). La tasa de CCR se redujo en un 62% en aquellos sujetos sometidos a screening. Todos los cánceres colorrectales en el grupo sometido a screening fueron locales, no causaron muertes, a diferencia de los 9 fallecimientos causados por CCR identificados en el grupo control. Se concluyó que el screening mediante colonoscopia para detectar el CCR realizado cada 3 años, reduce el riesgo de CCR en más de la mitad, previene la muerte por CCR, y disminuye la mortalidad total en aproximadamente un 65% en familias con síndrome de Lynch. La incidencia relativamente alta de CCR, incluso en los sujetos sometidos a screening (a pesar de no haberse registrado fallecimientos) requiere, según nuestra opinión, realizar detecciones con mayor frecuencia, por ejemplo, cada año. De hecho, Vasen y colaboradores<sup>79</sup> han descubierto 5 cánceres de intervalo en pacientes con síndrome de Lynch al cabo de 3 años y medio después de realizar una colonoscopia con resultados normales.

Recomendamos realizar colonoscopias anuales, considerando una carcinogénesis acelerada en el síndrome de Lynch<sup>80</sup>. Iniciamos la colonoscopia a la edad de 25 años porque la edad promedio de CCR (aproximadamente a los 45 años) es más temprana en el síndrome de Lynch que en la población general<sup>69,81</sup>. A pesar de que una característica de este trastorno ha sido la edad precoz de inicio, Hampel y colaboradores<sup>82</sup> han señalado casos que muestran un inicio más tardío (55-60 años). Esto puede ser debido a un sesgo en la evaluación. Claramente debemos considerar los pacientes con más de 60 años como individuos con mayor riesgo potencial de cáncer.

### ***Cánceres ginecológicos y síndrome de Lynch***

Lu y colaboradores<sup>83</sup> realizaron una investigación para saber si las mujeres con síndrome de Lynch, que desarrollaron dos cánceres primarios, padecían cáncer ginecológico o cáncer colorrectal como "cáncer centinela." El estudio incluye a 117 mujeres con cánceres primarios duales, pertenecientes a 223 familias que satisfacían los criterios de Ámsterdam (ver capítulo de criterios diagnósticos). Los resultados demostraron que: en 16 mujeres el CCR y el cáncer de endometrio fueron diagnosticados simultáneamente; en 52 mujeres (51%), el cáncer de endometrio o de ovario fue diagnosticado primero; en 49 mujeres (49%), se diagnosticó inicialmente el CCR. Entre aquellas quienes desarrollaron primero cáncer de endometrio o de ovario, la edad promedio en el

momento del diagnóstico fue de 44 años. A su vez, aquellas quienes desarrollaron primero CCR tuvieron una edad promedio de 40 años en el momento del diagnóstico. Estos autores han establecido la conclusión de que entre las mujeres con síndrome de Lynch que desarrollaron dos cánceres primarios colorrectal /ginecológico, el cáncer de endometrio o de ovario fue el cáncer centinela que precedía al desarrollo del cáncer colorrectal en la mitad de los casos. Es por ello que tanto los oncólogos ginecológicos como los ginecólogos desempeñan un papel fundamental en la identificación del síndrome de Lynch .

### ***Inestabilidad de microsatélites (MSI) y screening mediante inmunohistoquímica (IHQ)***

La determinación mediante la genética molecular *sine qua non* para el diagnóstico del síndrome de Lynch, resulta ser la detección de una mutación de línea germinal en uno de los genes de reparación de bases desapareadas (mismatch repair). Sin embargo, la prueba mediante análisis Southern resulta ser demasiado costosa para emplearla en la población en general. Tal y como observaron Vasen y Boland<sup>84</sup>, después del descubrimiento de la inestabilidad de microsatélites (MSI) en 1993<sup>85,86</sup>, dicha inestabilidad se encontró en casi todas las muestras de tejidos de cáncer de colon de pacientes con síndrome de Lynch<sup>60,87,88</sup> (citado por Vasen y Boland). La prueba mediante inmunohistoquímica (IHQ) de los productos proteicos de genes de reparación de bases desapareadas, resulta ser prometedora como screening para la presencia de mutaciones características del síndrome de Lynch. Desde el punto de vista del especialista clínico merece la pena estudiar el papel de la inestabilidad de microsatélites, así como las pruebas mediante IHQ, realizadas ya sea separadamente o en forma combinada, como herramientas intermedias para la detección del síndrome de Lynch<sup>89</sup>.

Al discutir la estrategia de utilización de técnicas de MSI y marcadores moleculares inmunohistoquímicos (IHQ), Vasen y Boland<sup>84</sup> sugieren que la IHQ podría ser de utilidad para encontrar mutaciones de un gen específico, mientras que en el caso de aquellos pacientes que satisfacen los criterios de Bethesda (ver capítulo de criterios diagnósticos), dichos autores sugieren que el primer paso podría ser el análisis MSI seguido del estudio por IHQ de todos los tumores clasificados como MSI-H (MSI- alta)<sup>90</sup> (citado por Vasen y Boland). Los criterios de Bethesda revisados han demostrado ser el conjunto de criterios clínicos de mayor utilidad a la hora de identificar a los pacientes en riesgo de padecer síndrome de Lynch. Para los pacientes que satisfacen los criterios de Bethesda revisados, tanto la MSI como las pruebas por IHQ resultan ser formas altamente eficaces a la hora de seleccionar ulteriormente a aquellos pacientes que deberán ser sometidos al estudio de posibles mutaciones de línea germinal de gen de reparación de bases desapareadas (mismatch repair)<sup>91</sup>.

La Tabla 1 muestra puntos importantes en la historia del síndrome de Lynch.

**Tabla 1.** Hitos en la historia del síndrome de Lynch

Características	Primera mención	Referencias
Familia G de Warthin (el estudio empezó en 1895)	1913	(48)
Asesoramiento genético	1965	(191, 192)
Primer informe de Lynch y colaboradores sobre las Familias N y M	1966	(50)
Inicio del cáncer a una edad precoz	1966	(50)
Patrón de herencia autosómico dominante	1966	(50)
Sesión de información familiar (FIS)	1966	(50, 193, 194)
Recomendaciones para el screening	1967	(195)
Actualización de los datos de la familia G	1971	(51)
Inclusión del colon proximal	1977	(196)
Comienzo del estudio del síndrome de Lynch en Uruguay	1977	(197)
Recomendación para la realización de una histerectomía total con salpingo-ovariectomía bilateral (HT-SOB) profiláctica	1978	(198)
Síndrome de Muir-Torre (como variante del síndrome de Lynch )	1980	(54, 199)
Incidencia aumentada de cáncer colorrectal sincrónico y metacrónico	1982	(200,201)
Los estudios del síndrome de Lynch empezaron con los indios Navajos	1983	(202-207)
Estudios de distribución de timidina tritiada en mucosa rectal	1983	(208)
HNPCC denominado "El síndrome de Lynch "	1984	(209)
Estudio de los niveles de selenio en el síndrome de Lynch	1984	(210)
Formación de ICG-HNPCC	1989	(188, 211)
Estudios de la unión de la lectina en FAP y HNPCC	1990	(212-214)
Criterios de Ámsterdam I	1991	(188)
Carcinogénesis acelerada y CCR de intervalo	1992	(80, 215-218)
Primera susceptibilidad de locus de cáncer encontrado en 2p mediante el análisis de linkage	1993	(60)
Segunda susceptibilidad de locus encontrado en 3p mediante el análisis de ligamiento	1993	(61)
Genes de reparación de bases desapareadas de ADN registrados	1993	(62-65)
Fenotipo RER+ (IMS) descrito	1993	(87)
Mutaciones en la línea germinal en el síndrome	1993	(62)
Identificación de la mutación en el gen <i>MSH2</i>	1993	(63)
Adenocarcinomas extracolónicos	1994	(219)
Características patológicas distintivas	1994	(216)
Mutaciones en los genes <i>MSH2; MLH1</i>	1994	(64, 65)
Participación del grupo de Creighton en el estudio Uruguayo	1995	(220)

Perspectiva histórica hasta el año 1995	1995	(221)
Papel de los genes de reparación de bases desapareadas de ADN en la tumorigénesis de CCR	1995	(222, 223)
Recomendaciones de una colectomía profiláctica subtotal	1996	(224, 225)
Beneficios para la supervivencia	1996	(226, 227)
Seminarios de la NIH NCI sobre IMS en el síndrome de Lynch (criterios de Bethesda)	1996	(85)
Desarrollo de IHQ	1996-1998	(228, 229)
Mutación en el gen <i>MSH6</i>	1997	(230, 231)
Actualización por parte de NIH NCI de los datos sobre IMS	1997	(232)
Implicación del intestino delgado	1998	(233)
Mutación fundadora en Finlandia	1998	(234)
Criterios de Ámsterdam II	1999	(189)
Linfocitos infiltrantes en el tumor y su asociación con IMS	1999	(235)
Tecnología de conversión	2000	(52)
Se asocia una mutación compleja del gen <i>MLH1</i> en el codón 222 con el inicio durante la adolescencia de CCR (se necesitan más familias con CCR de inicio precoz para continuar el estudio)	2001	(236)
La quimioterapia adyuvante con fluorouracil beneficia a los pacientes con CCR en estadio II o estadio III con tumores de SMS o IMS-bajo pero no aquellos con tumores de IMSI-Alta	2003	(237)
El efecto H(2)O(2) mejora la supervivencia en líneas celulares deficientes de reparación de bases desapareadas en el ADN	2003	(238)
Mutación fundadora <i>MSH2</i> del 1-6 descubierto en los Estados Unidos	2003	(67)
Familias que cumplen con los criterios de Ámsterdam sin evidencia de mutación de reparación de bases desapareadas	2005	(92)
Edad tardía de inicio de cáncer en cánceres asociados con el síndrome de Lynch	2005	(82)
El síndrome de Lynch con CCR de inicio muy precoz y con malignidades hematológicas y características de neurofibromatosis	2005	(77)

## LOS CRITERIOS DE ÁMSTERDAM I, NO SÍNDROME DE LYNCH

Lindor y colaboradores<sup>92</sup> han descrito familias que satisfacen los criterios de Ámsterdam I (ver capítulo de criterios diagnósticos) en las que no hay evidencia de defecto de reparación de bases desapareadas en el ADN y que no manifiestan la misma incidencia de cáncer vinculada al síndrome de Lynch y a la deficiencia de reparación de bases desapareadas relacionada. Específicamente, en este caso, los miembros de estas familias muestran una incidencia menor de CCR respecto a familias con síndrome de Lynch y la incidencia podría no verse aumentada en las familias con cáncer

extracolónico. Estas familias no deben ser descritas, ni se les debe asesorar como si padecieran síndrome de Lynch. Para facilitar la diferenciación de estas entidades, Lindor y colaboradores<sup>92</sup> sugieren la denominación “cáncer colorrectal familiar tipo X” para describir este tipo de agrupación familiar de cáncer colorrectal, pero para evitar la posible confusión con la herencia cromosómica X, nosotros preferimos la denominación “cáncer colorrectal familiar de tipo indeterminado”.

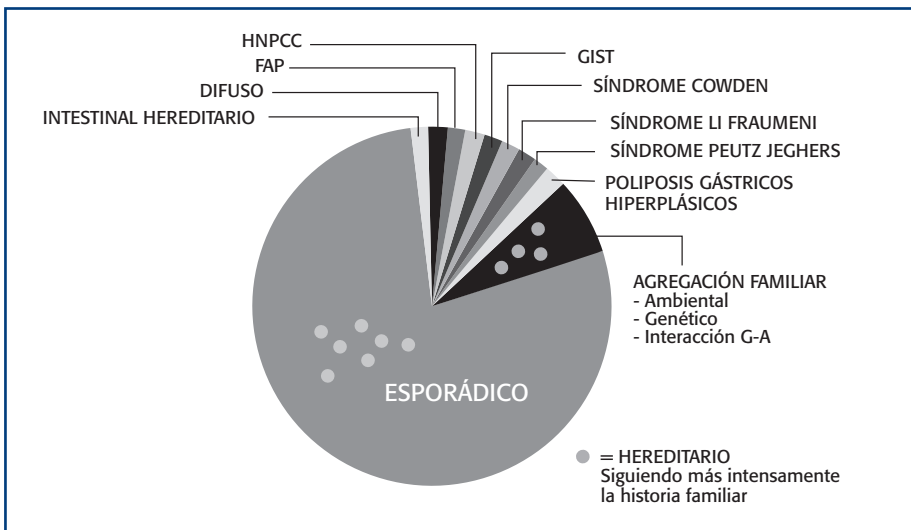
## CÁNCER GÁSTRICO

### SUSCEPTIBILIDAD AL CÁNCER GÁSTRICO EN VARIOS SÍNDROMES HEREDITARIOS

A pesar de que muchos adenocarcinomas de estómago se presentan esporádicamente sin que exista una predisposición hereditaria fácilmente demostrable, una pequeña proporción de cánceres gástricos ocurre en síndromes de predisposición al cáncer gástrico hereditario claramente identificados. Estos incluyen el síndrome de Lynch, la poliposis adenomatosa familiar (FAP), el síndrome hereditario de carcinoma gástrico difuso (SHCGD), el síndrome de Peutz-Jeghers (PJS) y subconjuntos del síndrome de Li Fraumeni (ver Figura 2).

Algunas familias de origen japonés y coreano que son portadoras de mutaciones de líneas germinales *APC*, desarrollan ocasionalmente cáncer gástrico. En pacientes con FAP, los pólipos

**Figura 2.** Gráfico circular que muestra la marcada heterogeneidad genotípica y fenotípica en síndromes hereditarios que predisponen al cáncer gástrico





en la parte superior del tracto gastrointestinal (adenomas y pólipos en la glándula fúndica) se presentan con mayor frecuencia en el estómago. En la mayor parte de los casos, los adenomas aparecen en el duodeno y están presentes en el 33-100% de los pacientes con FAP según la edad del sujeto<sup>93,94</sup>. Los pólipos de la glándula fúndica en el estómago pueden encontrarse en un 27-73% de los miembros de familias con FAP y desde un 0,8-1,4% de la población general; los adenomas gástricos aparecen en un 60% de las familias japonesas con FAP<sup>95</sup> pero sólo en un 2% de los miembros de familias con FAP de países occidentales<sup>96</sup>. A pesar de dicha preocupación sobre pólipos de la glándula fúndica, parece que no existe un aumento apreciable del riesgo de padecer adenocarcinoma gástrico en aquellos pacientes con FAP de países occidentales<sup>94</sup>.

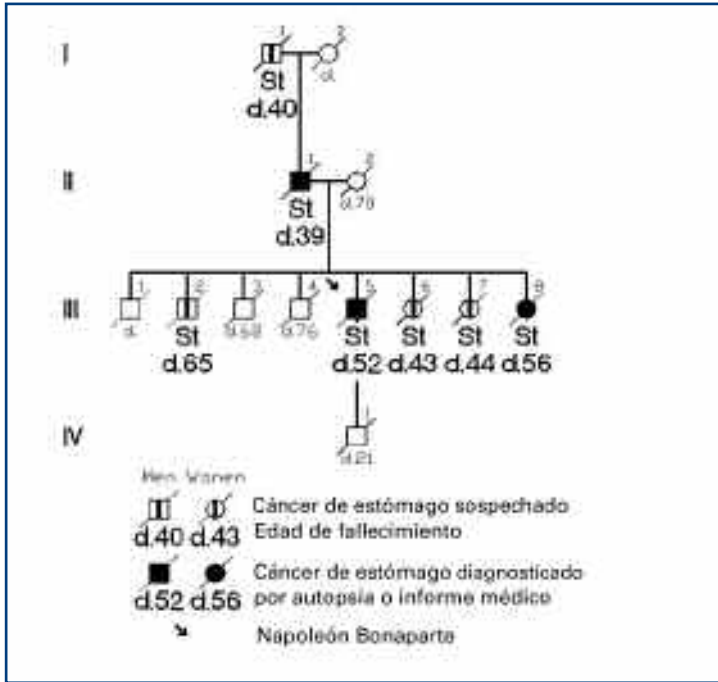
Los cánceres de estomago se presentan en un 11% de las familias con síndrome de Lynch y se ha demostrado que aparecen en familias con mutaciones de líneas germinales de genes *MLH1*, *MSH2*, o *MSH6*<sup>97,98</sup>. La mayoría de estos cánceres (79% en un estudio) son de tipo intestinal y tienen la misma historia natural que el cáncer gástrico esporádico<sup>97</sup>. Como en la FAP, el cáncer gástrico en el síndrome de Lynch, es más preocupante en países orientales tales como China<sup>99</sup> y Corea<sup>100,101</sup> que en países occidentales. Es interesante destacar, sin embargo, que antes del siglo veinte la incidencia de cáncer gástrico en el síndrome de Lynch era superior. Por ejemplo, los miembros de la Familia G, quienes fueron estudiados por Warthin a fines del siglo diecinueve y principios del veinte, poseen un riesgo mucho más alto de padecer cáncer gástrico<sup>48,49</sup> que sus descendientes directos, lo que se verificó al actualizar los datos sobre la familia en 1970<sup>51</sup>. Estas diferencias en la incidencia de cáncer gástrico en el síndrome de Lynch resulta semejante a las diferencias que aparecen en cánceres gástricos esporádicos, tanto desde el punto de vista geográfico como histórico.

### CARCINOMA GÁSTRICO DIFUSO HEREDITARIO (CGDH)

El síndrome hereditario de susceptibilidad al cáncer gástrico, con herencia autosómica dominante (CGDH) está causado por mutaciones de líneas germinales en *CDH1*. Los portadores de mutaciones de líneas germinales en *CDH1* tienen un riesgo a lo largo de la vida superior al 70% (penetrancia) de desarrollar cáncer gástrico difuso y las mujeres portadoras de mutaciones tienen además un riesgo adicional de padecer cáncer de mama, especialmente el cáncer de mama lobular, en aproximadamente un 40% de las pacientes<sup>102</sup>.

Quizás la familia con susceptibilidad de cáncer gástrico que ha gozado de mayor renombre fue la de Napoleón Bonaparte, quien falleció en 1821. La autopsia describe una úlcera gástrica maligna perforada<sup>103</sup>. Para mayor información, consultar el artículo de Parsonnet<sup>104</sup>. El padre de Napoleón había fallecido de un cáncer gástrico, confirmado en la necropsia, lo que acorde a la descripción

**Figura 3.** Árbol genealógico de la familia de Napoleón Bonaparte que muestra la susceptibilidad al cáncer gástrico



general parece ser un cáncer gástrico difuso. Se ha planteado que el abuelo paterno de Bonaparte, así como su hermano y tres de sus hermanas, también fallecieron debido a un cáncer gástrico (Figura 3)<sup>105</sup>.

En 1998, mutaciones que cortan las líneas germinales del gen supresor tumoral *CDH1* (conocido como el gen *E-caderina*) han sido descritas en tres familias Maories de Nueva Zelanda predispuestas al cáncer gástrico difuso<sup>106</sup>. Similares mutaciones han sido descritas desde entonces en más de 40 familias diferentes que presentan síndrome hereditario de carcinoma gástrico difuso, pertenecientes a diferentes orígenes étnicos<sup>107,108</sup>. En 1999, fue creado el International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC) debido a la necesidad de desarrollar una terminología común para esta enfermedad y a los beneficios de compartir datos para la producción de recomendaciones de manejo basadas en la evidencia. El IGCLC ha definido el síndrome hereditario de cáncer gástrico difuso (HDGC) (OMIM #137215) como: 1) familias con >2 cánceres gástricos difusos confirmados por histología en sujetos menores de 50 años, o 2) familias con >3 familiares cercanos con cáncer gástrico difuso a cualquier edad.

Dos terceras partes de las familias con síndrome hereditario de carcinoma gástrico difuso registradas hasta la fecha, fueron negativas en cuanto a la mutación de líneas germinales *CDH1*. En estas familias la hipótesis de que mutaciones específicas en *CDH1*, tales como deleciones, podrían haber sido no detectadas debido a una sensibilidad insuficiente de los métodos de detección utilizados; sin embargo, parece ser más probable que la mayor parte de dichas familias podrían ser portadoras de mutaciones de otros genes de susceptibilidad al cáncer gástrico hereditario difuso, que todavía no han sido identificados.

A pesar del descubrimiento de la causa genética subyacente de este síndrome, el manejo óptimo de los miembros de familias con síndrome hereditario de cáncer gástrico difuso, se ha prestado a controversias, principalmente debido al valor no demostrado de los regímenes de vigilancia o de la gastrectomía profiláctica y sus efectos sobre los resultados clínicos en sujetos portadores de la mutación. Ciertas reticencias sobre la eficacia de los protocolos de vigilancia actualmente en uso fueron destacadas por Huntsman y colaboradores<sup>109</sup> y Chun y colaboradores<sup>110</sup> quienes describieron cinco casos cada uno de muestras de estómago tomadas durante una gastrectomía profiláctica, y que aparentemente eran normales desde el punto de vista clínico. Dichas muestras pertenecían a portadores de mutaciones *CDH1* en quienes se confirmaron cánceres gástricos difusos precoces (intramucosa) detectados mediante un examen patológico detallado ulterior. En estos estudios, fueron incluidas 3 familias diferentes con fenotipos de alta penetrancia y la vigilancia utilizando endoscopia superior y biopsia de mucosas, no fueron capaces de identificar cánceres gástricos intramucosa que sí fueron detectados en el momento de la gastrectomía en 7/7 casos.

En una serie independiente de 6 gastrectomías profilácticas o terapéuticas realizadas en portadores de mutaciones de líneas germinales de *CDH1*, Charlton y colaboradores<sup>111</sup> investigaron las características de un fenotipo precoz en busca de un patrón de distribución y tamaño de los focos en relación con las zonas de mucosa, estómago proximal vs. distal, y patología benigna, en donde el estómago completo fuera examinado microscópicamente<sup>111</sup>. Los hallazgos revelaron de 4 a 318 focos microscópicos de adenocarcinoma intramucosa de células en forma de anillo de sello en 6 estómagos "normales", mientras el tamaño de los focos variaba su diámetro de 0,1-10 mm.

Las gastrectomías profilácticas realizadas en portadores de mutaciones de líneas germinales *CDH1* han ofrecido un punto de vista único sobre el cáncer gástrico difuso de estadio precoz. Todos los cánceres descritos en muestras profilácticas fueron tipo intramucosa, y la mayor parte de las muestras estaban invadidas por cánceres gástricos difusos precoces, ninguno de los cuales era fácilmente visible<sup>109-111</sup>. Esto conlleva la posibilidad de que la segunda alteración en *CDH1* sea un efecto de campo generalizado, tal como una hipermetilación del promotor. Esto, junto con otros eventos de mutaciones necesarios para el desarrollo de un cáncer gástrico precoz, resultan ser

relativamente frecuentes en portadores de mutaciones de líneas germinales del gen *CDH1*, mientras que la falta de regulación de genes necesarios para la invasividad y el carácter metastásico de estas lesiones es menos frecuente. Es posible que algunos pacientes con la enfermedad submucosa nunca desarrollen metástasis y por lo tanto en ciertos casos la presencia de dicha patología tiene importancia biológica pero no clínica.

Podemos suponer que esta pregunta pendiente sobre la mutación en *CDH1* dificulta la toma de decisión médica en cuanto a una gastrectomía profiláctica en portadores de mutaciones. El examen de estómagos de sujetos de avanzada edad, portadores de mutaciones de líneas germinales del gen *CDH1* sin relevancia clínica, puede ayudar a esclarecer por qué más de un 20-30% de los portadores de mutaciones de líneas germinales no desarrollan cánceres clínicamente sintomáticos a pesar de constatarse en la detección de cáncer gástrico microscópico en todas las muestras de gastrectomías profilácticas analizadas hasta la fecha. Estos hallazgos presentan similitudes a los referentes a cáncer de próstata, en los cuales dicho cáncer no forma metástasis y resulta fundamentalmente de interés biológico.

Otras dos observaciones a partir de las gastrectomías descritas por Carneiro<sup>112</sup> fueron la ausencia de la patología asociada con *H. pylori* y la presencia *in situ* de carcinomas de células en forma de anillo de sello. Lo primero sugiere que la infección por *H. pylori* no es un prerrequisito para el desarrollo del cáncer gástrico difuso hereditario y lo segundo ha conducido a un modelo sobre la patogénesis de dichos cánceres<sup>112</sup>. Considerando la baja sensibilidad de los métodos actuales de vigilancia para la detección de cánceres gástricos en estadio precoz, en miembros de familias con síndrome hereditario de carcinoma gástrico difuso, será fundamental lograr una mejor comprensión de la base molecular de la progresión del cáncer gástrico difuso hereditario (CGDH) para determinar si los métodos basados en ensayos de marcadores moleculares podrán mejorar nuestra capacidad de estudiar estas familias, a fin de detectar el cáncer gástrico .

Lewis y colaboradores<sup>113</sup> indican que sujetos de familias con CGDH, quienes poseen la mutación de línea germinal del gen *CDH1*, deberán ser considerados como candidatos para una cirugía profiláctica. Mientras que la morbilidad de esta intervención quirúrgica es muy superior a la de otras cirugías profilácticas comúnmente realizadas, tales como mastectomías, colectomías, y ooforectomías, las consecuencias del cáncer gástrico avanzado no diagnosticado son tales (un riesgo de una mortalidad superior a un 80% a una edad relativamente joven) que este procedimiento merece ser considerado cuidadosamente. La naturaleza de CHDH es tal que afecta a todo el estómago con lesiones multi-focales<sup>112</sup>. Esto obliga a considerar solamente la gastrectomía total, aunque este planteamiento más agresivo vaya asociado a efectos adversos de morbilidad,

mortalidad, estado nutricional y calidad de vida, comparado con una resección parcial de estómago. Sin embargo, una adecuada reconstrucción después de una gastrectomía total y una vigilancia nutricional disminuyen el riesgo de desarrollar perturbaciones severas del metabolismo óseo, de la ingesta alimentaria, la composición corporal y la calidad de vida. Aunque la técnica Y de Roux se utiliza comúnmente, es posible que otros métodos de reconstrucción como la bolsa de yeyuno puedan también mejorar la calidad de vida<sup>114</sup>.

La limitación principal de las técnicas de screening actualmente disponibles es que no evalúan las capas profundas de la pared de la mucosa, lugar de aparición de los cánceres gástricos difusos. Los métodos de detección por endoscopia resultan ser más eficaces para el tipo de cáncer intestinal, que surge a partir de la superficie de la mucosa. El desarrollo de nuevas modalidades tales como la espectroscopia autofluorescente endoscópica o la tomografía óptica de coherencia, promete mejorar la precisión de la detección del cáncer gástrico.

Actualmente carecemos de suficiente conocimiento a la hora de asesorar a los pacientes, por ejemplo, hay falta de comprensión de la tasa de progresión de los cánceres gástricos difusos (CGD) superficiales microscópicos observados en las gastrectomías profilácticas. Sin embargo dada la frecuente letalidad del CGD, la gastrectomía profiláctica se ha convertido en la opción preferente de manejo de los portadores de mutaciones de la línea germinal del gen *CDH1* en nuestra práctica médica. Por lo tanto, la gastrectomía profiláctica se ha unido a la ooforectomía profiláctica, la mastectomía y la colectomía como estrategias de prevención del cáncer que pueden ser recomendadas a sujetos en quienes se confirma son portadores de mutaciones con susceptibilidad al cáncer<sup>115</sup>.

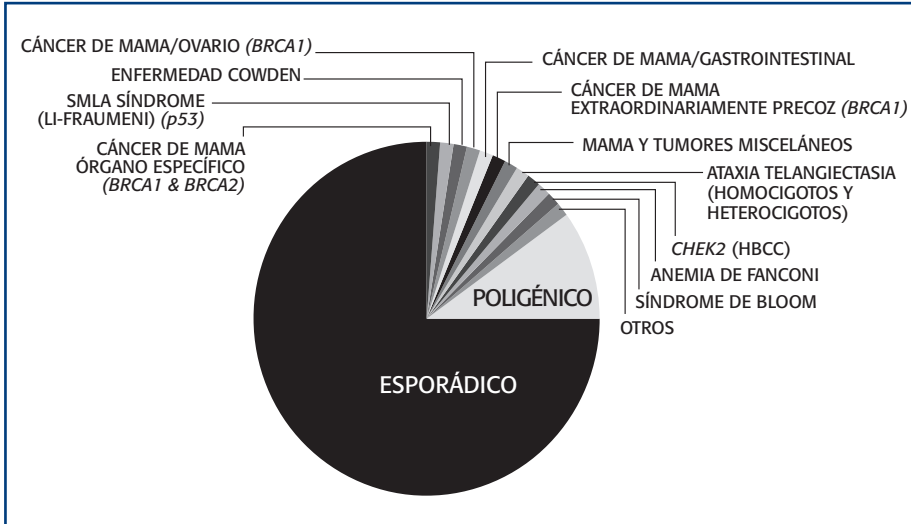
## CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIOS

El cáncer de mama puede encontrarse en una variedad de síndromes hereditarios de propensión al cáncer (ver Figura 4).

### CÁNCER DE MAMA Y COLORRECTAL HEREDITARIOS

La primera descripción significativa de un árbol genealógico familiar con presencia de cáncer de mama, fue publicada en 1866 por el cirujano francés Paul Broca (Figura 5). Broca detectó las causas de fallecimiento de 38 miembros de la familia de su mujer a lo largo de 5 generaciones entre 1788 y 1856<sup>116</sup>. Diez de las 24 mujeres en la familia murieron de cáncer de mama. Broca señaló su preocupación ante la posibilidad del carácter hereditario de una predisposición general al cáncer en la familia.

**Figura 4.** Gráfico circular que muestra la frecuencias relativas de cánceres de mama esporádicos, poligénicos (familiar), y cánceres de mama hereditario. (Reproducido de nuevo con autorización de Lynch y Lynch. En: *Breast Cancer, Second Edition*. Winchester y colaboradores, editores. B.C. Decker, 2006. pp. 61-82.)



Según nuestros conocimientos, el informe de Broca<sup>116</sup> recoge el primer árbol genealógico de una familia con cáncer de mama hereditario junto a un cáncer del tracto gastrointestinal, en particular CCR. Una posterior descripción de otra familia que muestra la combinación de cáncer de mama y cáncer colorrectal fue realizada por Lynch y colaboradores en 1972<sup>117</sup>, seguida por un informe publicado en 1973 sobre numerosas familias con una susceptibilidad de padecer cáncer de mama y otros cánceres<sup>118</sup>.

Recientemente, Meijers-Heijboer y colaboradores<sup>119</sup> definieron lo que ellos consideraron ser un nuevo conjunto de familias que se caracterizaba por carcinoma de mama y CCR. En ellas la variante 1100delC del gen *CHEK2* se encontraba presente en el 18% de 55 familias con cáncer de mama y cáncer colorrectal hereditarios (CMCH) comparado con el 4% de 380 familias sin-CMCH. Dichos autores creen que el fenotipo CMCH presentaba predisposición a través de una sinergia con unos genes de susceptibilidad todavía por definir. Los estudios de este tipo resultan extraordinariamente importantes dada la heterogeneidad genotípica y fenotípica que caracteriza a las familias susceptibles de cáncer de mama hereditario.

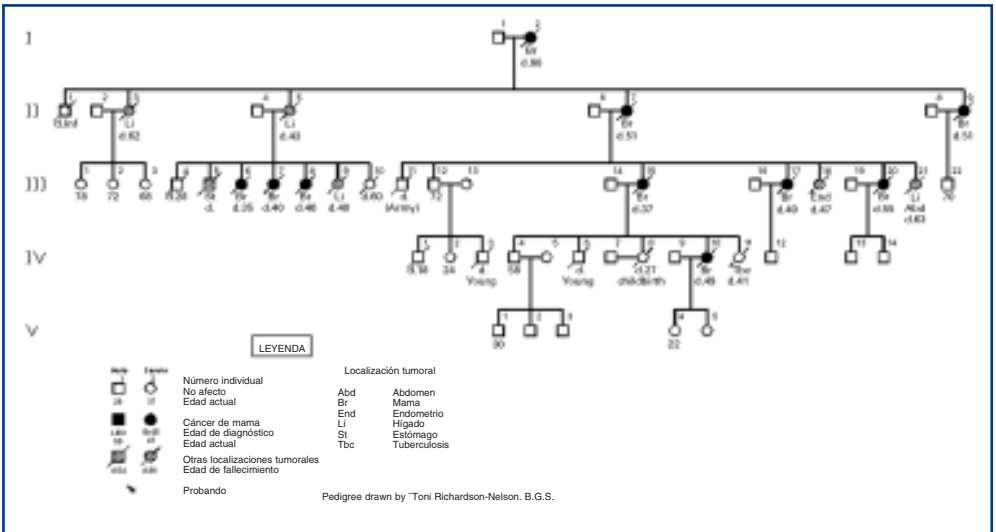
OTRAS VARIACIONES TUMORALES RECONOCIDAS HISTÓRICAMENTE

Ha habido numerosos informes desde la publicación de Broca sobre la existencia de agrupaciones familiares de cáncer de mama en las cuales existía un riesgo duplicado o triplicado de padecer esta enfermedad en sujetos que tenían uno o más familiares de primer grado afectados por cáncer de mama<sup>120,121</sup>. Sin embargo, con pocas excepciones, la predilección por el cáncer de mama fue considerada por muchos como hereditaria pero referida a un lugar específico y por lo tanto a menudo se consideraba que los familiares en primer grado de los probandos con cáncer de mama tenían un riesgo empírico dos o tres veces mayor de desarrollar una lesión semejante<sup>120</sup>.

Jacobsen<sup>122</sup>, en 1946, fue uno de los primeros investigadores en poner en tela de juicio que el carácter hereditario del cáncer de mama iba vinculado a un determinado lugar de aparición. Sus hallazgos en una serie de 200 propósitos con cáncer de mama, documentaron una frecuencia aumentada de cáncer en cualquier lugar anatómico en familiares de primer grado de los probandos. Stephens y colaboradores<sup>123</sup> en 1958 también describieron una nueva evaluación de una familia (107 parientes) con cáncer de mama, en la cual encontraron toda una variedad de tipos histológicos de neoplasias malignas.

Lynch y colaboradores<sup>117</sup> en 1972 documentaron la aparición de cáncer de mama y de una variedad de cánceres en otros lugares extra-mamarios en familiares de primer y segundo grado de pacientes

**Figura 5.** Árbol genealógico de la familia de la mujer de Paul Broca, basado en el artículo original de Broca sobre esta familia publicado en la literatura médica francesa<sup>116</sup>



de cáncer de mama pertenecientes a un grupo de 34 familias seleccionadas por padecer cáncer de mama. Dicho artículo destaca los datos del árbol genealógico que sugieren que los familiares seleccionados con propensión al cáncer de mama podrían presentar factores familiares que resultan etiológicamente relevantes a las malignidades no mamarias y que, de hecho, "...están asociadas con agrupaciones familiares de cáncer de mama en diferentes árboles genealógicos, lo que... implica el cáncer de mama, de colon, de endometrio, de estómago, de ovario y la categoría de conglomerados celulares de sarcoma, leucemia, y tumores cerebrales"<sup>117</sup>.

### LA HISTORIA DEL SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA-OVARIO HEREDITARIOS (CMOH)

En 1971, Lynch y Krush<sup>124</sup> describieron 3 familias caracterizadas por carcinoma de mama y ovario. Lynch<sup>125</sup> había informado que el cáncer de mama podría estar bajo el control de diversos genotipos diferentes, lo que daría lugar a la asociación de otras variedades de cáncer histológicamente verificadas, incluyendo el carcinoma de ovario<sup>124</sup>. En su artículo de 1971, Lynch y Krush concluyeron que, "...probablemente por primera vez, se ha documentado una posible asociación etiológica-genética entre los carcinomas de mama y ovario. Los hallazgos en cada familia resultan congruentes con un modo de herencia autosómica dominante, a pesar de que será necesario realizar estudios adicionales que incluyan a un gran número de familias con carcinoma de mama y de ovario para poder discernir el modo de herencia"<sup>124</sup>.

### **BRCA1/2**

La comprensión de la etiología genética del cáncer de mama dio pasos de gigante en 1990 cuando Hall y asociados<sup>126</sup> identificaron el ligamiento del cáncer de mama de inicio precoz, con un punto específico del cromosoma 17q. Poco después Narod y colaboradores<sup>127</sup> mostraron el vínculo con este mismo locus (17q12-q23) junto al síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario (CMOH). El gen, ahora conocido como *BRCA1* ha sido clonado<sup>128</sup>. Posteriormente, un segundo gen relacionado con el cáncer de mama, *BRCA2*, apareció vinculado al cromosoma 13q<sup>129</sup> y ha sido identificado<sup>130</sup>. Estos hechos tan importantes han contribuido considerablemente a nuestra comprensión del cáncer de mama hereditario.

### **Historia de la mastectomía y la ooforectomía bilaterales profilácticas en CMOH**

La mastectomía profiláctica (MP) y ooforectomía profiláctica bilateral (OPB) en pacientes con riesgo inusualmente alto de CMOH, fueron recomendadas inicialmente por Lynch y colaboradores a principios de los setenta<sup>117,120,124,131-134</sup>. La mastectomía profiláctica contralateral en mujeres de alto riesgo con cáncer de mama ipsilateral, fue considerada una opción lógica, dado el enorme riesgo de bilateralidad en dichos casos hereditarios<sup>135</sup>. Esto fue planteado dada la preocupación de que las mujeres con un riesgo de cáncer de mama-ovario familiar inusualmente alto, requieren medidas especiales de control del cáncer. Antes de la clonación de *BRCA1/2*, MP fue sugerida como opción para los miembros de familias con tendencia a padecer cáncer de mama, en donde



el riesgo para los familiares de primer grado del probando "...es cercano al 50%, coherente con un factor de herencia autosómico dominante"<sup>133</sup>.

Las pacientes candidatas para la opción MP incluyeron a aquellas que no siguieron la recomendación de someterse a screening, a menudo por su temor a que se encontrara un cáncer de mama<sup>131</sup>. Un familiar que desarrolla una fobia invalidante al cáncer derivada de su conocimiento de la existencia de esta enfermedad en su familia, puede expresar un fuerte deseo de que se extirpe el tejido mamario que ella correctamente considera como de alta propensión al cáncer. Fueron también incluidas mujeres de alto riesgo de cáncer hereditario quienes presentaron enfermedad mamaria fibroquística severa (o los hallazgos patológicos más desfavorable de hiperplasia atípica). Dichos hallazgos hacen difícil para ellas y sus médicos el determinar cuáles masas palpables resultan significativas<sup>133</sup>. Incluso en aquellos "primeros días", se recomendaba la consulta con un geneticista médico y el consejo genético, a la hora de ponderar factores genéticos de riesgo importantes para plantearse una cirugía profiláctica<sup>131,134</sup>.

La mastectomía profiláctica a menudo se ha considerado un tema polémico, planteándose preguntas como, "¿dará resultados? ¿lo aceptarán las pacientes? ¿lo recomendarán los especialistas? ¿caso las aseguradoras médicas cubrirán el coste de la intervención? ¿reducirá esto eficazmente la morbi-mortalidad de cáncer de mama-ovario? ¿nos preocupa la MP desde el punto de vista médico-quirúrgico al ser particularmente radical?" de manera que hay reticencia en algunas pacientes portadoras de mutaciones de líneas germinales de genes *BRCA1/2* con un enorme riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de su vida (riesgo del orden de un 70-85%), o incluso ¿puede haber reticencias al recomendar la mastectomía profiláctica por parte de algunos de los médicos que tratan a dichas pacientes?

### ***Estudios recientes sobre la mastectomía profiláctica***

Hartmann y colaboradores<sup>136</sup> utilizaron criterios de "alto riesgo", tales como el número de familiares de primer y segundo grado afectados por cáncer de mama a la hora de plantearse la opción para la realización de una MP. Dichos autores encontraron que la MP era efectiva en aquellas mujeres de alto riesgo en quienes después de la MP se constató una reducción de un 90% del riesgo de padecer cáncer de mama, con una reducción significativa de la mortalidad. Siete casos de cáncer de mama se presentaron en dicho estudio después de una mastectomía bilateral subcutánea; no se registraron casos de cáncer de mama después de una mastectomía total<sup>136</sup>. Por ejemplo, el cáncer de mama no se desarrolló en ninguna de las mujeres con una mutación del gen *BRCA1* o *BRCA2* confirmada después de un seguimiento medio de 16 años<sup>137</sup>. Por lo tanto, la MP parece reducir el riesgo a largo plazo de cáncer de mama en aquellas mujeres con mutaciones en los genes *BRCA1* o *BRCA2*. Un estudio prospectivo de Meijers-Heijboer y colaboradores<sup>138</sup> también planteó el beneficio significativo de MP entre portadoras de mutaciones de los genes *BRCA1/2*.

### ***Ooforectomía profiláctica bilateral (OPB) en portadoras de la mutación del gen BRCA1***

Estudios recientes<sup>139,140</sup> han ofrecido hallazgos prospectivos acerca de los efectos para reducir los riesgos de cáncer de mama y de ovario en pacientes portadoras de mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, y quienes se sometieron a una salpingo-ooforectomía profiláctica.

Rebbeck y colaboradores<sup>141</sup> estudiaron una cohorte de mujeres con mutaciones en *BRCA1* quienes se sometieron a una OPB para comprobar la hipótesis de que una disminución en el nivel de hormonas de ovario después de una OPB, puede afectar el riesgo de cáncer de mama en portadoras de mutaciones en *BRCA1*. Este estudio demostró una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de padecer cáncer de mama después de una OPB, y una reducción aún mayor en mujeres quienes se sometieron a una vigilancia durante 5-10 años, o por lo menos durante 10 años después de la cirugía. La OPB también ofrecía una reducción potencial del riesgo de padecer cáncer de ovario. La terapia de sustitución hormonal no invalidó la reducción del riesgo de padecer cáncer de mama después de una OPB. Dichos autores concluyeron que una OPB, "...está asociada con una reducción en el riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones en *BRCA1*. El mecanismo más factible es la reducción de la exposición a las hormonas del ovario".

El beneficio significativo de una OPB fue precisado recientemente por Rebbeck y colaboradores<sup>140</sup> en un estudio internacional prospectivo que evaluó un total de 551 mujeres con mutaciones en la línea germinal de *BRCA1* o *BRCA2* identificadas en los registros. De dichas mujeres 259 habían sido sometidas a una OPB y 292 mujeres constituyeron el grupo de controles emparejados y dichas mujeres no habían sido sometidas a OPB. Los investigadores concluyeron que la OPB reduce el riesgo de padecer cáncer de ovario y cáncer de mama en aquellas mujeres con mutaciones en la línea germinal de *BRCA1* o *BRCA2*. La reducción más significativa en cáncer de mama fue en mujeres sometidas a OPB antes de cumplir los 40.

Estimamos que dichos hallazgos<sup>136-138,140,141</sup> indican que las aseguradoras deberían sufragar los gastos no sólo de la vigilancia, sino también de las MP y OPB en mujeres con un alto riesgo de padecer cáncer de mama, incluyendo a todas aquellas que son portadoras de las mutaciones en la línea germinal de *BRCA1* / *BRCA2*.

## **SÍNDROMES ADICIONALES HEREDITARIOS CON PROPENSIÓN AL CÁNCER**

### **MELANOMA MALIGNO HEREDITARIO Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCER DE PÁNCREAS**

En 1820 Norris<sup>142</sup>, redactó el primer informe sobre la posible existencia de un componente hereditario en un melanoma maligno, al describir el caso extraordinario de una familia con múltiples

melanomas malignos. Lo que resulta de especial interés es que tanto el paciente como sus hijos presentaban numerosos lunares cutáneos. Esto llevó a Norris a concluir que, “Estos hechos, junto con otro caso semejante del cual tengo conocimiento, me hacen creer que se trata de una enfermedad hereditaria”.

En 1968, Lynch y Krush<sup>143</sup> describieron un varón de 26 años quien presentaba, a su vez, un fenotipo cutáneo semejante al descrito por Norris<sup>142</sup>, con muchos nevus displásicos y múltiples melanomas malignos primarios. Lynch y colaboradores realizaron un seguimiento de dicha familia y, junto con otras familias semejantes, publicaron en 1978 este hallazgo como el síndrome de melanoma y nevus múltiple atípico familiar (MNMAF)<sup>144</sup>. El trastorno fue identificado simultáneamente por el dermatólogo Wallace Clark ese mismo año. Clark y sus colaboradores lo denominaron el síndrome de nevus BK<sup>145</sup>. Observaciones clínicas posteriores demostraron que los melanomas se agruparon en familias en consonancia con un patrón hereditario autosómico dominante<sup>143-147</sup>.

El melanoma maligno muestra una sólida correlación con el carcinoma de páncreas, asociado con mutaciones en la línea germinal de *CDKN2A (p16)* en el caso del síndrome de MNMAF<sup>148-153</sup>. En 2002, Lynch y colaboradores<sup>148</sup> lo describieron como el síndrome de cáncer de páncreas MNMAF (MNMAF-PC).

### NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2 (MEN-2)

La historia de MEN-2 es de extraordinaria importancia, ya que muestra claramente cómo la evolución de la identificación por el patólogo clínico de este trastorno con herencia autosómica dominante, después de relacionar el cáncer medular de las tiroides y el feocromocitoma en 1961<sup>154</sup>, continuó desarrollándose hasta que se encontró que las células C parafoliculares eran responsables de la hormona calcitonina, recientemente descubierta<sup>155</sup>. Cote y Gagel<sup>156</sup> ofrecen información excelente, con razón denominada “lecciones aprendidas” a partir de este trastorno, haciendo un énfasis particular en su identificación clínica, incluyendo la presencia de carcinoma medular de las tiroides, presencia de feocromocitoma y hiperparatiroidismo, señalando el descubrimiento del papel de la calcitonina y cómo se utilizó inicialmente como herramienta de detección y finalmente cómo la presencia o ausencia de una mutación en la línea germinal del gen *RET*<sup>157</sup> se ha estado utilizando para el screening de pacientes de alto riesgo. Aquellos sujetos que presentan la mutación deberán ser sometidos a una tiroidectomía profiláctica a una edad temprana para poder beneficiarse y salvar sus vidas. Dichos autores destacan que el consenso sobre la recomendación de realizar una tiroidectomía profiláctica en aquellos sujetos que presentan mutación en la línea germinal en el gen *RET*, fue un consenso acordado en la reunión internacional sobre Neoplasia Endocrina Múltiple celebrada en Gubbio, Italia, en 1999.

Es de interés histórico saber que durante un periodo de aproximadamente tres décadas, los niveles de calcitonina sérica fueron utilizados para identificar a los miembros de las familias con carcinoma medular de tiroides pero sin síntomas clínicos identificables, quienes presentaban hiperplasia de células C, un conocido precursor de carcinoma medular de tiroides<sup>158</sup> (citado por Cote y Gagel). Esto ha validado la medición de los niveles de calcitonina para identificar precozmente anomalías en las células C, como hiperplasia o carcinoma microscópico medular de las tiroides<sup>159</sup> (citado por Cote y Gagel) y, por lo tanto, la utilidad de una tiroidectomía profiláctica<sup>160</sup> (citado por Cote y Gagel). Este planteamiento diagnóstico en la MEN-2, en la actualidad ha sido reemplazado por el estudio del proto-oncogen *RET*<sup>161,162</sup> (citado por Cote y Gagel), un receptor de tirosina cinasa, conocido por ser fundamental para la diferenciación de tejidos de la cresta neural, especialmente las células C tiroideas, la medula adrenal, y determinados componentes del sistema nervioso en pacientes con un alto riesgo de padecer MEN-2.

#### ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU (VHL)

La enfermedad VHL es un trastorno neurocutáneo clasificado como una facomatosis hereditaria con herencia autosómico dominante. Diversos órganos están involucrados, incluyendo angiomas retinianos, hemanangioblastomas del sistema nervioso central, incluyendo el tumor de Lindau (hemangioblastoma quístico de cerebelo); las quistes renales y carcinoma de células renales (CCR); quistes pancreáticos; feocromocitoma; y quistes de epidídimo<sup>163</sup>. Su penetrancia es de 80-90% y existe una retrasada expresividad variable. Los síntomas comienzan en la segunda y tercera década de vida.

VHL ha sido dividida en las siguientes clasificaciones: Tipo 1, sin feocromocitoma; Tipo 2A, con feocromocitoma pero sin CCR; Tipo 2B, con feocromocitoma y CCR; y Tipo C, con feocromocitoma aislado en ausencia de hemangioblastoma o CCR<sup>164</sup>.

Maher y colaboradores<sup>165</sup> han examinado la historia de VHL y han observado que Collins<sup>166</sup> describió los signos retinianos del síndrome en 1894, von Hippel<sup>167</sup> describió signos retinianos en 1904, y Lindau<sup>168</sup> también describió angiomas retinianos en 1926. Cushing y Bailey en 1928<sup>169</sup> señalaron que Lindau<sup>170</sup> fue principalmente quien demostró la relación entre los angiomas retinianos y los tumores del sistema nervioso central. El término síndrome von Hippel-Lindau fue introducido por Melmon y Rosen en 1964<sup>171</sup>.

A finales de los ochenta, Seizinger y colaboradores<sup>172,173</sup> utilizaron el análisis de ligamiento para encontrar el locus de susceptibilidad a VHL localizado sobre el cromosoma 3, lo que fue confirmado por varios estudios. Posteriormente, Seizinger y colaboradores<sup>174</sup> registraron su ubicación en 3p26-p25, y la localización del gen fue precisada por Richards y colaboradores<sup>175, 176</sup>.

A lo largo de nuestro examen histórico de todo tipo de cánceres hereditarios, hemos mencionado la necesidad de documentar, con el mayor grado de detalle, todos los posibles cánceres presentados en todos los lugares anatómicos. La enfermedad von Hippel-Lindau es un buen ejemplo de una mutación autosómica dominante (*VHL*) que puede mostrar una marcada variabilidad de expresión del fenotipo del cáncer en algunos pacientes/familias. Por ejemplo, Lynch y colaboradores<sup>177</sup>, describieron un joven paciente con una sólida historia familiar de VHL y que encaja en este paradigma de un espectro de tumor extensivo. A los 28 años, se sometió a una craneotomía con la extirpación de un hemangioblastoma quístico de cerebelo y a los 48 años desarrolló siringomielia de la medula espinal y quedó tetraplégico. Continuó empeorando y en la autopsia se identificó un hemangioblastoma del cerebelo y de médula espinal, además de un carcinoma izquierdo de células renales, carcinoma microcítico de pulmón, carcinoma hepatocelular, y adenoma atípico de las tiroides. Este espectro tumoral parece ser específico de la enfermedad VHL. Debe constatar que estos hallazgos podrían representar una expresión del genotipo perjudicial evidenciado como resultado de la prolongada supervivencia del paciente a partir de su hemangioblastoma de cerebelo inicial (falleció a los 61 años de edad).

Jennings y colaboradores<sup>178</sup> han demostrado el valor de los estudios familiares en la enfermedad de von Hippel-Lindau, al identificar adenocarcinoma renal presintomático en cinco sujetos jóvenes, quienes fueron tratados mediante nefrectomía bilateral y hemodialisis. Tres de dichos pacientes sobrevivieron mucho tiempo después de los trasplantes renales. Se detectó cáncer de páncreas en cinco miembros de la misma familia.

En 1991, Neumann y Wiestler<sup>179</sup> describieron la impactante tendencia a la agrupación familiar de rasgos específicos de dicho síndrome, lo que les llevó a sugerir que el locus de la VHL es complejo. Con un mayor conocimiento sobre el gen, en 1997, Prowse y colaboradores<sup>180</sup> asociaron diferencias interfamiliares en el riesgo de feocromocitoma a la heterogeneidad alélica. Han continuado los estudios sobre la relación entre diferentes tipos de mutaciones y la expresión fenotípica de la enfermedad en una familia determinada. Para mayor información sobre estos estudios, consultar OMIM<sup>164</sup>.

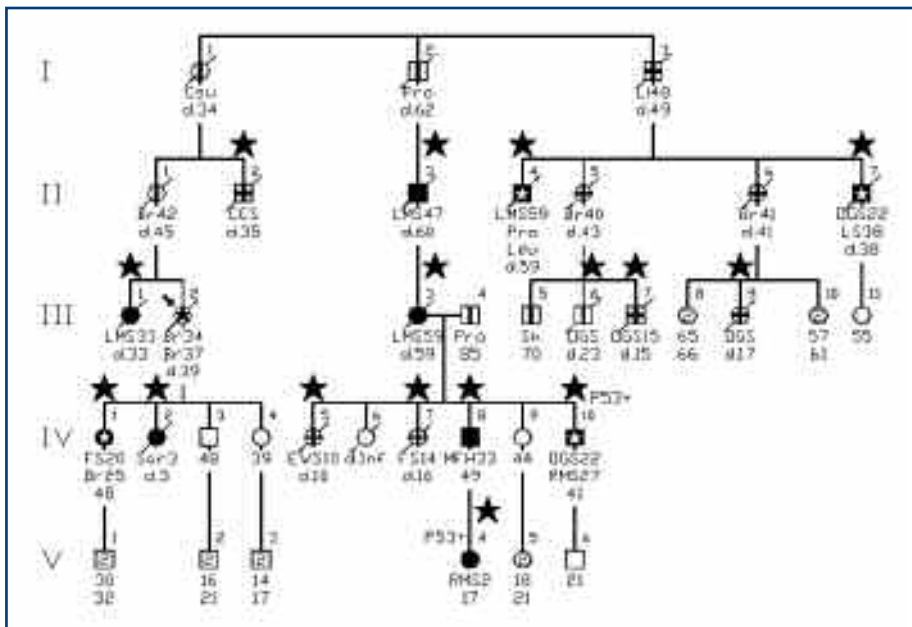
La VHL es la causa más frecuente del carcinoma de células renales familiar, y por lo tanto, ofrece un paradigma al demostrar cómo estudios de un síndrome oncológico familiar poco frecuente, pueden producir respuestas y ofrecer conocimientos que se puedan llevar a la medicina clínica con una valiosa información sobre determinados procesos biológicos básicos. Por ejemplo, Maher<sup>165</sup> señala que la identificación del gen de *VHL* ha ofrecido conocimientos detallados sobre la patogenia de carcinoma de células renales esporádico de células claras, así como datos sobre cómo

las células detectan el oxígeno y en cuanto al papel de las vías de respuesta a la hipoxia en la tumorigénesis humana. Maher concluye que esta información ofrece un potencial para nuevas intervenciones terapéuticas ante el VHL así como cánceres comunes, incluyendo el carcinoma de células renales.

### SÍNDROME DE LI-FRAUMENI

En 1969 Li y Fraumeni<sup>181</sup> describieron en cuatro familias casos de cáncer de mama asociado con sarcoma de tejido blando, leucemia y linfoma. Posteriormente se demostró que el síndrome de Li-Fraumeni iba asociado con una edad extraordinariamente precoz de aparición del cáncer de mama junto con sarcoma, cáncer de cerebro, de pulmón, leucemia, linfoma y carcinoma cortical adrenal. Se conoce en inglés como el síndrome SBLA (SMLA sarcoma, mama, leucemia y adrenal)<sup>182</sup>.

**Figura 6.** Una familia con síndrome Li-Fraumeni (SBLA – SMLA sarcoma, mama, leucemia y adrenal) con 18 sarcomas en 16 miembros de la familia. (Reproducido de nuevo con autorización de Lynch y colaboradores Cancer 2003;98:1947-1957).



#### Abreviaturas

d: fallecido  
Inf: niño  
Br: cáncer de mama

CCS: sarcoma de células cilíndricas  
Csu: lugar del cáncer desconocido  
EWS: Sarcoma de Ewing  
Leu: leucemia

Li: cáncer de hígado  
LMS: leiomiomasarcoma  
MHS: histiosarcoma maligno  
OGS: sarcoma osteogénico

Pro: cáncer de próstata  
RMS: rabdomiosarcoma  
Sk: cáncer de piel  
SBLA: sarcoma, mama, leucemia, adrenal

Respecto a la relación con el sarcoma, una de las familias más propensas al sarcoma registrada en la literatura mundial se remonta a los años sesenta, cuando dicha familia fue descrita por Bottomley y colaboradores<sup>183,184</sup> y por Bottomley y Condit<sup>185</sup>. Los datos sobre esta familia fueron actualizados por Lynch y colaboradores en 1990<sup>186</sup>. En 1993, Jean Feunteun, Ph.D., de París, Francia, identificó la mutación de línea germinal en *p53* encontrada en dicha familia. En nuestra publicación más reciente sobre sarcoma familiar y árboles genealógicos difíciles<sup>187</sup>, nuestra actualización de los datos sobre los miembros de dicha familia han detectado (Figura 6) 16 pacientes con sarcoma de diferentes tipos. Dos de los pacientes padecían sarcomas metacrónicos. Por lo tanto, históricamente, vemos la que probablemente haya sido la primera familia que ahora lleva la denominación del síndrome Li-Fraumeni.

## RESUMEN

El objetivo de esta revisión ha sido mostrar la perspectiva histórica en la evolución de diferentes síndromes de cáncer hereditarios. Ha sido necesario limitar este informe a una pequeña gama de trastornos oncológicos hereditarios, ya que el campo del cáncer hereditario se ha ido ampliando a una increíble velocidad a lo largo de las dos últimas décadas. De hecho, al observar los diagramas de las Figuras 1, 2 y 4, podemos apreciar fácilmente el complejo diagnóstico diferencial de dichas categorías cuando consideramos su heterogeneidad y las correlaciones genéticas moleculares. Confiamos en que el lector pueda apreciar el mensaje principal de este documento, cual es, que la historia constituye una de nuestras principales fuentes de aprendizaje en la medicina. Sin comprender los avances históricos, se cortarían las alas del progreso.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Donegan WL. History of breast cancer. In: Winchester DJ, Winchester DP, Hudis CA, Norton L, editors. Breast Cancer. Hamilton, Ontario: B.C. Decker, 2006: 1-14
2. Morse RP. Neurofibromatosis type 1. Arch Neurol 1999; 56:364-5
3. Ruggieri M, Polizzi A. From Aldrovandi's "Homuncio" (1592) to Buffon's girl (1749) and the "Wart Man" of Tilesius (1793): antique illustrations of mosaicism in neurofibromatosis? J Med Genet 2003; 40:227-232
4. Ruggieri M, Huson SM. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses. Neurology 2001; 56:1433-1443
5. Happle R. A rule concerning the segmental manifestations of autosomal dominant skin disorders: review of clinical examples providing evidence for dichotomous types of severity. Arch Dermatol 1997; 133:1505-9
6. Aldrovandi U. Monstrorum Historia cum Paralipomenis Historiae Omnium Animalium. Bonaoniae: Typis Nicolai Tibaldini, 1642
7. Paré A. Les Oeuvres d'Ambroise Paré, Conseiller et Premier Chirurgien du Roy. Divisées en vingt huit livres. Avec les figures et portraits, tant de l'Anatomie, que des instruments de Chirurgie, et des plusiers Monstres. Paris: chez Gabriel Buon, 1585

8. Zanca A, Zanca A. Iconografia dermatologica del passato. Antiche illustrazioni di neurofibromatosi multipla. *Chron Dermatol* 1977; 2:282
9. Leclerc de Busson GL. Histoire naturelle générale et particulière. Paris: Imprint Royale, 1749
10. Tilesius von Tilenau WG. Historia Pathologica Singularis Cutis Turpitudinis: Jo Godofredi Rheinhardt viri Lannorum. Leipzig, Germany: SL Crucius, 1793
11. McKusick VA. Mendelian Inheritance in Man: A Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. 12 ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1998
12. Macklin MT. Inheritance of cancer of stomach and large intestine in man. *J Natl Cancer Inst* 1960; 24:551-71
13. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344:1052-6
14. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347:472-80
15. Tamborini E, Bonadiman L, Greco A, Albertini V, Negri T, Gronchi A et al. A new mutation in the KIT ATP pocket causes acquired resistance to imatinib in a gastrointestinal stromal tumor. *Gastroenterology* 2004; 127:294-9
16. Bussey HJR. Historical developments in familial adenomatous polyposis. In: Herrera L, editor. *Familial Adenomatous Polyposis*. New York: Alan R. Liss, Inc., 1990: 1-7
17. Menzelio D. De excrescentals verrucosa cristosis in intestinis crassis dysenteriam passi observatis. *Ast Med Berolinensium* 1721; 4:68-71
18. Cripps WH. Two cases of disseminated polyps of the rectum. *Trans Pathol Soc London* 1882; 33:165-8
19. Smith T. Three cases of multiple polypi of the lower bowel occurring in one family. *St Bartholomew's Hosp Rep* 1887; 23:225-9
20. Bickersteth RA. Multiple polypi of the rectum occurring in a mother and child. *St Bartholomew's Hosp Rep* 1890; 26:299-301
21. Gardner EJ, Richards RC. Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis. *Am J Hum Genet* 1953; 5:139-47
22. Gardner EJ. Gardner's syndrome re-evaluated after twenty years. *Proc Utah Acad* 1969; 46:1-11
23. Utsunomiya J, Nakamura T. The occult osteomatous changes in the mandible in patients with familial polyposis coli. *Br J Surg* 1975; 62:45-51
24. Lewis RA, Crowder WE, Eierman LA. The Gardner syndrome. Significance of ocular features. *Ophthalmology* 1984; 91:916-25
25. Bulow S, Lauritsen KB, Johansen A, Svendsen LB, Sondergaard JO. Gastroduodenal polyps in familial polyposis. *Dis Colon Rectum* 1985; 28:90-3
26. Lynch HT, Fitzgibbons R, Jr. Surgery, desmoid tumors and familial adenomatous polyposis: case report and literature review. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:2598-601
27. Herrera L, Kakati S, Gibas L, Pietrzak E, Sandberg AA. Brief clinical report: Gardner's syndrome in a man with an interstitial deletion of 5q. *Am J Med Genet* 1986; 25:473-6
28. Bodmer WF, Bailey CJ, Bodmer J, Bussey HJR, Ellis A, Gorman P et al. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature* 1987; 328:614-6
29. Lynch HT, Smyrk T, Lanspa SJ, Marcus JN, Kriegler M, Lynch JF et al. Flat adenomas in a colon cancer-prone kindred. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80(4):278-82
30. Muto T, Kamiya J, Sawada T, Konishi F, Sugihara K, Kubota Y et al. Small "flat adenoma" of the large bowel with special reference to its clinicopathologic features. *Dis Colon Rectum* 1985; 28:847-51
31. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch PM, Jenkins JX et al. Hereditary flat adenoma syndrome: a variant of familial adenomatous polyposis? *Dis Colon Rectum* 1992; 35(5):411-21



32. Spirio L, Otterud B, Stauffer D, Lynch H, Lynch P, Watson P et al. Linkage of a variant or attenuated form of adenomatous polyposis coli to the adenomatous polyposis coli (APC) locus. *Am J Hum Genet* 1992; 51:92-100
33. Spirio L, Olschwang S, Groden J, Robertson M, Samowitz W, Joslyn G et al. Alleles of the APC gene: an attenuated form of familial polyposis. *Cell* 1993; 75:951-7
34. Leppert M, Burt R, Hughes J, Samowitz W, Nakamura Y, Woodward S et al. Genetic analysis of an inherited predisposition to colon cancer in a family with a variable number of adenomatous polyps. *N Engl J Med* 1990; 322:904-8
35. Laken SJ, Petersen GM, Gruber SB, Oddoux C, Ostrer H, Giardiello FM et al. Familial colorectal cancer in Ashkenazim due to a hypermutable tract in APC. *Nat Genet* 1997; 17:79-83
36. Prior TW, Chadwick RB, Papp AC, Arcot AN, Isa AM, Pearl DK et al. The 11307K polymorphism of the APC gene in colorectal cancer. *Gastroenterology* 1999; 116:58-63
37. Rozen P, Shomrat R, Strul H, Naiman T, Karminsky N, Legum C et al. Prevalence of the 11307K APC gene variant in Israeli Jews of differing ethnic origin and risk for colorectal cancer. *Gastroenterology* 1999; 116:54-7
38. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinimann K, Fidalgo P, Phillips RKS et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germline mutations in MYH. *N Engl J Med* 2003; 348:791-9
39. Sampson JR, Dolwani S, Jones S, Eccles D, Ellis A, Evans DG et al. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet* 2003; 362:5-6
40. Wang L, Baudhuin LM, Boardman LA, Steenblock KJ, Petersen GM, Halling KC et al. MYH mutations in patients with attenuated and classic polyposis with young-onset colorectal cancer without polyps. *Gastroenterology* 2004; 127:9-16
41. King JE, Dozois RR, Lindor NM, Ahlquist DA. Care of patients and their families with familial adenomatous polyposis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:57-67
42. Reddy BS, Rao CV. Novel approaches for colon cancer prevention by cyclooxygenase-2 inhibitors. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2002; 21:155-64
43. Giardiello FM, Yang VW, Hyland LM, Krush AJ, Petersen GM, Trimbath JD et al. Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac. *N Engl J Med* 2002; 346:1054-9
44. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RKS, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000; 342:1946-52
45. Perkins S, Verschoyle RD, Hill K, Parveen I, Threadgill MD, Sharma RA et al. Chemopreventive efficacy and pharmacokinetics of curcumin in the Min/+ mouse, a model of familial adenomatous polyposis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:535-40
46. Hawk ET, Umar A, Viner JL. Colorectal cancer chemoprevention - An overview of the science. *Gastroenterology* 2004; 126:1423-47
47. Thorson A, Knezetic JA, Lynch HT. A century of progress in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Dis Colon Rectum* 1999; 42:1-9
48. Warthin AS. Heredity with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan, 1895-1913. *Arch Intern Med* 1913; 12:546-55
49. Warthin AS. The further study of a cancer family. *J Cancer Res* 1925; 9:279-86
50. Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AJ. Hereditary factors in cancer: study of two large Midwestern kindreds. *Arch Intern Med* 1966; 117:206-12
51. Lynch HT, Krush AJ. Cancer family "G" revisited: 1895-1970. *Cancer* 1971; 27(6):1505-11
52. Yan H, Papadopoulos N, Marra G, Perrera C, Jiricny J, Boland CR et al. Conversion of diploidy to haploidy: individuals susceptible to multigene disorders may now be spotted more easily. *Nature* 2000; 403:723-4
53. Douglas JA, Gruber SB, Meister KA, Bonner J, Watson P, Krush AJ et al. History and molecular genetics of Lynch syndrome in Family G. *JAMA* 2005; 294:2195-202

54. Lynch HT, Lynch PM, Pester J, Fusaro RM. The cancer family syndrome: rare cutaneous phenotypic linkage of Torre's syndrome. *Arch Intern Med* 1981; 141:607-11
55. Lynch HT, Lynch PM, Pester JA, Fusaro RM. Sebaceous neoplasia and visceral cancer (Torre's syndrome) and its relationship to the cancer family syndrome. In: Lynch HT, Fusaro RM, editors. *Cancer-associated Genodermatoses*. New York: Van Nostrand Reinhold, 1982: 366-93
56. Lynch HT, Fusaro RM, Roberts L, Voorhees GJ, Lynch JF. Muir-Torre syndrome in several members of a family with a variant of the cancer family syndrome. *Br J Dermatol* 1985; 113:295-301
57. Lynch HT, Fusaro RM. Muir-Torre syndrome: heterogeneity, natural history, diagnosis, and management. *Prob Gen Surg* 1993; 10(4):1-14
58. Lynch HT, Leibowitz R, Smyrk T, Fusaro RM, Lynch JF, Smith A et al. Colorectal cancer and the Muir-Torre syndrome in a Gypsy family: a review. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:575-80
59. Lynch HT, Taylor RJ, Lynch JF, Knezetic JA, Barrows A, Fodde R et al. Multiple primary cancer, including transitional cell carcinoma of the upper uroepithelial tract in a multigeneration HNPCC family: molecular genetic, diagnostic, and management implications. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:664-70
60. Peltomäki P, Aaltonen L, Sistonen P, Pylkkänen L, Mecklin J-P, Järvinen H et al. Genetic mapping of a locus predisposing to human colorectal cancer. *Science* 1993; 260:810-12
61. Lindblom A, Tannergard P, Werelius B, Nordenskjöld M. Genetic mapping of a second locus predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Genet* 1993; 5:279-82
62. Fishel R, Lescoe MK, Rao MRS, Copeland NG, Jenkins NA, Garber J et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 1993; 75:1027-38
63. 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
64. 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 nonpolyposis colon cancer. *Nature* 1994; 368:258-61
65. Papadopoulos N, Nicolaides NC, Wei Y-F, Ruben SM, Carter KC, Rosen CA et al. Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer. *Science* 1994; 263:1625-9
66. Wagner A, Barrows A, Wijnen JT, van der Klift H, Franken PF, Verkuijlen P et al. Molecular analysis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the United States: high mutation detection rate among clinically selected families and characterization of an American founder genomic deletion of the MSH2 gene. *Am J Hum Genet* 2003; 72:1088-100
67. Lynch HT, Coronel SM, Okimoto R, Hampel H, Sweet K, Lynch JF et al. A founder mutation of the MSH2 gene and hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the United States. *JAMA* 2004; 291:718-24
68. Lynch HT, de la Chapelle A, Hampel H, Wagner A, Fodde R, Lynch JF et al. The American founder mutation for Lynch syndrome: prevalence estimates and implications. *Cancer* 2006; 106:448-52
69. Lynch HT, de la Chapelle A. Genomic medicine: hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:919-32
70. Broaddus RR, Lynch PM, Lu KH, Luthra R, Michelson SJ. Unusual tumors associated with the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Mod Pathol* 2004; 17:981-9
71. Sijmons R, Hofstra R, Hollema H, Mensink R, van der Hout A, Hoekstra H et al. Inclusion of malignant fibrous histiocytoma in the tumour spectrum associated with hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2000; 29:353-5
72. den Bakker MA, Seynaeve C, Kliffen M, Dinjens WN. Microsatellite instability in a pleomorphic rhabdomyosarcoma in a patient with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Histopathology* 2003; 43:297-9
73. Suwa K, Ohmori M, Miki H. Microsatellite alterations in various sarcomas in Japanese patients. *J Orthop Sci* 1999; 4:223-30

74. Kawaguchi K, Oda T, Takahira T, Saito H, Yamamoto C, Kobayashi S et al. Microsatellite instability and hMLH1 and hMSH2 expression analysis in soft tissue sarcomas. *Oncol Rep* 2005; 13:241-6
75. Soravia C, van der Klift H, Brundler MA, Blouin JL, Wijnen J, Hutter P et al. Prostate cancer is part of the hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) tumor spectrum. *Am J Med Genet* 2003; 121A:159-62
76. Gallinger S, Aronson M, Shayan K, Ratcliffe EM, Gerstle JT, Parkin PC et al. Gastrointestinal cancers and neurofibromatosis type 1 features in children with a germline homozygous MLH1 mutation. *Gastroenterology* 2004; 126:576-85
77. Bandipalliam P. Syndrome of early onset colon cancers, hematologic malignancies & features of neurofibromatosis in HNPCC families with homozygous mismatch repair gene mutations. *Fam Cancer* 2005; 4:323-33
78. Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomäki P et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118:829-34
79. Vasen HFA, Nagengast FM, Khan PM. Interval cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Lancet* 1995; 345:1183-4
80. Jass JR. Colorectal adenoma progression and genetic change: is there a link? *Ann Med* 1995; 27:301-306
81. Lynch HT, de la Chapelle A. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 1999; 36:801-18
82. Hampel H, Stephens JA, Pukkala E, Sankila R, Aaltonen LA, Mecklin J-K et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: Later age of onset. *Gastroenterology* 2005; 129:415-21
83. Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, Watson P, Green J, Syngal S et al. Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstet Gynecol* 2005; 105:569-74
84. Vasen HFA, Boland CR. Progress in genetic testing, classification, and identification of Lynch syndrome. *JAMA* 2005; 293:2028-930
85. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM et al. A National Cancer Institute workshop on hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: meeting highlights and Bethesda Guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1758-62
86. Ionov YM, Peinado MA, Malkhosyan S, Shibata D, Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* 1993; 363:558-61
87. Aaltonen LA, Peltomäki P, Leach FS, Sistonen P, Pylkkanen L, Mecklin J-P et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993; 260:812-6
88. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993; 260:816-9
89. Lynch HT, Lynch PM. Molecular screening for the Lynch syndrome – better than family history? *N Engl J Med* 2005; 352:1920-2
90. Hendriks Y, Franken P, Dierksen JW, de Leeuw W, Wijnen J, Dreef E et al. Conventional and tissue microarray immunohistochemical expression analysis of mismatch repair in hereditary colorectal tumors. *Am J Pathol* 2003; 162:469-77
91. Piñol V, Castells A, Andreu M, Castellví-Bel S, Alenda C, Llor X et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA* 2005; 293:1986-94
92. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R, Casey G, Baron J et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: Familial colorectal cancer type X. *JAMA* 2005; 293:1979-85
93. Bulow S, Bjork J, Christensen IJ, Fausa O, Jarvinen H, Moesgaard F et al. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2004; 53:381-6

94. Wallace MH, Phillips RKS. Upper gastrointestinal disease in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1998; 85:742-50
95. Iwama T, Mishima Y, Utsunomiya J. The impact of familial adenomatous polyposis on the tumorigenesis and mortality at the several organs: its rational treatment. *Ann Surg* 1993; 217:101-8
96. Hofgartner W, Thorp M, Ramus M, Delorefice G, Chey W, Ryan C et al. Gastric adenocarcinoma associated with fundic gland polyps in a patient with attenuated familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2275-81
97. Aarnio M, Salovaara R, Aaltonen LA, Mecklin J-P, Järvinen HJ. Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer (Pred Oncol)* 1997; 74:551-5
98. Vasen HFA, Wijnen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996; 110:1020-7
99. Cai SJ, Xu Y, Cai GX, Lian P, Guan ZQ, Mo SJ et al. Clinical characteristics and diagnosis of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2003; 9:284-7
100. Park YJ, Shin K-H, Park J-G. Risk of gastric cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Korea. *Clin Cancer Res* 2000; 6:2994-8
101. Park J-G, Park YJ, Wijnen JT, Vasen HFA. Gene-environment interaction in hereditary nonpolyposis colorectal cancer with implications for diagnosis and genetic testing. *Int J Cancer* 1999; 82:516-9
102. Pharoah PDP, Guilford P, Caldas C, International Gastric Cancer Linkage Consortium. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001; 121:1348-53
103. Sloane WM. St. Helena—1815-1821. Life of Napoleon Bonaparte. New York, NY: Century, 1896
104. Parsonnet J. When heredity is infectious. *Gastroenterology* 2000; 118:222-7
105. Sokoloff B. Predisposition to cancer in the Bonaparte family. *Am J Surg* 1938; 40:673-8
106. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998; 392:402-5
107. Gayther SA, Goringe KL, Ramus SJ, Huntsman D, Roviello F, Grehan N et al. Identification of germ-line E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Res* 1998; 58:4086-9
108. Brooks-Wilson AR, Kaurah P, Suriano G, Leach S, Senz J, Grehan N et al. Germline E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer: assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria. *J Med Genet* 2004; 41:508-17
109. Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, MacLeod PM, Hayashi A, Monaghan KG et al. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. *N Engl J Med* 2001; 344:1904-9
110. Chun YS, Lindor NM, Smyrk TC, Petersen BT, Burgart LJ, Guilford PJ et al. Germline E-cadherin gene mutations: is prophylactic total gastrectomy indicated? *Cancer* 2001; 92:181-7
111. Charlton A, Blair V, Shaw D, Parry S, Guilford P, Martin IG. Hereditary diffuse gastric cancer: predominance of multiple foci of signet ring cell carcinoma in distal stomach and transitional zone. *Gut* 2004; 53:814-20
112. Carneiro F, Huntsman DG, Smyrk TC, Owen DA, Seruca R, Pharoah P et al. Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening. *J Pathol* 2004; 203:681-7
113. Lewis FR, Mellinger JD, Hayashi A, Lorelli D, Monaghan KG, Carneiro F et al. Prophylactic total gastrectomy for familial gastric cancer: therapy based on gene mutation analysis. *Surgery* 2001; 130:612-7
114. Liedman B. Symptoms after total gastrectomy on food intake, body composition, bone metabolism, and quality of life in gastric cancer patients—is reconstruction with a reservoir worthwhile? *Nutrition* 1999; 15:677-82
115. Roukos DH, Kappas AM, Tsianos E. Role of surgery in the prophylaxis of hereditary cancer syndromes. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:607-9

116. Broca PP. *Traité des tumeurs*. Paris: Asselin, 1866
117. Lynch HT, Krush AJ, Lemon HM, Kaplan AR, Condit PT, Bottomley RH. Tumor variation in families with breast cancer. *JAMA* 1972; 222:1631-5
118. Lynch HT, Krush AJ, Guirgis H. Genetic factors in families with combined gastrointestinal and breast cancer. *Am J Gastroenterol* 1973; 59(1):31-40
119. Meijers-Heijboer H, Wijnen J, Vasen H, Wasielewski M, Wagner A, Hollestelle A et al. The CHEK2 1100delC mutation identifies families with a hereditary breast and colorectal cancer phenotype. *Am J Hum Genet* 2003; 72:1308-14
120. Lynch HT. Hereditary factors in carcinoma. In: Lynch HT, editor. *Recent Results in Cancer Research*. New York: Springer-Verlag, 1967
121. Macklin MT. Comparison of the number of breast-cancer deaths observed in relatives of breast-cancer patients, and the number expected on the basis of mortality rates. *J Natl Cancer Inst* 1959; 22:927-51
122. Jacobsen O. *Heredity in Breast Cancer; a Genetic and Clinical Study of Two Hundred Probands*. London: H.K. Lewis & Co., Ltd., 1946
123. Stephens FE, Gardner EJ, Woolf CM. A recheck of Kindred 107, which has shown a high frequency of breast cancer. *Cancer* 1958; 11:967-72
124. Lynch HT, Krush AJ. Carcinoma of the breast and ovary in three families. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 133:644-8
125. Lynch HT, editor. *Genetics and Breast Cancer*. New York: V. N. Reinhold Co., 1981
126. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B et al. Linkage of early-onset breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250:1684-9
127. Narod SA, Feunteun J, Lynch HT, Watson P, Conway T, Lenoir GM. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23. *Lancet* 1991; 388:82-3
128. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266:66-71
129. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265:2088-90
130. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2 [see comments] [published erratum appears in *Nature* 1996;379:749]. *Nature* 1995; 378:789-92
131. Lynch HT. *Dynamic Genetics Counseling for Clinicians*. Springfield, Illinois: CC Thomas, 1969
132. Lynch HT, Guirgis HA, Brodkey F, Maloney K, Lynch PM, Rankin L et al. Early age of onset in familial breast cancer: genetic and cancer control implications. *Arch Surg* 1976; 111:126-31
133. Lynch HT, Krush AJ. Genetic predictability in breast cancer risk: surgical implications. *Arch Surg* 1971; 103:84-8
134. Lynch HT, Lynch PM, Albano WA, Edney J, Organ CH, Lynch JF. Hereditary cancer: ascertainment and management. *CA Cancer J Clin* 1979; 29(4):216-32
135. Harris RE, Lynch HT, Guirgis HA. Familial breast cancer: risk to the contralateral breast. *J Natl Cancer Inst* 1978; 60:955-60
136. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:77-84
137. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta DL et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1633-7
138. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WLJ, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MBE et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345:159-64

139. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002; 346:1609-15
140. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, van't Veer L, Garber JE et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346:1616-22
141. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1475-9
142. Norris W. Case of fungoid disease. *Edinburgh Med Surg J* 1820; 16:562-5
143. Lynch HT, Krush AJ. Heredity and malignant melanoma: implications for early cancer detection. *Can Med Assoc J* 1968; 99(1):17-21
144. Lynch HT, Fritchot BC, Lynch JF. Familial atypical multiple mole-melanoma syndrome. *J Med Genet* 1978; 15:352-6
145. Clark WH, Jr., Reimer RR, Greene M, Ainsworth AM, Mastrangelo MJ. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. "The B-K mole syndrome". *Arch Dermatol* 1978; 114:732-8
146. Cawley EP. Genetic aspects of malignant melanoma. *Arch Derm Syph* 1952; 65:440-50
147. Reimer RR, Clark WH, Jr., Greene MH, Ainsworth AM, Fraumeni JF, Jr. Precursor lesions in familial melanoma. A new genetic preneoplastic syndrome. *JAMA* 1978; 239:744-6
148. Lynch HT, Brand RE, Hogg D, Deters CA, Fusaro RM, Lynch JF et al. Phenotypic variation in eight extended CDKN2A germline mutation familial atypical multiple mole melanoma-pancreatic carcinoma-prone families: the familial atypical multiple mole melanoma-pancreatic carcinoma syndrome. *Cancer* 2002; 94:84-96
149. Vasen HFA, Gruis NA, Frants RR, van der Velden PA, Hille ETM, Bergman W. Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden). *Int J Cancer* 2000; 87:809-11
150. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Offerhaus GJA, van Puijenbroek M, Caspers E, Gruis NA, de Snoo FA et al. Pancreatic carcinoma in carriers of a specific 19 base pair deletion of CDKN2A/p16 (p16-Leiden). *Clin Cancer Res* 2003; 9:3598-605
151. Goldstein AM, Fraser MC, Struewing JP, Hussussian CJ, Ranade K, Zametkin DP et al. Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with p16INK4 mutations. *N Engl J Med* 1995; 333:970-4
152. Goldstein AM, Tucker MA. Screening for CDKN2A mutations in hereditary melanoma. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:676-8
153. Goldstein AM, Struewing JP, Chidambaram A, Fraser MC, Tucker MA. Genotype-phenotype relationships in U.S. melanoma-prone families with CDKN2A and CDK4 mutations. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1006-10
154. Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med* 1961; 31:163-6
155. Williams ED. Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Pathol* 1966; 19:114-8
156. Cote GJ, Gagel RF. Lessons learned from the management of a rare genetic cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:1566-8
157. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5658-71
158. Wolfe HJ, Melvin KEW, Cervi-Skinner SJ, et al. C-cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1973; 289:437-41
159. Frohnauer MK, Decker RA. Update on the MEN 2A c804 RET mutation: is prophylactic thyroidectomy indicated? *Surgery* 2000; 128:1052-8
160. Gagel RF, Tashjian AH, Jr., Cummings T, et al. The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2a: an 18-year experience. *N Engl J Med* 1988; 318:478-84
161. Mulligan LM, Kwok JBJ, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993; 363:458-60



162. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, Carlson KM, Toshima K, Lairmore TC et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum Mol Genet* 1993; 2:851-6
163. Neumann HPH, Eggert HR, Scheremet R, Schumacher M, Mohadjer M, Wakhloo AK et al. Central nervous system lesions in von Hippel-Lindau syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:898-901
164. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM #193300: June 23, 2004. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>. Accessed on: January 27, 2006
165. Maher ER, Yates JRW, Harries R, Benjamin C, Harris R, Moore AT et al. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Quart J Med* 1990; 77:1151-63
166. Collins ET. Two cases, brother and sister, with peculiar vascular new growth, probably primarily retinal, affecting both eyes. *Trans ophthalmol Soc UK* 1894; 14:141-9
167. von Hippel E. Ober eini sehr seltene Erkrankung der Netzhaut. *Graefes Arch Ophthalmol* 1904; 59:83-106
168. Lindau A. Studien über Kleinhirncysten. Bau, Pathogenese und Beziehungen zur Angiomatosis retinae. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1926; Suppl:1-128
169. Cushing H, Bailey P. Hemangiomas of cerebellum and retina (Lindau's disease), with the report of a case. *Arch Ophthalmol* 1928; 57:447-63
170. Lindau A. Zur Frage der Angiomatosis Retinae und Ihrer Hirncomplication. *Acta Ophthal* 1927; 4:193-226
171. Melmon KL, Rosen SW. Lindau's disease: review of the literature and study of a large kindred. *Am J Med* 1964; 36:595-617
172. Seizinger BR, Rouleau GA, Ozelius LJ, Lane AH, Farmer GE, Lamiell JM et al. Von Hippel-Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal cell carcinoma. *Nature* 1988; 332:268-9
173. Seizinger BR, Farmer G, Haines J, Anderson K, Whaley J, Hettlich C et al. Isolating the gene(s) for von Hippel-Lindau disease and renal cell carcinoma. *Am J Hum Genet* 1989; 45(suppl):A32 (Abstract)
174. Seizinger BR, Smith DI, Filling-Katz MR, Neumann H, Green JS, Choyke PL et al. Genetic flanking markers refine diagnostic criteria and provide insights into the genetics of Von Hippel-Lindau disease. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88:2864-8
175. Richards FM, Maher ER, Latif F, Phipps ME, Tory K, Lush M et al. Detailed genetic mapping of the von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene. *J Med Genet* 1993; 30:104-7
176. Richards FM, Phipps ME, Latif F, Yao M, Crossey PA, Foster K et al. Mapping the von Hippel-Lindau disease tumour suppressor gene: identification of germline deletions by pulsed field gel electrophoresis. *Hum Mol Genet* 1993; 2:879-82
177. Lynch HT, Katz DA, Bogard P, Lynch JF. Cancer genes, multiple primary cancer, and von Hippel-Lindau disease. *Cancer Genet Cytogenet* 1985; 16(1):13-9
178. Jennings AM, Smith C, Cole DR, Jennings C, Shortland JR, Williams JL et al. Von Hippel-Lindau disease in a large British family: clinicopathological features and recommendations for screening and follow-up. *Quart J Med* 1988; 66:233-49
179. Neumann HPH, Wiestler OD. Clustering of features of von Hippel-Lindau syndrome: evidence for a complex genetic locus. *Lancet* 1991; 337:1052-4
180. Prowse AH, Webster AR, Richards FM, Richard S, Olschwang S, Resche F et al. Somatic inactivation of the VHL gene in von Hippel-Lindau disease tumors. *Am J Hum Genet* 1997; 60:765-71
181. Li FP, Fraumeni JF. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms: a familial syndrome? *Ann Intern Med* 1969; 71:747-52
182. Lynch HT, Mulcahy GM, Harris RE, Guirgis HA, Lynch JF. Genetic and pathologic findings in a kindred with hereditary sarcoma, breast cancer, brain tumors, leukemia, lung, laryngeal, and adrenal cortical carcinoma. *Cancer* 1978; 41:2055-64
183. Bottomley RH, Condit PT, Chanes RE. Cytogenetic studies in familial malignancy. *Clin Res* 1967; 15:334 (Abstract)
184. Bottomley RH, Trainer AL, Condit PT. Chromosome studies in a "cancer family". *Cancer* 1971; 28:519-28

185. Bottomley RH, Condit PT. Cancer families. *Cancer Bull* 1968; 20:22-4
186. Lynch HT, Radford B, Lynch JF. SBLA syndrome revisited. *Oncology* 1990; 47:75-9
187. Lynch HT, Deters CA, Hogg D, Lynch JF, Kinarsky Y, Gatalica Z. Familial sarcoma: challenging pedigrees. *Cancer* 2003; 98:1947-57
188. Vasen HFA, Mecklin J-P, Meera Khan P, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; 34:424-5
189. Vasen HFA, Watson P, Mecklin J-P, Lynch HT, ICG-HNPCC. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116:1453-56
190. Laghi L, Bianchi P, Roncalli M, Malesci A. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1402-3
191. Krush A, Lynch HT, Magnuson C. Attitudes toward cancer in a "cancer family": implications for cancer detection. *Am J Med Sci* 1965; 249(4):432-8
192. Lynch HT, Tips RL, Krush AJ, Magnuson C. Family centered genetic counseling: role of the physician and the medical genetics clinic. *Nebr State Med J* 1965; 50(4):155
193. Cristofaro G, Lynch HT, Caruso ML, Attolini A, DiMatteo G, Giorgio P et al. New phenotypic aspects in a family with Lynch syndrome II. *Cancer* 1987; 60(1):51-8
194. Lynch HT. Family Information Service and hereditary cancer. *Cancer* 2001; 91:625-8
195. Lynch HT, Krush AJ, Larsen AL. Heredity and multiple primary malignant neoplasms: six cancer families. *Am J Med Sci* 1967; 254(3):322-9
196. Lynch PM, Lynch HT, Harris RE. Hereditary proximal colonic cancer. *Dis Colon Rectum* 1977; 20(8):661-8
197. Sarroca C, Ferreira WA, Quadrelli R. Cáncer colónico familiar sin poliposis: enfoque clínico y anatómopatológico. *Perspectivas de estudio genético. Cir del Uruguay* 1977; 47:515-20
198. Lynch HT, Lynch PM, Harris RE. Minimal genetic findings and their cancer control implications: a family with the cancer family syndrome. *JAMA* 1978; 240:535-8
199. Fusaro RM, Lynch HT, Pester J, Lynch PM. Torre's syndrome as phenotypic expression of cancer family syndrome. *Arch Dermatol* 1980; 116:986-7
200. Albano WA, Recabaren JA, Lynch HT, Campbell AS, Mailliard JA, Organ CH et al. Natural history of hereditary cancer of the breast and colon. *Cancer* 1982; 50:360-3
201. Lynch HT, Watson P, Lanspa SJ, Marcus JN, Smyrk TC, Fitzgibbons R, Jr. et al. Natural history of colorectal cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch Syndromes I and II). *Dis Colon Rectum* 1988; 31(6):439-44
202. Lynch HT, Drouhard TJ, Schuelke GS, Biscione KA, Lynch JF, Danes BS. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer in a Navajo Indian family. *Cancer Genet Cytogenet* 1985; 15:209-13
203. Lynch PM, Wargovich MJ, Lynch HT, Palmer C, Lanspa S, Drouhard T et al. A follow-up study of colonic epithelial proliferation as a biomarker in a Native-American family with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:951-4
204. Lynch HT, Drouhard T, Lanspa SJ, Lynch P, Bronson E, Lynch JF. Lynch syndrome II in a Navajo family: a revisit. *American Indian Culture and Research Journal* 1992; 16:1-13
205. Lynch HT, Drouhard T, Lanspa S, Smyrk T, Lynch P, Lynch J et al. Mutation of an mutL homologue in a Navajo family with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:1417-9
206. Nystrom-Lahti M, Parsons R, Sistonen P, Pylkkanen L, Aaltonen LA, Leach FS et al. Mismatch repair genes on chromosomes 2p and 3p account for a major share of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families evaluable by linkage. *Am J Hum Genet* 1994; 55:659-65
207. Lynch HT, Drouhard T, Vasen HFA, Cavalieri J, Lynch J, Nord S et al. Genetic counseling in a Navajo hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindred. *Cancer* 1996; 77:30-5



208. Lipkin M, Blattner WE, Fraumeni JF, Jr, Lynch HT, Deschner E, Winawer S. Tritiated thymidine (phi p, phi h) labeling distribution as a marker for hereditary predisposition to colon cancer. *Cancer Res* 1983; 43(4):1899-904
209. Boland CR, Troncale FJ. Familial colonic cancer without antecedent polyposis. *Ann Intern Med* 1984; 100:700-70.
210. Tempero MA, Jacobs MM, Lynch HT, Graham CL, Blotcky AJ. Serum and hair selenium levels in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Biological Trace Element Research* 1984; 6:51-5
211. Vasen HFA, Watson P, Mecklin J-P, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on HNPCC. *Anticancer Res* 1994; 14:1661-4
212. Lynch HT, Marcus JN, Watson P, Lynch J. Familial breast cancer, cancer family syndromes, and predisposition to breast neoplasms. In: Bland K, Copeland EM, editors. *The Breast*. Philadelphia: W.B.Saunders Co., 1991: 262-91
213. Boland CR, Chen YF, Rinderle SJ, Resau JH, Luk GD, Lynch HT et al. Use of the lectin from *Amaranthus caudatus* as a histochemical probe of proliferating colonic epithelial cells [published erratum appears in *Cancer Res* 1992 Jul 15;52(14):4066]. *Cancer Res* 1991; 51:657-65
214. Boland CR, Martin MA, Goldstein IJ. Lectin reactivities as intermediate biomarkers in premalignant colorectal epithelium. *J Cell Biochem Suppl* 1992; 16G:103-9
215. Jass JR, Stewart SM. Evolution of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut* 1992; 33:783-6
216. Jass JR, Smyrk TC, Stewart SM, Lane MR, Lanspa SJ, Lynch HT. Pathology of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Anticancer Res* 1994; 14:1631-4
217. Jass JR, Stewart SM, Stewart J, Lane MR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer – morphologies, genes and mutations. *Mutation Res* 1994; 310:125-33
218. Jass JR. Natural history of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Journal of Tumor Marker Oncology* 1995; 10(4):65-71
219. Watson P, Lynch HT. The tumor spectrum in HNPCC. *Anticancer Res* 1994; 14:1635-40
220. Sarroca C, Alfano N, Bendin GT, Della Valle A, Dominguez C, Quadrelli R et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome II) in Uruguay. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:353-62
221. Marra G, Boland CR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and historical perspectives. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1114-25
222. Hawn MT, Umar A, Carethers JM, Marra G, Kunkel TA, Boland CR et al. Evidence for a connection between the mismatch repair system and the G2 cell cycle checkpoint. *Cancer Res* 1995; 55:3721-5
223. Boland CR. Roles of the DNA mismatch repair genes in colorectal tumorigenesis. *Int J Cancer* 1996; 69:47-9
224. Lynch HT. Is there a role for prophylactic subtotal colectomy among hereditary nonpolyposis colorectal cancer germline mutation carriers? *Dis Colon Rectum* 1996; 39:109-10
225. Church JM. Prophylactic colectomy in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Ann Med* 1996; 28:479-82
226. Lynch HT, Lin K, Smyrk T, Watson P, Thorson A, Shashidharan M et al. Colorectal cancer, pathology staging and survival in HNPCC. *ASCO Program/Proceedings* 1997; 16:530a (Abstract)
227. Watson P, Lin K, Rodriguez-Bigas MA, Smyrk T, Lemon S, Shashidharan M et al. Colorectal carcinoma survival among hereditary nonpolyposis colorectal cancer family members. *Cancer* 1998; 83:259-66
228. Thibodeau SN, French AJ, Cunningham JM, Tester D, Burgart LJ, Roche PC et al. Microsatellite instability in colorectal cancer: different mutator phenotypes and the principal involvement of hMLH1. *Cancer Res* 1998; 58:1713-8
229. Thibodeau SN, French AJ, Roche PC, Cunningham JM, Tester DJ, Lindor NM et al. Altered expression of hMSH2 and hMLH1 in tumors with microsatellite instability and genetic alterations in mismatch repair genes. *Cancer Res* 1996; 56:4836-40
230. 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

231. Miyaki M, Konishi M, Tanaka K, Kikuchi-Yanoshita R, Muraoka M, Yasuno M et al. Germline mutation of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Genet* 1997; 17:271-2
232. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW et al. A National Cancer Institute workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58:5248-57
233. Rodriguez-Bigas MA, Vasen HFA, Lynch HT, Watson P, Myrhøj T, Järvinen HJ et al. Characteristics of small bowel carcinoma in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Cancer* 1998; 83:240-4
234. de la Chapelle A, Wright FA. Linkage disequilibrium mapping in isolated populations: the example of Finland revisited. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:12416-23
235. Smyrk TC, Watson P, Kaul K, Lynch HT. Tumor-infiltrating lymphocytes are a marker for microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer* 2001; 91:2417-22
236. Huang SC, Lavine JE, Boland PS, Newbury RO, Kolodner R, Pham TT et al. Germline characterization of early-aged onset of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *J Pediatr* 2001; 138:629-35
237. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:247-57
238. Chang DK, Goel A, Ricciardiello L, Lee DH, Chang CL, Carethers JM et al. Effect of H(2)O(2) on cell cycle and survival in DNA mismatch repair-deficient and -proficient cell lines. *Cancer Lett* 2003; 195:243-51