

# Cáncer colónico familiar sin poliposis

## Enfoque clínico y anátomo-patológico. Perspectivas de estudio genético

Dres. Carlos Sarroca, Walter Acosta Ferreira y Roberto Quadrelli

Los autores estudian una familia portadora de cáncer con predominio en el colon pero sin polipos en este órgano.

Se estudia una hermandad correspondiente a la generación III en la cual 8 hermanos llegaron a la edad adulta. Seis de ellos fueron operados de 11 neoplasias, 9 de ellas malignas, de los cuales 7 eran cánceres de colon.

Estos tumores eran grandes sin metastasis ganglionares.

Los 6 hermanos a los que se le resecaron tumores de colon, viven sin evidencia actual de tumor. Llevan de 4 a 14 años de operados.

El estudio histopatológico mostró tumores tipo C1 y C2 en la clasificación de Duke. Estudiados los ganglios muestran una amplia capacidad de defensa que está de acuerdo con la evolución a la curación.

*Palabras clave (Key words, Mots clés).* MEDLARS: Colonic Neoplasm / Etiology.

El objeto de esta comunicación es hacer conocer un HECHO CLINICO y que actualmente, a través de un enfoque multidisciplinario, puede arrojar luz no solamente en lo que hace al conocimiento de la biología de la "enfermedad cáncer", sino también en la búsqueda de parámetros biológicos que nos permitan mejor evaluar la evolución y detección precoz del problema.

Trataremos la situación de los cánceres colónicos familiares sin poliposis, tema ya abordado por diferentes autores. Warthin (9,10) en 1913 presenta 4 familias con alta incidencia de cáncer de colon y de útero. Kluge (3), reporta una familia seguida en 4 generaciones. Lynch (4), en 1967 señala la existencia de 6 familias; otra es señalada por Fielding (2), quien además menciona el caso hallado por Mathis.

Wennstrom (11) en 1974, alude los casos señalados por Lynch, Dunstone y Knagg, quienes señalan familias con un patrón heredita-

*Trabajo de la Clínica Quirúrgica "F" Prof. Dr. Luis Praderi; Cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina; Departamento de Genética del H. C. FF.AA. y Depto de Cirugía del H. C. FF.AA. Montevideo, Uruguay.*

rio dominante en el desarrollo de enfermedades cancerosas.

Warthin (9,10) y Lynch (4) denominan a estas familias como "familias-cáncer". Que como señala Wennstrom (11), tienen una tendencia a ser portadoras de cáncer, donde el órgano más afectado es el colon, aunque existe también en otras localizaciones y más de una afección cancerosa en una misma persona, lo que los hace no sólo portadores de cáncer colónico familiar, sino también de cánceres primarios múltiples.

La edad de aparición de la enfermedad en las generaciones posteriores va disminuyendo en relación a la estimada para la población general y en relación a las generaciones anteriores (4, 5).

La presentación es clínica, realizándose también una revisión anatómo-patológica. Se expone la genealogía y las posibilidades de estudio genético e inmunológico.

Se presenta una familia (Familia G-S) (Fig. 1), que ha sido pesquisada en 4 generaciones; compuesta por 87 miembros, la que se halla afectada de una alta incidencia de afecciones cancerosas, predominantes en el intestino grueso y sin hallarse en ellos poliposis colónica.

Se centrará la comunicación en la serie de hermanos de la generación III, individuos 17 al 26 inclusive, los que fueron afectados en un alto porcentaje por cáncer de colon sin poliposis y con una evolución clínica a la curación en todos ellos hasta el presente.

Por memoria familiar puede establecerse con bastante aproximación, que en la generación II fallecieron 8 personas por "cáncer en los intestinos", si bien no poseemos confirmación diagnóstica (Fig. 1).

Con iguales consideraciones, hacemos notar el fallecimiento de 4 hermanos de un total de 8 en la generación III, por "cáncer de colon", primos hermanos de la hermandad a considerar por esta comunicación.

No fueron detectados factores ambientales en la serie de estudio.

Presentado en la Sociedad de Cirugía el 27 de octubre de 1976.

Prof. Adj. Semiología Quirúrgica y Cirujano del H. C. FF.AA.; Prof. Agr. de Anatomía Patológica; y Prof. Adj. de Genética y Jefe de Departamento de Genética H. C. FF.AA.

Dirección: Pilcomayo 5393. Montevideo. (Dr. Sarroca).

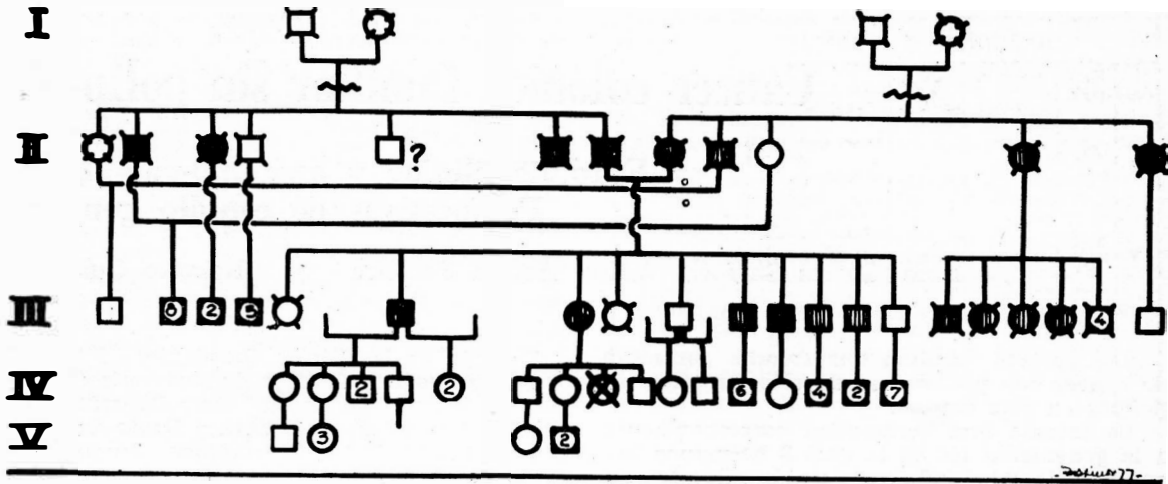


FIG. 1.—Genealogía familia G-S. Se advierte la frecuencia de cáncer en 3ª generación.

ANTECEDENTES PERSONALES					
Caso	Sexo	Dispepsia	Tránsito Intestinal	Otras Afecciones	Neoplasias Previas
18	M	HIPOSTENICA	NORMAL	—	CARCINOMA BASOCELULAR RES. FRONTAL 1946
19	F	HIPERESTENICA	CONSTIPADA	LIPOMA VALVULA BAHUIN INTERV 1966	ADENOCARCINOMA. ENDOMETRIO HISTERECTOMIA Total 4/a. 1969
21	M	HIPOSTENICA	DIARREAS	—	—
22	M	MIXTA	DIARREAS	—	—
23	M	HIPOSTENICA	CONSTIPACION	OH PULMON	—
24	M	HIPOSTENICA	NORMAL	—	—
25	M	HIPOSTENICA	CONSTIPACION	—	—
26	M	—	—	—	—
FAMILIA G.S.					

FIG. 2.—Se destacan los trastornos dispépticos del tránsito digestivo así como carcinomas extra colónicos.

La mayoría eran portadores de trastornos dispépticos de larga data, así como alteraciones del tránsito digestivo bajo (Fig. 2).

Previo al desarrollo de la afección colónica, se halló que el caso Nº 18 desarrolló un carcinoma basocelular de la región frontal y la

única mujer de la serie fue portadora de una lipomatosis de la válvula ileocecal así como de un carcinoma de endometrio, por la que fue intervenida quirúrgicamente (Fig. 2).

En cuanto a las neoplasias colónicas, se constató que la edad de aparición promedio, fue de 38.8 años.

El período sintomático, para 4 individuos, fue de 1 a 5 meses y para 2 fue de 12 y 18 meses respectivamente (Fig. 3); manifestados por cuadros suboclusivos, hallándose en uno solo repercusión general.

Topográficamente las lesiones predominaban en los ángulos del transversal, mientras que uno lo hizo en el ascendente.







Los exámenes de laboratorio no mostraron elementos a destacar.

D Los hallazgos operatorios son significativos. No se detectó lesión poliposa a nivel del colon en ningún caso.

Fueron halladas lesiones avanzadas localmente. Grandes tumores, con extensión en su mayoría a la serosa del órgano (Fig. 5).

En todos los casos múltiples adenomegalias regionales, que en el acto operatorio hicieron pensar en ganglios colonizados. Fue así que en el caso Nº 23, por la extensión ganglionar, junto con lo que se creyó una linfangitis carcinomatosa extensa, determinó la realización de una colectomía segmentaria, paliativa del ángulo izquierdo; 5 años después desarrolla una nueva afección cancerosa en el ángulo derecho, no hallándose signos de la afección anterior (Fig. 3-4).

Fuera de la intervención paliativa señalada en la primera intervención en el paciente 23, en todas las otras fueron realizadas colectomías oncológicamente adecuadas a la topogra-

AFECCION COLONICA					
Caso	Edad aparic.	Tiempo de evolucion	Reserpu-ción general	INTERVENCION	
				Oncológica	No oncologica
18	47 a. 1967	1 mes	No	Hemicolecotomía D Ganglios:  Sí	—
19	51 a. 1973	1 mes	No	Colectomía Ganglios:  Sí	—
21	—	—	—	—	—
22	44 a. 1973	12 meses	No	Hemicolecotomía D Ganglios:  Sí	—
23	33 a. 1966	5 meses	No	—	Colectomía Paliativa Ganglios:  Sí Linfangitis crónica
24	31 a. (1965)	18 meses	No	Hemicolecotomía D Ganglios:  Sí	—
25	27 a. (1963)	3 meses	Sí	Colectomía Ganglios:  Sí	—
26	—	—	—	—	—

**FAMILIA G.S.**

Fig. 3.—Se destaca la edad de aparición de la enfermedad colónica, la existencia de ganglios y el tipo de intervención realizada. En el caso N° 23 tratamiento paliativo por lo avanzada de la lesión.

fía de la lesión. No recibieron ningún otro tipo de terapéutica (Fig. 3).

En la evolución posterior al desarrollo del cáncer de colon se halló, en el caso N° 18, recidiva del epiteloma basocelular frontal. En el caso N° 23 una lesión acantósica de labio, tratada quirúrgicamente (Fig. 4).

La evolución posterior de todos ellos ha sido hacia la curación clínica, con períodos que abarcan de 4 a 14 años (Fig. 4).

**ANATOMIA PATOLOGICA**

Los tumores examinados corresponden a adenocarcinomas con distintos grados de diferenciación, que infiltran todas las capas del órgano (Fig. 5), llegando la invasión a la serosa. En un caso se comprobó invasión de un ganglio linfático (GL).

Las glándulas neoplásicas infiltran la profundidad de la mucosa y submucosa y colonizan los linfáticos de la muscularis mucosae. La capa muscular interna es separada en fascículos de espesor variable por el crecimiento invasor, mostrando áreas de atrofia por compresión y zonas de necrosis.

Algunos de los tumores genera una reacción desmoplásica moderada, mientras que los restantes muestran en grados variables infiltración linfocitaria más o menos difusa peritumoral o formaciones linfáticas nodulares con centros germinativos prominentes en la submucosa y en la capa muscular externa vecina a la serosa.

Cuatro de los tumores examinados presentan diferenciación mucoidea con amplios espacios en panal, parcialmente revestidos por células tumorales oscuras, de citoplasma escaso dispuestas en agrupamientos irregulares, nódulos cordones, rodeados por abundante material muciloso coloreado débilmente en los preparados con HE e intensamente con el azul alcian.

El tumor primitivo se compone de formaciones glandulares y cordones sólidos con células poligonales o esferoidales, se observan mitosis aisladas.

Cinco de los tumores tienen áreas sólidas con imágenes similares a las del carcinoma simple (indiferenciado) o anaplásico y en cuatro se observan áreas medianamente diferenciadas con pequeñas glándulas.

Los GL examinados no presentaban colonización neoplásica, salvo en un caso (Fig. 5), correspondiendo la invasión tumoral a un carcinoma mucinoso.

En cinco de los casos la reacción ganglionar corresponde al tipo con predominio de los cen-


FAMILIA G.S.			
Caso	EVOLUCION	ACTUAL 1976	
18	CARCINOMA BASOCELULAR REGION FRONTAL	→	NORMAL 56 años
19	→	→	NORMAL 54 años
21	→	→	NORMAL 51 años
22	→	→	NORMAL 47 años
23	HEMICOLECTOMIA ONCOL. 1971 GANGLIOS Sí ADENOC. CILINDRICO	→ 	LESION ACANTOSICA LABIO INFERIOR 1973 NORMAL 43 años
24	→	→	
25	SECONO LOOK 1964 NORMAL	→	NORMAL 40 años
	→	→	NORMAL

Fig. 4.—En la evolución: en el caso N° 23 se realiza una nueva colectomía, evolucionando todos a la curación

ANATOMIA PATOLOGICA						
Caso	Forma	Tamaño	Extensión Tipo (Dukes)	Gangl. Macro	MICROSCOPIA	
					Tipo	G. L. Mod. Reacción Inmunol. Met. Gangl.
10	Veget. Úlcer.	4 x 2	Todas las capas. ----- Tipo C <sub>1</sub>	SI	Adenocar. 1/2 dif. sólido.	Tipo 1 NO
19	Polipoides	3 x 2	Hasta muscularis ----- Tipo B <sub>2</sub>	SI	Adenocar. poco difer. sólido.	Tipo 2 NO
22	Veget. Úlcer.	8 x 8	Todas las capas. ----- Tipo C <sub>1</sub>	SI	Adenocar. bien difer. 1/2 difer. sólido. Mucinoso	Tipo 2 NO
23	Veget. Úlcer.	3 x 3	Todas las capas. ----- Tipo C <sub>1</sub>	SI	Adenocar. 1/2 difer. sólido.	Tipo 2 NO
	Veget.	6 x 4	Hasta muscularis ----- Tipo B <sub>2</sub>	SI	Adenocar. bien difer. Mucinoso.	
34	Veget. Úlcer.	5 x 5	Todas las capas. ----- Tipo C <sub>1</sub>	SI	Adenocar. Bien difer. sólido. Mucinoso	Tipo 2 NO
25	Veget. Úlcer.	8 x 8	Todas las capas. ----- Tipo C <sub>2</sub>	SI	Adenocar. 1/2 difer. Mucinoso	Tipo 2 SI 1 gangl.

FAMILIA G-S.

Fig. 5. Se confirma la existencia de lesiones avanzadas con tumores de alta malignidad, con ganglios no colonizados, los que señalan marcada defensa inmunitaria.

tros germinativos y en uno al tipo predominio linfocitario.

El peritoneo subyacente se encuentra extensamente invadido por la porción mucosecreta del tumor, donde predominan las células en anillo se selló; sectorialmente pueden verse algunas glándulas neoplásicas.

En términos generales, cuanto más indiferenciada sea la neoplasia, más rápido e infiltrante será su crecimiento y tanto mayor será la probabilidad de dar metástasis.

Pasamos a enumerar los hechos CLINICOS característicos de esta familia.

Si bien no pueden descartarse con rigurosidad los factores ambientales en el mecanismo de desarrollo de la enfermedad, la temprana dispersión de la hermandad a diferentes áreas geográficas, disminuye esta posibilidad.

La edad de aparición de la lesión colónica es menor que la prevista para la población general que oscila entre la sexta y la séptima década.

El hallazgo operatorio de grandes tumores con una topografía predominante en el transversal y con adenomegalias múltiples regionales no colonizadas. Todo esto ensombrecía el pronóstico, agravado por tratarse de tumores de alta malignidad invasores de la totalidad de

la pared. En el caso N° 23 ya expuesto, se presentaron dos lesiones neoplásicas independientes, confirmado por el estudio patológico.

Además de la tendencia familiar al desarrollo del cáncer colónico, se observa en ellos cánceres primarios múltiples, ya que de 6 hermanos afectados, desarrollaron en total 9 neoplasmas malignas, una premaligna (acantosis) y una benigna (lipomatosis), lo que eleva el número de afecciones neoplásicas a 11 en 6 personas.

Todo lo expuesto ensombrece notoriamente el pronóstico, excepto en la serie en estudio ya que han evolucionado a la curación clínica en periodos de 4 a 14 años, después de la afección colónica.

Los hechos ANATOMOPATOLÓGICOS.

La clasificación histológica de los adenocarcinomas de colon tiene un valor relativo; las formas histológicas no responden a variedades de tumores netamente definidos pero traducen modalidades evolutivas cuya diversidad sería debida a la labilidad estructural y funcional de las células neoplásicas.

De una manera general no es posible establecer una correlación o paralelismo entre las formas macro y microscópicas; solo la forma infiltrante coloidal responde constantemente al tipo histológico del carcinoma mucinoso.

Los cánceres vegetantes y ulcerados corresponden la mayoría de las veces a carcinomas glanduliformes bien diferenciados, mientras que las formas infiltrantes pueden ser producidas por carcinomas sólidos o indiferenciados; pero las excepciones son frecuentes; las formas infiltrantes pueden ser producidas por carcinomas glanduliformes bien diferenciados con marcada reacción desmoplásica.

Los adenocarcinomas mucoideos tienen un pronóstico pobre, son difíciles de erradicar y sus recidivas frecuentes. La linitis plástica — una variedad — tiene un pronóstico más severo.

Como el ADENOCARCINOMA es con mucho el tumor más frecuente del colon, sus grados de diferenciación se escalonan en 4 tipos, a saber:

- Bien diferenciado.
- Medianamente diferenciado.
- Pobremente diferenciado.
- Carcinoma simplex (indiferenciado) (anaplásico).

Numerosos autores han insistido sobre la mayor malignidad del cáncer del aparato digestivo en los enfermos menores de 35 años de edad; en éstos es más rápida la evolución de los síntomas, mayor el número de tumores no resecables y la frecuencia de metástasis y más acentuada la malignidad histológica. Aunque ello es cierto en determinado número de casos, hay excepciones; la familia G-S es una.

Si bien Brothers sostiene que el porcentaje de cánceres con más de un tipo de malignidad es pequeño, pudiendo despreciarse en la práctica, nuestra experiencia contradice al autor citado, en nuestros casos coexistían diversos tipos de malignidad histológica en el mismo fragmento de tumor y en fragmentos diferentes. Por ello hablamos de una entidad anatómico-clínica que denominamos cáncer de colon, ex-

tendiendo a este órgano el concepto sustentado por Willis (12) en el caso del cáncer de pulmón.

Existiría entonces una entidad anatomoclínica, el cáncer de colon que puede presentar diferentes formas histológicas y distintos grados de malignidad en el mismo tumor.

Teniendo en cuenta las características de sobrevida de la familia G-S, considerando que los caracteres morfológicos indican una malignidad que no se ha traducido por cifras de mortalidad incrementada, creímos conveniente examinar los GL vinculados a estos neoplasmas (Fig. 5), permitiendo, a través de su valoración histopatológica encontrar una explicación a este hecho.

Es algo conocido que los GL que drenan territorios donde asientan neoplasmas sufren una amplia gama de modificaciones pasibles de ser visualizadas a través de la observación microscópica.

Resultados clínicos y experimentales apoyan la tesis de que la respuesta inmunológica juega un importante papel en la defensa del organismo contra la invasión tumoral.

El GL como órgano central del aparato inmunitario refleja en su morfología su participación en dicho mecanismo defensivo, siendo preocupación de los patólogos llegar a valorar a través de sus modificaciones un pronóstico de sobrevida de los pacientes con tumores malignos.

Diversos autores [Tsakraklides y col. (8)], 1973; Berlinger y col. (1) (1976) a través de los conocimientos de la inmunopatología han elaborado una secuencia histopatológica que representa la expresión INMUNOMORFOLOGICA del GL frente a las distintas neoplasias.

Tsakraklides y col. (8) 1973, definen cuatro modelos diferentes INMUNOMORFOLOGICOS de los GL frente a diferentes tumores malignos, basándose en el hecho demostrado por Catalona y Chretien (1973) de que dichos tumores se asocian a PRECOCES DEFICIENCIAS DE LA INMUNIDAD MEDIANA POR CELULAS, mucho más acentuada en los carcinomas de cabeza y cuello que en los neoplasmas de otras localizaciones.

Los MODELOS INMUNOMORFOLOGICOS de la reacción del GL frente a los NEOPLASMAS son cuatro, a saber:

1. Predominio linfocitario.
2. Predominio de centros germinativos.
3. GL no estimulado.
4. Deplección linfocitaria.

Prácticamente todos los GL examinados corresponden al Tipo 1 y Tipo 2 (Fig. 5), es decir, indican una buena respuesta inmunológica a través de la expansión de las áreas TIMO DEPENDIENTES y/o BURSADEPENDIENTES.

Un caso corresponde al tipo *predominio linfocitario* y cinco casos al tipo *predominio de los centros germinativos* (Fig. 5).

Nuestro análisis de los GL son coincidentes con los datos aportados por los autores ya mencionados; en este caso concreto, en el CAR-

CINOMA GLANDULIFORME del COLON de los distintos miembros de la familia G-S.

Es cierto que el tipo 1 y 2 se entremezclan en los casos examinados, pero a esto debemos agregar la intensa infiltración linfocitaria que forma una verdadera barrera que se opone a la invasión tumoral en el caso de predominio linfocitario. En los 5 casos restantes el infiltrado era de tipo mixto linfo-plasmocitario y la reacción ganglionar correspondiente al tipo predominio de los centros germinativos.

Los linfocitos timodependientes son muy importantes en la defensa del hospedero frente al tumor.

## CONCLUSIONES:

Se destacan como hechos característicos de esta familia:

—Agregación familiar para una determinada patología (neoplásica), que no es explicada por el azar: esto da sólidas bases para plantear la etiología genética.

—Trastornos dispépticos y del tránsito digestivo.

—Edad de aparición de la lesión menor que la supuesta para la población general.

—No repercusión general.

Tumores avanzados en el órgano y con topografía similar—.

—Existencia de múltiples adenomegalias regionales no colonizadas.

—Existencia de neoplasias primarias múltiples y evidente evolución a la curación clínica de la serie en estudio. Lo que corrobora que la enfermedad cáncer afecta a un organismo y no a un órgano.

—En lo inmunológico: considerado el modelo inmunorreaccional ganglionar, existe una elevada capacidad defensiva a pesar de ser portadores de afecciones cancerosas avanzadas y de alta malignidad, que pueden explicar la evolución a la curación.

Todo lo cual nos plantea múltiples interrogantes con respecto a esta serie y su control evolutivo, así como el seguimiento de las personas que no han manifestado patología (39 integrantes de la generación IV y V).

## RESUME

### Cancer colique familial sans polypose.

Les auteurs présentent une famille affectée de cancer avec prédominance colique, mais sans polypes de cet organe.

On étudie une fraternité correspondante à la génération III dans laquelle, 8 frères sont arrivés à l'âge adulte. Six d'entre eux furent opérés avec onze tumeurs, 9 d'entre elles malignes, desquels 7, étaient cancer du colon.

Ces tumeurs étaient grands, sans métastases ganglionaires.

Les 6 frères auxquels ont leurs réservés les tumeurs du colon, vivent sans évidences de cancer. Ils ont de 4 à 14 ans d'opérés.

L'étude histologique a montré tumeurs du type C1 y C2 dans la classifications de Dukes et en étudient les ganglions ils montrent une simple capacité de défense qui est d'accord avec la guérison des malades.

## SUMMARY

### Colonic cancer in families without polyposis.

The authors study a family suffering from cancer, predominantly of colon, although no polyps have been found in this organ.

A group of brothers in the III generation are studied, 8 of whom have reached adulthood. Six of them were operated for 11 neoplasias, 8 of which were malign, and 7 of which were colonic cancers.

Tumors were large, but with no ganglionar metastasis.

The six brothers in whom colonic tumors were resected, are at present alive and show no current evidence of tumor. They were operated 4 to 14 years ago.

Hystopathology showed C1 and C2 type tumors according to Dukes' classification and ganglia studied showed considerable defense capacity which is in accordance with evolution towards recovery.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. BERLINGER NT, TSAKRAKLIDES V, POLLIAK K, ADAMS GL, YOUNG M, GOOD RA. Immunologic assessment of regional lymph node. Histology in relation to survival in head and neck carcinoma. *Cancer*, 37: 697, 1976.
2. FIELDING JF. Familial non-polipotic carcinoma of colon. *Br Med J*, 1: 512, 1969.
3. KLUGE T. Familial cancer of the colon. *Acta Chir Scand*, 127: 392, 1964.
4. LYNCH HT, KRUSH AJ. Heredity and adenocarcinoma of the colon. *Gastroenterology*, 53: 517, 1967.
5. MAINGOT R. Cancer of colon. 2: 1241 en MAINGOT R. Operaciones abdominales. Buenos Aires, Panamericana, 1966.
6. POLK HC, SPRATT JS, BUTCHER HP. Frequency of multiple primary malignant neoplasms associated with colorectal carcinoma. *Am J Surg*, 109: 71, 1965.
7. SAVAGE D. A family history of uterine and gastrointestinal cancer. *Br Med J*, 2: 341, 1956.
8. TSAKRAKLIDES V, ANASTASSIADES OT, KERSKEY JM. Prognostic significance of regional lymph node histology and uterine cervical cancer. *Cancer*, 31: 860, 1973.
9. WARTHIN AS. Heredity with reference to carcinoma. *Arch Intern Med*, 12: 546, 1913.
10. WARTHIN AS. The further study of a cancer family. *J Cancer Res*, 9: 279, 1925.
11. WENNSTROM J, PIERCE ER, Mc KUSICK VA. *Cancer*, 34: 850, 1974.
12. WILLIS RA. Pathology of tumors. USA, Mosby, 2nd. Ed., 1953.