



ONCOLOGÍA DIGESTIVA

Avances en la etiopatogenia, identificación y manejo clínico de las formas hereditarias y familiares de cáncer colorrectal

María Dolores Giráldez

Servei de Gastroenterologia, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, CIBERehd, IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

Cáncer colorrectal hereditario;
Síndrome de Lynch;
Poliposis adenomatosa familiar;
Poliposis hiperplásica;
Síndrome de Peutz-Jeghers

KEYWORDS

Hereditary colorectal cancer;
Lynch syndrome;
Familial adenomatous polyposis;
Hyperplastic polyposis syndrome;
Peutz-Jeghers syndrome

Resumen

Las formas hereditarias y familiares de cáncer colorrectal (CCR) representan aproximadamente un 30-35% de los casos de CCR. Su identificación y el correcto manejo de estas familias son fundamentales, ya que constituyen un grupo de alto riesgo de CCR que se beneficia de medidas preventivas específicas para evitar el desarrollo de esta neoplasia. Además, en algunas de estas formas de CCR, principalmente en el CCR familiar, las alteraciones responsables de la susceptibilidad genética no están bien caracterizadas, lo cual resulta prioritario para su adecuado diagnóstico y manejo. En esta revisión se discuten las novedades más importantes, presentadas en el congreso de la American Gastroenterological Association, en cuanto a etiopatogenia, identificación y manejo clínico de las formas hereditarias y familiares de CCR.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Advances in the etiopathogenesis, identification and clinical management of hereditary and familial colorectal cancer

Abstract

Hereditary and familial forms of colorectal cancer (CRC) represent approximately 30-35% of CRC cases. Identification of these forms and appropriate management of affected families are essential, as they constitute a group at high risk of CRC that benefits from specific preventive measures. Moreover, in some of these forms of CRC, mainly familial CRC, the alterations causing genetic susceptibility are not well characterized and thus identification of these alterations is a priority for correct diagnosis and management. The present review discusses the most important advances presented at the American Gastroenterological Association's congress on the etiopathogenesis, identification and clinical management of hereditary and familial CRC.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Aproximadamente el 70% de los casos de cáncer colorrectal (CCR) son esporádicos; sin embargo, en el resto hay una predisposición genética subyacente¹. Dentro de este último grupo podemos distinguir un 5% de CCR hereditarios explicados por alteraciones genéticas conocidas en genes de alta penetrancia, como los genes reparadores del ADN (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*) en el síndrome de Lynch, *APC* y *MUTYH* en la poliposis adenomatosa, o *STK11* en el síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ). En el 25% de casos restantes hay una asociación familiar de CCR, pero no presentan alteraciones en genes de alta penetrancia y la base genética subyacente no está bien establecida; este subgrupo se denomina CCR familiar.

La identificación de las formas familiares y hereditarias de CCR es de gran importancia clínica, tanto para el caso índice, que puede beneficiarse de medidas de vigilancia específicas, como para sus familiares, los cuales constituyen una población de alto riesgo de CCR y deben ser evaluados en consultas de consejo genético para su adecuado manejo.

Síndrome de Lynch

La forma más frecuente de CCR hereditario es el síndrome de Lynch. Este síndrome causado por mutaciones en los genes reparadores del ADN (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*) explica entre un 1 y un 5% de casos de CCR. Su diagnóstico constituye un verdadero reto en la práctica, ya que no presenta características clínicas patognomónicas. Desde el punto de vista molecular, los tumores de este síndrome tienen características diferenciales debidas a la deficiencia del sistema de reparación del ADN, como la inestabilidad de microsatélites y la pérdida de expresión proteica en la inmunohistoquímica. En la actualidad, la identificación del síndrome se realiza habitualmente basándose en la realización de estudios moleculares (inestabilidad de microsatélites y/o inmunohistoquímica) en los sujetos con CCR que cumplen unos determinados criterios clínicos (criterios de Bethesda modificados)². Esta estrategia nos permite preseleccionar a los individuos con mayor probabilidad de presentar un síndrome de Lynch y que, por lo tanto, se beneficiarían de la realización del estudio genético. Sin embargo, algunos grupos defienden la realización de un cribado molecular universal, es decir, en todos los CCR, ya que esta estrategia nos permitiría la identificación de un mayor número de pacientes con síndrome de Lynch³. Con relación a esta estrategia de cribado molecular universal, el grupo EPICOLON presentó los resultados de un estudio que incluía 1.907 pacientes con CCR y en el que se comparaba la eficacia de dicha aproximación con la de la aplicación de los criterios de Bethesda revisados. En este estudio, el cribado molecular universal mediante inmunohistoquímica permitió la identificación de un 15,4% más de casos de síndrome de Lynch que la aplicación de criterios clínicos⁴.

Un aspecto que ha sido motivo de controversia es la posible utilidad de la realización de análisis moleculares en lesiones precursoras de CCR, más concretamente en adenomas. Según los resultados de algunos grupos, esta estrategia

podría ser útil en la identificación del síndrome de Lynch de forma más precoz⁵. A este respecto, un estudio en el que participaron 9 hospitales holandeses⁶ ha evaluado la utilidad de la realización de estudios moleculares (inestabilidad de microsatélites e inmunohistoquímica) rutinarios en todos los pacientes diagnosticados de adenomas avanzados con una edad ≤ 45 años como posible estrategia de identificación del síndrome de Lynch. Tras el análisis de 69 casos, esta aproximación permitió la identificación de un perfil molecular patognomónico de síndrome de Lynch en el 4,3% de los pacientes evaluados y podría constituir, por tanto, una buena estrategia para la identificación precoz de este síndrome.

Más reciente han ido apareciendo modelos predictivos basados en análisis estadísticos, principalmente modelos de regresión logística, que permiten establecer el riesgo de síndrome de Lynch de un individuo a partir de sus antecedentes familiares y personales. Además, algunos de estos modelos permiten refinar la predicción añadiendo resultados moleculares. Los principales modelos disponibles en la actualidad son: MMR predict, MMRPro y PREMM_{1,2}⁷.

El MMR predict⁷ es un modelo de regresión logística desarrollado en una gran cohorte de base poblacional de pacientes con CCR diagnosticados antes de los 55 años en Reino Unido. Esta aproximación ha sido diseñada para predecir mutaciones germinales en *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*, e incluye 2 pasos consecutivos, el primero basado en variables clínicas (edad, sexo, tumor, localización, presencia de tumores sincrónicos o metacrónicos, historia familiar de CCR y cáncer de endometrio, y edad del familiar más joven con diagnóstico de CCR), y el segundo basado en datos moleculares (inestabilidad de microsatélites o inmunohistoquímica en el tumor). Sin embargo, el hecho de que sólo se incluyeran individuos menores de 55 años para establecer el modelo podría constituir una limitación en su aplicabilidad clínica.

El MMRPro⁸ es un modelo bayesiano diseñado para determinar la probabilidad de ser portador de una mutación germinal en *MLH1*, *MSH2* y *MSH6*. El modelo se basa en información clínica (edad al diagnóstico de CCR y cáncer de endometrio, y edad de familiares sanos) y molecular (inestabilidad de microsatélites).

Por último, el PREMM_{1,2}⁹ es un modelo de regresión logística diseñado para estimar la probabilidad de encontrar una mutación germinal en *MLH1* y *MSH2*⁹. Este modelo se ha desarrollado a partir de una de las mayores cohortes publicadas hasta la fecha de pacientes de alto riesgo de CCR hereditario con mutación identificada en los genes de reparación del ADN. La aproximación sólo incluye variables clínicas de forma que la probabilidad estimada no puede ser refinada con datos moleculares del tumor. El modelo está accesible en la página web del Dana Farber Cancer Institute. Recientemente, este grupo ha trabajado en el perfeccionamiento del modelo de forma que, en la actualidad, también permite la predicción de mutaciones en *MSH6* (modelo PREMM_{1,2,6}) y, además, están valorando la posible mejora de la predicción mediante la incorporación de datos moleculares. En el congreso de la AGA de este año, se presentaron los datos del estudio de validación del modelo PREMM_{1,2,6} en una cohorte independiente, así como los cambios obtenidos en la predicción mediante la incorporación de datos moleculares¹⁰. De acuerdo con los resultados obte-

nidos en este estudio, el modelo muestra una excelente capacidad predictiva (área bajo la curva [AUC] = 0,901; intervalo de confianza [IC] del 95% 0,879-0,923), la cual puede ser aún mejorada mediante la incorporación de los resultados de la inmunohistoquímica (AUC = 0,943). No obstante, la adición de los resultados obtenidos en el análisis de inestabilidad de microsatélites (AUC = 0,944) no cambia de forma significativa la capacidad discriminativa en relación con la combinación del modelo y la inmunohistoquímica ($p = 0,33$).

La potencial aplicabilidad de estos modelos en la práctica clínica y la determinación de cuál de ellos ofrece una mejor predicción continúan siendo motivo de debate. El grupo de Terdiman¹¹ ha evaluado los 3 modelos en una cohorte multicéntrica de pacientes referidos a unidades de consejo genético. En este estudio, que incluye 219 pacientes, todos los modelos demostraron una adecuada capacidad predictiva mostrando curvas ROC entre 0,701 y 0,771. El modelo PREMM fue el más sensible, con un punto de corte de 0,05 ($S = 100\%$). Estos resultados sugieren que los modelos predictivos de síndrome de Lynch se podrían emplear como técnica de cribado en la práctica clínica para identificar probables portadores de mutación en los genes reparadores.

Un subgrupo de especial interés en cuanto a predisposición hereditaria lo constituye el CCR de inicio precoz (≤ 50 años). Por una parte, la aparición de CCR por debajo de 50 años, independientemente de la historia familiar, es uno de los criterios de sospecha de síndrome de Lynch establecidos en los criterios revisados de Bethesda. Sin embargo, la proporción de casos de CCR de inicio precoz que presenta deficiencia del sistema de reparación del ADN es muy variable en las distintas series¹², oscilando entre un 17 y un 23%. Este amplio intervalo se debe, fundamentalmente, a la heterogeneidad de los estudios. En primer lugar, la definición de CCR de inicio precoz no es la misma en todos ellos, de forma que el punto de corte de edad elegido para definirlo varía entre 24 y 50 años. En segundo lugar, las técnicas moleculares empleadas para establecer la existencia de deficiencia del sistema de reparación del ADN no son homogéneas; unos estudios emplean análisis de inestabilidad de microsatélites basados en distintos paneles y otros inmunohistoquímica frecuentemente limitada al estudio de las proteínas MLH1 y MSH2. Por último, la mayoría de estudios analiza población de alto riesgo de CCR, mientras que una minoría centra sus estudios en población general en la que la proporción de deficiencia del sistema de reparación es menor. Por otra parte, el CCR de inicio precoz también puede ser consecuencia de mutaciones bialélicas del gen *MUTYH*. Si bien, al inicio, las mutaciones bialélicas de este gen se relacionaron con la aparición de poliposis colorrectal, habitualmente de fenotipo atenuado, se ha reportado que los pólipos no son un marcador muy sensible de esta alteración, ya que hasta un tercio de los casos presenta CCR sin poliposis asociada¹³.

En esta línea, el grupo del Hospital Clínic de Barcelona, en colaboración con el Hospital de Donostia, ha presentado un estudio¹⁴ en el cual se analiza una amplia cohorte de pacientes ($n = 140$) con CCR de inicio precoz (≤ 50 años), con la finalidad de determinar la prevalencia de síndromes hereditarios conocidos y de analizar la existencia de posi-

bles rasgos comunes que pudieran definir algún subgrupo de pacientes en los que el tumor no es secundario a dichos síndromes. Los resultados de este estudio muestran que únicamente un 14,3% de los pacientes presenta deficiencia del sistema de reparación del ADN definida por la presencia de inestabilidad de microsatélites y/o pérdida de expresión proteica en la inmunohistoquímica, y que en un 7,1% fue posible identificar una mutación patogénica, siendo el gen mutado con mayor frecuencia *MSH6*. Respecto al gen *MUTYH* se identificaron mutaciones bialélicas en el 2,8% de los pacientes. Finalmente, los pacientes sin alteraciones del sistema de reparación y sin mutaciones en *MUTYH* mostraron una serie de características comunes (estadio avanzado al diagnóstico, predominio de tumores distales e historia familiar de CCR frecuente) que podrían sugerir que este subgrupo constituye una entidad biológica diferenciada.

Es posible que los pacientes con CCR de inicio precoz que no pertenecen a un síndrome hereditario de CCR conocido presenten una predisposición genética atribuible a otros genes. A este respecto, el grupo de Syngal¹⁵ ha evaluado en una cohorte de 510 pacientes de CCR de inicio precoz (< 40 años) no pertenecientes a síndromes de CCR hereditario procedente del Colon Cancer Family Registry, la posible contribución de las mutaciones en el gen *TP53*. En este estudio se identificaron mutaciones germinales potencialmente patogénicas en el 1,2% de los pacientes de la cohorte, los cuales no presentaban historia sugestiva de síndrome de Li Fraumeni ni historia familiar de CCR. Así, si bien la prevalencia de mutaciones en *TP53* es baja en los pacientes con CCR de inicio precoz, podría considerarse su análisis en los casos en los que se descartan otros síndromes hereditarios de CCR.

Síndromes hereditarios polipósicos de tipo adenomatoso

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es un síndrome hereditario debido a mutaciones germinales en el gen *APC*. Este síndrome se caracteriza por la presencia de cientos o miles de pólipos distribuidos por todo el colon (clásicamente el número de pólipos que se utiliza para definir la enfermedad es > 100). Sin tratamiento, prácticamente la totalidad de los individuos afectados desarrollan CCR antes de los 50 años². Además de los pólipos colorrectales, la presencia de manifestaciones extracolónicas (tumores desmoides, osteomas, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, pólipos gastroduodenales, malformaciones dentarias, lesiones benignas cutáneas, cánceres extracolónicos) es una característica frecuente de la PAF, presente en más del 70% de los afectados. En algunos casos, la PAF presenta un fenotipo atenuado caracterizado por la presencia de un menor número de pólipos que en la forma clásica (< 100) y con una localización de predominio proximal. En esta variante es frecuente la ausencia de manifestaciones extracolónicas, y el riesgo de desarrollar CCR no es tan elevado como en la forma clásica².

La poliposis asociada a *MUTYH* (PAM) es un síndrome autosómico recesivo debido a mutaciones germinales bialélicas en *MUTYH*. Este gen participa en el sistema de reparación por escisión de bases que nos protege del daño

oxidativo producido por el metabolismo aerobio. La PAM se caracteriza por la existencia de múltiples adenomas colorectales, habitualmente más de 15 y menos de 100. Además, los portadores de mutaciones presentan un riesgo muy elevado de desarrollar CCR con una penetrancia casi completa a los 60 años. El síndrome fue descrito por primera vez en el año 2000 por Al-Tassan et al¹⁶ en la denominada familia N, una familia británica en la que 3 de 7 hermanos presentaban un fenotipo similar al de una PAF atenuada en ausencia de mutación de *APC*. Las mutaciones de *MUTYH* son responsables del 40% de casos de PAF atenuada y del 10% de casos de PAF clásica sin mutaciones identificadas en el gen *APC*, especialmente en las familias con un patrón de herencia recesiva.

Por tanto, tanto la PAF como la PAM pueden presentarse como una poliposis colorrectal con fenotipo atenuado, lo cual motiva que clínicamente sean difíciles de distinguir. En este sentido, el grupo del Brigham and Women's Hospital/ Dana-Farber Cancer Institute ha presentado un estudio¹⁷ en el cual pretendía evaluar las diferencias fenotípicas existentes entre los individuos con poliposis atenuada que presentan mutaciones en *APC* y los que son portadores de mutaciones bialélicas en *MUTYH*. En este estudio se evalúan 1.193 casos de poliposis atenuada (definida por la presencia de 20-99 pólipos), de los que un 12% presentaba mutaciones en *APC*, un 8% mutaciones bialélicas en *MUTYH* y en un 80% no se encontraron mutaciones. Los casos con mutaciones en *APC* presentaron pólipos a una edad más precoz (< 40 años) que aquellos con mutaciones en *MUTYH* o sin mutación. Los portadores de mutaciones en *MUTYH* tenían menos familiares de primer grado con CCR que los individuos con mutación de *APC* o sin mutación identificada. Este estudio también resalta el gran porcentaje de casos de poliposis atenuada en los que no se identifica la alteración genética responsable.

Síndrome de poliposis hiperplásica

Los pólipos hiperplásicos de pequeño tamaño y de localización rectal son lesiones muy prevalentes y sin relevancia clínica. Sin embargo, la identificación de múltiples pólipos hiperplásicos concurrentes o de pólipos hiperplásicos de gran tamaño o localizados en el colon derecho es infrecuente y debe hacernos sospechar la presencia de un síndrome de poliposis hiperplásica. El diagnóstico de este síndrome se establece en base al cumplimiento de la definición de trabajo propuesta por la Organización Mundial de la Salud en el año 2000²:

- Al menos 5 pólipos hiperplásicos proximales al sigma, de los cuales 2 son > 10 mm de diámetro, o
- Cualquier número de pólipos hiperplásicos en un individuo que tiene un familiar de primer grado con poliposis hiperplásica, o
- Más de 30 pólipos hiperplásicos distribuidos a lo largo del colon.

A pesar de que se describió por primera vez en 1980, el síndrome de poliposis hiperplásica continúa siendo poco conocido. Hay varias características de este síndrome, como su inicio a edad temprana, la multiplicidad de lesiones, la

baja frecuencia de este fenotipo y la agregación familiar, que sugieren una predisposición hereditaria aunque las bases genéticas continúan siendo desconocidas. A este respecto, los resultados de un estudio holandés¹⁸ que analiza la tasa de incidencia de CCR en 347 familiares de primer grado de individuos diagnosticados de poliposis hiperplásica, confirma la existencia de un incremento del riesgo relativo (RR) de poliposis hiperplásica y de CCR en esta población en comparación con la población general (RR = 5,4; IC del 95% 3,7-7,8), lo que apoyaría la existencia de una predisposición genética.

Síndrome de Peutz-Jeghers

El SPJ es una poliposis hamartomatosa debida a mutaciones del gen *STK11* que se hereda con un patrón autosómico dominante. El diagnóstico de este síndrome se basa en el hallazgo de características clínicas típicas, como la presencia de poliposis hamartomatosa gastrointestinal y de hiperpigmentación mucocutánea. La característica *sine qua non* para el diagnóstico del SPJ es la presencia de pólipos hamartomatosos gastrointestinales. Hay un predominio de estos pólipos en el intestino delgado y, con frecuencia, son sintomáticos pudiendo dar lugar a sangrado crónico o causar obstrucciones e intususcepciones recurrentes². De hecho, el riesgo de intususcepción en estos pacientes es muy alto y requiere con frecuencia tratamiento quirúrgico. En este sentido, el grupo de Rotterdam¹⁹ analiza el riesgo de intususcepción en una cohorte amplia de pacientes con SPJ (110 individuos pertenecientes a 50 familias) y encuentra que el 50% de la cohorte había presentado una intususcepción a una edad media de 20 años, cifra que ascendía al 75% a los 36 años. Casi todos los episodios (96%) ocurrieron en el intestino delgado y la mayor parte de éstos (93%) requirió tratamiento quirúrgico. Los pólipos responsables tenían un tamaño medio de 35 mm. Estos datos subrayan la importancia de la detección y tratamiento de los pólipos gastrointestinales en el SPJ para evitar futuras complicaciones.

El SPJ confiere un riesgo aumentado de cáncer gastrointestinal y mama, principalmente, pero también de otras neoplasias (estómago, páncreas, ovario, útero, cérvix, pulmón y células de Sertoli en varones). Además, la mayoría de tumores se inicia a edades muy tempranas. De acuerdo a los resultados obtenidos en la cohorte de SPJ del grupo de Rotterdam²⁰, el 32% de los pacientes había presentado algún cáncer, la mayoría gastrointestinal, a una edad media de 45 años. El riesgo de presentar cáncer en los pacientes con SPJ es casi 9 veces superior que el de la población general, y presenta un exceso de mortalidad del 77% respecto a ésta. Estos resultados resaltan la importancia de un adecuado seguimiento de los pacientes diagnosticados de SPJ y de la necesidad de optimizar las estrategias de cribado.

Cáncer colorrectal familiar

Hay familias en las que se objetiva una agregación de casos de CCR superior a la que podría explicarse por el azar sin que haya mutaciones en ninguno de los genes responsables de los síndromes de CCR hereditario. Esta situación clínica

se denomina CCR familiar. En estos casos, la agregación familiar se podría deber a factores ambientales y/ o genéticos compartidos por los miembros de la familia. Sin embargo, en el CCR, a diferencia de lo que ocurre en la mayoría de cánceres, los estudios epidemiológicos muestran que los factores genéticos tienen mayor importancia que los ambientales²¹. Respecto a los factores genéticos implicados, se hipotetiza que en esta forma de CCR la predisposición genética podría deberse a alelos comunes de baja penetrancia asociados con un bajo-moderado riesgo de CCR que actuarían de forma combinatoria (modelo poligénico). La combinación de dichos alelos de riesgo podría tener un efecto aditivo o multiplicativo y ser responsable del desarrollo de CCR. La identificación de estos factores genéticos implicados en el CCR familiar ha sido compleja y sólo en la última década, gracias al importante avance experimentado en las herramientas moleculares empleadas en los estudios de asociación genética, ha sido posible demostrar de forma consistente su implicación en el desarrollo de CCR. Entre dichos avances cabe destacar la minuciosa identificación y catalogación en bases de datos de los polimorfismos de un sólo nucleótido (SNP), que representan la variación genética más común del genoma humano, la distribución de los SNP en bloques haplotípicos que cubren todo el genoma en el proyecto HapMap, de forma que en cada bloque hay algunos SNP (tagSNP) representativos de la variación genética de un gen o región genómica y, por último, la mejora de la tecnología, que ha hecho posible la aproximación con cobertura de todo el genoma para los estudios de asociación.

Mediante estudios de asociación con cobertura de todo el genoma se ha conseguido la identificación de 10 SNP asociados con un riesgo moderado (1-1,5) de CCR. Ello significa que aún queda por identificar la mayor parte de las variables genéticas responsables de la susceptibilidad genética al CCR. En esta línea, el grupo EPICOLON, en colaboración con el grupo de Tomlinson, ha presentado un estudio de asociación en el que analiza la implicación de genes candidatos (genes de rutas de señalización relacionadas con carcinogénesis e implicados en el desarrollo de CCR en ratones o localizados en las regiones 9q22 o 3q22) en la susceptibilidad al CCR. Se trata de un estudio caso-control de asociación genética en 2 fases, identificación y replicación, realizado en la cohorte EPICOLON (fase 1, 515 casos y 515 controles; replicación en fase 2, 900 casos y 900 controles)²². Tras las 2 fases se lograron validar 5 polimorfismos que podrían corresponder a nuevos componentes genéticos de baja penetrancia del CCR. Por otra parte, el grupo del Institut Català d'Oncologia, en colaboración con un grupo australiano, ha presentado los resultados de un estudio de ligamiento con cobertura de todo el genoma realizado en 88 familias con agregación de casos CCR (al menos 2 familiares de primer grado afectados) sin presencia de mutaciones en genes responsables de síndromes de CCR²³. Los resultados de este estudio encuentran una región nueva en el cromosoma 9 como potencial causa del incremento de riesgo en estas familias.

Conclusiones

Los estudios presentados en el congreso de la American Gastroenterological Association 2010 en relación con las

formas hereditarias y familiares de CCR ponen de manifiesto que, pese a los importantes avances realizados, aún quedan muchos aspectos por dilucidar en este campo. Algunos síndromes, principalmente el síndrome de Lynch, continúan siendo infradiagnosticados, por lo que es fundamental seguir trabajando en estrategias que permitan una mejor identificación. En otros síndromes, como es el caso del SPJ, resulta imperiosa la optimización del manejo clínico para evitar complicaciones que requieran cirugías urgentes así como el desarrollo de neoplasias. Por último, en otros casos, es necesario profundizar en el conocimiento de las alteraciones genéticas subyacentes, como en las poliposis atenuadas no secundarias a mutaciones en los genes *APC* o *MUTYH*, el síndrome de poliposis hiperplásica y, especialmente, el CCR familiar.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Piñol V, Andreu M, Castells A, Payá A, Bessa X, Jover R. Frequency of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and other colorectal cancer familial forms in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:39-45.
2. Jaspersion KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*. 2010;138:2044-58.
3. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:5783-8.
4. Pérez-Carbonell L, Ruiz-Ponte C, Bessa X, Soto JL, Castillejo A, Barberá V, et al. Comparison between routine immunohistochemistry for mismatch repair proteins versus revised Bethesda guidelines in the diagnosis of Lynch syndrome in a non-selected population of colorectal cancer patients. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S297.
5. Pino MS, Mino-Kenudson M, Wildmore BM, Ganguly A, Batten J, Sperduti I, et al. Deficient DNA mismatch repair is common in Lynch syndrome-associated colorectal adenomas. *J Mol Diagn*. 2009;11:238-47.
6. Leenen CH, Van Lier MG, Wagner A, Dinjens W, Dubbink EJ, Van Leerdam ME, et al. Routine MSI-analysis in advanced adenomas in patients younger than 45 years leads to the identification of more patients at high risk for Lynch syndrome. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S294.
7. Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM, Nicholl ID, Oetnarskyj R, Porteous ME, et al. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer. *N Engl J Med*. 2006;354:2751-63.
8. Chen S, Wang W, Lee S, Nafa K, Lee J, Romans K, et al. Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome. *JAMA*. 2006;296:1479-87.
9. Balmaña J, Stockwell DH, Steyerberg EW, Stoffel EM, Deffenbaugh AM, Reid JE, et al. Prediction of MLH1 and MSH2 mutations in Lynch syndrome. *JAMA*. 2006;296:1469-78.
10. Kastrinos F, Steyerberg EW, Balmaña J, Mercado R, Gallinger S, Haile RW, et al. Comparison of the clinical prediction model *Prem1,2,6* with colorectal cancer molecular tumor testing for Lynch syndrome in the Colon Cancer Family Registry. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S149-50.

11. Khan O, Blanco A, Conrad P, Gulden C, Kupfer S, Terdiman JP. Validation of Lynch syndrome predictive models in a multi-center United States referral cohort. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S150.
12. Terdiman JP, Levin TR, Allen BA, Gum JR Jr, Fishbach A, Conrad PG, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer in young colorectal cancer patients: high-risk clinic versus population-based registry. *Gastroenterology*. 2002;122:940-7.
13. Farrington SM, Tenesa A, Barnetson R, Wiltshire A, Prendergast J, Porteous M, et al. Germline susceptibility to colorectal cancer due to base-excision repair gene defects. *Am J Hum Genet*. 2005;77:112-9.
14. Giraldez MD, Balaguer F, Cuatrecasas M, Muñoz J, Alonso-Espinaco V, Bujanda L, et al. High frequency of msh6 germline mutations in early-onset colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S150.
15. Masciari S, Joshi VA, Mercado R, Walsh JL, Lindor NM, Gallinger S, et al. Prevalence of germline TP53 mutations in 510 population and clinic-based cases of colorectal cancer diagnosed under age 40. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S150-1.
16. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C→T: a mutations in colorectal tumors. *Nat Genet*. 2002;30:227-32.
17. Grover S, Dewanwala A, Syngal S. Phenotypic differences between APC and biallelic MUTYH mutation carriers in 1,193 individuals with attenuated polyposis. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S294.
18. Boparai KS, Peitsma JB, Lemmens V, Van Os TA, Mathus-Viegen E, Koornstra JJ, et al. First-degree relatives of hyperplastic polyposis patients have an increased colorectal cancer risk. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S102-3.
19. Van Lier MG, Mathus-Viegen E, Wagner A, Van Leerdam ME, Kuipers EJ. High intussusception risk at young age in patients with Peutz-Jeghers syndrome: time to update surveillance guidelines? *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S138.
20. Van Lier MG, Westerman AM, Wagner A, Looman CW, Wilson JH, De Boij FW, et al. High cumulative and relative cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S296.
21. Hemminki K, Chen B. Familial risk for colorectal cancers are mainly due to heritable causes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:1253-6.
22. Abulí A, Fernández-Rozadilla C, Alonso-Espinaco V, Giraldez MD, Muñoz J, Bessa X, et al. S1984. Case-control genetic association study of candidate genes for genetic susceptibility to colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:295.
23. Saunders IW, Macrae FA, Young GP, Blanco I, Ross JP, Brohede J, et al. Evidence for a new susceptibility region on chromosome 9 from a genome-wide linkage study in non-syndromic colorectal cancer families. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S295.