

Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



ONCOLOGÍA DIGESTIVA

Formas hereditarias de cáncer colorrectal

Antoni Castells

Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

Prevención;
Síndrome de Lynch;
Poliposis colorrectal;
Neoplasia colorrectal

KEYWORDS

Prevention;
Lynch syndrome;
Colorectal polyposis
Colorectal neoplasia

Resumen El cáncer colorrectal es una de las neoplasias más frecuentes en los países occidentales, el tercero en varones después del cáncer de próstata y de pulmón, y el segundo en mujeres tras el de mama. La mayor parte corresponde a formas esporádicas, pero en una pequeña proporción el cáncer colorrectal se desarrolla en el contexto de formas hereditarias cuya causa genética está bien establecida, lo que permite efectuar un diagnóstico presintomático en los familiares de riesgo. En el presente artículo se revisarán los aspectos más novedosos presentados en el último congreso de la American Gastroenterological Association en relación con las formas hereditarias de cáncer colorrectal, especialmente el síndrome de Lynch y la poliposis asociada al gen *MUTYH*, así como diversos aspectos organizativos que pueden favorecer el correcto manejo asistencial de estos pacientes y sus familiares.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Hereditary forms of colorectal cancer

Abstract Colorectal cancer is one of the most frequent neoplasms in western countries; it is the third most common cancer in men after prostate and lung cancer and the second most common in women after breast cancer. Colorectal cancer is usually sporadic but in a small proportion is hereditary. The genetic cause is well established, allowing pre-symptomatic diagnosis in at-risk relatives. The present article reviews the most novel findings presented at the latest meeting of the American Gastroenterological Association on hereditary forms of colorectal cancer, especially Lynch syndrome and *MUTYH*-associated polyposis, as well as diverse organisational aspects that can favour the correct management of these patients and their relatives.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más frecuentes en los países occidentales, el tercero en varones después del cáncer de próstata y de pulmón, y el segundo en mujeres tras el de mama¹. Además, cuando se consideran conjuntamente ambos sexos pasa a ser el tumor maligno más frecuente, con una incidencia de 40-50 casos por 100.000 habitantes/año. Asimismo, y a pesar del avance experimentado en los últimos años con respecto a su tratamiento, constituye la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer¹.

Este tumor aparece con mayor frecuencia entre la quinta y la séptima décadas de la vida. En un pequeño porcentaje de casos, el diagnóstico se efectúa en edades inferiores a los 40 años, habitualmente en el contexto de formas hereditarias o familiares de CCR.

Desde un punto de vista epidemiológico, la mayor proporción de CCR corresponde a formas esporádicas, que acontecen habitualmente en población de riesgo medio (varones y mujeres mayores de 50 años, sin antecedentes personales ni familiares de esta neoplasia) (fig. 1). En un porcentaje limitado (3-5%), el CCR se desarrolla en el contexto de formas hereditarias (fundamentalmente poliposis colorectales y síndrome de Lynch), cuya causa genética está bien establecida, mientras que una proporción aún menor (< 1%) está constituida por tumores que complican una enfermedad inflamatoria intestinal de larga evolución. Por último, en el 25-30% restante de pacientes existen antecedentes familiares de CCR, aunque sin llegar a cumplir los criterios diagnósticos de las formas hereditarias, denominándose este grupo *CCR familiar* para distinguirlo de estas últimas².

En el presente artículo se revisarán los aspectos más novedosos presentados en el último congreso de la American Gastroenterological Association ([AGA], San Diego, mayo de

2016) en relación con las formas hereditarias de CCR, especialmente el síndrome de Lynch y la poliposis asociada al gen *MUTYH*, así como diversos aspectos organizativos que pueden favorecer el correcto manejo de estos pacientes y sus familiares.

Síndrome de Lynch

El síndrome de Lynch, previamente denominado *CCR hereditario no polipósico*, constituye la causa más frecuente de CCR hereditario³. Esta entidad presenta un patrón autosómico dominante y se caracteriza por el desarrollo precoz (habitualmente antes de los 50 años de edad) de CCR, con predominio en el colon derecho y una elevada tendencia a presentar lesiones colorrectales sincrónicas o metacrónicas, así como neoplasias de otro origen (endometrio, estómago, páncreas, sistema urinario, ovario, vías biliares, intestino delgado, cerebro y piel)^{4,5}. Histológicamente destaca la presencia de células en anillo de sello, infiltrado linfocitario y un bajo grado de diferenciación celular. Desde un punto de vista molecular, esta entidad se caracteriza por la existencia de múltiples mutaciones somáticas que afectan de manera preferente a fragmentos repetitivos de ADN (microsatélites) distribuidos a lo largo del genoma. Este fenómeno, denominado *inestabilidad de microsatélites*, traduce la acumulación de errores en la replicación del ADN como consecuencia de mutaciones en los genes responsables de su reparación. La identificación de mutaciones germinales en estos genes -*MLH1* (45%), *MSH2* (40%), *MSH6* (10%) y *PMS2* (< 5%) - ha permitido definir la base genética de esta enfermedad^{4,5}. La mayoría de mutaciones en estos genes comporta la pérdida de la correspondiente proteína, lo cual puede ponerse de manifiesto mediante la realización de técnicas inmunohistoquímicas en el tumor.

El diagnóstico de síndrome de Lynch requiere la demostración de una mutación germinal en algunos de los genes reparadores de los errores de replicación del ADN mencionados anteriormente. La selección de pacientes a los que realizar el test genético con el fin de confirmar o descartar esta enfermedad se ha visto modificada de forma sustancial en los últimos años. Así, inicialmente, la sospecha diagnóstica de síndrome de Lynch se establecía a partir de la historia familiar y su definición se basaba en el cumplimiento de los criterios de Ámsterdam. Estos criterios, muy restrictivos, fueron fundamentales para la identificación de los genes responsables de esta enfermedad, pero son muy poco sensibles para su utilización en la práctica asistencial. Con el fin de incrementar dicha sensibilidad, posteriormente se propusieron los criterios de Bethesda, los cuales pretendían seleccionar un subgrupo de pacientes con CCR con una elevada probabilidad de presentar alteración del sistema de reparación del ADN, en los cuales estaría indicado efectuar un análisis de inestabilidad de microsatélites o inmunohistoquímica para las proteínas reparadoras en tumor. Sin embargo, recientemente se ha sugerido la realización sistemática de estos análisis en cualquier paciente con CCR (cribado universal), con el fin de maximizar la identificación de los pacientes con síndrome de Lynch³. En todos los casos en los que se confirma la alteración del sistema de reparación del ADN por alguna de estas técnicas debe realizarse un estudio

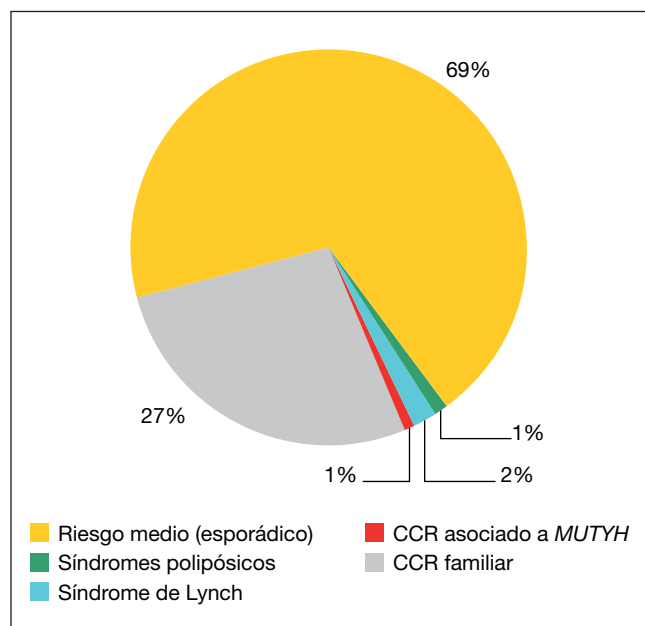


Figura 1 Distribución epidemiológica de las distintas formas de cáncer colorrectal (CCR).

en línea germinal, con el fin de confirmar o descartar la presencia de una mutación en alguno de los genes correspondientes.

En el congreso de la AGA se presentaron los resultados de la Universidad de Virginia, que confirman la utilidad del cribado universal para la identificación del síndrome de Lynch⁶. En un análisis retrospectivo se incluyeron todos los pacientes con CCR atendidos en dicho centro desde la implementación de esta estrategia de cribado en el año 2010 ($n = 340$). De ellos, 61 (13,4%) presentaron pérdida de expresión de alguna proteína reparadora del ADN. No obstante, de los 57 pacientes con un adecuado seguimiento tras el tratamiento, únicamente 24 (42,1%) recibieron el correspondiente consejo genético. Ello ocurrió fundamentalmente en los pacientes menores de 50 años ($p < 0,001$) y en aquellos con historia familiar de CCR o cáncer de útero ($p < 0,001$). Sin embargo, cuando se subdividió la serie global en 2 periodos consecutivos se observó una mejoría significativa en el segundo de ellos en relación con diversos aspectos de su atención clínica (fig. 2), entre los que destacaban el haber recibido mayor información referente al síndrome de Lynch (el 54 frente al 79%, respectivamente; $p = 0,04$) y un adecuado consejo genético (el 29 frente al 69%, respectivamente; $p = 0,002$). Estos resultados indican que la estrategia universal de cribado es eficaz y factible de realizar en la práctica asistencial, aunque debe mejorarse el conocimiento que poseen los profesionales responsables de los pacientes, así como disponer de unos circuitos bien establecidos con el fin de proporcionar la mejor atención a estos⁶.

Otro aspecto relevante en relación con la identificación del síndrome de Lynch es la diferenciación de los tumores que desarrollan estos pacientes con los tumores esporádicos que presentan alteración del sistema de reparación de los errores de replicación del ADN. Esta situación ocurre

fundamentalmente en el contexto de los CCR con pérdida de expresión de *MLH1*, lo cual puede ser debido a una mutación germinal en dicho gen (i.e., síndrome de Lynch) o a metilación de su promotor (i.e., tumor esporádico)⁴. Con el fin de distinguir entre ambas situaciones se han propuesto 2 estrategias: a) evaluar el grado de metilación de *MLH1* en el tumor, o b) investigar la presencia de la mutación somática V600E en el gen *BRAF*, la cual se asocia con las formas esporádicas. En los pacientes en los que se observa alguna de estas alteraciones -metilación de *MLH1* o presencia de la mutación V600E-, no es necesario proseguir con el estudio genético del gen *MLH1* puesto que, con una elevadísima probabilidad, corresponden a formas esporádicas de CCR⁴.

La equivalencia entre ambas estrategias se ha evaluado en una serie prospectiva del Massachusetts General Hospital de Boston⁷ de 1.011 pacientes con CCR, de los que 148 (15%) presentaron pérdida de expresión de *MLH1*. En 126 de estos tumores se pudo analizar la metilación del promotor del gen *MLH1* y la presencia de mutaciones en el gen *BRAF*. En 86 (68%) y 16 (13%) casos se obtuvieron resultados concordantes con las 2 técnicas, ya sea por la positividad o por la negatividad de ambas, respectivamente (concordancia global, 81%). El valor predictivo positivo y negativo (VPN) de la mutación de *BRAF* para predecir la metilación de *MLH1* fue del 99 y el 41%, respectivamente. Es interesante señalar que, en los pacientes de 70 años o mayores, el VPN descendió hasta el 15% (en comparación con el 68% obtenido en los menores de 70 años). Además, si se hubiera utilizado únicamente el resultado de *BRAF* para remitir a los pacientes a consejo genético, se hubiesen derivado 2,3 veces más individuos que si se emplease únicamente el análisis de metilación. Contrariamente, si se hubiese empleado una estrategia secuencial iniciada con el estudio de *BRAF* y análisis de metilación de *MLH1* en los casos en los que no se observaba la mutación, el número de pacientes remitidos para consejo genético sería parecido a si solo se utilizara la metilación, pero con una reducción del 70% en el número de pacientes en los que se debería realizar esta última técnica⁷. La eventual implementación de esta estrategia en la práctica asistencial requiere, no obstante, de su correlación con el resultado del estudio genético en línea germinal, el cual no estaba disponible en el momento de presentar esta comunicación.

Los 2 estudios comentados hasta el momento sugieren una relativa variabilidad en la atención de los pacientes con síndrome de Lynch en los distintos centros. Este hecho, no limitado a la identificación de estos sino extensivo a múltiples aspectos de su diagnóstico, tratamiento y seguimiento, se ha constatado en una encuesta realizada por el International Mismatch Repair Consortium⁸, contestada por 56 representantes de 63 instituciones pertenecientes a 21 países. Así, la mayoría de centros dispone de programas para la identificación de nuevos casos de síndrome de Lynch entre los pacientes diagnosticados de CCR (80,4%), ya sea mediante criterios clínicos para seleccionar a los tributarios de estudio genético (28,6%) o mediante cribado universal por medio de estudio molecular del CCR (51,8%), cáncer de endometrio (26,8%) o de ovario (7,1%). Para ello, la mayoría de centros tiene implementadas todas las técnicas (inmunoquímica, 98,2%; inestabilidad de microsatélites, 80,4%; metilación del promotor de *MLH1*, 55,4%, y análisis

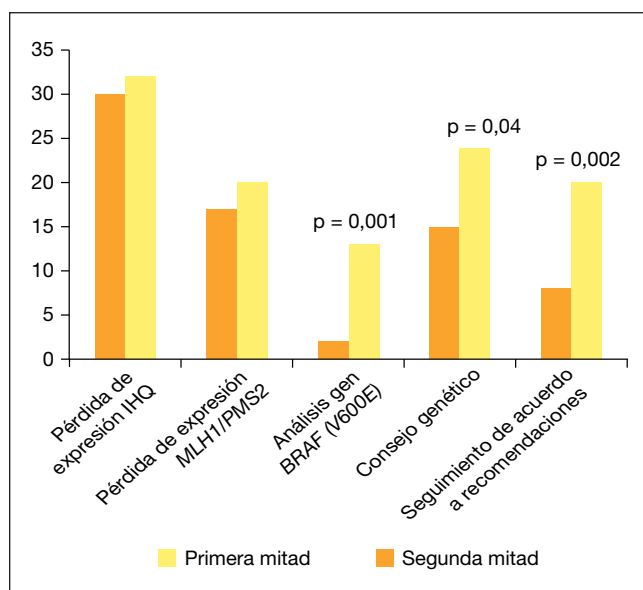


Figura 2 Si bien no hubo diferencias en las características de los pacientes en ambos periodos del estudio, el manejo asistencial de estos mejoró significativamente en la segunda mitad de este⁶. IHQ: inmunohistoquímica.

mutacional de *BRAF*, 78,6%). Por lo que respecta al análisis germinal, la mayoría de centros emplea paneles de múltiples genes (64,3%), mientras que solo el 25% de los programas utiliza análisis tumoral de mutaciones bialélicas en los casos en los que el estudio germinal no identificó ninguna mutación patogénica, por considerarlo caro y poco útil. En relación con la diseminación de información a los familiares de riesgo, la mayoría de centros emplean una aproximación pasiva mediante envío (10,7%) o entrega (66,1%) de cartas al paciente, siendo muy pocos los países en Europa y Australia (10,7%) que permiten actividades de diseminación sin conocimiento explícito del paciente. Por último, en relación con las diferentes estrategias preventivas, el 95% de los programas recomienda la realización de una colonoscopia cada 1-2 años, mientras que la administración profiláctica de aspirina (con independencia de la dosis) se limita al 36% de ellos⁸. Estos resultados confirman una cierta heterogeneidad en la atención de estos pacientes, así como una inequidad en el acceso a estos centros expertos de las personas en riesgo.

La dificultad anteriormente mencionada referente al acceso a programas especializados también fue evidenciada en un estudio realizado en Suecia, en el que se evaluaron 121 pacientes con síndrome de Lynch (*MLH1*, 56%; *MSH2*, 22%; *MSH6*, 10%; *PMS2*, 8%; múltiples genes, 4%)⁹. De ellos, 68 (56%) pacientes fueron identificados mediante estudio presintomático a partir de la confirmación de la mutación causal en un familiar afectado, 18 (15%) debido a su historia familiar y 35 (29%) como consecuencia del diagnóstico del cáncer en el propio individuo. Estos resultados demuestran que deben extremarse las medidas para efectuar el diagnóstico de esta enfermedad en los individuos en riesgo antes de que se desarrolle el tumor⁹. Para ello, diversos países han implementado en los últimos años consultas especializadas de atención a las personas con un riesgo incrementado de cáncer digestivo sobre la base de factores personales y/o familiares, con el objetivo de evitar la aparición de esta neoplasia o, si ello no es posible, minimizar el impacto que esta puede comportar en el pronóstico y calidad de vida del paciente afectado. La creación de estas unidades está justificada por la dificultad creciente de atender adecuadamente a estos individuos, tanto por la rapidez con la que cambian la tecnología y las recomendaciones en este campo, como por la dificultad intrínseca de interpretar determinados resultados y ofrecer un adecuado consejo. En el congreso de la AGA de este año se ha presentado la experiencia de una de estas unidades -University of Wisconsin-Madison Gastroenterology Genetics Clinic-¹⁰, en la cual fue posible establecer el diagnóstico genético en el 31% de los individuos en los que estaba indicada dicha medida. De manera similar, otro estudio realizado en el University of Texas MD Anderson Cancer Center de Houston¹¹ demostró que 102 de los 110 pacientes (92,7%) en los que se detectó una pérdida de expresión de *MLH1* en el tumor sugestiva de tratarse de un síndrome de Lynch (ausencia de metilación del promotor de *MLH1* y/o de la mutación V600E del gen *BRAF*) recibieron un adecuado consejo genético, 88 (86,3%) realizaron el correspondiente estudio genético y 79 (77,5%) se incorporaron al programa de seguimiento de dicho centro¹¹. Estos espléndidos resultados enfatizan la necesidad de establecer circuitos adecuados y medidas de control de la ca-

lidad que cubran todas las transiciones entre los distintos dispositivos asistenciales.

Por último, es bien conocida la reciente introducción de tests genéticos que interrogan simultáneamente múltiples genes mediante técnicas de ultrasecuenciación (*next-generation sequencing*) en el estudio de diversas enfermedades hereditarias. La utilización de estos paneles de múltiples genes (PMG), con un rendimiento diagnóstico muy superior al de las técnicas convencionales y con un menor coste, está suponiendo una auténtica revolución en la atención a los pacientes con sospecha de CCR hereditario¹², cuestionando muchas de las aproximaciones empleadas hasta la actualidad en las que el estudio de un determinado gen iba dirigido por criterios clínicos de sospecha. Una de estas aproximaciones contempla la utilización de índices predictivos de la probabilidad de presentar una mutación patogénica en función de la historia personal o familiar de cáncer. En el momento actual existen 3 scores -PREMM_{1,2,6}, MMR predict y MMRPro-¹³⁻¹⁵ y el más empleado es el primero de ellos, para el que hay un amplio consenso en utilizar un punto de corte del 5% para indicar el consecuente estudio genético. No obstante, la utilización de los PMG está obligando a reconsiderar este umbral, como lo demuestra un estudio multicéntrico en el que se incluyeron 933 pacientes evaluados mediante un panel de 25 genes, 197 de ellos con sospecha de síndrome de Lynch sobre la base de criterios clínicos¹⁶. Mediante estas técnicas se confirmó la existencia de una mutación patogénica en 106 (11,4%) pacientes, 19 de ellos (17,9%) en genes reparadores del ADN, lo que confirmaba el diagnóstico de síndrome de Lynch. De estos, 12 (63,2%) pacientes presentaban un índice PREMM_{1,2,6} > 5% (intervalo: 5,5-47%), mientras que en los 7 (36,8%) restantes dicho valor era inferior (intervalo: 1,4-4,2%)¹⁶. De manera similar, en otro estudio en el que se investigó la existencia de formas hereditarias en 315 pacientes con CCR precoz (antes de los 50 años) y evaluados mediante análisis germinal¹⁷, se confirmó el diagnóstico de síndrome de Lynch o poliposis adenomatosa familiar en 70 de ellos (22,2%), mientras que la utilización de PMG permitió establecer el diagnóstico en 12 (3,8%) pacientes adicionales al detectar mutaciones en genes no relacionados con las anteriores 2 entidades (*MUTYH* bialélicas, 2; *MUTYH* monoalélicas, 6; *SMAD4*, 2; *BRCA1*, 1, y *TP53*, 1)¹⁷. La elevada presencia de mutaciones germinales en individuos sin criterios clínicos de sospecha observada en ambos estudios sugiere la necesidad de modificar las estrategias de identificación de CCR hereditario cuando se emplean PMG, utilizando aproximaciones menos restrictivas y menos dirigidas.

Poliposis asociada al gen *MUTYH*

En la última década se han descrito mutaciones germinales en el gen *MUTYH* en pacientes con múltiples adenomas colorectales (habitualmente con un fenotipo de poliposis adenomatosa atenuada) sin mutación identificada en el gen *APC* y que presentan un patrón de herencia autosómico recesivo. Esta entidad puede llegar a constituir hasta el 10% de las poliposis adenomatosas clásicas y el 40% de las atenuadas². La presencia de mutaciones en este gen, el cual está impli-

Tabla 1 Características de los pacientes con poliposis adenomatosa en relación con la presencia o no de mutación germinal en los genes *MUTYH* y *APC*¹⁹

Genotipo	Número de adenomas	CCR (%)	Edad del diagnóstico de CCR	Historia familiar de CCR (%)
Mutación bialélica en <i>MUTYH</i> (n = 14)	58 ± 50	7 (50)	48 ± 8	5 (36)
Mutación en <i>APC</i> (n = 7)	59 ± 50	2 (28)	43 ± 8	2 (28)
No mutación (n = 97)	41 ± 38	33 (32)	60 ± 12*	42 (43)

CCR: cáncer colorrectal.

*p = 0,02, en comparación con el grupo de pacientes con mutación bialélica en *MUTYH*.

cado en la reparación del ADN a través de la escisión de bases, comporta el acúmulo de transversiones G:C→T:A en el gen *APC* a nivel somático. Las 2 variantes más comunes son las mutaciones de cambio de sentido Y165C y la G382D, las cuales representan más del 80% de las descritas en población caucásica¹⁸. La edad media de presentación es a los 50 años, y en más del 50% de los casos se asocia la presencia de CCR. Las manifestaciones extracolónicas (adenomas duodenales, quistes dermoides, osteomas) son poco frecuentes.

En la actualidad hay pocas series prospectivas que permitan confirmar las características mencionadas, motivo por el que adquiere mayor interés el estudio presentado en el congreso de la AGA, en el que se incluyeron 120 pacientes con una historia personal de 10 o más adenomas¹⁹. En 14 de ellos (11,6%) se confirmó la existencia de mutaciones bialélicas en el gen *MUTYH*, mientras que en 8 (6,6%) el gen mutado fue *APC*. Un paciente presentó mutaciones en ambos genes. La probabilidad de hallar la mutación causal fue proporcional al número de adenomas: de 11 a 20 pólipos, 14,8%; de 21 a 99, 17,3%; de 100 a 999, 38,4%. En la tabla 1 se resumen las principales características diferenciales de los pacientes con mutación en los genes *MUTYH* o *APC*, o negativos para ambas mutaciones. Estos resultados, además de confirmar el fenotipo de la poliposis asociada al gen *MUTYH* demuestran la utilidad de emplear un punto de corte de 10 adenomas para iniciar el estudio genético en los pacientes con poliposis adenomatosas¹⁹.

Financiación

Ministerio de Economía y Competitividad (SAF2014-54453-R), Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (2014SGR135) y Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer (GCB13131592CAST). CIBERehd (Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas) está financiado por Instituto de Salud Carlos III. IDIBAPS, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374-403.
2. Castells A, Castellví-Bel S, Balaguer F. Concepts in familial colorectal cancer: where do we stand and what is the future? *Gastroenterology*. 2009;137:404-9.
3. Moreira L, Balaguer F, Lindor N, De la Chapelle A, Hampel H, Aaltonen LA, et al. Strategy for the identification of Lynch syndrome in colorectal cancer patients: results from an international, multicenter, population-based, pooled-data analysis. *JAMA*. 2012;308:1555-65.
4. Vasen HF, Boland CR. Progress in genetic testing, classification, and identification of Lynch syndrome. *JAMA*. 2005;293:2028-30.
5. Lynch HT, De la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:919-32.
6. Buckholz A, Orton C, Powell SM. Important factors to consider with universal colorectal cancer screening for Lynch syndrome: our institutional experience. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S362.
7. Adar T, Rodgers LH, Shannon K, Mattia A, Lauwers GY, Iafrate AJ, et al. High rates of discordance between *BRAF* and *MLH1* methylation tests in colorectal cancer patients over 70 years old in a Lynch syndrome universal screening program. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S160.
8. Pan JY, Qin F, Sundaram V, Templeton A, Haile R, Ladabaum U. A Worldwide study of genetic testing and cancer screening in Lynch syndrome: experiences from healthcare providers of the International Mismatch Repair Consortium. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S161.
9. Backman AS, Walton-Bernstedt S, Björk J. A large proportion of Lynch syndrome patients still undergo genetic screening first in connection with their diagnosis of cancer. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S364.
10. Schowengerdt S, Stettner A, Reichelderfer M, Weiss JM. Impact of a comprehensive gastroenterology genetics clinic. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S364.
11. You YN, Vilar E, Mork ME, Bannon SA, Patel SH, Egger ME, et al. Completion of follow-up after abnormal screening test for Lynch syndrome: a framework for multi-level cancer care delivery. 2016;150 Suppl 1:S637-8.
12. Yurgelun MB, Allen B, Kaldete RR, Bowles KR, Judkins T, Kaushtik P, et al. Identification of a variety of mutations in cancer predisposition genes in patients with suspected Lynch syndrome. *Gastroenterology*. 2015;149:604-13.
13. 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.

14. Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM, Nicholl ID, Cetnarskyj 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.
15. Chen S, Wang W, Lee S, Nafa K, Lee J, Romans K, et al; Colon Cancer Family Registry. Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome. *JAMA*. 2006;296:1479-87.
16. Naghi L, Spector K, Haisman J, Kurian A, McDonnell K, Ricker C, et al. Optimizing the threshold for genetic testing for colorectal cancer syndromes. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S160.
17. Stoffel EM, Koeppe E, Williams L, Osborne J, Hanson K. Outcomes of Germline genetic testing in individuals with young onset colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S161.
18. Balaguer F, Castellví-Bel S, Castells A, Andreu M, Muñoz J, Llor X, et al. Clinical identification of MYH mutation carriers in newly diagnosed colorectal cancer: a prospective, multicenter, case-control, population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:379-87.
19. Benech N, Malki S, Seytier T, Pinson S, Giraud S, Saurin JC. Diagnosis effectiveness of MUTYH mutation screening at the oncogenetic consultation. *Gastroenterology*. 2016;150 Suppl 1:S361.