

TRADUCCIÓN

HISTORIA DEL CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO POLIPÓSICO (HNPCC)

PATRICK M LYNCH, JD, MD (1)

(1) Profesor de Medicina. Departamento de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Universidad de Texas MD Anderson Cancer Center.

Email: plynch@mdanderson.org

RESUMEN

Cáncer colorrectal No Poliposo Hereditario (HNPCC o "Síndrome de Lynch"), implica variantes patogénicas en los genes de reparación del mal pareamiento de bases del ADN (MMR), es la condición hereditaria más frecuente que predispone a adenomas colorrectales y cáncer colorrectal. En esta revisión se describe la historia de HNPCC, desde los primeros casos clínicos, la información clínica más sistemática, los criterios clínicos y finalmente, al descubrimiento de los propios genes MMR en 1993, incluidas las características claves de la inestabilidad de los microsatélites (MSI). este papel central del análisis de los microsatélites de los cánceres colorrectales implica una tendencia creciente hacia la "prueba universal" para evidenciar la MSI, ya sea por métodos de PCR o por inmunohistoquímica (IHQ). Aunque si bien, la prueba universal no ha sido completamente adoptada alrededor del mundo, nosotros ya estamos evolucionando hacia uso más rutinario de "paneles" de múltiples genes para la detección de mutaciones de línea germinal en genes MMR. Bajo estas circunstancias, uno puede razonablemente preguntarse si la comprensión del desarrollo histórico de las características clínicas de HNPCC es incluso relevante. Como este artículo espera demostrar una apreciación del escenario del HNPCC, ésta no sería completa sin una perspectiva histórica, incluyendo el papel importante del Dr. Henry Lynch sobre toda una vida de trabajo en este campo.

Palabras clave: Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico (HNPCC), Síndrome de Lynch, genes de reparación del mal pareamiento de bases (MMR). Genética del cáncer, cáncer colorrectal.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, una gran cantidad de genes han sido caracterizados como variantes patológicas, que son los responsables de una gran parte de los casos de cáncer de colon y recto con historia familiar positiva. Se le asocia por un lado, el desarrollo de múltiples tipos de pólipos: poliposis adenomatosa (gen APC y gen MYH en herencia recesiva), poliposis hamartomatosa (STK11 en el síndrome de Puetz-Jeghers, SMAD4 y BMPR1A en poliposis juvenil, PTEN en el síndrome de Cowden). Y por otro lado, lo que parece ser un cáncer hereditario, el cual frecuentemente no se presenta con múltiples pólipos, como el cáncer colorrectal hereditario no polipósico (HNPCC o Síndrome de Lynch), causado por variantes en los genes de reparación del mal pareamiento del ADN ("mismatch repair genes", MMR), que son MSH2, MLH1, MSH6 y PMS2.

En la medida que las técnicas moleculares han sido perfeccionadas, se han encontrados genes adicionales, que se han relacionado con menor o mayor penetrancia con un grupo más pequeño de casos con y sin pólipos. Para aquellos que son nuevos en este campo, se puede aprender mucho de las características clínicas de los diferentes síndromes. Con las nuevas técnicas de estudios genéticos, es cada vez más fácil de encontrar la base genética hereditaria del cáncer en un caso específico. Una vez logrado esto, el manejo del caso índice puede ser optimizado y el riesgo de los familiares se puede estimar, con la oportunidad de estudios genéticos predictivos en ellos.

Entonces, es posible practicar medicina clínica y realizar estudios genéticos y asesoramiento genético sin un real conoci-

miento del desarrollo histórico de este campo de genética clínica del cáncer. Sin embargo, aquellos que desean tener conocimientos más profundos, o simplemente por curiosidad, quizás desean leer este artículo en el que se pretende ofrecer una perspectiva histórica de la evolución del pensamiento sobre predisposición al cáncer de tracto gastrointestinal, acompañado de la historia detrás del desarrollo de la tecnología genética.

En el sentido más amplio, la historia del HNPCC se divide en dos períodos, separados por el descubrimiento de los genes de reparación del mal pareamiento de bases del ADN y el fenómeno epigenético de la inestabilidad microsatelital (MSI) en 1993. Antes de este hito, todo el trabajo fue descriptivo, tratando de distinguir una familia a partir de la "agregación casual", a través del desarrollo de criterios clínicos como los de Amsterdam. Luego del descubrimiento de los genes MMR, fue posible tener certeza diagnóstica para un paciente índice y su familia. Además, con la reciente capacidad de identificar los portadores de la enfermedad en familiares en riesgo clínicamente sanos, es posible una vigilancia mucho más estricta e individualizada. En general, los eventos en la historia de HNPCC se desarrollan en paralelo con aquellos del estudio y manejo del Síndrome mama-ovario (genes BRCA).

Este artículo quiere resumir brevemente los términos que han sido utilizado para describir estas enfermedades, incluyendo la evolución en la terminología en el contexto del crecimiento del conocimiento de las características clínicas. En la medida que la tecnológica genética ha ido emergiendo y mejorando, ha sido necesario re clasificar algunos términos y ponerlos en el contexto adecuado.

DE VUELTA A LA HISTORIA

El editor invitado de esta revista originalmente invitó al Dr. Henry Lynch a escribir este artículo, dado que el mismo jugó un rol fundamental en la descripción de las características clínicas del HNPCC. Dado su delicado estado de salud, él no ha sido capaz de enfrentar esta tarea y me invitaron a mí en su reemplazo. Ya que Henry Lynch es mi padre y yo empecé mi propio camino en el campo de cáncer gastrointestinal hereditario en su departamento de investigación a comienzos de los años '70, me siento suficientemente preparado para esta tarea. Antes de entrar al tema de HNPCC, una pequeña excursión a la **Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF)** es esencial para una comprensión histórica adecuada.

POLIPOSIS FAMILIAR

Antes de 1900 se hizo evidente la asociación entre múltiples adenomas en el colon y el riesgo de cáncer de colon (Cripps,

W, 1882). En la misma época, se reconoció la existencia de una susceptibilidad hereditaria. Es importante entender que estas observaciones ocurrieron poco tiempo después de que los experimentos controvertidos de Gregor Mendel demostraron, que la herencia autosómica dominante era un hecho científico, que podía permitir la predicción de riesgo para hijos y hermanos de pacientes afectados. En el siglo 19, los patólogos estaban comenzando a entender que el adenocarcinoma casi siempre se desarrollaba a partir de epitelio displásico, típicamente del pólipos adenomatosos. Que pacientes con cientos y miles de estos adenomas tenían un riesgo particularmente elevado, fue uno de los elementos claves que aceleraron el conocimiento sobre la secuencia adenoma-cáncer (Bussey 1987, Bulow, Berk et al. 2006). Esta condición, poco frecuente, Poliposis (muchos pólipos) Adenomatosa (que los pólipos fueron adenomas) Familiar (porque ocurría en familias enteras), aportó al menos dos conceptos claves: la potencial heredabilidad del riesgo para cáncer y la secuencia adenoma-cáncer como elemento central.

Entonces la PAF, dada su aparente consistencia en su progresión dependiendo de la edad, representaba un marco ideal para el desarrollo de estrategias de prevención. Antes del uso rutinario de los endoscopios modernos flexibles, los hijos de padres afectados podían ser identificados como portadores mediante proctoscopia rígida y enemas de contraste con bario. Cuando se detectaron pólipos, se le podía ofrecer la colectomía profiláctica como estrategia para reducir el riesgo de cáncer (Lockhardt-Mummery, Dukes et al. 1956). Los pacientes cuyo riesgo fue reducido de esta manera, vivieron entonces suficiente tiempo para experimentar otras consecuencias de su condición de base. El recto remanente también tenía riesgo de desarrollar cáncer, y salvo que se hubiese logrado manejar los pólipos proctoscópicamente en forma exitosa, el resultado era un cáncer de recto, o una proctectomía con ileostomía terminal. Por otro lado, esto llevó a una mejor selección de pacientes para una proctocolectomía cuando su carga polipósica en el recto era muy alta y después llevó al desarrollo de estrategias de proctocolectomía restaurativa mediante construcción de un nuevo recto a partir de íleon (reservorio ileal) anastomosado al canal anal (Parks y Nicholls 1978).

En muchos de estos mismos pacientes se hizo evidente que la presencia de adenomas y el riesgo de cáncer no fueron limitados a colon y recto. Se observaron cánceres de estómago y duodeno periampular en pacientes que habían sido "curados" de su enfermedad mediante colectomía o proctocolectomía. Esto llevó a la vigilancia del tracto digestivo superior, que en general parte en el momento de la colectomía o inmediatamente después. Los detalles de la vigilancia pre y postoperatoria del tracto digestivo superior e inferior trascienden el

alcance de este artículo, pero hay excelentes revisiones al respecto (Vasen, Bulow et al 1997, Vasen 2000, Vasen Moslein et al 2008).

La PAF también sirvió como un ejemplo temprano de la tendencia y la susceptibilidad al cáncer que implica un riesgo de complicaciones cancerosas y no cancerosas en múltiples sistemas de órganos.

Décadas antes de descubrir el gen APC, se demostró el riesgo de presentar cáncer del sistema nervioso central (Síndrome de Turcot) y de tiroides. Complicaciones benignas, poco frecuentes, pero características de la PAF fueron demostrados en tejido blando (quistes epidermoides), huesos (osteomas) y dientes (dientes supernumerarios), siendo esta la tríada del síndrome de Gardner, una variante de la PAF.

Ni la presencia de adenomas ni la presentación del Síndrome de Gardner fueron características confiables para detectar portadores antes de la edad de 10-15 años. El descubrimiento de la hipertrofia congénita del epitelio pigmentado de la retina (CHRPE por su sigla en inglés) abrió la posibilidad de una identificación de portadores a temprana edad en muchas familias. De hecho se usó el tamizaje oftalmológico por un corto tiempo antes del descubrimiento y el uso clínico del APC.

REGISTROS DE POLIPSIS ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF)

La mayoría de la gente da por hecho la existencia de "Centros de Excelencia" para el manejo experto de enfermedades comunes y raras, pero eso no siempre fue así. Siempre hubo especialistas, pero su concentración en centros especializados no. Uno de los primeros centros para el registro y el manejo de esta enfermedad fue el Hospital St. Marks en Londres. Fue fundado originalmente, como centro especializado en el manejo de patología benigna colorrectal como fistulas anorrectales y fisuras anales. Bajo el liderazgo del cirujano Cuthbert Dukes, conocido por el sistema de etapificación del cáncer colorrectal, el Hospital St. Marks se transformó en un centro de referencia para la PAF. Muchos de los cirujanos digestivos, patólogos y gastroenterólogos líderes de todo el mundo han visitado St. Marks. A pesar de que nunca fui entrenado en St. Marks, debo admitir que tengo un sesgo personal al respecto dado que tenemos una colaboración estrecha en un estudio de quimioprevención y además una amistad de más de 20 años con Robin Phillips y varios de sus estudiantes. Basado en el manejo de este centro de referencia, se implementaron en la segunda mitad del siglo 20 un número de registros nacionales y luego poblacionales. Los

programas de Dinamarca, Finlandia, Países Bajos, Australia, Nueva Zelanda, Japón entre otros contribuyeron todos en forma importante, cada uno a su manera. En EE.UU. surgieron algunos registros de diferentes instituciones al mismo tiempo que los programas en Europa y otras partes. Tal como en St. Marks y los otros programas internacionales, estos registros nacen básicamente del interés personal de uno o más cirujanos colorrectales.

Los registros de PAF dieron la base no solo para el manejo clínico de los pacientes, sino también para la investigación clínica, incluyendo proyectos sobre la quimioprevención. Dado que PAF sigue siendo una enfermedad poco frecuente, se necesitaba la colaboración disponible en grandes centros especializados para poder encontrar un número suficiente de pacientes con carga polipósica evaluable.

Debido a que actualmente se está considerando la quimioprevención también en HNPCC, hay que darle un reconocimiento a aquellos que realizaron estos proyectos en PAF, creando de esta manera precedentes importantes para el diseño y la organización de ese tipo de estudio. Un ejemplo es la serie de estudios CAPP en Europa. Muchos estamos en conocimiento del estudio CAPP II que demostró un beneficio del uso de aspirina en incidencia y mortalidad por cáncer en HNPCC. Lo que muchos no aprecian completamente es que la red colaborativa de los centros y el aparato administrativo se había establecido durante el estudio CAPP I en PAF. Es difícil encontrar un vínculo más directo entre la investigación importante en HNPCC y los antecedentes del trabajo en PAF.

EVOLUCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EN CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO POLIPÓSICO (HNPCC)

Antes de explorar la historia de HNPCC, algunas palabras sobre la terminología (Boland y Lynch, 2013). La expresión original era Síndrome de Cáncer Familiar (CFS, inglés: *Cancer Family Syndrome*). Algunos la han usado como Síndrome de Cáncer Familiar de Warthin o de Lynch, para honrar a Aldred Warthin, cuya publicación original de 1913 puso el fundamento para el trabajo posterior (Warthin 1913), u honrar a Henry Lynch, quien junto a Anne Krush describió muchos más de los detalles del cuadro clínico de esta condición. Sin embargo, se generó algo de confusión cuando algunos se referían también a un "Síndrome de Cáncer Familiar de Li y Fraumeni", en la actualidad simplemente mencionado como Síndrome de Li-Fraumeni (mutaciones germinales en p53). Para evitar esta confusión sobre la terminología del "Síndrome de Cáncer Familiar" y proporcionar un nombre más descriptivo, el término Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico (HNPCC) fue adoptado después de una

serie de discusiones en el marco de reuniones de grupos de trabajo. Se pensó detalladamente sobre la expresión, si bien, igual era finalmente imperfecta e insuficiente. El término "hereditario" fue considerado esencial para destacar que el patrón de herencia autosómica dominante apareció constantemente, aunque no se había aún logrado identificar una mutación subyacente todavía. "No Polipósico" fue considerado esencial para enfatizar la ausencia de un número significativo de pólipos y para aclarar que no se trataba de una variante de la PAF. "Cáncer colorrectal" fue incluido porque se trataba del tumor más frecuente en básicamente todas las familias supuestamente afectadas. A pesar de que este término fue ganando cada vez más aceptación, fue criticado por su extensión y por el hecho que no enfatizar que el síndrome se caracteriza por un espectro de los tumores extra colónicos.

Por todas las razones previamente expuestas y en el afán de reconocer las contribuciones de Henry Lynch, el Dr. Rick Boland acuñó el término "Síndrome de Lynch" en un editorial (Boland y Troncale, 1984; Boland, 2005). Esta expresión pegó, y se usa ampliamente, pero personalmente prefiero el término más antiguo y descriptivo HNPCC, pese a todas sus limitaciones. Para terminar de confundir, han surgido varias modificaciones en la terminología, que son ampliamente conocidas, pero no universalmente aceptadas.

HNPCC: Cáncer de colon familiar o FCC (*Familiar Colon Cancer*) no especificado. Últimamente incluye familias que cumplen criterios de Amsterdam, independiente de su estado de inestabilidad microsatelital, pero en quienes típicamente no se ha identificado una mutación en los genes MMR. Si una mutación en MMR es detectada, la familia se describe como afectada por el Síndrome de Lynch.

Cáncer de colon familiar "Síndrome X": Cumple criterios de Amsterdam para HNPCC, pero sin inestabilidad microsatelital (MSI) o mutación de MMR.

Síndrome de Lynch: Mutación de MMR presente, independiente de si cumple criterios de Amsterdam o no.

Semejante al Lynch ("Lynch-like"): MSI presente, no obviamente adquirido somáticamente, pero sin mutación en MMR identificado (Boland 2013).

A la luz de estas terminologías bien matizadas y confusas, uno se tenta de invocar y adoptar una expresión que reconoce el rol central de MSI y MMR subyacente, pero ninguna ha logrado alguna aceptación en la realidad. Muy probablemente, la evolución en cuanto a la terminología de HNPCC/Síndrome de Lynch no ha terminado.

LOS PRIMEROS REPORTES

El sentido contemporáneo de HNPCC viene del reporte de Warthin in 1913. Sin embargo, existen probablemente muchos reportes anteriores, que solamente han sido menos bien documentados. En una publicación de 1956, Savage se refiere a un reporte de múltiples casos de cáncer uterino de 1857 (Paget). Reportes de tanto tiempo atrás probablemente carecían de una sólida documentación anatopatológica y no queda claro de cómo se podría haber documentado un cáncer de colon en esa época, cuando los pacientes fallecían de obstrucción intestinal sin diagnóstico previo.

El primer ejemplo claro de una familia con HNPCC fue la "Familia G" de Warthin, descrita en un reporte de un caso en 1913. Muchas décadas después, esta familia fue diagnosticada con una mutación en un gen MMR. La descripción original incluía varias generaciones de hombres y mujeres con cáncer colorrectal y gástrico. Las mujeres además sufrían de cáncer de útero. El patrón fue consistente con una herencia autosómica dominante. El seguimiento de la familia fue realizado en forma intermitente hasta los años '60. En ese tiempo, Henry Lynch, un joven residente de Medicina Interna y fellow de oncología médica, quien además tuvo un entrenamiento previo en genética, se encontró con un paciente no relacionado en Nebraska con una historia personal y familiar de cáncer de colon. Al revisar la literatura encontró que la Familia G tenía muchas características similares. Se comunicó con la Dra. Marjorie Shaw de la Universidad de Michigan, quien envió las fichas del archivo al Dr. Lynch. El actualizó los datos de la Familia G y reportó las familias relacionadas en conjunto con su colaboradora en investigación Anne Krush (Lynch, Shaw et al. 1966; Lynch y Krush 1971). Luego de muchos años de trabajo productivo en conjunto, Anne Krush finalmente volvió a su ciudad natal Maryland donde lideró el registro de PAF del Johns Hopkins por el resto de su carrera profesional.

Durante la primera parte del siglo 20, existen varios reportes que describen una potencial heredabilidad del cáncer colorrectal en términos más estadísticos, sugiriendo la existencia de algún grado de heredabilidad. Se incluyeron pequeñas genealogías de familias que podrían haber sido eventualmente HNPCC, para dar ejemplos donde una aparente heredabilidad pudo ser demostrado.

Durante los años '70, Henry Lynch fue probablemente el primer investigador que recibió fondos del Instituto Nacional de Salud (NIH) para investigación de familias, los cuales no fueron limitados a cáncer colorrectal. También fueron publicados reportes de casos y series de familias con cáncer de mama y ovario, melanoma y otros. En esa misma época, otros investigadores clínicos alrededor del mundo desarrollaron

interés en síndromes de cánceres familiares y visitaron al Dr. Lynch para obtener orientación sobre cómo conducir estos estudios de la mejor manera.

Durante los años '70 y '80 se describieron características clínicas adicionales de HNPCC, utilizando datos de una base más grande de familias. Estos datos todavía provenían de los certificados de defunción para determinar la presencia de cáncer y de los informes de biopsias de anatomía patológica de los hospitales. Las primeras bases de datos permitieron construir patrones de asociación más claros. Dentro de las características que surgieron se encontraba la tendencia de compromiso del colon derecho (Lynch, Lynch et al 1977), mejor sobrevida (Lynch 1975, Lynch, Bardawil et al. 1978), una histología característica (tumores mucinosos y aquellos con linfocitos infiltrantes en el tumor), y la expansión del espectro de tumores involucrados más allá de los tumores colorrectales y endometriales descritos originalmente (Lynch y Lynch 1979; Fusaro, Lynch et al. 1980, Lynch, Lynch et al. 1981, Lynch, Smyrk et al. 1989).

MEDICIONES ESTADÍSTICAS DE LAS FAMILIAS

A pesar de la descripción repetida de familias de todo el mundo con características similares de desarrollo precoz de cáncer colorrectal, endometrial y de otros tumores, la ausencia de un criterio claramente distintivo comparable con la poliposis difusa en PAF, engendró un escepticismo considerable de si esta condición del "Síndrome de cáncer familiar" realmente existía o si tenía una base genética.

Algunos investigadores enfrentaron el problema de otra manera. Si bien existen algunos acercamientos anteriores al tema de la medición de familiaridad, el reporte de Lovett de 1975 fue el primer real reporte sobre una serie sustancial de casos. En su estudio se recolectaron certificados de defunción de padres e hijos de más de 200 pacientes con cáncer colorrectal de St. Mark's, y los hallazgos fueron comparados con la población general. Fueron excluidos los casos referidos por historia familiar conocida, sin embargo hubo una sobre representación de cánceres de recto, debido a que el St. Marks era un centro de referencia para cáncer de recto. Como objetivo principal se midió la mortalidad por cáncer en los familiares, más que la incidencia, dado que los certificados de defunción incluyendo la causa de muerte era regularmente archivados en el Reino Unido desde 1930. Las fichas clínicas que podrían haber aportado datos sobre la aparición de cánceres no mortales en los familiares, no fueron usadas rutinariamente para reportes en la época antes de este estudio. La correlación entre muerte por cáncer y los registros clínicos fue obtenida en la medida que fue posible. Teniendo en cuenta la existencia de sesgo en notificaciones o computación, la tasa de mortalidad

por cáncer colorrectal en los padres e hijos de pacientes fallecidos por cáncer colorrectal fue significativamente mayor que la de la población general. Dado que las proporciones no fueron lo suficientemente altas como para declarar una herencia simple como base para estos u otros casos, la Dra. Lovett concluyó:

"No se pueden descartar mecanismos genéticos más complejos, incluyendo heterogeneidad, penetrancia incompleta y múltiples loci" (Lovett 1976).

Un poco después, en 1993 justo antes de reportar el primer locus genético muy probablemente relacionado con HNPCC, St. John publicó un reporte de Australia similar al de Lovett, con la excepción que obtuvieron la documentación de las fichas clínicas. Se describió un grado de familiaridad muy parecido al grado reportado por Lovett. En este reporte de St. John, el riesgo familiar aumentaba cuando el caso índice había tenido menos de 55 años al momento del diagnóstico, o cuando existía otro familiar adicional afectado por cáncer colorrectal.

GRUPOS COLABORATIVOS: EL ICG-HNPCC

Durante los años 1980, muchos investigadores de todo el mundo identificaron y describieron familias que padecían HNPCC. Se describieron y validaron características clínicas adicionales. Además, el desarrollo de registros de tumores poblacionales permitió mejores estimaciones de heredabilidad. Un importante impulso se produjo cuando el Dr. Paul Rozen lideró en 1989 una reunión de investigadores interesados en HNPCC. Hasta ese momento, la única colaboración organizada real en cáncer hereditario fue la "Leeds Castle Polyposis Group" o LCPG. Este grupo se formó en 1975 en un congreso organizado en el Reino Unido para conmemorar el aniversario del Hospital St. Mark's en Londres. Ya que muchos de los cirujanos participantes habían pasado por el St. Mark's, se consideró un momento oportuno para organizar un taller sobre el problema de los tumores desmoides en PAF, e intentar lograr un consenso sobre su clasificación y tratamiento. Además, se reconoció que un elemento importante era la necesidad de lograr mayor consenso y consistencia en la recolección de los datos sobre PAF. Esta primera reunión fue de tal éxito que se formalizó un grupo de trabajo con el compromiso de realizar reuniones cada dos años y desarrollar investigación colaborativa. La mejor descripción de la historia del LCPG es de Neale y Bulow (Neale, Bulow et al. 2003).

Cuando se reunieron los investigadores de HNPCC en 1989 en Jerusalén, claramente representó una mezcla de aquellos con experiencia en LCPG y otros que no habían sido parte de ese grupo pequeño, relativamente cerrado y fraternal. Dado que la misión de grupo LCPG fue específicamente relacionada

con la PAF, se decidió formar un grupo de trabajo similar, pero dedicado al manejo e investigación de HNPCC.

Entonces nació el Grupo Colaborativo Internacional (ICG en inglés) para el HNPCC (Vasen, Mecklin et al. 1991). A diferencia del LCPG, el ICG-HNPCC se reunía todos los años. Ambos congresos de LCPG e ICG-HNPCC fueron oportunidades maravillosas de encuentro con colegas de todo el mundo y surgió un real sentido de compañerismo y casi parentesco, además de una misión compartida internacional. La mayoría de las colaboraciones se desarrollaron más entre instituciones individuales que formalmente, en nombre de LCPG o ICG-HNPCC.

Sin importar esta limitación, estas colaboraciones se fomentaron en gran medida por las conexiones personales entre individuos, no solamente en las sesiones científicas, sino en las cenas y otras actividades sociales. Indudablemente, guardo muchos buenos recuerdos de estos primeros congresos y de las amistades que surgieron de ellos. Las fotografías de grupo representaron una especie de directorio de quien es quien en HNPCC.

Uno de los primeros productos importantes del ICG-HNPCC fue la redacción de los criterios de Amsterdam para HNPCC (3 o más casos de cáncer colorrectal, comprometiendo al menos 2 generaciones, con al menos un afectado menor de 50 años al diagnóstico y 0 evidencia de PAF, la llamada regla 3-2-1-0, fácil de memorizar; Vasen, Watson et al. 1999). El anfitrión del congreso de 1990 en Amsterdam fue Hans Vasen, quien en mi opinión ha hecho más que cualquier otra persona para avanzar en el tema HNPCC.

Dado que en esa época los genes MMR no habían sido descubiertos aún, una de las razones principales para establecer criterios clínicos era tener la mayor certeza posible sobre el diagnóstico clínico en una familia específica, para emitir la recomendación de realizar o no colonoscopías de tamizaje, pensando también en el costo elevado que significa realizar colonoscopías con tanta frecuencia. Además, tener criterios estrictos para la selección de familias que tenían mayor posibilidad de encontrar una mutación subyacente, a pesar que en esa época esto era más bien una prioridad secundaria.

El descubrimiento de un *locus* responsable para HNPCC no fue tan fácil como lo había sido en PAF. Estudios de vinculación demostraron claramente que HNPCC no fue una variante de PAF dado que no tenía relación con el locus APC. Tampoco fue vinculado con otros genes conocidos. Entonces, había que escoger un enfoque mucho más amplio. Se investigaron grandes familias con información completa y la búsqueda genética fue más orientada al genoma en general, parecido al enfoque que se usó para identificar los genes BRCA responsables del cáncer hereditario de mama-ovario.

El gran avance se produjo en 1993. En el laboratorio del Dr. Albert de la Chapelle en Helsinki, los doctores Paivi Peltomaki y Lauri Aaltonen evaluaron muestras de ADN de varias grandes familias de Nueva Zelanda y Terranova, y lograron establecer un vínculo con un locus en el cromosoma 2 (Peltomaki, Aaltonen et al. 1993). Ya que las técnicas moleculares estaban mejorando rápidamente, solamente se demoraron pocos meses en establecer la secuencia del gen responsable (Fishel, Lescoe et al. 1993). Merece reconocimiento que el grupo finlandés detectó la vinculación en familias de ultramar, ya que se descubrió después que Finlandia tiene una mutación fundadora mayor en el gen MLH1 (cromosoma 3), por lo que las familias finlandesas no habrían sido positivas para la mutación del cromosoma 2. De hecho, una vez bien establecida la mutación en el cromosoma 2 en esas dos familias pioneras, esta mutación no se encontró en un número de familias adicionales, probablemente incluyendo estas familias finlandesas con mutación en MLH1.

El mismo número de la revista Science que publicó el reporte del primer *locus* genético en HNPCC incluyó un artículo complementario que demostró que casi todos los cánceres colorrectales de HNPCC mostraron evidencia de inestabilidad microsatelital (MSI), lo que fue denominado en ese momento, fenotipo de "error de replicación" (RER) (Aaltonen, Peltomaki et al. 1993). Por varios años, la investigación básica en levaduras demostró la interacción compleja de los genes reparadores de ADN (Mismatch repair genes, MMR) en la identificación y corrigiendo errores de replicación tanto en nucleótidos aislados como en secuencias más largas de ADN, seguido de la observación que estos errores de replicación también ocurrieron en cáncer colorrectal humano (Ionov, Peinado et al. 1993, Fishel and Wilson 1997). Además, Aaltonen y colegas evaluaron una serie de casos aparentemente esporádicos de CCR y encontraron que un 13% de ellos presentaron un patrón similar de MSI (Aaltonen, Salovaara et al. 1998). Tal como familias HNPCC, se demostraron proclives hacia el compromiso del colon derecho y de la diploidía. Obviamente, estas características han sido validadas en múltiples estudios posteriores.

Importantes indicios de una relevancia más amplia de la MSI fueron señalados en esa publicación fundamental. Como ya se había dicho, un número de familias adicionales con HNPCC o patrones semejantes no mostraron alteraciones en el locus D2S123 en el cromosoma 2. Pero, los tumores de estas familias mostraron la misma alta tasa de MSI que los que mostraron la vinculación, sugiriendo una vía en común entre los tumores en familias HNPCC, y eventualmente indicando una probabilidad que existieran genes adicionales que involucren el mismo mecanismo de carcinogénesis. Eso obviamente, fue demostrado después.

Tomó menos de un año entre la identificación del *locus* D2S123 en cromosoma 2 al cual varias familias HPCC eran vinculados, y la identificación y secuenciación del gen responsable. Fishel y cols y Leach et al. (Ionov, Peinado et al. 1993, Leach, Nicolaides et al. 1993) utilizaron una secuencia conocida y altamente conservada del gen MMR de una levadura, MSH2, para identificar una secuencia humana altamente homologa (h para human Mut S Homologue 2), y luego localizarla en la región identificada por Peltomaki. Fueron capaces de confirmar que este gen hMSH2 fuera responsable para algunos casos de HNPCC identificando secuencias patogénicas en algunos de los familiares afectados de pequeñas familias HNPCC. Otras familias no demostraron evidencia de estas mutaciones en hMSH2, lo que era consistente con los hallazgos de Peltomaki.

Con la rápida caracterización del gen hMSH2, se evidenció precozmente que familias que claramente tenían HNPCC no portaron mutaciones en este locus. Bajo el liderazgo de la Dra. Annika Lindblom en Suecia se investigaron 3 familias que no tenían vinculación con hMSH2, y mediante RFLPs y marcadores microsatelitales se encontró un locus en DS31029 en el cromosoma 3 (Lindblom, Tannergard et al. 1993). Al igual que en el reporte previo de Peltomaki, no todas las familias analizadas se vincularon con este locus, sugiriendo la existencia de aún más genes MMR en HNPCC. El gen de este locus fue identificado incluso más rápidamente que hMSH2 el año anterior (Bronner, Baker et al. 1994, Papadopoulos, Nicolaides et al. 1994). Luego siguieron otros genes MMR, los genes MSH6 y PMS2 (Nicolaides, Papadopoulos et al. 1994).

Miyaki et al. reclamaron de haber sido los primeros en identificar mutaciones patogénicas en el gen MSH6 en 1997 (Miyaki, Konishi et al. 1997). En esta primera familia MSH6, se observaron un inicio de la enfermedad algo más tardío, y una tasa alta de cáncer de endometrio, y hoy en día se sabe que estas características son propias de familias MSH6.

La inestabilidad microsatelital en los tumores colorrectales fue hallada como característica básicamente universal en HNPCC. Sin embargo, cuando se evaluaron series más grandes de tumores colorrectales, se hizo evidente que aprox. 15% de todos los tumores colorrectales mostraban MSI (Liu, Nicolaides et al. 1995) (Thibodeau, French et al. 1998). Aquellos tumores que no correspondían a familias HNPCC, en general no mostraban mutaciones de la línea germinal. También ocurrían más bien en pacientes de mayor edad y de género femenino. La razón típica para esta MSI esporádica fue encontrado en la inactivación del gen MLH1 por hiper-metilación de su promotor (Cunningham, Christensen et al. 1998). Para realizar ensayos basados en PCR, en general requiere una muestra de ADN normal para servir como marco de referencia

contra el cual se compara el aumento o disminución de las secuencias repetidas que definen el fenotipo tumoral de MSI.

Frente a los desafíos al analizar MSI, se desarrolló un examen inmunohistoquímico (IHQ) utilizando anticuerpos marcados contra las proteínas del MMR. La IHQ tiene la ventaja que usa cortes histológicos que no requieren micro-disección, y dado que se basa en la pérdida de expresión de las proteínas relacionadas con los genes MMR, la pérdida de expresión de proteínas en el tumor pero no en la mucosa normal adyacente, apunta hacia el gen MMR que probablemente se encuentra mutado (Marcus, Madlensky et al. 1999, Lindor, Burgart et al. 2002). Por otro lado, IHQ nunca ha sido un sucedáneo perfecto para el análisis de MSI. En pacientes con mutación en MSH6, se han observado tinciones variables para la proteína MSH6, y los tumores comúnmente muestran MSI en menos loci (llamado MSI-baja) que pacientes con mutaciones en MLH1 y MSH2 (Parc, Halling et al. 2000).

Las guías Bethesda para el análisis de MSI

Debido al costo y los desafíos logísticos al realizar el análisis de MSI (independiente de si se usa un análisis basado en PCR o IHQ) además al estudio genético de la línea germinal, se requerían guías clínicas para seleccionar los pacientes con cáncer colorrectal para el análisis. Se hizo evidente luego que los criterios de Ámsterdam fueron demasiados estrictos, por lo que se perderían muchos pacientes con mutaciones en genes MMR. Entonces se realizó una reunión de consenso en el NIH en Bethesda, Maryland, de donde surgieron las guías de Bethesda. Estas guías fueron revisados después (Rodríguez-Bigas, Boland et al. 1997, Umar, Boland et al. 2004).

El papel de estudios poblacionales

Incluso cuando los análisis para identificar portadores de mutaciones en genes MMR alcanzaron a ser exámenes clínicos, surgieron preguntas sobre la frecuencia de HNPCC. En un estudio temprano, Aaltonen caracterizó una serie grande de CCR de Finlandia de acuerdo a su estado de MSI (Aaltonen, Salovaara et al. 1998). Se hizo una estimación gruesa de la frecuencia de mutaciones en MMR en la población general, pero varias deficiencias en el proceso de análisis impidieron cualquier conclusión final válida sobre la frecuencia real de mutaciones en MMR en CCR.

Estudios más recientes han sido capaces gradualmente de usar los progresos en la técnica del tamizaje tumoral mediante ambas técnicas (PCR e IHQ) (Pinol, Castells et al. 2005), y también de evaluar alteraciones potenciales en MSH6 y PMS2 (Hampel, Frankel et al. 2005) como examen adicional a los "clásicos" MSH2 y MLH1. En el estudio de 2005 de Pinol de España, se evaluaron una serie grande de casos no seleccionados de CCR. Este estudio fue realizado para evaluar la

exactitud de los criterios de Bethesda. Se concluyó que los criterios de Bethesda fueron relativamente sensibles como examen de tamizaje para portadores de mutaciones en MMR (Pinol, Castells et al. 2005).

Hampel et al. reportaron la posterior pero igualmente fundamental serie de Ohio, la que contribuyó a nuestro entendimiento de la verdadera frecuencia de mutaciones en MMR en pacientes con CCR. En este estudio, los 4 genes de MMR fueron analizados mediante IHQ, y ensayos de metilación fueron realizados para detectar probables casos de MSI esporádicos. En total, el 2,2% de los casos tenían mutaciones en MMR. Se les perdonó que, por razones económicas, no en todos los casos podían ser realizados los estudios genéticos de la línea germinal (por ejemplo, en aquellos casos con IHQ normal). Hubo varios casos identificados mediante alteraciones en la IHQ sin haber cumplido otros criterios de Bethesda, lo que probablemente contribuyó a las guías de práctica clínica en EE.UU. que provee un “screening universal” (IHQ para todo CCR) o “screening casi universal” (IHQ para todo CCR bajo edad de 70, y para los mayores de 70 en caso de historia familiar de CCR) (Giardiello, Allen et al. 2014, Provenzale, Gupta et al. 2016).

Ya que el propósito de este artículo es la historia de HNPCC, los estudios poblacionales de Aaltonen sobre Pinol hasta Hampel, describen una evolución interesante en el enfoque de cómo caracterizar un caso índice. Esta evolución se basa en un número cada vez más grande de genes relevantes, mayores facilidades en la realización de estudios genéticos, la disminución de los costos de estudios genéticos, y no en menor grado, el deseo de pacientes, personal de salud y comités de ética de realizar estos estudios. Todos estos factores probablemente contribuyen a la percibida liberalización de las guías clínicas prácticas sobre estudios genéticos.

El advenimiento de “paneles genéticos” y el uso de modelos de estimación de riesgo a priori.

Si bien la búsqueda de evidencia de MSI, mayormente mediante IHQ contra proteínas de MMR, se ha convertido en un procedimiento estándar para tamizar potenciales pacientes para una mutación germinal en MMR, últimamente han surgido algunos enfoques diferentes.

No todos los pacientes que desean ser tamizados para la presencia de mutaciones germinales en MMR poseen un tumor disponible para ser estudiado. En otros casos, el caso índice ha fallecido y se trata de un familiar sano de primer grado que desea ser analizado. En respuesta a estas situaciones, se han desarrollado varios modelos de estimación de riesgo a priori, muy similares a los modelos que se usan para determinar si una paciente con cáncer de mama se benefi-

ciaría de un estudio de BRCA (Balaguer, Balmana et al. 2008, Kastrinos, Steyerberg et al. 2013). Algunos de estos modelos incluyen análisis tumoral, otros no lo incluyen. Hay un estudio de costo-efectividad que sugiere que si la probabilidad a priori supera el 5% de portar una mutación de MMR, valdría la pena el estudio genético (Dinh, Rosner et al. 2011).

Si un modelo de estimación de riesgo puede ser usado para tamizar pacientes que podrían beneficiarse de un estudio genético en ausencia de datos de MSI en tumor, ¿en qué consistiría entonces ese estudio genético? En EE.UU., la mayoría de los estudios genéticos se realiza en un número pequeño de laboratorios de referencia que están compitiendo. Inicialmente, estos estudios genéticos consistían en un rango estrecho de análisis para mutaciones en MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 y EPCAM, realizado mediante secuenciación, complementados con ensayos para grandes re-arreglos genómicos. Estos estudios en general han sido satisfactorios. Sin embargo, a la luz de una variabilidad grande en las historias personales y familiares de cánceres y la ausencia de material tumoral en muchos casos, ha aparecido la posibilidad de mutaciones germinales en genes diferentes al MMR. Al igual que en estudios para cáncer de mama donde los análisis se han extendido más allá de BRCA incluyendo PTEN, p53 y muchos otros que ahora conforman “paneles” de potenciales genes relacionados con el cáncer de mama, existe una tendencia similar para el estudio del CCR. Estos se salen del foco del HNPCC propiamente tal, y se están adoptando rápidamente en la práctica clínica en EE.UU. Los “paneles colorrectales” incluyen además a los genes MMR y EPCAM, tales genes como APC, MYH, SMAD4, STK11, BRCA, p53, ATM y muchos otros, que no se consideran ni alejadamente relacionados con HNPCC. Este desarrollo se debe en gran parte a la reducción dramática de los costos de secuenciación, y la mayor facilidad en la administración de los exámenes. La interpretación de estos resultados, incluyendo la detección frecuente de “variantes de significado incierto” o variantes patogénicas en genes de penetrancia baja o moderada, involucra una gran cantidad de aspectos que se escapan del foco de esta discusión.

Si el uso de paneles es una alternativa emergente o un suplemento al estudio genético de tumores, ¿cuál sería el enfoque de estos estudios? Al igual que los criterios de selección han ido evolucionando en el tiempo, el umbral para el uso de estudios de panel ha caído bajo escrutinio. Como fue mencionado anteriormente, se ha propuesto como criterio un 5% de probabilidad a priori. De ahí provienen datos emergentes del uso potencial de paneles en casos cada vez menos seleccionados. En un estudio reciente importante, Yergulen y colegas en Boston realizaron en colaboración con un gran laboratorio de referencia estadounidense estudios de panel en todos los pacientes referidos para evaluación de un posible

HNPCC (Yurgelun, Allen et al. 2015). Quizás no sorprende que se encontraron variantes patogénicas en genes no relacionados con MMR, incluyendo algunas mutaciones en BRCA, en un grupo modesto, pero no despreciable por su relevancia clínica. Más recientemente, estos mismos autores realizaron estudios de paneles en una serie de casos básicamente no seleccionados de CCR de una institución académica. Como era de esperar, se encontraron mutaciones en MMR en el 3% de los casos. Pero además se encontraron mutaciones no relacionadas con MMR en un 6% de los casos, de ellos 1% mutaciones en BRCA. El análisis tumoral habría predicho las mutaciones en MMR, pero no las otras mutaciones (Yurgelun, Kulke et al. 2017).

HNPCC EN LA ACTUALIDAD

En 2017, existen abordajes ampliamente aceptados para la identificación y el manejo de HNPCC. Estos abordajes se materializaron en varias guías de práctica clínica (Balmana, Balaguer et al. 2013, Stoffel, Mangu et al. 2015, Syngal, Brand et al. 2015, Provenzale, Gupta et al. 2016). Todas ellas proponen esencialmente que todo CCR debe ser considerado para análisis de MSI/IHQ, y que en caso de un resultado anormal (excepto los casos con una hiper-metilación en MLH1 o una mutación identificada en BRAF), un estudio para mutaciones germinales de los genes MMR debiera ser realizado. Un rango amplio de variaciones sobre este tema debe ser considerado, incluyendo la aplicación más selectiva del análisis MSI/IHQ limitándolo a pacientes bajo 70 años o imponiendo otros requisitos clínicos. La introducción reciente de los paneles de bajo costo para mutaciones germinales de no solo genes de MMR sino también genes que no involucran una MSI subyacente, podría revolucionar el abordaje de los estudios genéticos.

Una vez que se identifica una mutación en MMR, hay que considerar asuntos importantes en cuanto al tamizaje y manejo clínico. Es casi universalmente recomendado que portadores de mutaciones con o sin historia previa de CCR, se someten a una colonoscopía para la detección precoz de cáncer o adenomas desde los 20-25 años de vida debido a la edad temprana de la expresión de la enfermedad, y repetirla en intervalos de 1-3 años, dado que el crecimiento y transformación de adenomas se encuentran acelerados. Incluso en este esquema de tamizaje ampliamente aceptado, abundan las controversias: ¿Debieran los portadores de mutaciones en MSH6 y PMS2 atrasar su iniciación hasta los 30-35 años, dado que presentan una penetrancia más baja? En vista de una tasa de cánceres de intervalo que para algunos es inaceptable, debieran utilizarse técnicas avanzadas de imágenes endoscópicas (*"narrow band imaging"*, cromoendoscopía?) ¿Debieran considerarse métodos complementarios, como por ejemplo

la detección de mutaciones de ADN en deposiciones? A la luz de un pronóstico favorable en cánceres detectados colonoscópicamente, ¿debiéramos ser menos obsesivos con la vigilancia colonoscópica y simplemente aceptar que un número pequeño de pacientes requerirá una cirugía colorrectal para cánceres que no se detectaron a pesar de un tamizaje agresivo? Estudios recientes importantes apuntaron a esta conclusión, como los de Moller y cols (Moller, Seppala et al. 2016, Moller, Seppala et al. 2017) de muchos países europeos, donde en un gran número de portadores de mutaciones en MMR bajo vigilancia colonoscópica activa, se encontraron un número inquietantemente alto de cánceres colorrectales, a pesar de la vigilancia. Al menos tranquiliza que la sobrevida a largo plazo de estos pacientes fue mayor a 90%.

En cuanto al riesgo de tumores extra-colónicos existe menos evidencia a favor de una recomendación de tamizaje, y estudios bien diseñados no han sido realizados. Como es fácil de hacer, muchos de nosotros realizamos una endoscopía digestiva alta al momento de la colonoscopía, o más comúnmente con cada segunda colonoscopía. Aquellos pacientes con historia familiar inmediata de cáncer del tracto digestivo superior, historia personal de infección por *H. pylori*, o residencia en una región geográfica de alto riesgo de cáncer gástrico, podrían ser considerado para este tipo de vigilancia, pero no hay datos para apoyar a esta conducta.

El manejo ginecológico es controversial. El riesgo de desarrollar cáncer de endometrio es alto, pero la mayoría de estos cánceres presentan síntomas precoces y muestran una mortalidad baja en general. El riesgo puede ser eliminado completamente con una hysterectomía profiláctica (Schmeler, Lynch et al. 2006). El cáncer de ovario siempre se ha considerado de mucho peor pronóstico. El tamizaje mediante ultrasonido transvaginal es ampliamente utilizado, pero la sensibilidad y especificidad para tumores precoces son bajas. Afortunadamente, están apareciendo datos que sugieren que al igual que con tantos otros tumores de HNPCC, la historia natural del cáncer de ovario estaría mucho más favorable de lo que se pensaba tradicionalmente. En todo caso, la ooforectomía profiláctica es curativa.

Las tasas de tumores uroteliales son altas, sobre todo en portadores de MSH2. Muchos usan métodos no invasivos como examen de orina completa (para hematuria microscópica) o citología urinaria. Sin embargo, ninguno de estos exámenes ha sido validado apropiadamente como tamizaje.

Una controversia considerable rodea la pregunta si el cáncer prostático y el cáncer de mama pertenecen realmente al espectro de HNPCC. Se ha mostrado MSI en estos tumores de portadores conocidos de mutaciones en MMR, pero las

tasas para estos tumores se encuentran solo marginalmente elevado sobre lo esperado para población general. En consecuencia, no se han ofrecido recomendaciones para un tamizaje intensificado.

Una importante necesidad insatisfecha en casi todas las familias HNPCC involucra el examen en cascada, quiere decir la identificación de los familiares en riesgo de portadores de mutaciones, y engancharlos en la consejería genética, los exámenes genéticos y la vigilancia clínica. En EE.UU. y la mayoría de los países occidentales, la carga de esta "difusión" descansa sobre el caso índice mismo. Un consejero genético le puede entregar a este paciente un excelente resumen verbal y escrito de los asuntos sobre estudios y vigilancia en HNPCC y debe destacar la importancia de pasar esta información a los familiares en riesgo. Pero si el caso índice tiene que acarrear todo este peso solo, el éxito puede fallar por múltiples razones.

En varios países, el traspaso de información mediante el equipo de salud se ha convertido en la norma. Esto involucra a un proceso simple paso a paso:

- 1.** Identificar el portador de la mutación.
- 2.** Pedir al portador de llenar un formulario que contiene los familiares en riesgo conocidos y su información de contacto.
- 3.** El equipo de salud se pone en contacto directamente con los familiares identificados y les entrega información sobre la condición en cuestión (HNPCC), resume los riesgos y beneficios de estudios genéticos y tamizaje, y entrega información sobre proveedores genéticos y de salud que pueden organizar estudios genéticos, tamizaje y manejo clínico.

Estos programas, disponibles en el sur de Australia (Suthers, Armstrong et al. 2006), y a nivel nacional en Nueva Zelanda (Susan Parry, comunicación personal), se realizan por parte de los ministerios de salud gubernamentales, con la credibilidad que acompaña estas instituciones en estos países. Nosotros estamos explorando estrategias basadas en la web para realizar las mismas tareas. Los desafíos incluyen el desarrollo de una plataforma web apta, y la adopción de resguardos adecuados de seguridad de internet, privacidad y confidencialidad.

EL FUTURO DE HNPCC

Las implicancias de los estudios de múltiples genes en paneles abren la posibilidad que luego podríamos ser capaces de "examinar a todos para cualquier cosa". En algunos países, el estudio de recién nacidos es obligatorio, y se lleva a cabo para condiciones mucho menos frecuentes que HNPCC. Los desafíos al actuar así incluyen asuntos importantes de costo, costo-efectividad, y la disposición de los individuos y de la sociedad de aceptar esta conducta. Pero es importante de reconocer que ya es técnicamente posible.

Hasta que los estudios genéticos estén disponibles de manera rutinaria para cualquiera que se preocupe del tema, al menos los registros de tumores estatales o nacionales estarán en condiciones de darle una retroalimentación a los equipos médicos que trabajan con cáncer, sobre que tanto respetan y aplican las guías clínicas para la referencia de pacientes a estudios genéticos y consejería genética. Esto ya se está poniendo en práctica en proyectos pilotos en algunos estados de EE.UU., y se está comentando sobre el tema (Hollands, French et al. 2016, Khoury and Galea 2016).

Cuando todos los sobrevivientes y familiares en riesgo conozcan su estado de portador de una mutación, medidas de tamizaje y prevención llegan a tener máxima importancia. Se requieren métodos más sensibles y menos invasivos para la detección de adenomas precancerosos y ellos debieran formar parte de los avances tecnológicos en el futuro cercano. Estudios de vigilancia para tumores extra colónicos en el espectro de HNPCC están atrasados. Espero que grupos colaborativos como InSiGHT y los grupos regionales pueden asumir este desafío.

CONCLUSIÓN

En estos cortos 24 años desde 1993 cuando se describió por primera vez el descubrimiento de genes asociados al HNPCC, yo solo me podría haber imaginado la explosión de información sobre esta condición y las formas en las que la tecnología genética podría empoderar a pacientes y equipos de salud.

Mi imaginación no alcanza para predecir cómo se verá el paisaje en otros 24 años más.

El autor declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aaltonen, L. A., et al. (1993). "Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer." *Science* 260(5109): 812-816.
2. Aaltonen, L. A., et al. (1998). "Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease." *N Engl J Med* 338(21): 1481-1487.
3. Balaguer, F., et al. (2008). "Validation and extension of the PREMM1,2 model in a population-based cohort of colorectal cancer patients." *Gastroenterology* 134(1): 39-46.
4. Balmana, J., et al. (2013). "Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines." *Ann Oncol* 24 Suppl 6: vi73-80.
5. Boland, C. R. (2005). "Evolution of the nomenclature for the hereditary colorectal cancer syndromes." *Fam Cancer* 4(3): 211-218.
6. Boland, C. R. (2013). "The mystery of mismatch repair deficiency: lynch or lynch-like?" *Gastroenterology* 144(5): 868-870.
7. Boland, C. R. and H. T. Lynch (2013). "The history of Lynch syndrome." *Fam Cancer* 12(2): 145-157.
8. Boland, C. R. and F. J. Troncale (1984). "Familial colonic cancer without antecedent polyposis." *Annals of Internal Medicine* 100(5): 700-701.
9. Bronner, C. E., et al. (1994). "Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer." *Nature* 368(6468): 258-261.
10. Bulow, S., et al. (2006). "The history of familial adenomatous polyposis." *Fam Cancer* 5(3): 213-220.
11. Bussey, H. J. (1987). "Historical developments in familial polyposis coli." *Semin Surg Oncol* 3(2): 67-70.
12. Cunningham, J. M., et al. (1998). "Hypermethylation of the hMLH1 promoter in colon cancer with microsatellite instability." *Cancer Res* 58(15): 3455-3460.
13. Dinh, T. A., et al. (2011). "Health benefits and cost-effectiveness of primary genetic screening for Lynch syndrome in the general population." *Cancer Prev Res (Phila)* 4(1): 9-22.
14. Fishel, R. and T. Wilson (1997). "MutS homologs in mammalian cells." *Curr Opin Genet Dev* 7(1): 105-113.
15. Fusaro, R. M., et al. (1980). "Torre's syndrome as phenotypic expression of cancer family syndrome." *Arch Dermatol* 116(9): 986-987.
16. Giardiello, F. M., et al. (2014). "Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer." *Gastroenterology* 147(2): 502-526.
17. Hampel, H., et al. (2005). "Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer)." *N Engl J Med* 352(18): 1851-1860.
18. Hollands, G. J., et al. (2016). "The impact of communicating genetic risks of disease on risk-reducing health behaviour: systematic review with meta-analysis." *BMJ* 352: i1102.
19. Ionov, Y., et al. (1993). "Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis." *Nature* 363(6429): 558-561.
20. Kastrinos, F., et al. (2013). "Comparison of the clinical prediction model PREMM(1,2,6) and molecular testing for the systematic identification of Lynch syndrome in colorectal cancer." *Gut* 62(2): 272-279.
21. Khouri, M. J. and S. Galea (2016). "Will Precision Medicine Improve Population Health?" *JAMA* 316(13): 1357-1358.
22. Leach, F. S., et al. (1993). "Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer." *Cell* 75(6): 1215-1225.
23. Lindblom, A., et al. (1993). "Genetic mapping of a second locus predisposing to hereditary non-polyposis colon cancer." *Nat Genet* 5(3): 279-282.
24. Lindor, N. M., et al. (2002). "Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors." *J Clin Oncol* 20(4): 1043-1048.
25. Lindor, N. M., et al. (2005). "Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X." *JAMA* 293(16): 1979-1985.
26. Lockhart-Mummery, H. E., et al. (1956). "The surgical treatment of familial polyposis of the colon." *Br J Surg* 43(181): 476-481.
27. Lovett, E. (1976). "Familial cancer of the gastro-intestinal tract." *Br J Surg* 63(1): 19-22.
28. Lovett, E. (1976). "Family studies in cancer of the colon and rectum." *Br J Surg* 63(1): 13-18.
29. Lynch, H. T. (1975). "Heredity and colon cancer. Part VII. Prognosis in hereditary colon cancer." *Nebr Med J* 60(11): 432-435.
30. Lynch, H. T., et al. (1978). "Multiple primary cancers and prolonged survival: familial colonic and endometrial cancers." *Dis Colon Rectum* 21(3): 165-168.
31. Lynch, H. T. and A. J. Krush (1971). "Cancer family "G" revisited: 1895-1970." *Cancer* 27(6): 1505-1511.
32. Lynch, H. T. and P. M. Lynch (1979). "Tumor variation in the cancer family syndrome: ovarian cancer." *Am J Surg* 138(3): 439-442.
33. Lynch, H. T., et al. (1981). "The cancer family syndrome. Rare cutaneous phenotypic linkage of Torre's syndrome." *Archives of Internal Medicine* 141(5): 607-611.

34. Lynch, H. T., et al. (1966). "Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds." *Archives of Internal Medicine* 117(2): 206-212.
35. Lynch, H. T., et al. (1989). "Adenocarcinoma of the small bowel in lynch syndrome II." *Cancer* 64(10): 2178-2183.
36. Lynch, P. M., et al. (1977). "Hereditary proximal colonic cancer." *Dis Colon Rectum* 20(8): 661-668.
37. Marcus, V. A., et al. (1999). "Immunohistochemistry for hMLH1 and hMSH2: a practical test for DNA mismatch repair-deficient tumors." *Am J Surg Pathol* 23(10): 1248-1255.
38. Miyaki, M., et al. (1997). "Germline mutation of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer." *Nat Genet* 17(3): 271-272.
39. Moller, P., et al. (2017). "Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database." *Gut* 66(3): 464-472.
40. Moller, P., et al. (2016). "Incidence of and survival after subsequent cancers in carriers of pathogenic MMR variants with previous cancer: a report from the prospective Lynch syndrome database." *Gut*.
41. Neale, K., et al. (2003). "Origins of the Leeds Castle Polyposis Group." *Fam Cancer* 2(Suppl 1): 1-2.
42. Nicolaides, N. C., et al. (1994). "Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer." *Nature* 371(6492): 75-80.
43. Papadopoulos, N., et al. (1994). "Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer." *Science* 263(5153): 1625-1629.
44. Parc, Y. R., et al. (2000). "HMSH6 alterations in patients with microsatellite instability-low colorectal cancer." *Cancer Res* 60(8): 2225-2231.
45. Parks, A. G. and R. J. Nicholls (1978). "Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis." *Br Med J* 2(6130): 85-88.
46. Peltomaki, P., et al. (1993). "Genetic mapping of a locus predisposing to human colorectal cancer." *Science* 260(5109): 810-812.
47. Pinol, V., et al. (2005). "Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer." *JAMA* 293(16): 1986-1994.
48. Provenzale, D., et al. (2016). "Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology." *J Natl Compr Canc Netw* 14(8): 1010-1030.
49. Rodriguez-Bigas, M. A., et al. (1997). "A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines." *J Natl Cancer Inst* 89(23): 1758-1762.
50. Savage, D. (1956). "A family history of uterine and gastrointestinal cancer." *Br Med J* 2(4988): 341-343.
51. Schmeler, K. M., et al. (2006). "Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome." *N Engl J Med* 354(3): 261-269.
52. Stoffel, E. M., et al. (2015). "Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines." *J Clin Oncol* 33(2): 209-217.
53. Suthers, G. K., et al. (2006). "Letting the family know: balancing ethics and effectiveness when notifying relatives about genetic testing for a familial disorder." *J Med Genet* 43(8): 665-670.
54. Syngal, S., et al. (2015). "ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes." *Am J Gastroenterol* 110(2): 223-262; quiz 263.
55. Thibodeau, S. N., et al. (1998). "Microsatellite instability in colorectal cancer: different mutator phenotypes and the principal involvement of hMLH1." *Cancer Res* 58(8): 1713-1718.
56. Umar, A., et al. (2004). "Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability." *J Natl Cancer Inst* 96(4): 261-268.
57. Vasen, H. F. (2000). "When should endoscopic screening in familial adenomatous polyposis be started?" *Gastroenterology* 118(4): 808-809.
58. Vasen, H. F., et al. (1997). "Decision analysis in the management of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis." *Gut* 40(6): 716-719.
59. Vasen, H. F., et al. (1991). "The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC)." *Dis Colon Rectum* 34(5): 424-425.
60. Vasen, H. F., et al. (2008). "Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP)." *Gut* 57(5): 704-713.
61. Vasen, H. F., et al. (1999). "New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC." *Gastroenterology* 116(6): 1453-1456.
62. Warthin, A. S. (1913). "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." *Archives of Internal Medicine* 12(5): 546-555.
63. Yurgelun, M. B., et al. (2015). "Identification of a Variety of Mutations in Cancer Predisposition Genes in Patients With Suspected Lynch Syndrome." *Gastroenterology* 149(3): 604-613 e620.
64. Yurgelun, M. B., et al. (2017). "Cancer Susceptibility Gene Mutations in Individuals With Colorectal Cancer." *J Clin Oncol* 35(10): 1086-1095.