Localizador web
Artículo 146.037

Implantación de un registro hospitalario de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis

J. Reyes[a], D. Ginard[a], L. Barranco[a], A. Escarda[a], M. Vanrell[a], Z. Mariño[a], I. Garau[b], A. Llompart[a], J. Gayà[a] y A. Obrador[a]

[a]Servei d'Aparell Digestiu. Hospital Universitari Son Dureta. Palma de Mallorca. España.
[b]Registre de Càncer Poblacional de Mallorca. Palma de Mallorca. España.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La identificación de los pacientes afectados de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (CCRHSP) hace posible la prevención del cáncer colorrectal (CCR), mediante el cribado endoscópico y las polipectomías endoscópicas. La finalidad de nuestro estudio es presentar los datos clínicos de las familias incluidas en nuestro registro de CCRHSP.

PACIENTES Y MÉTODO: El CCRHSP se identifica mediante los criterios de Ámsterdam. Se analiza la historia familiar de CCR y de neoplasias extracolónicas. Entre las familias identificadas, a los familiares en situación de riesgo se les ofrece la realización de cribado mediante colonoscopia anual, a partir de los 25 años de edad.

RESULTADOS: Se identifica a 12 familias que cumplen los criterios de Ámsterdam. En total se presentan 46 casos de CCR en 38 pacientes. La edad media en el momento del diagnóstico es de 45,4 ± 12,7 años, con un rango de entre 25 y 73 años. Entre los pacientes con histología documentada, predominan las lesiones del colon derecho. Se identifica a 11 pacientes con neoplasias extracolónicas (6 localizadas en el endometrio). En total, 29 de 43 familiares de riesgo aceptaron el cribado endoscópico.

CONCLUSIONES: Los datos confirman la importancia de la historia familiar para la identificación del CCRHSP. Este estudio confirma las características previamente descritas para el CCRHSP, como la edad temprana de presentación del CCR, la localización preferente en el colon derecho, la presencia de múltiples lesiones sincrónicas o metacrónicas y el incremento de las neoplasias extracolónicas. Éste es el primer estudio con datos clínicos de un registro de CCRHSP en España.

Este trabajo ha sido realizado con el soporte de una beca de investigación del Hospital Universitario Son Dureta, convocatoria 2005.

Correspondencia: Dr. A. Obrador.
Andrea Doria, 55. 07014. Palma de Mallorca. España.
Correo electrónico: obrador@hsd.es

Recibido el 5-12-2005; aceptado para su publicación el 27-3-2006.

IMPLANTATION OF A HOSPITAL REGISTRY OF HEREDITARY NONPOLYPOSIS COLORECTAL CANCER

INTRODUCTION: Identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) can allow colorectal cancer (CRC) prevention through colonoscopy and polypectomies. The purpose of this study was to report the clinical characteristics of HNPCC families in our registry.

PATIENTS AND METHOD: HNPCC was identified using the Amsterdam criteria. Familial clustering of CRC and extracolonic cancers were investigated in families. Individuals at risk were offered annual colonoscopy, starting from the age of 25 years.

RESULTS: Twelve HNPCC families were identified. There were 46 cases of CRC in 38 patients. The mean age at diagnosis of CRC was 45.4 ± 12.7 years (range 25-73 years). In patients with documented disease, right-sided tumors predominated. Eleven patients with extracolonic cancer were identified (six tumors located in the endometrium). Of 43 at-risk individuals, 29 accepted surveillance.

CONCLUSIONS: Our data confirm the importance of the family history in identifying HNPCC. This study confirms previously described characteristics in HNPCC, namely, early age at onset of CRC, right-sided predominance, multiple synchronous and metachronous neoplasms, and increased extracolonic cancers. This is the first study of clinical data in a Spanish HNPCC registry.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda neoplasia más frecuente en España. Cada año se diagnostican más de 25.000 casos y más de 11.000 personas fallecen a consecuencia de esta afección[1,2]. El cribado poblacional del CCR produce una disminución de la mortalidad por esta causa[3], de acuerdo con diferentes estudios. Un porcentaje del cáncer colorrectal se debe a determinadas enfermedades hereditarias que confieren un riesgo muy elevado a las familias que lo presentan. Entre las enfermedades que se encuadran en la denominación *cáncer colorrectal he-*

reditario hay 2 bien definidas: la poliposis adenomatosa familiar[4] y el cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (CCRHSP). A diferencia de otros autores, utilizamos esta terminología de acuerdo con los argumentos indicados en otro artículo[5].

En diferentes publicaciones se ha indicado que el porcentaje de CCRHSP varía entre el 1 y el 5% de todos los cánceres de colon que se diagnostican en una comunidad, según de los criterios diagnósticos utilizados y el área geográfica[6-11]. En un estudio reciente llevado a cabo en España en una muestra de casi 2.000 pacientes se ha observado un 2,5%[12].

En el CCRHSP, la transmisión ocurre con un patrón autosómico dominante, por lo que la historia familiar es trascendental para identificar a las familias afectadas. La mejor manera de tratar esta enfermedad hereditaria es mediante un registro de cáncer colorrectal hereditario, ya que permite aplicar técnicas de cribado en estas familias para disminuir la incidencia de casos de cáncer y mejorar la supervivencia del CCR[13-17]. Los criterios clínicos más aceptados para la identificación del CCRHSP son los denominados criterios de Ámsterdam[18] que posteriormente se modificaron (Ámsterdam II; tabla I)[19], que son más específicos que sensibles y se diseñaron para llevar a cabo estudios multicéntricos con unos criterios diagnósticos unificados[20,21]. Se ha observado que esta enfermedad va ligada, en un porcentaje variable de casos, a la inestabilidad de microsatélites y a diferentes mutaciones de los genes reparadores de los errores de replicación del ADN[22-24]. Los criterios de Bethesda revisados (tabla I) sirven para seleccionar a los pacientes en los que, a pesar de no cumplirse los criterios de Ámsterdam, presentan una alta sospecha de presentar un CCRHSP y, por tanto, está indicado un estudio para determinar la inestabilidad de microsatélites y el posible análisis genético de las mutaciones de los genes reparadores ligados a este síndrome[25-27].

En una revisión realizada en que se utiliza la base de datos Medline, con el objetivo de identificar las publicaciones procedentes de España, hemos encontrado una serie de publicaciones referidas al CCRHSP sobre casos o familias aisladas, sin que hayamos podido identificar ningún registro que haya publicado sus datos[12,28-39].

Por todo ello, nos ha parecido oportuno publicar la implantación de este registro de CCRHSP en nuestro hospital. Los resultados que presentamos hacen referencia únicamente al núcleo de las familias que cumplen los criterios de Ámsterdam I y II. Dejamos para otra ocasión los resultados ampliados con las familias que cumplen los criterios de Bethesda.

TABLA I. **Criterios de Ámsterdam para el diagnóstico clínico del CCRHSP y criterios de Bethesda modificados**

Criterios de Amsterdam I
Tres o más familiares afectados de CCR, uno de ellos familiar de primer grado de los otros 2
Dos o más generaciones sucesivas afectadas
Uno o más familiares afectados de CCR diagnosticados antes de los 50 años
Exclusión de la poliposis adenomatosa familiar
Criterios de Ámsterdam II
Tres o más familiares afectados de una neoplasia asociada al CCRHSP (CCR, de endometrio, de ovario, de estómago, de intestino delgado, de páncreas, de vía biliar, de uréter o de pelvis renal, tumores sebáceos cutáneos), uno de ellos familiar de primer grado de los otros 2
Dos o más generaciones afectadas
Uno o más familiares afectados de CCR diagnosticados antes de los 50 años
Exclusión de la poliposis adenomatosa familiar
Criterios Bethesda revisados
CCR diagnosticado en un paciente con una edad inferior a los 50 años
Paciente diagnosticado de CCR que presenta, de forma sincrónica o metacrónica, otro CCR o algún otro tumor del espectro del CCRHSP, con independencia de la edad
CCR con histología que muestre un alto grado de inestabilidad de microsatélites, en un paciente de menos de 60 años de edad
CCR diagnosticado en uno o más familiares de primer grado con tumores relacionados con el CCRHSP, con uno de los cánceres diagnosticados antes de los 50 años de edad
CCR diagnosticado en 2 o más familiares de primer o segundo grado, con tumores del espectro del CCRHSP, con independencia de la edad

CCRHSP: cáncer colorrectal hereditario sin poliposis; CCR: cáncer colorrectal.

PACIENTES Y MÉTODO

En 2002 se puso en marcha, en nuestra unidad, un estudio para la identificación clínica de las familias afectadas de CCRHSP. En todos los casos de cáncer de colon de nuestro hospital con sospecha de CCRHSP (menos de 50 años de edad, localización derecha, neoformación sincrónica, antecedentes familiares) se realiza una historia familiar oncológica mediante entrevistas personales, por personal especialmente entrenado.

En cada familia se ha elaborado una historia familiar completa en que se han registrado los casos de cáncer correspondientes al espectro del CCRHSP (colon, endometrio, ovario, estómago, hepatobiliar, intestino delgado, uréter y pelvis renal), así como los miembros de cada familia en situación de riesgo. Mediante la entrevista personal se obtiene la máxima cantidad de información que los familiares puedan recordar y que pueda resultar de utilidad: estado actual del paciente (vivo o muerto), edad al diagnóstico, centro donde fue tratado, presencia de metástasis al diagnóstico, etc. Generalmente, en cada familia se localizó a 1 o 2 miembros, que funcionaban como "colaboradores especiales", y que recababan la mayoría de la información complementaria necesaria. Se elaboró, de esta forma, un árbol genealógico para cada familia.

Es importante tener en cuenta, además, que la historia familiar en un registro de estas características tiene un carácter dinámico y que en cada visita pueden y deben completarse o rectificarse datos anteriores de acuerdo con la información verbal o documentada que aportan los pacientes y sus familiares.

Se ha realizado una exhaustiva comprobación de los datos inicialmente registrados en la historia familiar; en el caso de los pacientes tratados en nuestro hospital, mediante revisión de la historia clínica.

Para la comprobación de los datos de los pacientes no tratados en nuestro centro se han seguido 2 mecanismos, según el área geográfica donde fueron tratados: *a)* en el caso de los pacientes tratados en la isla de Mallorca, se han revisado los datos del Registro Poblacional de Cáncer de Mallorca, y *b)* en el caso de los pacientes tratados fuera de Mallorca, se han requerido informes clínicos a los familiares o a los centros donde fueron tratados los pacientes.

Sólo se han aceptado como casos registrables aquéllos en los que se ha confirmado la presencia del cáncer reportado en la entrevista personal; aquéllos en los que no fue posible la comprobación se registraron como no definitivos, pendientes de una evaluación posterior y no se recogen en esta publicación.

En el Registre de Càncer Poblacional de Mallorca se registran todos los casos de cáncer que se producen en la isla, tanto de colon como del resto de localizaciones. Se recogen los datos referidos al tipo de tumor, histología, localización, estadio, fecha del diagnóstico y edad del paciente en el momento del diagnóstico, así como los datos epidemiológicos del paciente (edad, sexo, dirección, etc.).

Para realizar la consulta se cruzaron los datos de los pacientes de nuestro estudio con los del Registro de Cáncer Poblacional de Mallorca (con un total de 4.214 casos de CCR en el período de 1984-1998).

Toda la información de los pacientes se registra en una base de datos informática, en la que la identidad del paciente queda protegida por una codificación, que se actualiza periódicamente. Asimismo, se ha habilitado una consulta específica para el seguimiento de estas familias. Esta

consulta de prevención del cáncer colorrectal, además de las familias con CCRHSP, atiende a las familias con poliposis adenomatosa familiar, a aquellas con riesgo elevado de presentar CCR (que no cumplen criterios de CCR hereditario), a los pacientes a quienes se ha realizado una polipectomía de uno o más pólipos colorrectales neoplásicos, y a los pacientes y familiares que son remitidos a esta consulta con sospecha de riesgo elevado de cáncer colorrectal.

Los familiares en situación de riesgo son identificados, se les informa sobre la posibilidad de desarrollar cáncer de colon y se les propone participar en un programa de seguimiento para su prevención. El seguimiento propuesto consiste en una colonoscopia completa anual, y se inicia el seguimiento a los 25 años o 5 años antes que la edad correspondiente al paciente más joven con cáncer de colon en esa misma familia.

En los casos de neoplasias diagnosticadas y tratadas anteriormente que siguen controles en las consultas externas, se informa a los pacientes acerca del riesgo elevado de recidiva neoplásica y se les propone un seguimiento mediante colonoscopia completa anual.

En los casos de neoplasia de nueva aparición durante el desarrollo del seguimiento se informa a los pacientes de la posibilidad de una colectomía subtotal como intervención ideal para evitar una recidiva tumoral, y se mantiene el seguimiento mediante endoscopias anuales del recto[15,40].

Las endoscopias las lleva a cabo personal experimentado del servicio; caso de no poder completar la exploración hasta el ciego, el estudio se completa mediante un enema opaco. Todos los pólipos encontrados son resecados mediante asa de polipectomía. Se realizan biopsias endoscópicas de todas las masas o lesiones encontradas.

Las colonoscopias y las técnicas quirúrgicas, así como el examen histológico de las piezas quirúrgicas, siempre las realizada personal experimentado en nuestro propio centro. La no realización del seguimiento endoscópico en los tiempos estipulados no se consideró un criterio de exclusión del estudio, pero sí se registró el tiempo de retraso.

En todos los casos de CCR detectados durante este período de funcionamiento del registro se han obtenido los siguientes datos: edad, sexo, fecha intervención, histopatología del cáncer, estadificación, edad en el momento del diagnóstico, localización de la neoplasia, historia de cáncer sincrónico o metacrónico, así como tiempo y tipo de seguimiento.

RESULTADOS

Hemos recopilado la información referente a 12 familias (90 individuos). Se han registrado 38 pacientes con CCR, de los cuales 19 están vivos y en seguimiento en el momento actual, y 19 han fallecido.

La información relativa a estos 38 pacientes se obtuvo de la siguiente forma: 23 mediante datos directos de nuestro hospital (60%), 8 mediante datos del Registro de Cáncer Poblacional de Mallorca (21%) y 7 mediante informes de otros hospitales (18%). Existen otros 9 casos de CCR referidos durante las historias familiares, pero que no han podido comprobarse mediante informes clínicos, por lo que no se han recogido en esta publicación. Únicamente en 4 pacientes la historia familiar refería la presencia de neoplasia, y la comprobación de los datos demostró que estos datos no eran correctos. Una familia inicialmente catalogada como cumplidora de criterios de Ámsterdam tuvo que ser retirada del registro, al realizar la comprobación de los datos.

El total de casos de CCR registrados es de 46 en 38 pacientes (6 casos de tumoraciones metacrónicas y 2 de tumoración sincrónica). La edad media ± desviación estándar (DE) de presentación fue de 45,4 ± 12,7 años (rango, 25-73 años). La variabilidad, según los grupos de edad y la frecuencia acumulada, se muestran, respectivamente, en las figuras 1 y 2. Como puede apreciarse en la figura 2, en nuestro grupo el 59% de las neoplasias se diagnostican antes de los 45 años, y el 79%, antes de los 60. La distribución por sexos muestra 26 varones y 12 mujeres.

Disponemos de la localización de la neoplasia en 35 casos de los 46 registrados (77%). Del total, 20 se localizan proximales al ángulo esplénico del colon (ciego-colon ascendente-colon transverso) y 15 se localizan distalmente al ángulo esplénico del colon (colon descendente-sigma-recto).

En 30 de los 46 casos de CCR (65%), la histología se ha documentado mediante un informe anatomo-patológico, 21 procedentes de piezas quirúrgicas y 9 de biopsias endoscópicas; en este último grupo, la mayoría correspondió a tumores diagnosticados mediante endoscopia, pero que se encontraban en estadios avanzados y en los que no fue posible la intervención quirúrgica, por lo que se trataron de forma paliativa.

En 12 de los 30 casos de CCR con estudio histológico se han detectado pólipos sincrónicos, lo que supone un 40% de los casos.

El número total de neoplasias extracolónicas registradas en los familiares asciende a 11. De éstas, 9 corresponden a pacientes afectados exclusivamente de neoplasias extracolónicas y 2 a pacientes afectados también de CCR. La edad media de presentación fue de 48,8 ± 13,8 años (ran-

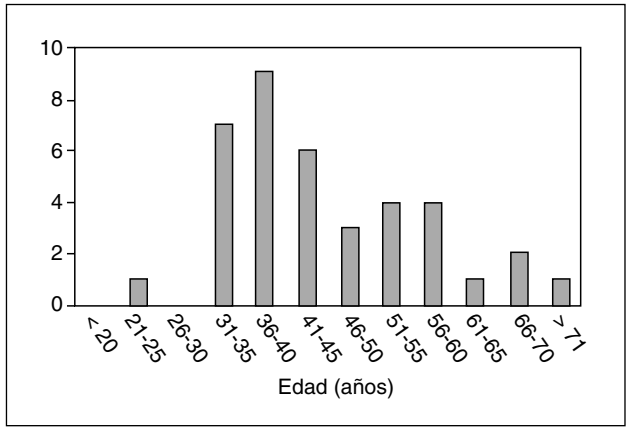

Fig. 1. Edades de distribución del diagnóstico del cáncer colorrectal.

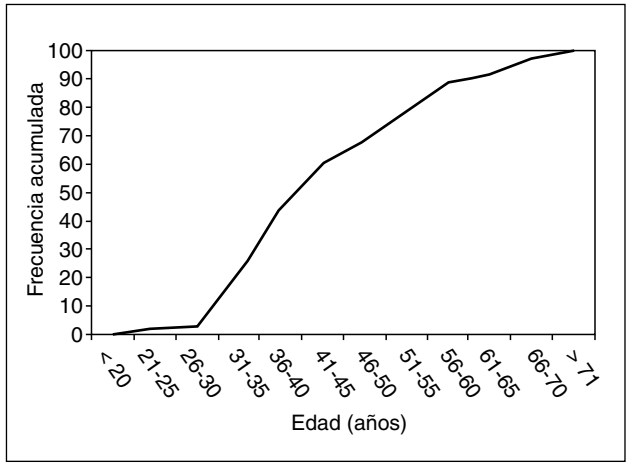

Fig. 2. Frecuencias acumuladas de cáncer colorrectal.

go, 38-80 años). La distribución es la siguiente: 6 casos de cáncer de endometrio, 2 de estómago, 1 de ovario, 1 de vía urinaria y 1 de intestino delgado.

El número de familiares de riesgo registrados es de 43. De éstos, 14 han rechazado el seguimiento y 10 son seguidos correctamente en otros centros. Los 19 restantes se encuentran en seguimiento de forma activa en nuestro centro mediante colonoscopia anual y en consultas externas. La media de edad de los familiares de riesgo seguidos es de 29 ± 8 años. La distribución por sexos es de 12 varones y 7 mujeres.

Durante el tiempo de funcionamiento del registro, se han diagnosticado 4 casos de CCR: 2 correspondieron a familiares de riesgo que inicialmente rechazaron el seguimiento, el tercero correspondió a un paciente ya intervenido previamente que también había rechazado el seguimiento, y el cuarto, a un familiar de riesgo en seguimiento, en el que se detectó un pólipo plano en ángulo hepático del colon que fue sometido a cirugía por imposibilidad de resección endoscópica. En los 3 primeros, el estadio histológico fue avanzado (estadios III-IV), mientras que en el último caso se trató de un carcinoma *in situ*.

Por otro lado, se han realizado 10 polipectomías endoscópicas: 4 en familiares de riesgo en seguimiento y 6 en pacientes ya intervenidos previamente. En ninguno de los casos se observó displasia de alto grado.

DISCUSIÓN

Si bien existen estudios recientes en nuestro país referentes al CCRHSP[12,28-32], de acuerdo con la revisión bibliográfica efectuada, éste es el primer artículo en el que se expone la puesta en marcha y los resultados de un registro hospitalario de CCRHSP en España.

Los objetivos del establecimiento de un registro de cáncer hereditario son claros: *a)* registrar los datos de pacientes afectados y de los familiares de riesgo; *b)* mejorar el pronóstico mediante el diagnóstico temprano y el seguimiento; *c)* educar a los pacientes y sus familias, incluyendo el consejo genético y, eventualmente, el estudio genético, y *d)* desarrollar la investigación básica y clínica[41-42].

La utilidad del establecimiento de registros de cáncer de colon hereditario en cuanto a la disminución de la incidencia de casos de cáncer y la mejoría de la supervivencia se ha establecido tanto en el caso de la poliposis adenomatosa familiar[43], como en el del CCRHSP[13,15-17].

Los resultados obtenidos en nuestra serie, en cuanto a las características de los casos de cáncer de colon (comparados con los datos del Registre de Càncer Poblacional de Mallorca), son congruentes con los previamente publicados para el CCRHSP[14,22-23]. Está ampliamente descrito el inicio de la neoplasia en edades tempranas; así, en nuestra serie, la media de edad en el momento del diagnóstico del CCR es de 45 años frente a los 68,5 de media de la población general de Mallorca. También se ha descrito ampliamente la localización preferente de las lesiones en el colon derecho (un 57% en nuestra serie frente a un 20% en la población general). Estas diferencias se mantienen si la comparación se lleva a cabo con los resultados observados en otras áreas geográficas[44].

El grado de aceptación del seguimiento endoscópico en los familiares de riesgo es relativamente aceptable 29/43 (67%), aunque posiblemente debamos incorporar estrategias de mejora para alcanzar un porcentaje ideal que se acerque al 100%. La edad media de estos familiares es muy baja (29 años). Estos datos son de gran importancia, ya que la potencialidad del registro para prevenir casos de cáncer se basa precisamente en lograr una buena tasa de seguimiento en los familiares de riesgo.

En el momento actual, coexisten 2 formas de identificar a las familias con CCRHSP: *a)* la identificación basada en criterios de carácter clínico (Ámsterdam I y II), y *b)* el diagnóstico basado en la detección de las mutaciones de los genes reparadores del ADN. Se está realizando un gran esfuerzo investigador para intentar determinar qué estrategia diagnóstica es más adecuada[45-49].

La mayoría de los estudios desarrollados recientemente están dirigidos a establecer sistemas o criterios de selección (criterios de Bethesda, inestabilidad de microsatélites, inmunohistoquímica), que permitan determinar qué pacientes son tributarios de que se les realice el estudio genético para la detección de las mutaciones de los genes reparadores del ADN[28,50].

De esta manera, se ha llegado a considerar que las familias que cumplían criterios de Ámsterdam, pero sin presencia de inestabilidad de microsatélites o mutación detectable, corresponderían a otra entidad con menor riesgo de CCR, para la que se ha propuesto el término de *síndrome X*[51]. En un artículo reciente se describen las características básicas de los pacientes correspondientes a este grupo[29], que muestran una edad más avanzada en el diagnóstico, una mayor tendencia a localizarse en el colon izquierdo y un patrón histológico diferenciado.

Creemos importante puntualizar que una elevada proporción de los pacientes que cumple los criterios clínicos para el diagnóstico del CCRHSP (Ámsterdam I o II) no muestra mutaciones germinales en los genes reparadores del ADN o inestabilidad de microsatélites (un 50%, aproximadamente)[52]. Se ha observado, en estos casos, alteraciones en la vía común de la carcinogénesis colorrectal, lo que sugiere que otros genes, hasta ahora desconocidos, podrían ser causantes del CCR en estas familias[53].

Consideramos que la aplicación de los criterios de Ámsterdam II para la identificación clínica de las familias (con independencia de que el estudio genético detecte luego la mutación) presenta ventajas: *a)* permite establecer, desde el primer momento y sin necesidad de esperar a los resultados genéticos, un programa de seguimiento eficaz para disminuir la morbimortalidad en estas familias[13,15-17], y *b)* incluye a las familias con mutación negativa, lo cual es de gran importancia, al encontrarnos en un momento de grandes avances en el estudio del mecanismo de aparición de la enfermedad y de las mutaciones asociadas.

No es posible descartar que, en el futuro, el grupo de familias que cumplen los criterios de Ámsterdam II puedan desglosarse en varias entidades diferentes, con riesgos es-

tratificados y diferentes mecanismos de predisposición al CCR. Sin embargo, en el momento actual, la conducta más prudente nos obliga a establecer una selección basada en criterios clínicos en estas familias, con el seguimiento apropiado[54], sin por ello renunciar a la investigación que permita profundizar en el mejor conocimiento de este grupo de pacientes.

Este estudio permite resaltar la importancia de la historia familiar, basada en la entrevista personal y la revisión de las historias clínicas, en el estudio de las formas hereditarias de cáncer de colon[55]. La historia familiar representa, a pesar de sus limitaciones[56], el elemento fundamental para la identificación de las familias afectadas de CCRHSP. Es importante destacar la precisión con que la historia familiar recoge los casos de cáncer en cada familia, ya que tan sólo hemos tenido 4 casos con información incorrecta y una familia que ha tenido que ser retirada del registro en la comprobación posterior.

Tal vez, estos resultados (bastante distintos de los descritos en los países anglosajones) se deban una diferencia cultural, al mantener las familias en el área mediterránea una relación mucho más estrecha, lo que mejora la eficacia de la historia familiar.

La importancia de la historia familiar y de los criterios clínicos radica también en la universalidad de su posible aplicación, que depende únicamente del interés y el tiempo que aplique el equipo médico responsable del paciente, sin depender de complejas técnicas de laboratorio con altos costes económicos asociados, que muchos centros no se pueden permitir. Se debe precisar, sin embargo, que la obtención de una historia familiar detallada y completa implica dedicar tiempo y disponer de personal bien entrenado para su obtención.

Los datos del seguimiento de las familias, aunque parciales, sugieren la utilidad del seguimiento endoscópico. En total, se han detectado 10 polipectomías sin complicaciones y 4 nuevos casos de cáncer, 3 con estadios avanzados en pacientes no seguidores del programa de cribado y 1 con un carcinoma *in situ* entre los cumplidores del seguimiento endoscópico.

Como conclusión final cabe afirmar que este estudio pone de manifiesto la utilidad de la puesta en marcha de un registro de familias con CCR hereditario basado en los criterios de Ámsterdam II para la identificación de un grupo de familias con alto riesgo de cáncer en edades juveniles que se beneficiarán del cribado endoscópico, así como del consejo y el estudio genéticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worlwide. 10th ed. Lyon: IARC Press; 2001.
2. Centro Nacional de Epidemiología. Mortalidad por cáncer y otras causas en España, año 2000. Centro Nacional de Epidemiología; 2000. Disponible en: http://193.146.50.130/cancer/cancer1.htm
3. Paz-Valinas L, Atienza Merino G. Cribado poblacional del cáncer colorrectal: una revisión sistemática. Gastroenterol Hepatol. 2004;27:450-9.
4. Herrera L, Obrador A. Cancer of the colon, rectum and anus: hereditary polyposis syndromes. En: Cohen AM, Winawer SJ, editors. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 83-104.
5. Obrador A. Sobre terminología: ¿cómo debemos llamar al síndrome de Lynch? Med Clin (Barc). 2004;1123:718-9.
6. Aaltonen LA, Sankila R, Mecklin JP, Jarvinen H, Pukkala E, Peltomaki P, et al. A novel approach to estimate the proportion of hereditary nonpolyposis colorectal cancer of total colorectal cancer burden. Cancer Detect Prev. 1994;18:57-63.
7. Cannon-Albright LA, Skolnick MH, Bishop DT, Lee RG, Burt RW. Common inheritance of susceptibility to colonic adenomatous polyps and associated colorectal cancers. N Engl J Med. 1988;319:533-7.
8. Ponz de Leon M, Sassatelli R, Benatti P, Roncucci L. Identification of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the general population. The 6-year experience of a population-based registry. Cancer. 1993;71:3493-501.
9. Percesepe A, Borghi F, Menigatti M, Losi L, Foroni M, Di Gregorio C, et al. Molecular screening for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a prospective, population-based study. J Clin Oncol. 2001;19:3944-50.
10. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, Canzian F, Hemminki A, Peltomaki P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. N Engl J Med. 1998;338:1481-7.
11. De la Chapelle A. The incidence of lynch syndrome. Fam Cancer. 2005;4:233-7.
12. Piñol V, Andreu M, Castells A, Paya A, Bessa X, Jover R. Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer and other colorectal cancer familial forms in Spain: a multicenter, prospective, nationwide study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004; 16:39-45.
13. Jarvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Gastroenterology. 1995;108:1405-11.
14. Rodríguez-Bigas MA, Lee PH, O'Malley L, Weber TK, Suh O, Anderson GR, et al. Establishment of a hereditary nonpolyposis colorectal cancer registry. Dis Colon Rectum. 1996 ;39:649-53.
15. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomaki P, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Gastroenterology. 2000;118:829-34.
16. Arrigoni A, Sprujevnik T, Alvisi V, Rossi A, Ricci G, Pennazio M, et al. Clinical identification and long-term surveillance of 22 hereditary non-polyposis colon cancer Italian families. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005;17:213-9.
17. Dove-Edwin I, Sasieni P, Adams J, Thomas HJ. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study. BMJ. 2005;331:1047, doi:10.1136/bmj.38606.794560.EB
18. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The Internacional Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). Dis Colon Rectum. 1991;34:424-5.
19. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group in HNPCC. Gastroenterology. 1999;116:1453-6.
20. Boland CR. Evolution of the nomenclature for the hereditary colorectal cancer syndromes. Fam Cancer. 2005;4:211-8.
21. Vasen HF. Clinical description of the Lynch syndrome [hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)]. Fam Cancer. 2005;4:219-25.
22. Lynch HT, De la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med. 2003;348:919-32.
23. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. Ann Intern Med. 2003;138:560-70.
24. Ricciardiello L, Boland CR. Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer): current concepts and approaches to management. Curr Gastroenterol Rep. 2005;7:412-20.
25. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. Gastroenterology. 2001;121:198-213.
26. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, De la Chapelle A, Ruschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary

nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst. 2004;96:261-8.
27. Lackner C, Hoefler G. Critical issues in the identification and management of patients with hereditary non-polyposis colorectal cancer. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005;17:317-22.
28. Piñol V, Castells A, Andreu M, Castellví-Bel S, Alenda C, Llor X, et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. JAMA. 2005;293:1986-94.
29. Llor X, Pons E, Xicola R, Castells A, Alenda C, Piñol V, et al. Differential features of colorectal cancers fulfilling Amsterdam criteria without involvement of the mutator pathway. Clin Cancer Res. 2005;11:7304-10.
30. Medina-Arana V, Barrios Y, Fernández-Peralta A, Jiménez A, Salido E, González F, et al. Tumour spectrum of non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) on the island of Tenerife and influence of insularity on the clinical manifestations. Eur J Cancer Prev. 2004;13:27-32 .
31. Caldes T, Godino J, De la Hoya M, García Carbonero I, Pérez Segura P, Eng C, et al. Prevalence of germline mutations of MLH1 and MSH2 in hereditary nonpolyposis colorectal cancer families from Spain. Int J Cancer. 2002;98:774-9.
32. Godino J, De La Hoya M, Díaz-Rubio E, Benito M, Caldes T. Eight novel germline MLH1 and MSH2 mutations in hereditary non-polyposis colorectal cancer families from Spain. Hum Mutat. 2001;18:549.
33. Balmana J, Brunet J, Capella G, González D, Palicio M, Sancho FJ, et al. Identificación de dos familias con cáncer de colon hereditario no polipósico (CCHNP) y criterios de Ámsterdam. Relevancia del árbol genealógico y las medidas de seguimiento. Med Clin (Barc). 2000;114:56-9.
34. Jiménez Anula J, Díaz Oller J, Capitán Vallvey JM, Dabán Collado E, Nogales Campos-Lucha J, Madero Morales MA, et al. Frecuencia del cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis. Resultados de un estudio prospectivo. Cir Esp. 2000;68: 11-5.
35. Díaz Oller J, Dabán Collado E, Nogales Campos-Lucha J, Madero Morales MA, Reyes Lartategui S, Calvo Durán A, et al. Características clínicas del cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis. Cir Esp. 2000;68:204-7.
36. Estelles Piera FJ, Navarro R, Pastor Guzman A, Ricart Olmos MC, Rull Segura S. Síndrome de Lynch. A propósito de un caso. Rev Clin Esp. 1995;195:813.
37. Raigal Martin MY, Lledó Navarro JL, Calvo Corbella E, Álamo Antúnez AM. Historia clínica familiar. Clave diagnóstica del síndrome de Lynch. Med Clin (Barc). 1995;105:198-9.
38. Moya-Sanz A, García-Pastor P, Galeano Senabre J, Dobon Giménez J, Rodero Rodero D. Síndrome de Lynch (carcinoma hereditario de colon sin poliposis). Rev Esp Enferm Dig. 1994;86:831-4.
39. Pacho Jiménez E, Sánchez Castano AJ, Hernández-Mora MG, Payno de Orive A, Jiménez Casado M, Castrillo García JM, et al. Carcinoma hereditario de colon no asociado a poliposis. Rev Clin Esp. 1988;183:136-8.
40. Mecklin JP, Jarvinen HJ. Surveillance in Lynch syndrome. Fam Cancer. 2005;4:267-71.
41. Andreu M. Registros de cáncer hereditario. Gastroenterol Hepatol. 1999;22:429-32.
42. Church J, Casey G. Molecular genetics and colorectal neoplasia, a primer for the clinician: a registry for inherited colorectal cancer. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2003. p. 139-48.
43. Bulow S, Bulow C, Nielsen TF, Karlsen L, Moesgaard F. Centralized registration, prophylactic examination, and treatment results in improved prognosis in familial adenomatous polyposis. Results from the Danish Polyposis Register. Scand J Gastroenterol. 1995;30:989-93.
44. Rodríguez-Gómez S, Martín-Gómez C, Aleixos-Zuriaga M, Ochoa-Sangrador C, Fernández-Muñoz F, Betancourt-González A, et al. Estudio epidemiológico del cáncer colorrectal en la provincia de Zamora: comparación entre los años 1996 y 2003. Gastroenterol Hepatol. 2006;29:117-21.
45. Lynch HT, Smyrk TC. Identifying hereditary nonpolyposis colorectal cancer. N Engl J Med. 1998;338:1537-8.
46. Lynch HT, Lynch PM. Molecular screening for the Lynch syndrome- Better than family history? N Engl J Med. 2005;352: 1920-2.
47. Berends MJ, Wu Y, Sijmons RH, Hofstra RM, Van der Zee AG, Buys CH, et al. Clinical identification of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a search for the impossible? Scand J Gastroenterol Suppl. 2001;234:61-7.
48. Lynch HT, Rilley BD, Weissman SM, Coronel SM, Kinarsky Y, Lynch JF, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (HNPCC) and HNPCC-like families: problems in diagnosis, surveillance, and management. Cancer. 2004;100:53-64.
49. Castells A, Marzo M, Bellas B, Amador FJ, Lanas A, Mascort JJ, et al. Guía de práctica clínica sobre la prevención del cáncer colorrectal. Gastroenterol Hepatol. 2004;27:573-634.
50. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). N Engl J Med. 2005;352: 1851-60.
51. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R, Casey G, Baron J, et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. JAMA. 2005;293:1979-85.
52. Liu B, Parsons R, Papadopoulos N, Nicolaides NC, Lynch HT, Watson P, et al. Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. Nat Med. 1996;2: 169-74.
53. Abdel-Rahman WM, Ollikainen M, Kariola R, Jarvinen HJ, Mecklin JP, Nystrom-Lahti M, et al. Comprehensive characterization of HNPCC-related colorectal cancers reveals striking molecular features in families with no germline mismatch repair gene mutations. Oncogene. 2005;24:1542-51.
54. Obrador A, Reyes J. Identifying hereditary non-polyposis colorectal cancer. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006;18:117-8.
55. Guttmacher AE, Collins FS, Carmona RH. The family history more important than ever. N Engl J Med. 2004;351:2333-6.
56. Mitchell RJ, Brewster D, Campbell H, Porteous ME, Wyllie AH, Bird CC, Dunlop MG. Accuracy or reporting of family history of colorectal cancer. Gut. 2004;53:291-5.