



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



ONCOLOGÍA DIGESTIVA

Cáncer colorrectal familiar y hereditario

Francesc Balaguer

Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínic de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

Cáncer colorrectal hereditario;
Síndrome de Lynch;
Poliposis serrada;
Poliposis adenomatosa familiar;
MUTYH

KEYWORDS

Hereditary colorectal cancer;
Lynch syndrome;
Serrated polyposis;
Familial adenomatous polyposis;
MUTYH

Resumen Hasta un 5% de todos los casos de cáncer colorrectal se deben a un síndrome hereditario conocido. Estas formas hereditarias demandan en muchas ocasiones un alto grado de sospecha para su diagnóstico y requieren de un manejo específico y especializado. Además, el diagnóstico del cáncer colorrectal hereditario tiene importantes consecuencias no solo para el paciente, para el que existen medidas de prevención altamente efectivas, sino también para los familiares, que pueden ser portadores de la misma condición. Los avances más significativos en el campo del cáncer colorrectal hereditario se han producido en el diagnóstico y caracterización de estos síndromes.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Hereditary and familial colorectal cancer

Abstract Up to 5% of all colorectal cancer cases are caused by a known hereditary syndrome. These hereditary types often need a higher degree of clinical suspicion to be diagnosed and require specific and specialized management. In addition, diagnosing hereditary colorectal cancer has significant consequences not only for the patient, for whom there are effective preventative measures, but also for their families, who could be carriers of the condition. The most significant advances in the field of colorectal cancer have come from the diagnosis and characterization of these syndromes.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Síndrome de Lynch

El síndrome de Lynch (SL) es la forma más frecuente de cáncer colorrectal (CCR) hereditario y es responsable del 1-3% de todos los casos de CCR^{1,2}. La causa de este síndrome

es una mutación germinal en uno de los llamados genes reproductores del ADN (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*). El mal funcionamiento de este sistema ocasiona la acumulación de errores durante la replicación del ADN, que tienden a ocurrir con mayor frecuencia en las secuencias repetitivas del ADN (microsatélites), donde la ADN polimerasa es menos fiable. Este síndrome se caracteriza por una predisposición al desarrollo de diferentes tumores, principalmente CCR (riesgo acumulado del 40-80%) y cáncer de endometrio (40-

Correo electrónico: fprunes@clinic.cat

60%), habitualmente a edades jóvenes de la vida². Aunque el espectro de tumores es más amplio (estómago, vías urinarias, ovario, intestino delgado, piel, sistema nervioso central), estos son mucho menos frecuentes (riesgo acumulado < 10%)³. Los tumores de los pacientes con SL presentan unas alteraciones moleculares características, como la pérdida de expresión de la proteína correspondiente al gen mutado (detectable por inmunohistoquímica [IHQ]), y la presencia de inestabilidad de microsatélites (IMS), que traduce la acumulación de errores en la replicación del ADN a consecuencia de la deficiencia en el sistema de reparación^{1,4}. Es importante tener en cuenta que hasta un 10-15% de todos los CCR pueden presentar IMS o pérdida de expresión de MLH1/PMS2 debido a la silenciación somática de *MLH1* secundaria a la metilación de la región promotora de este gen⁵. Este fenómeno ocurre frecuentemente en pacientes de edad avanzada sin antecedentes familiares de CCR, se asocia a mutaciones somáticas en el gen *BRAF* y no se trata de una condición hereditaria.

El diagnóstico del SL permite aplicar medidas preventivas centradas principalmente en el CCR y el endometrio/ovario en las mujeres. La estrategia de prevención en el caso del CCR consiste en la realización de colonoscopias de cribado cada 1-2 años a partir de los 20-25 años⁶. Esta estrategia ha demostrado disminuir la incidencia y mortalidad por CCR de forma significativa. En el caso de aparición de un CCR, dado el alto riesgo de aparición de un CCR metacrónico en el seguimiento, se recomienda la realización de una colectomía total con anastomosis ileorrectal, especialmente en pacientes jóvenes⁷.

El diagnóstico del SL supone un reto en la práctica clínica, principalmente porque en muchas ocasiones se requiere un alto grado de sospecha para llegar a un diagnóstico. Esto, unido a la falta de conocimiento del síndrome por una proporción significativa de los profesionales implicados en el manejo de los pacientes con CCR y la habitual falta de recogida de la historia familiar⁸, hace que este síndrome permanezca infradiagnosticado^{1,9}. La llamada estrategia universal, que consiste en realizar cribado en el tumor mediante el estudio del sistema de reparación del ADN (IHQ y/o estudio de IMS) en todos los pacientes con CCR ha demostrado ser superior en cuanto a sensibilidad en comparación con estrategias basadas en criterios clínicos (criterios revisados de Bethesda, criterios de Amsterdam, recomendación de Jerusalén)¹⁰⁻¹². Por otro lado se han propuesto diferentes modelos predictivos de mutaciones germinales en los genes reparadores del ADN sobre la base de la historia personal y familiar como el PREMM_{1,2,6}, que ha demostrado una sensibilidad similar a los criterios revisados de Bethesda, con la ventaja de poder ser aplicado a sujetos sanos^{13,14}. Sin embargo, la aplicación de esta o cualquier estrategia diagnóstica del SL se estima que es muy baja y heterogénea.

Este año se han presentado varios estudios interesantes en relación con la estrategia diagnóstica del SL.

Evaluación de la implementación del modelo PREMM_{1,2,6} en el ámbito poblacional

El modelo PREMM_{1,2,6} proporciona una estimación cuantitativa del riesgo de ser portador de una mutación germinal en los genes *MLH1*, *MSH2* y *MSH6* en un sujeto con antece-

dentes personales o familiares de cáncer¹⁴. La indicación del estudio genético en sujetos con un valor $\geq 5\%$ ha demostrado ser una estrategia efectiva¹³. Sin embargo, el proceso de aplicación de este modelo no se ha evaluado en la práctica clínica habitual. El grupo de la Dra. Sapna Syngal presentó un estudio prospectivo de un solo brazo con el objetivo de evaluar la implementación del modelo PREMM_{1,2,6} en una determinada comunidad en el seno de la práctica de la especialidad de gastroenterología¹⁵. Para ello, la intervención consistió en formar al personal médico y administrativo responsable de esta comunidad durante 60 días (período de formación) y, posteriormente, se evaluaron los siguientes 4 meses (período de evaluación). A todos los pacientes adultos de habla inglesa se les consideró candidatos y se calculó el valor PREMM_{1,2,6}, y a los pacientes con un valor $\geq 5\%$ se les ofreció un estudio genético de un panel de genes (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM* y *MUTYH*) en los laboratorios Myriad Genetics (Salt Lake City). Durante el período de estudio se realizaron 138 estudios genéticos (27 durante la fase de formación, 111 durante la fase de evaluación). Durante el primer período, 3/27 (11,1%) fueron diagnosticados de SL, con valores del 12,9, 15,4 y 91,8%. Durante el segundo período se calculó el PREMM_{1,2,6} en 3.884/3.969 (97,9%) sujetos. De estos, 133 (3,4%) obtuvieron un valor $> 5\%$ y en 1 de ellos se detectó una mutación en *PMS2* (mujer, cáncer de endometrio a los 69 años, valor 5,3%). Este estudio demuestra que la implementación de un modelo predictivo en el ámbito comunitario es posible y podría ser una alternativa a la estrategia actual de diagnóstico del SL, actualmente realizado sobre la base del caso índice con cáncer.

Estrategia universal frente a criterios clínicos

Asimismo, el grupo de Jonathan Terdiman presentó también los resultados de un estudio retrospectivo realizado en UCSF (San Francisco, Estado Unidos), que evaluó 3 estrategias de diagnóstico del SL: la estrategia "refleja" (realización de IHQ a los pacientes con CCR < 50 años, 50-60 años con histología característica de IMS o antecedente de un tumor del espectro del SL a cualquier edad), la estrategia universal (realización de IHQ a todos los pacientes con CCR) y un grupo control de pacientes derivados para evaluación del SL desde otros centros¹⁶. Los pacientes con pérdida de expresión proteica (excepto los casos de pérdida de MLH1/PMS2 asociados a mutación somática en *BRAF*) fueron derivados a consejo genético y se ofreció el estudio genético germinal. En total se evaluaron 577 pacientes con CCR (107 con estrategia refleja, 285 con estrategia universal y 185 derivados). No se encontraron diferencias en cuanto al porcentaje de pacientes con mutación entre las 3 estrategias ("refleja" 4/107 [3,7%]; universal 8/285 [2,8%]; derivaciones 9/185 [4,9%]; $p = 0,5$). Es importante destacar que el 42% de los tumores con IHQ patológica en la estrategia universal no cumplía criterios clínicos para la estrategia refleja y que el porcentaje de aceptación del estudio genético fue menor en los pacientes identificados según la estrategia universal (el 58% universal frente al 86,7% "refleja"; $p = 0,09$). Sobre la base de los pacientes con mutación identificada en el estudio genético, la estrategia "refleja" no detectó 1 de los 8 pacientes con muta-

ción detectados con la estrategia universal (sin embargo, esta estrategia requirió estudiar 166 tumores más). Los autores de este trabajo concluyen que la estrategia refleja detecta globalmente el mismo porcentaje de pacientes con SL. Si bien esta conclusión puede ser discutible en términos de sensibilidad, este estudio pone de manifiesto la importancia de la aplicación de un circuito diagnóstico del SL que englobe la identificación de candidatos a realizar estudio del tumor, la realización de la IHQ en el tumor y el proceso de consejo genético posterior en pacientes con un cribado positivo.

Identificación del síndrome de Lynch en pacientes menores de 45 años con adenomas

La presencia de adenomas avanzados en pacientes de edad joven se ha sugerido como criterio de sospecha de SL¹⁷. El estudio del sistema de reparación del ADN por IHQ en los pacientes con SL ha demostrado que > 75% de los adenomas en estos pacientes muestra pérdida de la proteína afectada, especialmente aquellos con displasia de alto grado (DAG)¹⁸. Sin embargo, la utilidad de la IHQ en pacientes jóvenes con adenomas avanzados para identificar a pacientes con SL no se ha evaluado en profundidad. Este año, Kushnir et al¹⁹ presentaron un estudio con el objetivo de determinar la prevalencia de pérdida de expresión de las proteínas reparadoras del ADN en adenomas avanzados de pacientes < 45 años. Se definió adenoma avanzado aquellos con DAG, componente vellosa, ≥ 10 mm o la presencia de ≥ 3 adenomas. Se incluyeron 76 pacientes (40,1% varones, edad media $40,6 \pm 5,4$ años). Las indicaciones para la colonoscopia fueron hemorragia gastrointestinal (51,3%), historia familiar de primer grado de CCR (22,4%) y otros síntomas (26,3%). La colonoscopia índice reveló una mediana de 1 adenoma (rango, 1-4), con diámetro de $12,9 \pm 7,1$ mm, 40 (52,6%) con la histología vellosa. En 1 de 66 (1,5%) adenomas disponibles para IHQ se detectó pérdida de expresión de MLH1 y PMS2 sin mutación en *BRAF*, sugestivo de SL en una paciente de 19 años con antecedentes familiares de CCR. Los autores concluyen que el bajo rendimiento de IHQ en esta población sugiere que el cribado universal mediante IHQ en pacientes jóvenes con adenomas avanzados no sería una estrategia eficiente para la detección del SL. Sin embargo es prudente mantener un grado de sospecha del SL en pacientes jóvenes con adenomas avanzados y considerar la realización de IHQ ante sospecha clínica.

Poliposis adenomatosa familiar

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es una forma hereditaria de CCR que se caracteriza por el desarrollo de múltiples adenomas en el colon y recto (> 100 en su variante clásica; > 10-20 en su variante atenuada) con un riesgo elevado de CCR (100% en su forma clásica)²⁰. La causa suele ser mutaciones germinales en los genes *APC* o *MUTYH* (conocida también por poliposis asociada a *MUTYH*). Dentro de las manifestaciones extracolónicas se encuentra la poliposis gástrica (habitualmente por pólipos de glándulas fúndicas sin potencial premaligno), la poliposis duodenal (que es una de las principales causas de mortalidad hoy en día por el

riesgo de cáncer de duodeno), los tumores desmoides²¹ y la neoplasia de tiroides, entre otras.

Vigilancia de la poliposis duodenal en pacientes con poliposis adenomatosa familiar

Una de las manifestaciones extracolónicas más frecuentes en pacientes con PAF es la aparición de adenomas duodenales, especialmente periampulares²². En estos pacientes, el riesgo de cáncer duodenal a lo largo de la vida es de alrededor del 8%, con una estrecha relación con la clasificación endoscópica de Spigelman²². Los pacientes con estadios precoces (0-II), con escasos adenomas de pequeño tamaño sin displasia de alto grado, el riesgo es muy bajo. En cambio, los estadios avanzados (III-IV) se asocian a un riesgo elevado de desarrollo de cáncer duodenal. Una situación habitual es la presencia de pólipos en la papila, en la que la toma de biopsias o la extirpación puede ser técnicamente compleja o asociarse a complicaciones. El manejo clínico de los adenomas duodenales en pacientes con PAF es complejo y requiere habitualmente de un equipo multidisciplinar, dado que la estrategia de vigilancia y manejo actual está lejos de ser óptima. Por ello, la experiencia de centros especializados en esta patología aporta una información muy valiosa. Este año, Gluck et al²³ presentaron la experiencia de 10 años en el manejo de esta patología en un centro de referencia en Tel-Aviv (Israel). Durante el período de 2001-2011, a los pacientes con PAF se les realizó una endoscopia digestiva alta con visión frontal y lateral de forma anual, con biopsias de las lesiones y de la papila. Los pacientes con adenomas ampulares fueron evaluados mediante ultrasonografía endoscópica (USE) y la clasificación de la gravedad de la poliposis duodenal se estableció según los hallazgos endoscópicos y de la USE. A los pacientes con adenomas ampulares avanzados (≥ 10 mm, vellosa, DAG) se les realizó papilectomía endoscópica y vigilancia. Los adenomas avanzados no periampulares eran resecados endoscópicamente. Se presentaron resultados de 96 pacientes con PAF (varones/mujeres 52/44; edad media 42 ± 16), con una media de 5,1 exploraciones por paciente. En 38 (39,5%) se detectó un adenoma ampular y en 29/38 de estos casos se realizó USE, que cambió la clasificación de avanzado/no avanzado en 10/29 (36%) de los casos (la mayoría por *upstaging*). En 15 casos se realizó papilectomía endoscópica, que presentó complicaciones en 3 de ellos (20%; 3 pancreatitis agudas leves, 29 hemorragias leves). Con un seguimiento de 53 meses, 11/15 (73,3%) casos presentaron recurrencia del adenoma periampular, 6 de ellas con lesiones no avanzadas y 5 avanzadas. De estas 5, 3 fueron retratadas con éxito mediante endoscopia y 2 requirieron cirugía. En 27/96 (28,1%) pacientes se detectaron adenomas avanzados no ampulares tratados de forma satisfactoria mediante poliplectomía endoscópica. No se observó ningún paciente con cáncer duodenal. Los autores de este estudio concluyen que una vigilancia intensiva con la combinación de endoscopia y USE en pacientes con PAF y poliposis duodenal es efectiva para la prevención del cáncer duodenal.

Cáncer colorrectal familiar

La presencia de antecedentes familiares de CCR aumenta el riesgo de desarrollar esta neoplasia y la magnitud de este

aumento depende del número de familiares, de la edad al diagnóstico y del parentesco²⁴. Así, la mayoría de guías clínicas de sociedades científicas considera el grupo de mayor riesgo a los sujetos con al menos 1 familiar de primer grado (FPG: padres, hermanos, hijos) menor de 60 años con CCR y los sujetos con ≥ 2 FPG con CCR, en los que se recomienda realizar una colonoscopia de cribado cada 5 años a partir de los 40 años (o 10 años antes del familiar con CCR más joven). En los individuos con 1 FPG diagnosticado ≥ 60 años o ≥ 2 familiares de segundo grado (FSG; tíos, sobrinos, abuelos) se recomienda el mismo cribado que para la población de riesgo medio, pero iniciándolo a los 40 años (o 10 años antes del familiar con CCR más joven). En los casos con 1 FSG o cualquier familiar de tercer grado (FTG: bisabuelos, primos) se recomienda el mismo cribado que en la población de riesgo medio. Este año se presentaron resultados interesantes en relación con el riesgo de neoplasia colorrectal en FPG de pacientes con CCR, de pacientes con adenomas avanzados y el papel de la cápsula de colon como técnica de cribado en este contexto.

Riesgo de cáncer colorrectal en familiares de primer grado de pacientes con cáncer colorrectal

Es controvertido si los sujetos con un FPG > 60 años con CCR (el grupo más numeroso) presentan un riesgo significativamente incrementado de desarrollar CCR en comparación con los sujetos de riesgo medio y si, por tanto, podrían incluirse en los programas institucionales de cribado poblacional basados en prueba de sangre oculta en heces (SOH). El principal punto de controversia es que los programas de cribado empiezan a los 50 años, cuando las guías clínicas recomiendan iniciar a los 40 años (o 10 años antes del familiar con CCR más joven). Leoz et al presentaron un estudio con el objetivo de evaluar el riesgo de neoplasia avanzada (adenoma avanzado y CCR) en FPG de pacientes con CCR²⁵. Se trata de un estudio retrospectivo que evaluó a 777 sujetos sanos con un FPG con CCR (333 con 1 FPG < 60 años, 444 con 1 FPG ≥ 60 años) atendidos en un centro de tercer nivel. Los síndromes de CCR hereditarios fueron evaluados y excluidos del estudio. El grupo control incluyó a 2.616 sujetos asintomáticos de riesgo medio (50-69 años) sin antecedentes familiares de CCR del estudio COLONPREV²⁶. Se evaluaron los resultados de la primera colonoscopia de cribado en ambos grupos. Se definió adenoma avanzado como aquel ≥ 10 mm, con componente vellosa o DAG. Se realizó un análisis de regresión logística binaria ajustado a edad y sexo. En comparación con el grupo control, los sujetos con 1 FPG < 60 años con CCR se asociaron a un mayor riesgo de adenoma avanzado (*odds ratio* [OR]: 1,59; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,04-2,41; $p = 0,031$) y CCR (OR: 4,74; IC del 95%, 1,67-13,47; $p = 0,004$). En cambio, el grupo con 1 FPG ≥ 60 años con CCR no se asoció a un mayor riesgo de adenoma avanzado (OR: 0,98; IC del 95%, 0,67-1,45; $p = 0,935$) ni CCR (OR: 1,92; IC del 95%, 0,62-5,99; $p = 0,261$). Todos los CCR del grupo de 1 FPG ≥ 60 años se presentaron por encima de los 60 años (edad media 64 años). Los autores de este estudio concluyeron que los sujetos con 1 FPG ≥ 60 años con CCR no se asocian a un aumento significativo de riesgo de neoplasia avanzada. Estos resultados sugieren que en estos

sujetos el cribado podría realizarse en el seno de los programas de cribado poblacional de CCR mediante la prueba de SOH, iniciando el cribado a los 50 años. Esta estrategia podría ayudar a optimizar los recursos de colonoscopias en países con programas de cribado de CCR basados en SOH.

Prevalencia de adenomas en pacientes de 40-49 años con antecedentes familiares de cáncer colorrectal

La evidencia en relación con el riesgo de CCR en familiares de pacientes con CCR proviene mayoritariamente de estudios retrospectivos. Este año, el grupo del Dr. Philip S. Schoenfeld de la Universidad de Michigan presentó un estudio prospectivo que evaluó la prevalencia de neoplasia colónica en individuos de 40-49 años sometidos a colonoscopia por la existencia de FPG con CCR, en comparación con un grupo de la misma edad sin antecedentes familiares²⁷. Para ello se realizó un estudio prospectivo, multicéntrico en 6 centros estableciendo la prevalencia de adenomas y adenomas avanzados en sujetos de 40-49 años derivados para su primera colonoscopia. Previo a la realización de la colonoscopia se realizó un cuestionario sobre factores de riesgo de CCR y se excluyeron pacientes con síndromes hereditarios, enfermedad inflamatoria intestinal o clínica de rectorragias/hematoquecia, así como aquellos con antecedentes familiares de pólipos colónicos. Entre 2010 y 2013 se incluyeron 345 sujetos con historia familiar de CCR en algún FPG y 984 controles sin antecedentes familiares. No se observaron diferencias significativas entre los 2 grupos. La prevalencia de adenomas (el 28,4 frente al 25,4%; $p = 0,28$) y adenomas avanzados (el 4,6 frente al 5,1%; $p = 0,74$) fue similar entre los 2 grupos. En el análisis multivariado, el sexo masculino (OR: 1,45; IC del 95%, 1,08-1,95), la edad 45-49 (OR: 1,79; IC del 95%, 1,36-2,34) y el consumo de tabaco (OR: 2,15; IC del 95%, 1,53-3,03) se asociaron a mayor riesgo de adenomas, pero no la historia familiar de CCR (OR: 1,25; IC del 95%, 0,92-1,69). Por tanto, este estudio prospectivo y multicéntrico sugiere que la prevalencia de neoplasia colónica en sujetos con antecedentes familiares de CCR entre los 40 y 49 años es similar a la población sin antecedentes familiares. En este estudio no se analizaron subgrupos de CCR familiar sobre la base de la edad del caso índice ni número de FPG. Estos resultados, junto con los presentados en el estudio anterior, sugieren que iniciar el cribado a los 40 años (o 10 años antes del caso índice) quizás no esté justificado en sujetos con antecedentes familiares de primer grado de CCR.

Riesgo de neoplasia colónica en familiares de pacientes con adenomas avanzados

Hay escasa evidencia sólida en cuanto al riesgo de CCR en sujetos con antecedentes familiares de adenomas. Este año se presentó un estudio prospectivo²⁸ que evaluó la prevalencia de adenomas avanzados y CCR en hermanos de pacientes con adenomas avanzados, en comparación con hermanos de pacientes sin lesiones colónicas. Se realizó colonoscopia a 154 hermanos asintomáticos de pacientes con adenomas avanzados (≥ 10 mm, DAG, vellosa; edad media $58 \pm 6,3$ años) y a 272 hermanos apareados por edad y

sexo de sujetos sin patología colónica y sin historia familiar de CCR (edad media $57,6 \pm 5,7$). El objetivo primario del estudio fue establecer la prevalencia de neoplasia avanzada, definida como adenoma avanzado o cáncer. La prevalencia de neoplasia avanzada fue del 13% en el grupo familiar y del 3,3% en el grupo control (OR: 4,4; IC del 95%, 2-10; $p < 0,001$). La prevalencia de adenomas ≥ 10 mm, adenomas vellosos y cualquier adenoma fue superior en el grupo familiar ($p < 0,004$). Se detectaron 2 casos de CCR en el grupo familiar y ninguno en el grupo control. La prevalencia de neoplasia significativa fue superior cuando el caso índice era una mujer (OR: 5,08; IC del 95%, 1,6-16) y cuando el caso índice era < 60 años (OR: 4,1; IC del 95%, 1,25-13,4). Los autores de este estudio concluyen que los hermanos de pacientes con adenomas avanzados tienen un riesgo aumentado 4 veces de desarrollar neoplasia colorrectal, por lo que debería ofrecerse cribado con colonoscopia a este grupo.

Cápsula de colon frente a colonoscopia en el cáncer colorrectal familiar

Uno de los principales problemas del cribado en familiares de pacientes con CCR es la adherencia, con una baja aceptación de la colonoscopia como método de cribado²⁹. La segunda generación de cápsula de colon (CC) ha demostrado ser un procedimiento poco invasivo y con una precisión diagnóstica aceptable en comparación con la colonoscopia (sensibilidad del 84% para pólipos > 6 mm y del 88% para pólipos ≥ 10 mm)³⁰. El grupo del Dr. Quintero presentó los resultados de un estudio prospectivo que evaluó la adherencia de la CC en comparación con la colonoscopia en el cribado del CCR familiar³¹. Para ello se incluyeron FPG de pacientes con CCR asintomáticos ≥ 40 años (o 10 años más jóvenes que el caso índice) y se aleatorizaron 1:1 a CC (PillCam colon2, Given Imaging) o colonoscopia. A los pacientes que en la CC se les detectó una neoplasia colorrectal avanzada (pólipo ≥ 6 mm, ≥ 2 pólipos < 6 mm o CCR) se les invitó a realizar una colonoscopia. Se permitió el cambio de rama del estudio, identificando las causas. La preparación para la CC consistió en dieta sin fibra y 3 l de polietilenglicol el día antes de la prueba. En total, 329 FPG fueron aleatorizados (165 a CC y 164 a colonoscopia), de los que finalmente se incluyeron 120 en la rama de CCR y 113 en la de colonoscopia. No se observaron diferencias en variables clínicas y demográficas entre los 2 grupos. En el análisis por intención de tratamiento, la adherencia fue similar en los 2 grupos (CC: 55,8%; colonoscopia: 52,2%; $p = 0,57$). El cambio de rama fue significativamente superior en el grupo de CC (57,4%) que en la colonoscopia (el 33 frente al 17%; OR: 3,1; IC del 95%, 1,5-6,4; $p < 0,01$). Los motivos para el cambio de grupo fueron evitar una segunda preparación para la colonoscopia en caso de hallazgos en la CC en el grupo de CC (89%) y el miedo a la colonoscopia en el grupo de colonoscopia (100%). En el análisis por protocolo, la adherencia fue inferior en el grupo de CC, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (el 35 frente al 45%; OR: 1,52; IC del 95%, 0,8-2,18). No se observaron diferencias en el rendimiento diagnóstico entre ambas exploraciones. Los autores del estudio concluyen que la CC en el cribado del CCR tiene una adherencia inferior a la colonoscopia debido a la negativa de los pacientes a realizar 2 prepara-

ciones, por lo que podría ser una estrategia de rescate en pacientes que rechazan la colonoscopia.

Características de los pacientes con poliposis adenomatosa sin mutación en APC ni MUTYH

La presencia de decenas a cientos de adenomas en el colon se conoce como PAF y los genes asociados a esta enfermedad son APC (con herencia autosómica dominante) y MUTYH (con herencia autosómica recesiva)^{3,24}. Sin embargo, una situación cada vez más frecuente son los pacientes con múltiples adenomas colónicos, en los que se han descartado mutaciones en estos 2 genes. La falta de diagnóstico genético impide el diagnóstico presintomático en los familiares en riesgo, y la historia natural y características de este grupo numeroso de pacientes no se conocen con precisión. Este año se han presentado los resultados de 2 estudios retrospectivos que caracterizaban estos pacientes.

En el primer estudio, el grupo del Dr. Giardiello del John Hopkins (Baltimore, Estados Unidos) presentó una serie de 27 pacientes (el 70% varones) con 10-99 adenomas acumulados sin mutación en APC/MUTYH (diagnosticados entre 2000 y 2013)³². Se evaluaron los hallazgos de 93 colonoscopias con un seguimiento medio de 4,9 años (rango, 0-27), así como el resultado de endoscopias digestivas altas (EDA) y manifestaciones extracolónicas. La edad media al diagnóstico de los pacientes fue de $50,4 \pm 14,6$ años. En 6 de los 27 *pedigrees* (22%) había otro familiar con poliposis. El número medio de adenomas en la primera colonoscopia fue de $35 \pm 32,2$ (rango, 0-99) y en la última colonoscopia (adenomas acumulados) de $53 \pm 32,2$ (rango, 10-101), representando un incremento del 12% anual. Ningún paciente tenía adenomas serrados sésiles. En 19/27 (70%) casos se realizó EDA con una edad media de $48,7 \pm 12,7$ años. De estos, 9 (47%) tenían algún hallazgo en forma de adenomas duodenales (4, 21%), pólipos de glándulas fúndicas (3, 10%) y adenomas duodenales y pólipos de glándulas fúndicas (2, 10%). Los pacientes con lesiones en la EDA fueron significativamente más jóvenes que los pacientes con EDA normal (40 frente a 50,6 años; $p = 0,02$). En total, 18 pacientes (67%) se sometieron a colectomía a la edad de $51,4 \pm 15,9$ años. Sobre la base de esta serie corta de pacientes, los autores concluyen que los pacientes con múltiples adenomas APC/MUTYH negativos tienen un fenotipo muy similar a la PAF atenuada causada por mutaciones en APC en cuanto a la edad de presentación, la historia familiar y la necesidad de colectomía. Por esta razón recomiendan realizar un seguimiento similar a los pacientes con mutación en APC/MUTYH.

En el segundo estudio, el grupo del Dr. Rodrigo Jover presentó 148 pacientes con más de 10 adenomas incluidos en el estudio multicéntrico español EPIPOLIP³³, en los que se habían descartado mutaciones en APC y MUTYH³⁴. En los casos con algún familiar con CCR ($n = 41$, 23,7%), también se descartaron mutaciones germinales en POLE y POLD1. La edad media fue de 63 años (el 73% varones). La media de adenomas por paciente fue de 15. En esta serie, 108 (73%) pacientes tenían una poliposis exclusivamente adenomatosa y 40 (27%) tenían una combinación de pólipos serrados (PS) y adenomas. De los 80 pacientes sin antecedente de CCR, la mayoría (83,6%) fueron tratados endoscópicamente. Al divi-

dir la cohorte en 2 grupos en función de la edad (> 60 frente a ≤ 60 años) se observó que los pacientes > 60 años se asociaban con más frecuencia a CCR ($p = 0,033$), poliposis exclusivamente adenomatosa ($p < 0,0001$), presencia de pólipos ≥ 10 mm ($p = 0,002$) y pólipos proximales ($p = 0,02$), aun con un menor número total de pólipos ($p = 0,031$). Los autores de este estudio concluyen que la edad juega un papel importante en el riesgo de desarrollar adenomas y CCR en estos pacientes con estudio genético negativo.

Los resultados de los 2 estudios comentados ponen de manifiesto la heterogeneidad de esta situación clínica. En el estudio de Giardiello se describe una cohorte de pacientes seleccionados en una unidad de cáncer hereditario que se parecen mucho a los pacientes con mutación en *APC/MUTYH* y en la que es probable que existan genes causantes pendientes de descubrir o mutaciones en estos genes no detectadas con los métodos actuales. Sin embargo, el estudio Jover describe una cohorte proveniente de un estudio multicéntrico poblacional, con unas características clínicas muy diferentes en cuanto a edad de diagnóstico (de media 10 años mayores), el fenotipo polipósico (elevada prevalencia de lesiones serradas) y los antecedentes familiares de poliposis. Por esta razón, la sospecha de un origen monogénico en esta cohorte es más baja que en el grupo de Giardiello y refleja una situación muy frecuente en la que la edad y otros factores de riesgo de CCR podrían jugar un papel más importante que la genética mendeliana.

Síndrome de poliposis serrada

Los pólipos hiperplásicos en el colon se han considerado tradicionalmente lesiones benignas sin riesgo de malignización. Sin embargo, hoy sabemos que los pólipos hiperplásicos son tan solo una parte del espectro de los llamados PS, que incluyen diferentes subtipos de lesiones con una característica histológica común, la apariencia “en dientes de sierra”, con potencial de transformación a CCR a través de la llamada “vía serrada”³⁵⁻³⁷. Durante la última década ha habido un cambio en el paradigma que consideraba a los adenomas como los únicos precursores de CCR, y tanto los clínicos como los patólogos están aunando esfuerzos en el diagnóstico y caracterización de estas lesiones. Así, los PS se clasifican en pólipos hiperplásicos, adenoma o pólipo serrado sésil (ASS) y adenoma serrado tradicional (AST). Los PS considerados de riesgo son los de localización proximal al sigma, los ≥ 10 mm y los que presentan displasia asociada (ASS con displasia o AST)^{38,39}.

El síndrome de poliposis serrada -SPS- (antes llamado síndrome de poliposis hiperplásica) es una condición que se caracteriza por la presencia de PS múltiples y/o grandes, que predispone al desarrollo de CCR⁴⁰⁻⁴³. De acuerdo a la última revisión de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el SPS se define como: a) presencia de al menos 5 PS proximales al colon sigmoideos, siendo 2 de ellos ≥ 10 mm de diámetro, o b) cualquier número de PS proximales al colon sigmoideos en un sujeto con antecedentes familiares de primer grado de SPS, o c) > 20 PS de cualquier tamaño distribuidos a lo largo de todo el colon. Aunque arbitraria, esta definición está siendo de gran utilidad para estandarizar el diagnóstico clínico y llevar a cabo estudios de investigación.

La prevalencia de SPS se ha estimado recientemente de 1:151 a 1:294 de los pacientes sometidos a una colonoscopia debida a un test de SOH positivo en programas de cribado poblacional⁴⁴. Otra estimación de la prevalencia de la SPS proviene de estudios con sigmoidoscopias de cribado en Reino Unido (1:3.000)⁴⁵. Estos datos indirectos sugieren que el SPS es un síndrome mucho más frecuente que otras formas de poliposis, como la PAF (prevalencia 1:13.000)⁴⁶.

Este año se presentó un estudio holandés en el que se recogieron datos clínicos, endoscópicos e histológicos de pacientes consecutivos sometidos a colonoscopia en una unidad de endoscopia (Maastricht University Medical Center) desde 2008 a 2012⁴⁷. Se utilizó de forma rutinaria cromoendoscopia selectiva con índigo carmín al 0,4% para maximizar la detección de lesiones pequeñas y planas. Se consideró localización proximal como proximal al ángulo esplénico y gran tamaño como ≥ 10 mm. De los 8.544 pacientes, 12 (edad mediana [rango] de 61 [39-78] años, el 50% varones) cumplieron los criterios diagnósticos de la OMS para el SPS. Cuatro de ellos fueron diagnosticados en la primera colonoscopia, mientras que los 8 restantes se diagnosticaron por el recuento acumulado de PS en el seguimiento (3 a los 4 meses, 3 a los 12 meses y 2 a los 26 meses de la endoscopia inicial). En conclusión, en este estudio se muestra que 1,4 de cada 1.000 pacientes sometidos a colonoscopia se diagnostica de SPS, la mayoría son diagnosticados durante el seguimiento. Por esta razón, los autores proponen que ante la sospecha de un posible SPS debería realizarse una colonoscopia con pancromoendoscopia a los 3-6 meses de la exploración basal, con el objetivo de establecer mejor el fenotipo.

Conclusiones

- El cribado poblacional del SL mediante la aplicación sistemática de modelos predictivos (PREMM_{1,2,6}) en sujetos sanos podría ser una estrategia alternativa a la actual, basada en el estudio del caso índice con cáncer.
- La prevalencia de IHQ para MLH1/MSH2/MSH6/PMS2 patológica en adenomas avanzados de pacientes < 45 años es del 1,5%. Sin embargo es prudente mantener un grado de sospecha del SL en pacientes jóvenes con adenomas avanzados y considerar la realización de IHQ ante sospecha clínica.
- La vigilancia intensiva con la combinación de endoscopia frontal y lateral y USE en pacientes con PAF y poliposis duodenal es efectiva para la prevención del cáncer duodenal.
- Los sujetos con 1 FPG ≥ 60 años con CCR no se asocian a un aumento significativo de riesgo de neoplasia avanzada. Estos resultados sugieren que en estos individuos, el cribado podría realizarse en el seno de los programas de cribado poblacional de CCR mediante la prueba de SOH, iniciando el cribado a los 50 años.
- Los hermanos de pacientes con adenomas avanzados tienen un riesgo aumentado 4 veces de desarrollar neoplasia colorrectal, por lo que debería ofrecerse cribado con colonoscopia a este grupo.
- La CC en el cribado del CCR tiene una adherencia inferior a la colonoscopia debido a la negativa de los pacientes a realizar 2 preparaciones, por lo que podría ser una estrategia de rescate en pacientes que rechazan la colonoscopia.
- Los pacientes con múltiples pólipos en los que se han

descartado mutaciones en *APC* y *MUTYH* son una población heterogénea. Un subgrupo de pacientes, especialmente aquellos con lesiones gastroduodenales, tiene un comportamiento similar a los pacientes con mutación, lo que sugiere un origen hereditario no identificado. Sin embargo, en la mayoría de pacientes la poliposis ocurre en pacientes > 60 años, en los que el factor genético probablemente juegue un papel menos relevante.

- La prevalencia del SPS en sujetos sometidos a una colonoscopia es de 1,4/1.000, la mayoría son diagnosticados durante el seguimiento. Por esta razón, ante la sospecha de un posible SPS debería realizarse una colonoscopia con pancromoendoscopia a los 3-6 meses de la exploración basal, con el objetivo de establecer mejor el fenotipo.

Financiación

Instituto de Salud Carlos III (PI10/00384; PI13/00719), Ministerio de Sanidad. "Cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). Unión Europea. Una manera de hacer Europa". CIBERehd (Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas) está financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Piñol V, Castells A, Andreu M, Castellvi-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.
- Lynch HT, Boland CR, Gong G, Shaw TG, Lynch PM, Fodde R, et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in the Lynch syndrome: diagnostic, surveillance and management implications. *Eur J Hum Genet*. 2006;14:390-402.
- Carballal S, Leoz ML, Moreira L, Ocaña T, Balaguer F. Hereditary colorectal cancer syndromes. *Colorectal Cancer*. 2014;3:57-76.
- Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res*. 1998;58:5248-57.
- Cunningham JM, Christensen ER, Tester DJ, Kim CY, Roche PC, Burgart LJ, et al. Hypermethylation of the hMLH1 promoter in colon cancer with microsatellite instability. *Cancer Res*. 1998;58:3455-60.
- Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomäki P, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2000;118:829-34.
- Parry S, Win AK, Parry B, Macrae FA, Gurrin LC, Church JM, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut*. 2011;60:950-7.
- Grover S, Stoffel EM, Bussone L, Tschoegl E, Syngal S. Physician assessment of family cancer history and referral for genetic evaluation in colorectal cancer patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:813-9.
- Pérez Segura P, Balaguer F. Need for coordinated, multidisciplinary care in the Spanish population at elevated risk of colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35:129-33.
- Moreira L, Balaguer F, Lindor N, De la Chapelle A, Hampel H, Aaltonen LA, et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA*. 2012;308:1555-65.
- Boland CR, Shike M. Report from the Jerusalem workshop on Lynch syndrome-hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138:2197.e1-7.
- 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.
- Balaguer F, Balmana J, Castellvi-Bel S, Steyerberg EW, Andreu M, Llor X, et al. Validation and extension of the PREMM1,2 model in a population-based cohort of colorectal cancer patients. *Gastroenterology*. 2008;134:39-46.
- Kastrinos F, Steyerberg EW, Mercado R, Balmana J, Holter S, Gallinger S, et al. The PREMM(1,2,6) model predicts risk of MLH1, MSH2, and MSH6 germline mutations based on cancer history. *Gastroenterology*. 2011;140:73-81.
- DiSario JA, Luba DG, Rock C, Saraiya D, Moyes K, Rushton K, et al. A Prospective evaluation of the feasibility of process engineering intervention on the screening and testing of Lynch syndrome in individuals with a personal and/or family history of Lynch-associated cancers. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-729.
- Kidambi T, Blanco A, Myers M, Conrad P, Loranger K, Terdiman JP. Lynch syndrome screening strategies: a six year clinical experience. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-866-7.
- Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, De la Chapelle A, Ruschhoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:261-8.
- Yurgelun MB, Goel A, Hornick JL, Sen A, Turgeon DK, Ruffin MT, et al. Microsatellite instability and DNA mismatch repair protein deficiency in Lynch syndrome colorectal polyps. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012;5:574-82.
- Kushnir VM, Goodwin J, Safar E, Chokshi RV, Davidson NO, Azar RR. Advanced colorectal adenomas in patients under 45 years of age: are we still missing Lynch syndrome? *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-509-10.
- Balmana J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D; on behalf of the EGWG. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi73-80.
- Galletto P, Leoz ML, Castells A, Balaguer F. Intraabdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36:580-6.
- Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut*. 2008;57:704-13.
- Gluck N, Strul H, Rozner G, Leshno M, Santo E. Duodenal adenoma surveillance for familial adenomatous polyposis patients utilizing endoscopy and endoscopic ultrasound: results of ten years of follow-up. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-118.
- Castells A, Marzo-Castillejo M, Mascort JJ, Amador FJ, Andreu M, Bellas B, et al. Clinical practice guideline. Prevention of colorectal cancer. 2009 update. *Asociacion Espanola de Gastroenterologia*. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32:717.e1-58.
- Leoz ML, Moreira L, Carballal S, Baiges A, Rodríguez R, Ocaña T, et al. Risk of Advanced Neoplasm in individuals with family history of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2014;146:S-220.

26. Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanás A, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2012;366:697-706.
27. Schoenfeld PS, Foster S, Kim H, Antaki F, Gunaratnam NT, Myers A, et al. Prevalence of adenomas in 40-49 years old with family history of colon cancer vs. average risk 40-49 years old: a multicenter, prospective, cross-sectional study. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-200.
28. NG SC, Chan FKL, Suen B-Y, Hui AJ, TSE YK, Ching J, et al. Prospective colonoscopy study identifies a four-fold increased risk of advanced colorectal neoplasms among individuals with a family history of advanced adenomas. *Gastrointest Endosc*. 2014;79:S-226.
29. Bujanda L, Sarasqueta C, Zubiaurre L, Cosme A, Muñoz C, Sánchez A, et al. Low adherence to colonoscopy in the screening of first-degree relatives of patients with colorectal cancer. *Gut*. 2007;56:1714-8.
30. Spada C, Hassan C, Muñoz-Navas M, Neuhaus H, Deviere J, Fockens P, et al. Second-generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2011;74:581-9.e1.
31. Adrián de Ganzo Z, Alarcón O, Gimeno-García AZ, Ramos L, Alonso-Abreu I, Carrillo-Palau M, et al. Colon capsule endoscopy versus colonoscopy in familial colorectal cancer screening: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-408.
32. Tieu A, Edelstein D, Axilbund J, Romans K, Blair C, Wiley EA, et al. Clinical characteristics and natural history of multiple colorectal adenoma patients without germline APC or MYH/MUTYH mutations. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-868.
33. Guarinos C, Juárez M, Egoavil C, Rodríguez-Soler M, Pérez-Carbonell L, Salas R, et al. Prevalence and characteristics of MUTYH-associated polyposis in patients with multiple adenomatous and serrated polyps. *Clin Cancer Res*. 2014;20:1158-68.
34. Guarinos C, Hernández-Illán E, Juárez-Quesada M, Rodríguez-Soler M, Egoavil CM, Pérez-Carbonell L, et al. Patients with multiple adenomatous polyps: causes, characteristics and management recommendations. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-336.
35. Balaguer F, Castells A. Hyperplastic polyps: are they completely innocent? *Curr Colorectal Cancer*. Rep 2011;7:42-9.
36. O'Brien MJ. Hyperplastic and serrated polyps of the colorectum. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007;36:947-68, viii.
37. Carballal S, Moreira L, Balaguer F. Serrated polyps and serrated polyposis syndrome. *Cir Esp*. 2013;91:141-8.
38. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1315-29.
39. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2012;143:844-57.
40. Boparai KS, Mathus-Vliegen EM, Koornstra JJ, Nagengast FM, Van Leerdam M, Van Noesel CJ, et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study. *Gut*. 2010;59:1094-100.
41. Boparai KS, Reitsma JB, Lemmens V, Van Os TA, Mathus-Vliegen EM, Koornstra JJ, et al. Increased colorectal cancer risk in first-degree relatives of patients with hyperplastic polyposis syndrome. *Gut*. 2010;59:1222-5.
42. Rashid A, Houlihan PS, Booker S, Petersen GM, Giardiello FM, Hamilton SR. Phenotypic and molecular characteristics of hyperplastic polyposis. *Gastroenterology*. 2000;119:323-32.
43. Guarinos C, Sánchez-Fortún C, Rodríguez-Soler M, Pérez-Carbonell L, Egoavil C, Juárez M, et al. Clinical subtypes and molecular characteristics of serrated polyposis syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:705-11; quiz e46.
44. Moreira L, Pellise M, Carballal S, Bessa X, Ocaña T, Serradesanferm A, et al. High prevalence of serrated polyposis syndrome in FIT-based colorectal cancer screening programmes. *Gut*. 2013;62:476-7.
45. Lockett MJ, Atkin WS. Hyperplastic polyposis: prevalence and cancer risk. *Gut*. 2001;48:A-4.
46. Bisgaard ML, Fenger K, Bulow S, Niebuhr E, Mohr J. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate. *Hum Mutat*. 1994;3:121-5.
47. Bouwens M, Van Geffen T, Winkens B, Riedl R, Masclee A, Sanduleanu S. Serrated polyposis syndrome: incidence rates and clinicopathologic characteristics in a population-based study. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-865.