

Ignacio Blanco\*, Esther Cabrera\*\*, Gemma Llort\*

\*Unidad de Consejo Genético. Servicio de Prevención y Control del Cáncer. Instituto Catalán de Oncología, L'Hospitalet, Barcelona.

\*\*Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Internacional de Cataluña.

## Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más frecuentes en nuestro medio. En la actualidad, constituye la segunda neoplasia tanto en varones como en mujeres, tras el cáncer de pulmón y de mama, respectivamente. Cuando se consideran ambos sexos conjuntamente, ocupa el primer lugar en incidencia y representa la segunda causa de muerte por cáncer.

En los últimos años hemos asistido a un avance muy significativo en el conocimiento de los mecanismos que participan en el desarrollo y progresión del CCR. Este avance abarca desde la identificación de diversos factores genéticos o moleculares implicados en la fisiopatología de esta neoplasia, hasta la caracterización de múltiples aspectos epidemiológicos involucrados en su génesis.

En concreto, la demostración del potencial premaligno del adenoma colorrectal y la identificación de los genes responsables de las formas hereditarias de CCR han dado pie a diversas estrategias preventivas que pueden contribuir significativamente a disminuir la incidencia y la morbimortalidad por CCR.

**Palabras clave:** Neoplasias colorrectales, Consejo Genético, prevención y control, genética.

## Abstract

Colorrectal cancer (CCR) is one of the most common cancers worldwide. In developed countries, it is the second most common cancer both in men and women, after breast and lung cancer, respectively. When both sexes are considered jointly, it occupies the first place in incidence and represents the second cause of death by cancer.

In the last years we have attended a very significant advance in the knowledge of the mechanisms that participate in the development and progression of CCR. These advances include the identification of novel cancer genes that have provided fundamental insights into the mechanism of carcinogenesis that will ultimately translate into cancer prevention and treatment. In particular, the demonstration of the premalignant potential of the colorectal adenoma and the identification of the genes responsible for the hereditary forms of CCR have given foot to diverse preventive strategies that can significantly contribute to diminish the incidence and the morbi-mortality of CCR.

**Key words:** Colorrectal neoplasms, Genetic Counseling, prevention and control, genetics.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más frecuentes en nuestro medio. En la actualidad, constituye la segunda neoplasia tanto en varones como en mujeres, tras el cáncer de pulmón y de mama, respectivamente. Cuando se consideran ambos sexos conjuntamente, ocupa el primer lugar en incidencia y representa la segunda causa de muerte por cáncer<sup>(1)</sup>.

Comparando con otros países europeos, España ocupa una posición intermedia en cuanto a incidencia y mortalidad<sup>(2)</sup>.

En España, en el año 2000 se produjeron 5.951 muertes por CCR en varones y 5.001 en mujeres, lo que representa un 11% de las defunciones por cáncer en varones y un 15% en mujeres<sup>(3)</sup>. La incidencia del CCR varía en función de la edad<sup>(4)</sup>, apreciándose un incremento notorio en las tasas de incidencia a partir de los 50 años<sup>(5)</sup>.

La supervivencia del CCR ha mejorado en los últimos años. En España, la supervivencia a los 5 años se sitúa dentro de la media de los países europeos (49,5% para cáncer de colon y 43% para cáncer de recto)<sup>(6)</sup>. Esta supervivencia depende funda-

### Correspondencia:

Ignacio Blanco  
Unidad de Consejo Genético. Servicio de Prevención y Control del Cáncer. Instituto Catalán de Oncología.  
Gran Vía s/n. Km 2,7. 08907. L'Hospitalet. Barcelona.  
E-mail: [iblanco@iconcologia.net](mailto:iblanco@iconcologia.net)

mentalmente del estadio tumoral en el momento del diagnóstico.

La etiología del cáncer colorrectal es heterogénea. Se han descrito factores ambientales y genéticos relacionados con la aparición del CCR<sup>(7)</sup> (Ver Tabla 1). De forma global, podemos afirmar que la mayoría de los tumores son esporádicos, en los que predominan los factores ambientales

en su origen. Sólo una pequeña proporción de ellos corresponde a formas hereditarias, en las que predominan los factores genéticos, ya sea Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF, menos del 1%) o Cáncer Colorrectal No Poliposis (CCHNP, 2-5%). Se estima que hasta en un adicional 15-20% de casos puede existir un componente hereditario asociado todavía no bien establecido<sup>(8)</sup>.

**Tabla 1. Factores de riesgo y causas del Cáncer Colorrectal Esporádico (88-94)**

*Modificado de Weitz et al.<sup>(7)</sup>*

<b>CÁNCER COLORRECTAL ESPORÁDICO (88-94%)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad avanzada</li> <li>• Sexo varón</li> <li>• Colectomía</li> <li>• Anastomosis uretero-cólica</li> </ul>
<p><b>Factores hormonales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nuliparidad,</li> <li>• Edad avanzada al primer embarazo,</li> <li>• Menopausia precoz</li> </ul>
<p><b>Factores ambientales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta rica en carnes y grasas, y pobre en fibra, folato y calcio</li> <li>• Vida sedentaria</li> <li>• Obesidad</li> <li>• Diabetes Mellitas</li> <li>• Tabaco</li> <li>• Irradiación previa</li> <li>• Exposición a contaminantes ocupacionales (p.e. asbesto)</li> <li>• Ingesta elevada de alcohol</li> </ul>
<p><b>Historia personal de tumores esporádicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia de pólipos colorrectales</li> <li>• Historia personal de cáncer colorrectal (riesgo de un segundo primario colorrectal del 1,5-3% 3n los primeros cinco años)</li> <li>• Historia de cáncer de intestino delgado, endometrio, mama u ovario</li> </ul>
<p><b>Historia familiar de cáncer colorrectal (20%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• familiares de primer o segundo grado afectos de cáncer colorrectal sin cumplir los criterios de cáncer colorrectal hereditario]</li> </ul>
<p><b>Historia personal de enfermedad intestinal inflamatoria (1-2%):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colitis ulcerosa</li> <li>• Enfermedad de Crohn</li> </ul>
<b>CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO (5-10%)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) y sus variantes fenotípicas</li> <li>• Cáncer colorrectal hereditario no poliposis (CCHNP)</li> <li>• Síndromes de poliposis hamartomatosa (síndrome de Peutz-Jeghers, poliposis juvenil, síndrome de Cowden)</li> </ul>

En el cáncer colorrectal se han realizado grandes avances en el conocimiento de la historia natural de la enfermedad. Así, hoy en día se acepta que, en general, todas las lesiones malignas del colon y recto, antes de serlo, fueron previamente, y durante algunos años (5-10 años por término medio) lesiones benignas conocidas con el nombre de pólipos. El conocimiento de la historia natural del CCR abre las posibilidades a la prevención de la enfermedad, puesto que si pudiésemos diagnosticar estos pólipos antes de su evolución maligna podríamos disminuir la incidencia de esta enfermedad.

Además, si el CCR se diagnostica en los estadios iniciales la terapéutica actual es altamente eficaz, obteniendo tasas de curación superiores al 90% en los CCR iniciales (Estadio Duke's A). El problema fundamental radica en que estos pólipos y las lesiones cancerosas iniciales no suelen dar síntomas perceptibles por el individuo. Es por ello muy importante poder seleccionar a los pacientes candidatos a medidas de cribado dependiendo de su riesgo personal o familiar a desarrollar cáncer colorrectal.

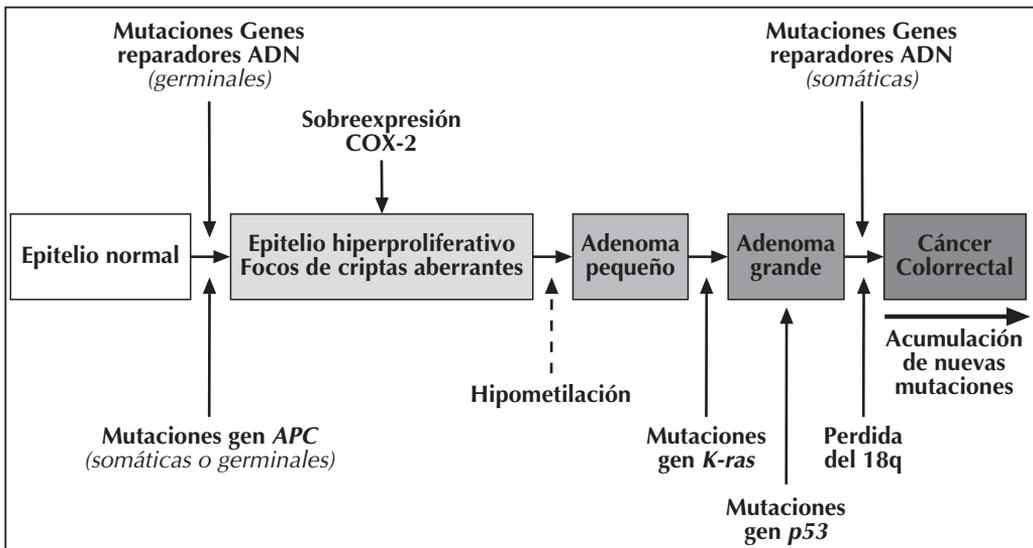
La colonoscopia es el método de elección para el cribado y seguimiento de los individuos que presentan un alto riesgo de

cáncer colorrectal. Jarvinen et al.<sup>(9)</sup> demostraron, en un estudio clínico controlado y con un seguimiento de 15 años, que el cribado mediante colonoscopia en individuos de alto riesgo que pertenecen a familias con CCHNP comporta un beneficio significativo en términos de reducción de la morbilidad y mortalidad por CCR.

Los avances en el conocimiento de la biología molecular del CCR están siendo de gran ayuda en la caracterización del riesgo individual y familiar a desarrollar cáncer colorrectal. En estos momentos disponemos de suficientes evidencias para poder afirmar que la secuencia adenoma-carcinoma en la historia natural del cáncer es debida a un proceso de carcinogénesis secuencial (Ver Figura 1). Es decir, las células cancerosas son el resultado de la adquisición independiente de diversas alteraciones genéticas que afectan de forma directa o indirecta al ciclo celular.

Los tumores colorrectales muestran una evolución progresiva y gradual fácilmente diferenciable: los adenomas son tumores benignos pequeños que constituyen la primera manifestación neoplásica del epitelio colorrectal, tienen sólo unos milímetros de diámetro y sus células se diferencian muy

Figura 1. Modelo de carcinogénesis secuencial del cáncer colorrectal



poco de las normales. A nivel molecular este primer paso se ve asociado a mutaciones en el gen APC (*Adenomatous Polyposis Coli gene*). Gradualmente los adenomas benignos crecen y adquieren mutaciones en otros genes como el gen K-ras, p53, DCC u otros, favoreciendo la expansión clonal hasta establecer finalmente el estado maligno<sup>(10)</sup>.

Las mutaciones genéticas que aparecen en los tumores colorrectales son generalmente adquiridas. Es decir, no existían previamente en el individuo y, debido a diferentes causas como el azar, factores ambientales o carcinógenos, aparecen en células diferenciadas o somáticas. Esto es lo que ocurre en el 88-95% de los casos, denominándose esta neoplasia tumor esporádico. Sin embargo, es posible que el individuo nazca con una primera mutación en alguno de los genes que participan en el proceso de carcinogénesis secuencial. En este caso, el individuo no nace con el CCR pero presenta una predisposición a padecer el mismo, pues tiene una ventaja en el proceso de carcinogénesis. Además, este individuo podrá transmitir a su descendencia esta predisposición al CCR, siendo considerado este CCR como hereditario.

Podemos afirmar que el CCR es una enfermedad genética, aunque muy raramente hereditaria.

El rápido progreso en el conocimiento de la genética de CCR y el desarrollo de pruebas genéticas que permiten identificar alteraciones en genes que dan lugar a un mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, ha hecho posible ofrecer consejo genético en predisposición hereditaria al cáncer colorrectal. El consejo genético en cáncer colorrectal, al igual que en otras predisposiciones hereditarias al cáncer, es el proceso de comunicación no-directiva que atiende a las necesidades y preocupaciones individuales y familiares relacionadas con el desarrollo y/o transmisión del cáncer colorrectal y tumores relacionados<sup>(11)</sup>. Este proceso incluye la intervención de uno o más profesionales, correctamente formados, para ayudar a un individuo o familia a: 1) comprender los hechos médicos, incluyendo el diag-

nóstico, evolución probable de la enfermedad y las opciones de manejo clínico disponibles; 2) comprender de qué manera la herencia contribuye en la enfermedad y las posibilidades de aparición de la misma en otros miembros de la familia; 3) entender las alternativas disponibles para el manejo del riesgo de aparición del cáncer colorrectal, es decir, medidas de prevención primaria y secundaria disponibles, incluyendo el test genético predictivo; 4) elegir las acciones más apropiadas a llevar a cabo acordes con el riesgo personal, las expectativas de la familia, y las convicciones éticas y religiosas propias del individuo, y actuar en consecuencia y concordancia con dicha decisión; y, por último, 5) ofrecer el soporte necesario al individuo y la familia para el afrontamiento de la enfermedad.

En resumen, podríamos decir que hoy en día es posible informar a individuos de determinadas familias con agregación familiar de cáncer sobre el riesgo individual de desarrollar cáncer colorrectal y tumores asociados.

En el presente artículo presentamos los conocimientos actuales sobre las formas más frecuentes de predisposición hereditaria al cáncer colorrectal, la Poliposis Adenomatosa Familiar y el Cáncer Colorrectal Hereditario No Poliposico.

## **POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR**

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es una enfermedad hereditaria autosómica que se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos adenomatosos (más de 100) distribuidos a lo largo de todo el intestino grueso<sup>(12)</sup>. El desarrollo de pólipos suele iniciarse a partir de la pubertad, aunque habitualmente no ocasiona sintomatología hasta los 30-35 años de edad. Es una enfermedad infrecuente, 1 caso por 10.000-20.000 habitantes<sup>(13)</sup> pero con una elevada penetrancia, cercana al 100%. Se estima que es responsable del 1% de los cánceres colorrectales<sup>(14)</sup>. La PAF puede presentar mani-

festaciones extracolónicas como adenomas en estómago, intestino delgado y ampolla de Vater, osteomas, quistes epidérmicos, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina y tumores desmoides. De forma más infrecuente puede asociarse a carcinoma papilar de tiroides, tumores cerebrales y hepatoblastomas en la infancia<sup>(15,16)</sup>. Se denomina síndrome de Gardner a la PAF cuando se acompaña de manifestaciones extracolónicas<sup>(17)</sup>. Si se acompaña de tumores del sistema nervioso central se le denomina síndrome de Turcot<sup>(18)</sup>.

La PAF posee un alto potencial de malignización, de manera que si no se efectúa el tratamiento quirúrgico, la práctica totalidad de pacientes desarrollarán un CCR antes de los 50 años de edad.

Las estrategias preventivas en la PAF van dirigidas a disminuir las causas de mortalidad (principalmente el CCR, los tumores duodenales y los tumores desmoides)<sup>(19)</sup> e incluyen el análisis genético, la cirugía profiláctica, la vigilancia de la población afectada y la quimioprevención.

El diagnóstico clínico de la PAF puede efectuarse cuando un individuo tiene más de 100 adenomas colorrectales o cuando un individuo tiene múltiples adenomas y es familiar de primer grado de un paciente diagnosticado de PAF. La presencia de manifestaciones extracolónicas refuerza la sospecha diagnóstica<sup>(15)</sup>.

Los pacientes afectados de PAF y sus familiares deben ser remitidos a unidades especializadas en CCR hereditario para su registro y atención. El consejo genético debe contemplar, entre otras, el estudio genético para la detección de mutaciones en el gen APC, las recomendaciones referentes al cribado y tratamiento y la evaluación del impacto emocional<sup>(11)</sup>.

En la actualidad, la mayoría de pacientes con PAF son diagnosticados en el contexto de programas de cribado específicos debido a sus antecedentes familiares. No obstante, en el 30-40% de nuevos casos no existen antecedentes familiares de PAF, y son probablemente debidos a mutaciones *de novo*<sup>(20)</sup>.

Se ha descrito una forma atenuada de la PAF que difiere de la forma clásica en que existe un número menor de pólipos (generalmente más de 15 y siempre menos de 100) y que además tienen tendencia a desarrollarse en el colon derecho. La edad de aparición de los pólipos o del cáncer suele retrasarse unos 15 años en relación a la PAF clásica<sup>(21)</sup>. No existen diferencias respecto a la aparición de lesiones en el tracto gastrointestinal superior. Este fenotipo es denominado poliposis adenomatosa familiar atenuada (PAFA) y las características clínicas básicas son: un curso moderado de la enfermedad, una aparición tardía de adenomas y carcinomas colorectales y una muy limitada expresión de manifestaciones extracolónicas.

Generalmente se había aceptado que la Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada seguía un patrón autosómico dominante, al igual que la forma clásica, pero con un índice de mutaciones "de novo" superior. Recientemente se ha descrito que hasta un 30% de las Poliposis Adenomas Familiares Atenuadas siguen un patrón de herencia autosómico recesivo<sup>(22)</sup>, denominándose esta alteración como Poliposis Asociada al MYH (MAP)<sup>(23,24)</sup>.

En la PAF se recomienda ofrecer a los familiares de riesgo (individuos portadores de mutaciones y aquellos familiares directos pertenecientes a familias con PAF en las que no ha sido posible identificar la mutación causal) un cribado de las manifestaciones colónicas y extracolónicas de la PAF<sup>(25)</sup>.

Es importante el diagnóstico temprano de la PAF, antes de que se desarrolle un CCR, por lo que se recomienda un control endoscópico colónico regular desde los 10-12 años. En la PAF clásica, debido a que los adenomas aparecen difusamente en todo el colon, la realización de una rectosigmoidoscopia es suficiente para establecer si un individuo expresa la enfermedad. La periodicidad, siempre que no se evidencien pólipos, será: a) anual desde los 10-12 años hasta los 25 años; b) bienal desde los 26 años hasta los 35 años; c) trienal desde los 36 hasta los 45 años; y d) cada 5-10 años a partir de los 46 años de edad.

Un 40% de los pacientes con PAF presentan manifestaciones extracolónicas asociadas<sup>(26)</sup>. Entre las más frecuentes destacan las lesiones gastroduodenales (hipertrofia glandular fúndica, adenomas o pólipos hiperplásicos, adenocarcinoma), hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, tumores de partes blandas (desmoides, fibromas), osteomas (en maxilares, cráneo y huesos largos) y quistes epidermoides.

En estudios recientes se ha demostrado la eficacia del cribado endoscópico de la afectación duodenal en la PAF por lo que se recomienda iniciar la realización de endoscopias gastroduodenales a partir de los 30 años de edad<sup>(12,27,28)</sup>. La periodicidad de las mismas dependerá de los hallazgos endoscópicos y anatomopatológicos<sup>(27;28)</sup>.

En los pacientes con PAF en los que se ha realizado la colectomía, los tumores desmoides constituyen la segunda causa de muerte tras el carcinoma periampular<sup>(19)</sup>. Se desconoce la fisiopatología de estos tumores, aunque es habitual hallar el antecedente de cirugía abdominal previa e historia familiar de éstos, y se asocian a determinadas mutaciones en el gen APC<sup>(29)</sup>. Ante la sospecha de tumor desmoide se recomienda un cribado mediante TAC abdominal y/o ecografía abdominal.

Otras neoplasias que pueden aparecer en el contexto de la PAF, aunque con menor frecuencia, son: carcinoma papilar de tiroides (2%), carcinoma pancreático (2%), hepatoblastoma (1,6%) y meduloblastomas del ángulo pontocerebeloso (< 1%). Dada su baja incidencia y el reducido rendimiento del cribado específico de estas neoplasias, éste no está justificado. Sin embargo, sí que se recomienda la exploración clínica anual incluyendo la palpación cervical. Por otra parte, teniendo en cuenta que la cirugía precoz del hepatoblastoma es potencialmente curativa, se ha sugerido la utilidad de la determinación periódica de las concentraciones séricas de alfafetoproteína y de la realización de una ultrasonografía abdominal en los hijos de pacientes afectados de PAF, desde el nacimiento hasta los 5 años de edad<sup>(16)</sup>. Se considera que entre el 80-

90% de las familias afectas de PAF clásica presentan mutaciones en el gen APC (*Adenomatous Polyposis Coli gene*) en la línea germinal. El gen APC fue identificado hace 10 años en el cromosoma 5 (5q21)<sup>(30)</sup>. La característica más importante del gen es el gran tamaño del exon 15 (6574 bp) lo que representa el 77% de la región codificante. El diagnóstico genético se basa en el estudio molecular directo del caso índice.

Se han descrito asociaciones entre genotipo y fenotipo<sup>(31)</sup>. El fenotipo severo (más de 500 adenomas) se asocia a mutaciones entre los codones 1250 y 1464 que incluye el hotspot 1309. El denominado fenotipo difuso (1000-2000 adenomas) se asocia a mutaciones fuera de la región anterior. La forma atenuada de PAF se asocia a mutaciones en los exones 3 y 4 y a mutaciones en la región 3' más allá del codón 1597. Es importante destacar que una misma mutación genera distintos fenotipos y que mismos fenotipos son resultado de diferentes mutaciones. Además, esta heterogeneidad se mantiene dentro y fuera de las familias, lo que sugiere que otros factores genéticos y ambientales deben influir en el curso de la enfermedad<sup>(32,33)</sup>.

Recientemente, tras la demostración de la participación de otro gen, el gen *MYH*, en el desarrollo de la PAF, generalmente atenuada, se ha refutado el dogma del patrón de herencia autosómico dominante de la PAF. El gen *MYH* causa la PAF a través de un patrón de herencia autosómico recesivo<sup>(22,34,35)</sup>.

Las mutaciones en el gen *MYH* son menos heterogéneas y sus frecuencias muestran marcadas diferencias étnicas. Dos variantes, Y165C y G382D, suponen el 75% de las variantes identificadas en el gen *MYH* en Caucásicos. Hasta la fecha, las mutaciones bialélicas en el gen *MYH* se han identificado sólo en familias con AFAP y PAF clásica, pudiendo explicar hasta una tercera parte de los pacientes con formas atenuadas de PAF<sup>(36)</sup>. La heterogeneidad genética tiene consecuencias importantes en consejo genético y en el seguimiento de los pacientes y familiares en riesgo en la PAF. El estudio genético (diagnóstico gené-

tico) está indicado para: 1) confirmar el diagnóstico de PAF tras haber realizado un diagnóstico clínico de PAF o en presencia de antecedentes familiares de PAF; 2) como cribado molecular en familiares de afectos de PAF (diagnóstico presintomático).

El diagnóstico molecular presintomático se debe ofrecer en la adolescencia, pues es el momento de inicio de las rectosigmoidoscopias en los familiares en situación de riesgo. Si se detecta la mutación en un familiar en riesgo, su probabilidad de desarrollar la enfermedad está cerca del 100% a los 40 años. El diagnóstico molecular puede ayudar a reforzar las recomendaciones de seguimiento basadas en rectosigmoidoscopias anuales o bianuales hasta evidenciar el desarrollo de pólipos. Si en una familia se ha detectado una mutación deletérea en el gen APC y, posteriormente, no se detecta la misma mutación en un familiar en riesgo, se considerará este resultado como un verdadero negativo y nos permite retirar a este familiar del programa de cribado, advirtiéndole de que tiene el riesgo de la población general de desarrollar CRC. En las familias en las que no se haya detectado una mutación deletérea, el diagnóstico molecular no modificará el programa de seguimiento. Este diagnóstico molecular debe ofrecerse siempre en el contexto del proceso de consejo genético.

En estos momentos no existe un tratamiento de la PAF como tal. Lo que se lleva a cabo es un tratamiento de sus manifestaciones. El tratamiento de la PAF puede dividirse en el tratamiento de la afectación colorrectal y el tratamiento de la afectación extracolorrectal.

Los pacientes con PAF deben ser tratados quirúrgicamente para evitar el desarrollo precoz de CCR. Se ha sugerido que esta cirugía debe llevarse a cabo cuando no puede garantizarse el control endoscópico de la afectación colorrectal, intentando retrasar la cirugía hasta la finalización de la pubertad si es posible.

Existen tres técnicas quirúrgicas para tratar a estos enfermos: 1) la colectomía subtotal con anastomosis ileorectal; 2) la proctocolectomía con reservorio ileo-anal;

y 3) la proctocolectomía con ileostomía definitiva. Las dos primeras técnicas son las de elección, reservando la última a situaciones extremas en las que es imposible conservar los esfínteres debido a la afectación rectal, o asegurar un control endoscópico posterior, o bien es una decisión informada del paciente. La elección de la técnica quirúrgica dependerá de la edad de diagnóstico de la PAF, del fenotipo de ésta y de la historia familiar, de la afectación rectal, del seguimiento estricto posterior, así como del propio paciente tras recibir una información exhaustiva de los beneficios y riesgos de cada una de ellas. Deben tenerse en cuenta las implicaciones psicológicas de la cirugía profiláctica. Los resultados pueden afectar la autoestima, la seguridad y la calidad de vida del paciente. Hay pocos estudios que aborden el impacto psicológico y el afrontamiento de los pacientes frente a la cirugía profiláctica para la prevención del cáncer. Esta es un área de creciente importancia dado que los estudios genéticos en predisposición hereditaria al CCR identificarán un número cada vez mayor de individuos de alto riesgo a quien se les ofrecerá la opción de la cirugía profiláctica.

Tras la colectomía es recomendable que los pacientes con PAF realicen un seguimiento endoscópico periódico del recto remanente o del reservorio.

El tratamiento de los pólipos gastroduodenales varía según su localización y la incorporación del eco-endoscopia ha permitido un mejor diagnóstico de la extensión de la enfermedad. La polipectomía endoscópica se recomienda como la mejor opción para los pólipos aislados. Cuando la afectación duodenal es grave (pólipos múltiples, grandes, vellosos o con displasia severa -estadio IV de la clasificación de Spiegelman) el tratamiento recomendado es la duodenopancreatectomía<sup>(28)</sup>.

El tratamiento de los tumores desmoides es difícil, siendo todavía un tratamiento principalmente empírico<sup>(29)</sup>. El tratamiento quirúrgico debería limitarse a aquellos tumores desmoides que causen complicaciones potencialmente deletéreas para el

paciente (obstrucción intestinal, inminente isquemia intestinal, etc).

Diversos estudios han evaluado la utilidad de la quimioprevención en la PAF. La administración de AINES (sulindac, celecoxib y probablemente otros) en la PAF únicamente está aceptada como terapia adyuvante a la cirugía en pacientes con pólipos residuales y nunca como alternativa a ésta. La administración de AINES no está justificada en la prevención primaria de la PAF en pacientes portadores de mutaciones en el gen APC<sup>(37)</sup>.

## CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO POLIPOSIS

El cáncer colorrectal hereditario no poliposis (CCHNP), también denominado síndrome de Lynch, es una enfermedad hereditaria con patrón autosómico dominante debida a mutaciones germinales en los genes reparadores del ADN<sup>(8,12,14)</sup>. Más del 90% de las familias con CCHNP genéticamente caracterizadas son debidas a mutaciones en los genes *hMLH1* (59%) y *hMSH2* (38%)<sup>(12,38)</sup>. A pesar de tratarse de la forma de CCR hereditario más frecuente, únicamente representa entre el 0,9 y el 5% del total de casos de CCR<sup>(8,39,40)</sup>.

El CCHNP se caracteriza por el desarrollo precoz de CCR, habitualmente antes de los 50 años de edad, con un predominio en el colon derecho y una elevada tendencia a presentar neoplasias sincrónicas o metacró-

nicas, ya sea en el propio colon y recto o en otros órganos (endometrio, estómago, páncreas, sistema urinario, ovario, vías biliares, intestino delgado)<sup>(12,38)</sup>. Con menor frecuencia pueden presentar tumores cerebrales (glioblastoma) o cutáneos (queratoacantomas, adenomas sebáceos o adenocarcinomas sebáceos), combinaciones que reciben el nombre de síndrome de Turcot y síndrome de Muir-Torre, respectivamente, y constituyen variantes del CCHNP<sup>(18,38)</sup>.

El diagnóstico clínico de CCHNP se establece a partir de la historia familiar y se basa en los criterios de Amsterdam (Ver Tabla 2)<sup>(41,42)</sup>.

La identificación de una mutación germinal en alguno de los genes reparadores del ADN permite confirmar el diagnóstico clínico de sospecha de CCHNP. Esto se produce en la mayoría de pacientes (45-65%) que cumplen los criterios de Amsterdam<sup>(43)</sup>. Sin embargo, en una proporción no despreciable de familias que cumplen con estos criterios o que tienen una marcada historia familiar de CCR no es posible identificar la mutación causal<sup>(40,44)</sup>. Contrariamente, familias que no cumplen los criterios de Amsterdam pueden presentar mutaciones germinales en estos genes<sup>(40)</sup>.

La presencia de mutaciones germinales en los genes reparadores del ADN ha permitido el diagnóstico molecular del CCHNP y, consecuentemente, su aplicación en el manejo de este síndrome<sup>(45)</sup>. La alteración de estos genes comporta la acu-

**Tabla 2. Criterios clínicos de diagnóstico del CCHNP**

<b>Criterios de Amsterdam I/II (tienen que cumplirse todos los criterios)</b>
1. Mínimo 3 individuos con CCR o tumor asociado al CCHNP (endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal)
2. Uno de los familiares es de primer grado de los otros dos
3. Mínimo 2 generaciones consecutivas afectas
4. Mínimo un caso diagnosticado antes de los 50
5. Exclusión del diagnóstico de PAF
6. Confirmación de los diagnósticos con informes anatomopatológicos

mulación de múltiples mutaciones somáticas que afectan de manera preferente a fragmentos repetitivos de ADN (microsatélites) distribuidos a lo largo del genoma, lo cual constituye un marcador fenotípico de esta entidad (fenómeno de inestabilidad en microsatélites)<sup>(46-48)</sup>.

La penetrancia de las mutaciones en los genes *hMLH1* y *hMSH2* en relación con el desarrollo de CCR es superior al 80%. A diferencia de lo que ocurre en la PAF, el CCHNP no presenta unas características fenotípicas específicas, lo que hace aún más útil la realización del análisis genético<sup>(49)</sup>.

La baja sensibilidad de los criterios de Amsterdam ha llevado a establecer unos criterios menos restrictivos que permitan identificar una proporción mayor de pacientes afectados de CCHNP. Estos criterios, establecidos en Bethesda<sup>(50)</sup> y modificados posteriormente<sup>(51)</sup>, fueron desarrollados para identificar pacientes con una elevada probabilidad de padecer un CCHNP a los cuales estaría indicado determinar la presencia del fenómeno de inestabilidad de microsatélites en el seno del tumor (Ver

Tabla 3). En aquellos pacientes con inestabilidad de microsatélites debería investigarse la presencia de mutaciones en los genes reparadores del ADN<sup>(52)</sup>. Es importante resaltar que los criterios de Bethesda no son criterios diagnósticos de CCHNP, cuyo diagnóstico clínico se apoya en los criterios de Amsterdam. Los criterios de Bethesda deben considerarse como un procedimiento de selección previo de los individuos con una mayor probabilidad de presentar mutaciones en los genes implicados en el CCHNP, con lo que se consigue aumentar el rendimiento del análisis genético<sup>(49)</sup>.

Cuando se ha detectado una mutación deletérea en la familia en uno de los genes reparadores del ADN, el estudio genético directo permite el diagnóstico presintomático de los familiares de riesgo<sup>(12,14,38)</sup>. Este análisis permite la racionalización del cribado familiar, de manera que el seguimiento endoscópico puede centrarse únicamente en aquellos miembros portadores de mutaciones. Por ello, el análisis genético debe ofrecerse de entrada a los familiares, mayores de edad, de primer grado (padres,

**Tabla 3. Criterios de estudio de inestabilidad en microsatélites (IMS)**

(Modificado de Umar et al. <sup>(51)</sup>)

Criterios de Bethesda revisados
1. CCR diagnosticado antes de los 50 años
2. Presencia de CCR sincrónico o metacrónico, u otro tumor <sup>a</sup> asociado a CCHNP, independientemente de la edad
3. CCR con histología <sup>b</sup> , con IMS-alta <sup>c</sup> diagnosticado antes de los 60 años
4. Mínimo 2 generaciones consecutivas afectas
5. CCR diagnosticado en uno o más familiares de primer grado con un tumor asociado a CCHNP, uno de los cánceres diagnosticados antes de los 50
6. Individuo con CCR en 2 o más familiares de primer o segundo grado con un tumor asociado a CCHNP, independientemente de la edad
<sup>a</sup> Tumores asociados a CCHNP: colorrectal, endometrial, estómago, ovario, páncreas, uréter y pelvis, renal, tracto biliar, cerebral (glioblastoma), adenomas sebáceos y queratoacantomas, y tumores del intestino delgado.
<sup>b</sup> Presencia de linfocitos infiltrantes de tumor, reacción Crohn-like, diferenciación mucinosa/anillo de sello, o medul.
<sup>c</sup> IMS-alta: se refiere a cambios en 2 o más marcadores de inestabilidad recomendados por el <i>National Cancer Institute</i> .

hermanos e hijos) de individuos portadores de una mutación germinal en alguno de estos genes. La identificación de los individuos portadores de mutaciones mediante análisis genético permite optimizar la relación coste-efectividad del cribado del CCHNP<sup>(53)</sup>.

El análisis genético debe efectuarse en el contexto del consejo genético, y siempre previa obtención del consentimiento informado por escrito<sup>(11,45)</sup>.

El cribado del CCR en el CCHNP es eficaz, y va dirigido a la identificación y resección de pólipos adenomatosos, así como a la detección de carcinomas en fases iniciales de su desarrollo<sup>(54)</sup>. Jarvinen et al.<sup>(9)</sup> demostraron que el cribado endoscópico (colonoscopia cada 3 años) se asociaba a una disminución del 62% en la incidencia de CCR ( $p=0,02$ ) y del 66% en la mortalidad global ( $p=0,003$ ) en relación con la no realización de cribado. Recientemente Dove-Edwin et al.<sup>(55)</sup> han podido confirmar estos datos en una serie independiente.

Se ha descrito que la progresión desde adenoma a carcinoma es más rápida en el CCHNP que en los tumores esporádicos<sup>(38)</sup>. Es por ello que generalmente se recomienda disminuir el intervalo entre colonoscopias de cribado a 1 o 2 años. Estas colonoscopias deben iniciarse a partir de los 20-25 años o 10 años antes de la edad del diagnóstico del CCR en el familiar afecto más joven, escogiendo la opción que primero se produzca<sup>(13,45)</sup>. El cribado endoscópico de los individuos a riesgo pertenecientes a familias con CCHNP ha demostrado ser efectivo y menos costoso que el no efectuar el cribado<sup>(56)</sup>.

Los pacientes afectados de CCHNP presentan un riesgo aumentado de padecer otras neoplasias relacionadas: 60% para el cáncer de endometrio, 13% para el estómago, 12% para el ovario, 4% para el de vías urinarias, 3,7% para el cerebral, 3,3% para el de pelvis renal y 2% para el de vías biliares<sup>(57)</sup>.

Tanto los individuos que han desarrollado CCR como los familiares a riesgo presentan un riesgo incrementado de presentar una neoplasia extracolónica. Es por ello

que, a pesar de que no está demostrada la eficacia de estas estrategias<sup>(58,59)</sup>, se asume que el potencial beneficio aumenta en aquellas familias en las que existe una mayor agregación de una determinada neoplasia extracolónica<sup>(12,60)</sup>.

La neoplasia extracolónica más frecuente es la de endometrio, tanto en las familias con mutaciones en el gen *hMLH1* como en el gen *hMSH2*<sup>(61)</sup>. La mayoría de grupos recomiendan el cribado sistemático de esta neoplasia mediante ultrasonografía pélvica anual a partir de los 25-35 años de edad<sup>(62)</sup>.

El tratamiento del cáncer colorrectal en el contexto del CCHNP, a priori, debe ser igual que el tratamiento del CCR esporádico. Sin embargo, dado que los pacientes con CCHNP presentan un riesgo incrementado de desarrollar tumores metacrónicos, una progresión más rápida desde adenoma a carcinoma y que en ocasiones el carcinoma se origina en lesiones planas difíciles de tratar endoscópicamente, algunos autores recomiendan la realización de una resección extensa (colectomía subtotal) para el tratamiento de las neoplasias colorrectales.

En la actualidad, no existen datos que permitan recomendar o rechazar la realización de una colectomía profiláctica en los individuos en situación de riesgo o en portadores de mutaciones en los genes responsables del CCHNP. Sin embargo, podría contemplarse en aquellos individuos en los que por cualquier motivo se sospeche que no van a adherirse al programa de cribado endoscópico periódico.

## AGREGACIÓN FAMILIAR DE CÁNCER COLORRECTAL

Los pacientes con CCR a menudo presentan antecedentes familiares de esta neoplasia, habitualmente sin llegar a cumplir los criterios de las formas hereditarias de CCR (PAF y CCHNP)<sup>(63)</sup>. Así, se ha descrito de manera constante que el riesgo de desarrollar CCR en individuos con un familiar de primer grado afecto de CCR es 2-3 veces superior al de la población general<sup>(63)</sup> (Ver

Tabla 4). La presencia de familiares de segundo (abuelos, tíos o sobrinos) o tercer (bisabuelos y primos) grado afectos de CCR también se ha visto asociado a un discreto aumento del riesgo de CCR<sup>(64)</sup>.

La edad al diagnóstico del CCR, el número de familiares afectos y el grado de parentesco son las principales variables asociadas al riesgo de CCR en los diferentes estudios<sup>(4,13,63,65-67)</sup>.

Hasta el momento no se han llevado a cabo estudios prospectivos que comparen estrategias de cribado específicas en pacientes con un moderado incremento de riesgo familiar de CCR. Es por ello que las recomendaciones que se hacen en relación al cribado son empíricas y contemplan medidas de cribado más intensas que las propuestas para la población general, ya sea por la periodicidad y/o la edad de inicio de éstas<sup>(54,68)</sup>.

Los individuos con dos o más familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos) con una neoplasia colorrectal son tributarios de cribado mediante colonoscopia cada 5 años a partir de los 40 años de edad (o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven, lo primero que ocurra).

Cuando existe únicamente un familiar de primer grado afecto de neoplasia colorrectal, el riesgo está condicionado por la edad en el momento del diagnóstico. Cuando éste se efectuó antes de los 60 años de edad, el cribado recomendado es idéntico al mencionado anteriormente. Por el contrario, cuando el diagnóstico se efectuó a una edad igual o superior a los 60 años, el cribado recomendado es el mismo que el propuesto para la población general (colonoscopia cada 10 años iniciándose a los 50 años de edad). Cuando los antecedentes de neoplasia colorrectal se hallan limitados a familiares de segundo grado, el cribado dependerá exclusivamente del número de familiares afectos<sup>(68)</sup>.

## ESTUDIOS GENÉTICOS PREDICTIVOS EN NIÑOS

Los estudios genéticos predictivos en enfermedades de aparición en la edad adulta, como el cáncer, suelen recomendarse sólo a partir de la mayoría de edad. Es a partir de ese momento en el que el paciente puede decidir de forma autónoma e informada si desea someterse o no a

**Tabla 4. Riesgo familiar de cáncer colorrectal**

(Modificada de Burt <sup>(63)</sup>)

Situación familiar	Riesgo acumulado de CCR
Riesgo en población general (Cataluña)	5,8%
Un familiar de primer grado <sup>a</sup> con CCR	2-3 veces <sup>d</sup>
Dos familiares de primer grado <sup>a</sup> con CCR	3-4 veces <sup>d</sup>
Un familiar de primer grado <sup>a</sup> con CCR diagnosticado antes de los 50 años	3-4 veces <sup>d</sup>
Un familiar de segundo <sup>b</sup> o tercer grado <sup>c</sup> con CCR	~ 1,5 veces <sup>d</sup>
Dos familiares de segundo grado <sup>b</sup> con CCR	~ 2-3 veces <sup>d</sup>
Un familiar de primer grado <sup>a</sup> con adenoma colorrectal	~ 2 veces <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Familiares de primer grado: padres, hermanos e hijos  
<sup>b</sup> Familiares de segundo grado: abuelos, tío y sobrinos  
<sup>c</sup> Familiares de tercer grado: bisabuelos y primos  
<sup>d</sup> Incremento respecto al riesgo de la población general

un estudio genético. Sin embargo, cuando existe un beneficio médico potencial inmediato para el niño, los conflictos éticos respecto a si se debe realizar el estudio genético en niños se reducen de manera importante. Un beneficio médico potencial implica que hay intervenciones o un cribado intensivo para neoplasias que debe iniciarse en la niñez. Cuando existe beneficio médico, los padres están completamente capacitados legalmente para tomar decisiones sobre si realizar o no el estudio genético en sus hijos, y la preocupación ética en éstos casos probablemente se originaría si los padres rechazarán la posibilidad de un cribado o estudio a sus hijos. De todos modos, el proceso del estudio genético, incluso con beneficios potenciales para el niño, podrá tener un impacto psicológico en el niño y su familia.

El estudio genético en niños para determinar la predisposición hereditaria al CCR está rutinariamente aceptado en niños menores de 18 años de edad en la Poliposis Familiar Colónica. Sin embargo, en principio no se recomendará el estudio de los genes reparadores asociados al CCHNP en menores de edad<sup>(69)</sup>.

Es necesario el desarrollo y evolución de protocolos de consejo genético para la administración de la información de predisposición hereditaria al cáncer en niños y adolescentes. Los niños tienen diferentes niveles y maneras de entender la herencia y la enfermedad en sus familias y diferentes estilos de afrontamiento a una información amenazante y compleja.

## CONCLUSIONES

La prevención primaria y secundaria del CCR se basa en el concepto de que la carcinogénesis colorrectal es un proceso secuencial, caracterizado por la existencia de lesiones morfológicas características. Estas lesiones pueden ser visualizadas mediante la colonoscopia, que además permite la exéresis de las lesiones premalignas, pólipos, o de las lesiones

malignas en sus fases iniciales. La estratificación de la población según su riesgo de padecer cáncer colorrectal puede permitir dirigir la prevención del CCR mediante la adopción de medidas preventivas personalizadas dependiendo de los niveles de riesgo individual. Para conseguir este objetivo es necesario un conocimiento profundo de la patogénesis de la enfermedad.

El CCR es una enfermedad compleja determinada por la combinación de diferentes factores ambientales y genéticos. Durante las dos últimas décadas se han producido enormes avances en el conocimiento de las bases moleculares y genéticas del CCR. La identificación de genes de predisposición hereditaria al CCR de alta penetrancia ha permitido definir a un grupo de pacientes y familias con un riesgo de CCR muy superior a la población general, quienes pueden beneficiarse de protocolos de cribado exhaustivos para reducir la incidencia y mortalidad del CCR. Estas formas de predisposición hereditaria al CCR incluyen síndromes autosómicos dominantes bien caracterizados como la Poliposis Adenomatosa Familiar y el Cáncer Colorrectal Hereditario No Poliposis. Recientemente se ha identificado una variante atenuada de la Poliposis Adenomatosa Familiar que presenta un patrón de herencia autosómico recesivo asociado a alteraciones en el gen MYH, gen implicado en la reparación del ADN. Sin embargo, estas formas hereditarias de predisposición hereditaria al cáncer colorrectal representan sólo una minoría de los cánceres colorrectales, siendo la mayoría de los CCR esporádicos o con una discreta agregación familiar. Existen evidencias que indican que, en la mayoría de los casos, el CCR es el resultado de la interacción de diferentes genes de susceptibilidad de baja penetrancia con factores ambientales. Es decir, el CCR es una enfermedad poligénica. La identificación en un futuro próximo de estos genes de baja penetrancia permitirá la adopción de medidas de cribado personalizadas para la mayoría de la población.

## AGRADECIMIENTOS

La relación de este trabajo ha sido posible, en parte, gracias al soporte de la Fundación P. de Gastroenterología Dr. Francisco Vilardell.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gonzalez J.R., Moreno V., Fernandez E., Izquierdo A., Borrás J., Gispert R. Probability of developing and dying of cancer in Catalonia during the period 1998-2001. *Med Clin.(Barc.)* 2005; 124:411-4.
- Fernandez E., La Vecchia C., Gonzalez J.R., Lucchini F., Negri E., Levi F. Converging patterns of colorectal cancer mortality in Europe. *Eur.J Cancer* 2005; 41:430-7.
- Mortalidad por cáncer y otras causas en España, año 2000. Centro Nacional de Epidemiología. En: <http://193.146.50.130/cancer/cancer1.htm> 2004.
- Winawer S.J., Fletcher R.H., Miller L., Godlee F., Stolar M.H., Mulrow C.D. et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112:594-642.
- Borràs J., Borràs J., Bosch F., Fernández E., Galceran J., Gispert R. et al. Càncer Catalunya 2001. L'Hospitalet: Institut Català d'Oncologia, Departament de Sanitat i Seguretat Social.: 2001.
- Gatta G., Capocaccia R., Sant M., Bell C.M., Coebergh J.W., Damhuis R.A. et al. Understanding variations in survival for colorectal cancer in Europe: a EURO-CARE high resolution study. *Gut* 2000;47:533-8.
- Weitz J., Koch M., Debus J., Hohler T., Galle P.R., Buchler M.W. Colorectal cancer. *Lancet* 2005; 365:153-65.
- Pinol V., Andreu M., Castells A, Paya A, Bessa X, Rodrigo J. Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer and other colorectal cancer familial forms in Spain: a multicentre, prospective, nationwide study. *Eur.J Gastroenterol.Hepatol.* 2004; 16:39-45.
- Jarvinen H.J., Aarnio M., Mustonen H., Aktan-Collan K., Aaltonen L.A., 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.
- Fearon E.R., Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61:759-67.
- Brunet J., Pérez-Segura P. Cancer screening and genetic counseling. *Rev Oncol* 2004;6: 176-83.
- Lynch H.T., de la Chapelle A. Hereditary Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:919-32.
- Dunlop M.G. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2002;51:21v-27.
- de la Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:769-80.
- Campbell W.J., Spence R.A, Parks T.G. Familial adenomatous polyposis. *Br.J Surg.* 1994; 81:1722-33.
- Giardiello F.M., Offerhaus G.J., Krush A.J., Booker S.V, Tersmette A.C, Mulder J.W. et al. Risk of hepatoblastoma in familial adenomatous polyposis. *J Pediatr.* 1991; 119:766-8.
- Gardner E., Richards R. Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary intestinal polyposis and osteomas. *Am J Hum Genet* 1953; 5:139-47.
- Hamilton S.R., Liu B., Parsons R.E., Papadopoulos N., Jen J., Powell S.M. et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N.Engl.J.Med.* 1995; 332:839-47.
- Galle T.S., Juel K, Bulow S. Causes of death in familial adenomatous polyposis. *Scand.J Gastroenterol.* 1999; 34:808-12.
- Aretz S., Uhlhaas S., Caspari R., Mangold E., Pagenstecher C., Propping P. et al. Frequency and parental origin of de novo APC mutations in familial adenomatous polyposis. *Eur.J Hum.Genet* 2004; 12:52-8.
- Knudsen A.L., Bisgaard M.L., Bulow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. *Fam Cancer* 2003; 2:43-55.
- Sampson J.R., Dolwani S., Jones S, Eccles D, Ellis A, Evans D.G. et al. Autosomal

- recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet* 2003; 362:39-41.
23. Sieber O.M., Lipton L., Crabtree M., Heinemann K., Fidalgo P., Phillips R.K. et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med* 2003; 348:791-9.
  24. Lipton L., Tomlinson I. The multiple colorectal adenoma phenotype and MYH, a base excision repair gene. *Clin.Gastroenterol.Hepatol.* 2004; 2:633-8.
  25. King J.E., Dozois R.R., Lindor N.M., Ahlquist D.A. Care of patients and their families with familial adenomatous polyposis. *Mayo Clin.Proc.* 2000; 75:57-67.
  26. Cruz-Correa M., Giardiello F.M. Familial adenomatous polyposis. *Gastrointest. Endosc.* 2003; 58:885-94.
  27. Bulow S., Bjork J., Christensen I.J., Fausa O., Jarvinen H., Moesgaard F. et al. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2004; 53:381-6.
  28. Saurin J.C., Gutknecht C., Napoleon B., Chavaillon A., Ecochard R., Scoazec J.Y. et al. Surveillance of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis reveals high cumulative risk of advanced disease. *J Clin.Oncol* 2004; 22:493-8.
  29. Church J., Berk T., Boman B.M., Guillem J., Lynch C., Lynch P. et al. Staging Intra-Abdominal Desmoid Tumors in Familial Adenomatous Polyposis: A Search for a Uniform Approach to a Troubling Disease. *Dis. Colon Rectum* 2005.
  30. Fearnhead N.S., Britton M.P., Bodmer W.F. The ABC of APC. [Review] [209 refs]. *Hum Mol.Gen* 2001;10:721-33.
  31. Bertario L., Russo A., Sala P, Varesco L., Giarola M., Mondini P. et al. Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis. *J Clin.Oncol.* 2003; 21:1698-707.
  32. Bisgaard ML, Ripa R, Knudsen A.L, Bulow S. Familial adenomatous polyposis patients without an identified APC germline mutation have a severe phenotype. *Gut* 2004;53:266-70.
  33. Sturt N.J., Gallagher M.C., Bassett P, Philp C.R., Neale K.F., Tomlinson I.P. et al. Evidence for genetic predisposition to desmoid tumours in familial adenomatous polyposis independent of the germline APC mutation. *Gut* 2004; 53:1832-6.
  34. Lipton L., Halford S.E., Johnson V., Novelli M.R., Jones A., Cummings C. et al. Carcinogenesis in MYH-associated polyposis follows a distinct genetic pathway. *Cancer Res* 2003;63:7595-9.
  35. Sampson J.R., Jones S., Dolwani S., Cheadle J.P. MutYH (MYH) and colorectal cancer. *Biochem.Soc.Trans.* 2005; 33:679-83.
  36. Farrington S.M., Tenesa A., Barnetson R., Wiltshire A., Prendergast J, Porteous M. et al. Germline susceptibility to colorectal cancer due to base-excision repair gene defects. *Am J Hum Genet* 2005; 77:112-9.
  37. Giardiello F.M., Yang V.W., Hylind L.M., Krush A.J., Petersen G.M., Trimbath J.D. et al. Primary Chemoprevention of Familial Adenomatous Polyposis with Sulindac. *N Engl J Med* 2002; 346:1054-9.
  38. Chung D.C., Rustgi A.K. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med.* 2003; 138:560-70.
  39. Aaltonen L.A. Molecular epidemiology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Finland. *Recent Results Cancer Res.* 1998;154:306-11.:306-11.
  40. Palicio M., Balmana J., Gonzalez S., Blanco I., Marcuello E., Peinado M.A. et al. Mismatch repair gene analysis in Catalanian families with colorectal cancer. *J Med Gen.* 2002; 39:E29.
  41. Vasen H.F., Mecklin J.P., Khan P.M., Lynch H.T. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis.Colon Rectum* 1991; 34:424-5.
  42. Vasen H.F., Watson P, Mecklin J.P., Lynch H.T. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116:1453-6.
  43. Liu B., Parsons R., Papadopoulos N., Nicolaides N.C., Lynch H.T., Watson P. et al.

- Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Nat.Med* 1996; 2:169-74.
44. Lindor N.M., Rabe K., Petersen G.M., Haille 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.
  45. Grady W.M.. Genetic testing for high-risk colon cancer patients. *Gastroenterology* 2003; 124:1574-94.
  46. Ionov Y., Peinado M.A., Malkhosyan S., Shibata D., Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* 1993; 363:558-61.
  47. Shibata D., Peinado M.A., Ionov Y, Malkhosyan S., Perucho M. Genomic instability in repeated sequences is an early somatic event in colorectal tumorigenesis that persists after transformation. *Nat.Genet* 1994; 6:273-81.
  48. Liu T., Wahlberg S., Burek E., Lindblom P., Rubio C., Lindblom A. Microsatellite instability as a predictor of a mutation in a DNA mismatch repair gene in familial colorectal cancer. *Genes, Chromosomes Cancer*. 2000;27:17-25.
  49. Giardiello F.M., Brensinger J.D., Petersen G.M. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001;121:198-213.
  50. Rodriguez-Bigas M.A., Boland C.R., Hamilton S.R., Henson D.E., Jass J.R., Khan P.M. et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *JNCI Cancer Spectrum* 1997; 89:1758.
  51. Umar A., Boland C.R., Terdiman J.P., Syngal S., Chapelle Adl, Ruschoff J. et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *JNCI Cancer Spectrum* 2004; 96:261-8.
  52. Pinol 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.
  53. Ramsey S.D., Clarke L., Etzioni R., Higashi M., Berry K., Urban N. Cost-effectiveness of microsatellite instability screening as a method for detecting hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Ann.Intern.Med* 2001;135:577-88.
  54. Winawer S., Fletcher R., Rex D., Bond J., Burt R., Ferrucci J. et al. Colorectal cancer screening and surveillance: Clinical guidelines and rationale—Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124: 544-60.
  55. Dove-Edwin I., Sasieni P., Adams J., Thomas H.J.W. 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(7524):1047
  56. Vasen H.F., van Ballegooijen M., Buskens E., Kleibeuker J.K, Taal B.G., Griffioen G. et al. A cost-effectiveness analysis of colorectal screening of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma gene carriers. *Cancer*. 1998; 82:1632-7.
  57. Aarnio M., Sankila R., Pukkala E., Salovaara R., Aaltonen L.A., de la CA et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int.J Cancer* 1999;81:214-8.
  58. Renkonen-Sinisalo L., Sipponen P., Aarnio M., Julkunen R., Aaltonen L.A., Sarna S. et al. No support for endoscopic surveillance for gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Scand.J Gastroenterol*. 2002; 37:574-7.
  59. Smith R.A., Cokkinides V., Eyre H.J. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2004. *CA Cancer J Clin*. 2004;54:41-52.
  60. Burke W., Petersen G., Lynch P., Botkin J., Daly M., Garber J. et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. I. Hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cancer Genetics Studies Consortium. JAMA* 1997; 19;277:915-9.
  61. Vasen H.F., Stormorken A., Menko F.H., Nagengast F.M., Kleibeuker J.H., Griffioen

- G et al. MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J Clin.Oncol* 2001;19:4074-80.
62. Hampel H., Frankel W.L., Martin E., Arnold M., Khanduja K., Kuebler P. et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005 ;352:1851-60.
  63. Burt R.W. Colon cancer screening. *Gastroenterology* 2000; 119:837-53.
  64. Slattery M.L., Levin T.R., Ma K, Goldgar D., Holubkov R., Edwards S. Family history and colorectal cancer: predictors of risk. *Cancer Causes Control* 2003; 14:879-87.
  65. Fuchs C.S., Giovannucci E.L., Colditz G.A., Hunter D.J., Speizer FE, Willett W.C. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331:1669-74.
  66. St John D.J., McDermott F.T., Hopper J.L., Debney E.A., Johnson W.R., Hughes E.S. Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer. *Ann. Intern. Med* 1993; 118:785-90.
  67. Ahsan H., Neugut A.I., Garbowski G.C., Jacobson J.S., Forde K.A., Treat MR et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann.Intern.Med* 1998; 128:900-5.
  68. Grupo de trabajo de la guía práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Guía de práctica clínica. Prevención del cáncer colorrectal. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano: 2004.
  69. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol* 2003;21:2397-406.