

ARTICULO ORIGINAL

Síndrome de Lynch. Prevalencia, características clínicas y tratamiento**Lynch syndrome. Prevalence. Clinical characteristics and treatment****Recalde Cañete A**II Cátedra de Clínica Quirúrgica, Urgencias del Hospital de Clínicas
Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción
Asunción-Paraguay**Resumen**

El cáncer colorrectal hereditario no polipósico (HNPCC) o síndrome de Lynch es de transmisión autosómica dominante con una penetrancia del 85% y representa alrededor del 5% de todos los cánceres colorrectales. El presente trabajo se realizó para establecer la prevalencia del síndrome de Lynch y comparar, sus características clínicas y tipos de tratamientos empleados, con los pacientes con cáncer colorrectal esporádico. Es un estudio observacional descriptivo con componente analítico donde se incluyeron todos los pacientes con cáncer colorrectal demostrado por estudio histopatológico que concurren entre junio del 1999 a abril del 2005 a los servicios de cirugía general del Hospital de Clínicas e Instituto de Previsión Social. Se contactó en forma personal con el paciente o familiar de primer grado para evaluar los antecedentes familiares de otras neoplasias y así reunir información para el diagnóstico del síndrome de Lynch utilizando los criterios de Amsterdam II. Fueron estudiados 324 pacientes con cáncer colorrectal y la prevalencia del síndrome de Lynch fue de 2,7% (IC 95% 0,9-4,5). La mediana de edad fue significativamente más baja, mientras que, la presencia de tumores sincrónicos y metacrónicos fueron significativamente más alta en los sujetos con síndrome de Lynch que en los pacientes con cáncer colorrectal esporádico. No se encontró diferencia significativa en el estadio evolutivo de los tumores y ninguna diferencia en el tipo de resecciones quirúrgicas en ambos grupos de pacientes. La prevalencia del síndrome de Lynch en pacientes con cáncer colorrectal fue baja, sus características clínicas fueron significativamente diferentes al de cáncer colorrectal esporádico, mientras que el tipo de resecciones quirúrgicas no difiere en ambos grupos de pacientes.

Palabras claves: Síndrome de Lynch, cáncer colorrectal, cáncer colorrectal hereditario.**ABSTRACT**

Hereditary nonpoliposis colorectal cancer o Lynch syndrome has an autosomal dominant transmission with 85% penetrance representing about 5% of all colorectal cancer. The present study was carried out to establishes the prevalence of this syndrome and compare its clinical characteristics and treatment with patients having sporadic colorectal cancer. This is a descriptive observational study with an analytical component where all the patients with colorectal cancer diagnosed by histopathology that concurred to the Surgical Service of the Hospital de Clínicas and Instituto de Previsión Social between June 1999 and April 2005 were included. The patient or a first degree relative was contacted to evaluate family record of other neoplasias to get the necessary information for the diagnosis of Lynch syndrome using the Amsterdam II criteria. Three hundred twenty four patients with colorectal cancer were study and the prevalence of Lynch syndrome was 2.7% (IC 95% 0.9-4.5). The median age was significantly lower and the presence of synchronic and metachronic tumors was significantly higher in patients with Lynch syndrome than in patients with sporadic colorectal cancer. There was any significant difference in the tumor stage and no difference in the type of surgical resection was found between both groups of patients. The prevalence of the Lynch syndrome in patients with colorectal cancer was low, its clinical characteristics were significantly different from those of the sporadic colorectal cancer while the type of surgical resections were not different between the two groups.

Keywords: Lynch syndrome, colorectal cancer, hereditary colorectal cancer.

***Autor Correspondiente: Dr. Recalde Cañete A**Coloproctólogo y Auxiliar de la Enseñanza de la II Cátedra de Clínica Quirúrgica,
Facultad de Ciencias Médicas. (UNA)

Teléfono: (595) 21 422069. Fax: (595) 21 480185

Email: recaldealcides@mixmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es una de las neoplasias más frecuentes del tubo digestivo. En EE UU, en el año 2000 la incidencia fue de 31 casos por 100 000 habitantes¹. En América del Sur, la mayor incidencia se encuentra en Argentina y Uruguay, con 18 casos por 100 000 habitantes (2).

El 80% de los cánceres colorrectales son de aparición esporádica (sin antecedentes familiares de cáncer colorrectal), el 10% son familiares (pacientes con 1 o 2 familiares con cáncer colorrectal o pólipos adenomatosos) y el restante 5-10% tienen carácter hereditario, en éstos hay historia familiar de cáncer colorrectal y un patrón de herencia autosómica dominante e incluyen a la poliposis adenomatosa familiar y al cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (3,4).

El cáncer hereditario no asociado a pólipos (HNPCC), conocido también como síndrome de Lynch, aparece en adultos jóvenes (promedio de edad de 45 años), compromete al colon proximal en más del 70% de los casos, aumenta la incidencia de los tumores sincrónicos (18%) y metacrónicos (24%), incrementa la aparición de cánceres en otras localizaciones extra-colónicas, no presenta poliposis difusa (habitualmente en número menor a 10 pólipos), se origina en la mayor parte de los casos directamente a partir de la mucosa sana sin lesión polipóidea previa y en su biología molecular la gran mayoría (90%) cursa con inestabilidad de microsátélites (4-6).

Existen dos subtipos de cánceres colorrectales hereditarios no asociados a pólipos(5,7), el síndrome de Lynch tipo I, en el que el riesgo de padecer cáncer está ligado únicamente al cáncer colorrectal, y el síndrome de Lynch tipo II, donde los pacientes desarrollan cáncer colorrectal asociado a otras neoplasias extra-colónicas: siendo los cánceres más frecuentemente asociados los del endometrio (63%), el gástrico (28%) y en menor proporción ovario, urotelio, páncreas, vías biliares, intestino delgado, piel y sistema nervioso central(5,8). Los tipos del síndrome de Lynch se los pueden reconocer con el interrogatorio simple, mediante los Criterios de Amsterdam II(9).

Los portadores de HNPCC operados por cáncer colorrectal presentan 35 a 40% de riesgo de desarrollar tumores intestinales metacrónicos(10,11). El tiempo medio de desarrollo de una segunda neoplasia es de 11 años(10) y el riesgo acumulativo de un segundo tumor colorrectal, 40 años después de una colectomía segmentaria es de 72%(11). Por lo tanto, a diferencia de los casos de cáncer esporádico, para pacientes con cáncer colorrectal y miembros de familias con HNPCC se indican resecciones más extensas(12), con el propósito de prevenir la aparición de un segundo tumor primario. La alternativa para resecciones clásicas es la evaluación del colon remanente por medio de colonoscopias periódicas.

Es muy importante identificar las familias con síndrome de Lynch para que sus miembros sean acompañados por que presentan una herencia autosómica dominante con 80 a 85% de penetrancia, de manera tal actuar sobre las lesiones colorrectales premalignas (pólipos, adenomas planos) o llevar a cabo cirugía profiláctica para los casos seleccionados.

El presente trabajo se realiza con el propósito de: identificar a los pacientes con síndrome de Lynch entre los enfermos con cáncer colorrectal; determinar las características clínicas del grupo de pacientes con síndrome de Lynch comparando la edad de los pacientes, localización anatómica de los tumores, la frecuencia de tumores sincrónicos y metacrónicos, el estadio evolutivo, con el grupo de pacientes con cáncer colorrectal esporádico; y determinar el tipo de tratamiento efectuado en ambos grupos de pacientes.

PACIENTES Y MÉTODOS

Selección de pacientes:

Estudio observacional descriptivo con componente analítico, donde se incluyeron los 324 pacientes con cáncer colorrectal demostrado por estudio histopatológico que concurren entre junio del año 1999 a abril del 2005 a los Servicios de Cirugía General del Hospital de Clínicas y del Instituto de Previsión Social, que son centros de referencia para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal. El muestreo fue no probabilístico de casos consecutivos. Se contactó en forma personal con el paciente o familiar de primer grado, utilizando datos que figuran en las fichas clínicas correspondientes para la localización de los mismos y así evaluar los antecedentes familiares (número de familiares afectados por cáncer y grado de parentesco) para el diagnóstico del síndrome de Lynch utilizando los criterios de Amsterdam II(9).

Mediciones. La variable de interés fue la presencia del síndrome de Lynch, reconocido con el interrogatorio simple, mediante los Criterios de Amsterdam II(9) con los siguientes requisitos:

1- Tres o más miembros de la familia deben estar afectados con un cáncer colorrectal u otros cánceres asociados (cáncer colorrectal, endometrio, estómago, vías biliares, páncreas, intestino delgado, uréter o pelvis renal y otros.)

2- Un afectado debe ser familiar de primer grado de los otros dos afectados de la familia.

- 3- Debe comprometer a dos o más generaciones.
- 4- Por lo menos uno de los afectados debe tener menos de 50 años de edad en el momento del diagnóstico.
- 5- Debe confirmarse la pieza operatoria por anatomía patológica.
- 6- Debe descartarse poliposis adenomatosa familiar.

Otras variables: edad, sexo, localización anatómica del tumor, presencia de tumores sincrónicos y/o metacrónicos, estadio evolutivo de los tumores y tipos de tratamiento efectuados.

Asuntos estadísticos: Tamaño de la muestra: para el tamaño de la muestra con una variable dicotómica, una proporción esperada igual a 5%, una amplitud de 5% y un nivel de confianza de 95%, se obtuvieron un tamaño de muestra mínimo de 292 pacientes con cáncer colorrectal.

Gestión y análisis de datos: los datos recogidos de las fichas clínicas de los pacientes con cáncer colorrectal fueron registrados en un cuestionario precodificado, adaptado a la edición en un sistema informático (Excel) y analizados mediante el programa estadístico Epi Info 2000 para estadística descriptiva y analítica.

RESULTADOS

En 324 pacientes con cáncer colorrectal que concurren a los Servicios de Cirugía General del Hospital de Clínicas y el Instituto de Previsión Social entre junio del año 1999 a abril del 2005 la prevalencia del síndrome de Lynch fue de 2,7% (IC 95% 0,9- 4,46).

El 50% de los pacientes con cáncer colorrectal esporádico fueron de sexo masculino.

La franja etaria de mayor concentración (56%) de pacientes con cáncer colorrectal esporádico fue de 61 a 80 años (176/315), mientras que entre los pacientes con síndrome de Lynch fue de 41 a 60 años (89%) (8/9). El 20% (64/315) de los pacientes con cáncer colorrectal esporádico tenía menos de 50 años en el momento del diagnóstico. Figura 1.

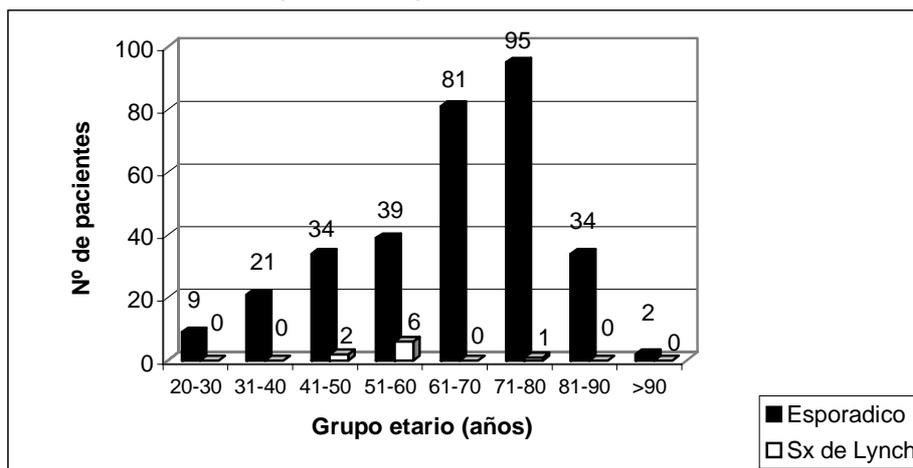


Figura1. Distribución en grupos etarios de los pacientes con cáncer colorrectal.

La mediana de edad de los sujetos con cáncer colorrectal esporádico fue significativamente superior al de los pacientes con síndrome de Lynch, con 68 y 55 años respectivamente ($p=0,001$, prueba de Kruskal-Wallis).

En los pacientes con cáncer colorrectal esporádico el tumor se localizó con igual frecuencia en el colon derecho y en el colon izquierdo(32%) y en el recto en 34% de los casos. Sin embargo, en los pacientes con síndrome de Lynch en el 56% de los casos el tumor se localizó en el colon derecho, mientras que no se observó localización en el colon izquierdo. El 22% tuvo localización en el recto y el 22 % localización sincrónica. Ver Tabla 1.

Tabla 1. Frecuencia de localización del cáncer colorrectal n= 324

Cáncer colorrectal	N	Colon derecho n / (%)	Colon izquierdo n / (%)	Recto n / (%)	Colon der. e Izq. n / (%)	Colon der. y recto n / (%)
Esporádico	315	102 (32,4)	101 (32,1)	108 (34,4)	4 (1,3)	-----
Sx. Lynch	9	5 (55,6)	-----	2 (22,2)	1 (11,1)	1 (11,1)

La frecuencia de cáncer sincrónico fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con síndrome de Lynch comparada con la de los pacientes con cáncer colorrectal esporádico, 22,2% (2/9) vs. 1,3% (4/315) ($p=0,0001$; Chi^2 , corrección Yates). Ver tabla 2.

No se halló cáncer metacrónico entre los pacientes con cáncer colorrectal esporádico (0/315), en tanto que entre los pacientes con síndrome de Lynch se encontró un 22,2% (2/9) de casos ($p<0,0001$; prueba exacta Fisher). Ver Tabla 2.

Tabla 2. Sincronismo y metacronismo en el cáncer colorrectal n= 324

Cáncer colorrectal	Sincrónico* N / (%)	Metacrónico** n / (%)
Esporádico (n=315)	4 (1,3)	-----
Sx. de Lynch (n=9)	2 (22,2)	2 (22,2)

* $p=0,0001$; Chi^2 , corrección Yates. ** $p<0,0001$, prueba exacta Fisher.

De los 324 pacientes con cáncer colorrectal incluidos en este estudio 290 (90%) fueron estadificados por TNM. No se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p>0,05$, prueba Chi^2). Al comparar la cantidad de pacientes en fases menos invasivas (Estadio I y II), con el número de enfermos en fases más invasivas (Estadio III y IV) entre los pacientes con cáncer colorrectal esporádico y síndrome de Lynch, 28,8% (81/281) vs. 55,5% (5/9) y 72,3% (200/281) vs. 44,5% (4/9) respectivamente. Ver Tabla 3.

Tabla 3. Estadios de pacientes con cáncer colorrectal por TNM n=290

Cáncer colorrectal	*Estadios I y II n / (%)	*Estadios III y IV n (%)	Total
Esporádico	81 (28,8)	200 (72,3)	281
Sx. de Lynch	5 (55,5)	4 (44,5)	9
Total	86	204	290

* $p>0,05$, prueba Chi^2 .

En relación al tipo de cirugía, tanto los pacientes con cáncer colorrectal esporádico (98,7%) como los pacientes con síndrome de Lynch (77,8%) con tumor único fueron sometidos a resecciones segmentarias del colon.

DISCUSIÓN

Utilizando los criterios de Amsterdam II(9) el 2,7% de los pacientes con cáncer colorrectal que ingresaron en los Servicios de Cirugía General del Hospital de Clínicas e Instituto de Previsión Social, entre junio de 1999 a abril de 2005 fueron identificados como portadores del síndrome de Lynch. Los criterios de Amsterdam II(9) son mucho más restrictivos que los criterios de Bethesda revisados(15) (utilizados por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos cuyos criterios para el diagnóstico del síndrome de Lynch incluyen: individuo con cáncer colorrectal o con tumores relacionados al HNPCC con menos de 50 años; cáncer colorrectal con alta inestabilidad de microsatélite o con histología que muestra infiltrado de linfocitos diagnosticado antes de los 60 años), por que este último además de los rasgos clínicos mucho menos restrictivos también tiene en cuenta las características histológicas de los tumores colorrectales y estudios con pruebas moleculares destinadas especialmente para detectar inestabilidad de microsatélites.

Es de notar que el 20% de los pacientes con cáncer colorrectal esporádico tenían menos de 50 años en el momento del diagnóstico y por lo tanto deberían ser considerados como portadores del síndrome de Lynch según los criterios de Bethesda revisados(15).

Algunos autores estiman que 5 y 10% de todos los casos de cáncer colorrectal están relacionados con el síndrome de Lynch(16,17). Otros autores utilizando los mismos criterios de Amsterdam II⁹ para definir este síndrome, encontraron que 1 y 6% del total de cánceres colorrectales están relacionadas con este cáncer colorrectal hereditario(13,14).

En el síndrome de Lynch, la media de edad cuando se diagnostica cáncer colorrectal es de 45 años(18), sin embargo cerca del 90% de los casos de cánceres esporádicos se diagnostica en individuos con más de 50 años, con media de edad de 64 años(5). En este trabajo se encontró que la mediana de edad fue 68 años entre los pacientes con cáncer colorrectal esporádico, mientras que entre los pacientes con síndrome de Lynch la mediana de edad fue 13 años menos (55 años),

siendo esta diferencia de edades entre ambos grupos estadísticamente significativa. Esto se debe a que las alteraciones genéticas responsables de la aparición de los tumores colorrectales esporádicos son adquiridos durante el desarrollo de la vida del individuo y en el 70% de los casos sigue la secuencia pólipo adenomatoso-carcinoma(19). Esta transformación podría llevar hasta 15 años(20), sin embargo en los tumores colorrectales con síndrome de Lynch las mutaciones son ya heredadas de manera autosómica dominante y en el 70% de los casos la transformación maligna ocurre directamente a partir de la mucosa sin lesión polipoidea previa. En el 30% de los casos restantes pueden encontrarse pólipos adenomatosos cuyo tiempo de transformación maligna es sólo de 2 a 3 años(13).

Cerca del 70% de los pacientes con síndrome de Lynch presentan tumores predominantemente en el colon derecho proximales al ángulo esplénico(18). Esta distribución topográfica contrasta con lo observado en los pacientes con cáncer colorrectal esporádico, en quienes más del 70% de los tumores se localizan distalmente al ángulo esplénico(5). Es de notar que en este estudio se encontró una distribución topográfica similar de tumores entre los pacientes con cáncer colorrectal esporádico: como ser colon derecho 32,4%, colon izquierdo 32,1% y recto 34,4%; sin embargo, entre los pacientes con síndrome de Lynch se encontró una predominancia en el colon derecho 55,6% sobre el colon izquierdo (sin tumor) y recto 22,2%, hecho que coincide con lo hallado en la literatura(18). En el cáncer colorrectal esporádico la predominancia del tumor entre los distintos segmentos del intestino grueso se ha relacionado con la predilección de localización de los pólipos. Así algunos autores(5) han encontrado tumores más frecuentemente en el colon izquierdo, mientras que otros no han encontrado diferencias en la localización entre los distintos segmentos del colon-recto, como los encontrados en este trabajo. En los tumores colorrectales relacionados con el síndrome de Lynch los adenomas planos se localizan con mayor frecuencia en el colon derecho, lo que de cierta forma explicaría la mayor incidencia de tumores en esta localización(14,21).

Una de las importantes características de los pacientes con síndrome de Lynch es la mayor incidencia de tumores sincrónicos y metacrónicos, comparados con portadores de cáncer colorrectal esporádico(18). Este hecho es tan relevante que 30 a 50% de los portadores de síndrome de Lynch sometidos a colectomías segmentarias acaban desarrollando cáncer colorrectal metacrónico después de 10 a 15 años de seguimiento(10,11). En este estudio se ha encontrado una frecuencia significativamente mayor de cáncer sincrónico y metacrónico entre los pacientes con síndrome de Lynch comparando con los pacientes portadores de cáncer colorrectal esporádico quienes no refirieron cáncer metacrónico y se halló sincronismo sólo en 1,3% de los casos.

Así como en el cáncer colorrectal esporádico, los pólipos constituyen la principal lesión precursora de cáncer en el síndrome de Lynch, pudiendo ser encontrados en hasta 30% de los individuos afectados⁵ y en la mayor parte de los casos (70%) la lesión precursora es un adenoma plano(14), es decir, no existe una lesión polipóidea previa. Hay evidencias suficientes, obtenidas por medio de estudios de rastreamiento y seguimiento por colonoscopia, para creer que el tiempo de transformación maligna de los pólipos en el síndrome de Lynch ocurre entre 2 y 3 años(13,14), intervalo inferior al observado en la población general, en la cual la secuencia adenoma-carcinoma se completa entre 8 y 10 años, pudiendo llegar hasta 15 años(5). Por lo tanto, contando con un programa de detección precoz existe la posibilidad de diagnosticar los tumores en estadios tempranos con mejor pronóstico.

En este estudio no se encontró diferencia significativa comparando el grupo de pacientes en fases menos avanzada (Estadio I y II) y en fases más avanzadas de la enfermedad (Estadio III y IV) entre aquellos pacientes con cáncer colorrectal esporádico y con síndrome de Lynch. Esto podría obedecer a que ninguno de los dos grupos contó con un programa de detección precoz para el carcinoma colorrectal y la atención médica fue proporcionada ya en estadios avanzados de la enfermedad.

Los programas de prevención y diagnóstico precoz en el cáncer hereditario se difunden en todo el mundo, principalmente para los tumores con alta penetrancia del gen. Estos programas son diseñados con el objetivo de identificar poblaciones de riesgos en las que son posibles la introducción de medidas eficaces en la disminución de la incidencia y/o diagnóstico precoz de la neoplasia en cuestión, llevando siempre en consideración el costo-beneficio(22). En el caso del síndrome de Lynch, es más que deseable que las familias comprometidas sean identificadas y sus miembros acompañados, por dos motivos principales. El primero de ellos es que este síndrome presenta una herencia autosómica dominante con 80 a 85% de penetrancia(14) para el cáncer colorrectal; el segundo, consiste en la posibilidad concreta de actuar sobre las lesiones colorrectales pre-malignas por medio de polipectomías endoscópicas o de cirugía profiláctica para los casos seleccionados(5).

En este trabajo se pudo constatar que en los sujetos con síndrome de Lynch fueron efectuadas las mismas colectomías segmentarias clásicas habitualmente indicadas en los portadores de cáncer colorrectal esporádico. Actualmente se sabe que los portadores del síndrome de Lynch operados por cáncer colorrectal presentan 35 a 40% de riesgo de desarrollar tumores colónicos metacrónicos(10,11), cuyo tiempo medio de desarrollo es de 11 años(20). En este sentido deberían indicarse resecciones más extensas en estos pacientes con el propósito de prevenir la aparición de un segundo tumor primario.

DISCUSIÓN

- La prevalencia del síndrome de Lynch fue baja, DE 2,7%
- Las características clínicas en el síndrome de Lynch (edad, localización anatómica de los tumores, sincronismo y metacronismo) fueron significativamente diferentes al de cáncer colorrectal esporádico.
- El estadio evolutivo de los tumores y el tipo de resecciones quirúrgicas realizadas no difieren ambos grupos de pacientes por que todos fueron considerados como cáncer colorrectal esporádico.

BIBLIOGRAFIA

1. Grady WM. Genetic testing for high-risk colon cancer patients. *Gastroenterology* 2003; 124(6): 1574-94.
2. Fretes I, Fretes IR, Serra FO, Spirandelli E. Cáncer colorrectal epidemiología y prevención. *Anales de Coloprocto* 2002; 2: 55-9.
3. Lynch HT, Watson P, Smyrk TC, Lanspa SJ, Boman BM, Boland CR et al. Colon cancer genetics. *Cancer Supplement* 1992; 70: 1300-12.
4. Bonadeo F, Vaccaro CA. Síndrome de Lynch. Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis. *Revista Argentina de Coloproctología* 1998; 9: 82-5.
5. Cutait R, Cotti G. Aspectos Clínicos e Anatomopatológicos. En: Cutait R, Garicochea B, Cotti G. Cáncer colorrectal hereditario no-polipose. Sao Paulo: Librería Científica Ernesto Reichmann; 2004: p52-60.
6. Cruz-Correa M, Giardiello F. Diagnosis and management of hereditary colon cancer. *Hematology Oncology Clinics of North America* 2003; 17: 539-51.
7. Fitzgibbons RJ, Lynch HT, Stanislav GV. Recognition and treatment of patients with hereditary non poliposis colorrectal cancer (Lynch síndrome I and II). *Ann Surg* 1987; 206: 289-294.
8. Mecklin, J. The association between cholangiocarcinoma and HNPCC. *Cancer* 1992; 69: 1112-14.
9. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: 1453-6.
10. Box JC, Rodríguez-Bigas MA, Weber TK, Petrelli NJ. Clinical implications of multiple colorectal carcinomas in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 717-21.
11. Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, Nistrom-Lahti M, Jarvinen HJ. Life-time risk of different cancers in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer* 1995; 64: 430-3.
12. Van Dalen R, Church J, Gannon E, Fay S, Burke C, Clark B. Patterns of surgery in patients belonging to Amsterdam-positive families. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 617-20.
13. Lynch HT, Smyrk T. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). An updated review. *Cancer* 1996; 78: 1149-67.
14. Robbins D, Itzkowitz SH. Base molecular y genética del cáncer de colon. *Clinica Médica de Norte América* 2002: 1417-45.
15. Umar A, Boland CR, Terdiman J. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96: 261-8.
16. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: 1453-6.
17. Raedle J, Schffner M, Esser N, Sahn S, Trojan J, Kriener S et al. Frequency of the Amsterdam criteria in a regional German cohort of patients with colorectal cancer. *Z Gastroenterol* 2002; 40(8): 561-8.
18. Lynch HT, Watson P, Lanspa SJ, Marcus J, Smyrk T, Fitzgibbons RJ et al. Natural history of colorectal cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II). *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 439-44.
19. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, Canzian F, Hemminki A, Peltomaki P et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998; 338: 1481-7.
20. Peterson KA, DiSario JA. Secondary prevention: screening and surveillance of persons at average and high risk for colorectal cancer. *Hematology Oncology Clinics of North America.* 2002; 16: 841-65.
21. Watanabe T, Muto T, Sawada T, Miyaki M. Flat adenoma as precursor of colorectal carcinoma in hereditary non-polyposis colorectal carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 627-34.
22. Vasen HF, Van Ballegooijen M, Buskens E, Kleibeuker JK, Taal BG, Griffioen G et al. A cost-effectiveness analysis of colorectal screening of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma gene carriers. *Cancer* 1998; 82: 1632-7.