

# BASES GENÉTICAS DEL CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO

DR. FRANCISCO LÓPEZ K.  
BQ. KARIN ALVAREZ V.  
BQ. ANA MARÍA WIELANDT N.  
EU. ELIANA PINTO T.  
DR. UDO KRONBERG.  
UNIDAD DE COLOPROCTOLOGÍA.  
CLÍNICA LAS CONDES.  
flopez@clinicalascondes.cl

## RESUMEN

*Las variantes hereditarias representan aproximadamente el 5% de los casos de cáncer colorrectal. Las formas más frecuentes son la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) y el Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico (HNPCC) o Síndrome de Lynch. Esta revisión analiza los genes relacionados, sus mecanismos moleculares y la importancia de los estudios genéticos en el manejo de los pacientes y las familias comprometidas. En la PAF, diferentes mutaciones del gen APC son responsables del desarrollo de cientos de pólipos en colon y recto, y sus manifestaciones extracolónicas como tumores desmoides, pólipos gástricos y duodenales. En el HNPCC, mutaciones principalmente en los genes MLH1, MSH2 y MSH6 son la causa de tumores en el colon, endometrio, ovario, estómago, urotelio e intestino delgado.*

## SUMMARY

*Hereditary variants account for approximately 5% of colorectal cancers. Within them, Familial Adenomatous Polyposis (FAP) and Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC) or Lynch's syndrome are the most frequent. The underlying genes and their molecular pathways are reviewed, and the importance of genetic testing for the clinical management of patients and their families is analyzed. In FAP, mutations on the APC gene are responsible for the development of hundreds of colorectal polyps and extracolonic manifestations such as desmoid tumors, gastric and duodenal polyps. In HNPCC, mutations on MLH1, MSH2 and MSH6 genes are the most frequent causes of colonic, endometrial, ovarian, gastric, urothelial and small bowel tumors.*

*Keywords: Colorectal neoplasms, hereditary non polyposis.*

El cáncer colorrectal se encuentra entre las tres primeras causas de muerte por tumores malignos en la mayoría de los países desarrollados (1,2). En Chile, hemos observado una mayor frecuencia de este cáncer, determinado en forma indirecta a través del aumento de las tasas de egresos hospitalarios como en las de mortalidad (3,4). En la actualidad no se dispone de un registro nacional del cual se pueda estimar la incidencia anual, sin embargo, el mayor desarrollo socioeconómico del país puede acercarnos, en un corto plazo, a la misma realidad de las naciones desarrolladas. Este cáncer tiene una alta predisposición familiar, ya que aproximadamente un 20% de las personas con cáncer colorrectal tienen o tendrán otro familiar cercano afectado por este mismo tumor (2). De este modo, se aconseja estudiar a todos los familiares de primer grado de un paciente afectado por cáncer colorrectal, con la finalidad de detectar el tumor en una etapa más incipiente o en su estado precursor (pólipo adenomatoso). Esta alta predisposición familiar ha sido recientemente confirmada en Chile, y lo más inquietante en este contexto, es la baja adherencia de la población en riesgo a los estudios preventivos aconsejados (5). Dado que este cáncer en su forma esporádica afecta mayoritariamente a las personas en su sexta y séptima década de vida, las estrategias de detección en asintomáticos sin factores de riesgo comienzan alrededor de los 50 años. En general, se recomienda en ellos una evaluación médica junto con un test de sangre oculta en deposiciones (TSOD) en forma anual, seguido de una colonoscopia en los casos indicados (6).

Una situación clínica muy distinta la constituyen los pacientes que padecen de Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF), y aquellos con síndrome de Lynch o Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico (HNPCC) (7).

ARTÍCULO RECIBIDO: 08-10-07

ARTÍCULO APROBADO PARA PUBLICACIÓN: 19-01-08

En ellos se ha visto una alta predisposición al desarrollo del cáncer colorrectal a edades más tempranas (<50 años), por lo que, toda estrategia preventiva aplicada en la población general no es válida en estas enfermedades. Cabe destacar que en la PAF se observan cientos de pólipos que darán la voz de alerta para prevenir el desarrollo de un cáncer, mientras que en el síndrome de Lynch se observan solo pólipos aislados con un periodo muy corto de evolución a cáncer (1-3 años, comparado con 8-10 años en el cáncer esporádico). Además, debido a su mayor prevalencia en la población general (5-10%), el síndrome de Lynch se ha convertido en la condición hereditaria con mayor predisposición al desarrollo del cáncer colorrectal (8,9).

Gracias a los avances en la investigación de la genética molecular, en las últimas dos décadas se ha logrado identificar los genes involucrados en estas enfermedades. De este modo, se determinó que personas portadoras de mutaciones tienen un riesgo de un 80% a 100% de desarrollar cáncer colorrectal antes de los 50 años (7). Desde el punto de vista terapéutico en la PAF y en el síndrome de Lynch, el hecho de determinar la condición de portador de una mutación en la línea germinal, se traduce en una actitud más vigilante (seguimiento clínico-endoscópico estrecho) con el paciente y sus familiares (10). Sin embargo, no se dispone de elementos predictivos que nos permitan definir con precisión el inicio del desarrollo de un tumor en el colon o en otros órganos extracolónicos, por lo que se recomienda iniciar la vigilancia endoscópica precozmente.

En el caso del cáncer colorrectal familiar sin sospecha ni evidencia de PAF o Lynch, se inicia la vigilancia endoscópica 10 años antes de la edad de diagnóstico del caso índice, o a los 40 años de edad. En familias sospechosas de HNPCC se recomienda iniciar la vigilancia entre los 20 y 25 años, o 5 años antes del diagnóstico del caso índice, y en familias con PAF, incluso se adelanta el inicio de la vigilancia a una edad de entre 12 y 15 años. En la actualidad, a los pacientes con Poliposis adenomatosa familiar se les aconseja la extirpación profiláctica del colon a una edad entre los 18 – 20 años, y un seguimiento muy estricto a los pacientes con síndrome de Lynch (11,12).

Por otra parte, colon y recto no son los únicos tejidos en riesgo ya que estos pacientes pueden presentar tumores en otros tejidos y órganos como en estómago, duodeno, páncreas, útero, vejiga, tiroides y hueso, entre otros. En todos los registros, se señala que aproximadamente entre un 20 y un 80% de los pacientes con Poliposis adenomatosa familiar y síndrome de Lynch, desarrollarán tumores en otros órganos independientes del colon. En la PAF los tumores extracolónicos más frecuentes son los tumores desmoides, los adenomas duodenales y los pólipos de glándula fúndica gástrica (13,14). La situación clínica derivada de los tumores desmoides es tan compleja que en oportunidades su pronóstico y tratamiento es más difícil que el mismo cáncer colorrectal. Es así que en la actualidad, la cirugía no ofrece seguridad de erradicación del tumor, por lo que todo esfuerzo en prevención o modulación de su comportamiento sería de gran valor clínico (15). Con respecto al síndrome de Lynch, los tumores extracolónicos se localizan en endometrio, estómago,

ovarios, urotelio, intestino delgado, entre otros (9,10). A diferencia de lo observado en la PAF, la mayoría de los tumores extracolónicos en estos pacientes Lynch son malignos. Es por ello que en mujeres con este síndrome se recomienda incluso la histerectomía y ooforectomía profiláctica en el momento de la resección del cáncer colorrectal.

### SÍNDROME DE LYNCH O CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO POLIPOSICO (HNPCC)

En el síndrome de Lynch, el tumor colónico se origina generalmente a partir de un pólipo adenomatoso solitario, que tiende a localizarse con mayor frecuencia en el lado derecho y con una edad de diagnóstico promedio a los 45 años. En este síndrome, los tumores extracolónicos más frecuentes observados son en endometrio (60%), estómago (13%), ovarios (12%), urotelio (4%), intestino delgado, cerebro y piel (1-4%) (9,10). En nuestro registro, al igual que lo descrito por Lynch, el cáncer de endometrio es el segundo en frecuencia (datos no publicados).

En términos genéticos, el síndrome de Lynch se origina debido a mutaciones en un grupo de genes denominados MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 (16,17,18,19), siendo MLH1, MSH2 y MSH6 los principales genes involucrados aportando aproximadamente el 97% de las mutaciones (20). El gen MLH1 (OMIM-120436) localizado en el cromosoma 3p21-23, está constituido por 19 exones y su cDNA consta de 2259 pares de bases (pb). El gen MSH2 (OMIM-120435) localizado en el cromosoma 2p22-21, está compuesto de 16 exones y su cDNA consta de 2805 pb. El gen MSH6 (OMIM- 600678) se ubica en el cromosoma 2p16, consta de 10 exones y su cDNA mide 4264 pb. Estos genes codifican proteínas pertenecientes a un grupo de moléculas que participan en la reparación de los errores de replicación del ADN. De modo que, al fallar este sistema de reparación, se acumulan mutaciones en diversas regiones del genoma. Las mutaciones que se acumulan tienden a concentrarse en los microsatélites, los cuales corresponden a pequeñas secuencias de nucleótidos repetidos en tándem, que fácilmente pueden presentar errores de mal apareamiento o "mismatch" durante la replicación del ADN. A este fenómeno se le ha denominado inestabilidad microsatelital o MSI (microsatellite instability), la cual ha sido ampliamente utilizada como un marcador tumoral para revelar alteraciones en este sistema reparador (21). Por lo que, un resultado de inestabilidad microsatelital positiva en el tejido tumoral de pacientes, que cumplen con los criterios de selección, sugiere la búsqueda de mutaciones en los genes reparadores de ADN.

Los criterios clínicos de selección han sido creados para identificar los potenciales portadores de una mutación, dentro de los cuales destacan los Criterios de Amsterdam I y II (22, 23) que se basan en la historia familiar clínica, y los Criterios de Bethesda (24) (Tabla 1), que son menos estrictos y que consideran principalmente la historia clínica del paciente. En este último criterio, está indicado el estudio de inestabilidad microsatelital en el tejido tumoral como un paso previo a los estudios genéticos.

El tratamiento quirúrgico de los portadores de mutación, está limitado

**TABLA 1. CRITERIOS CLÍNICOS PARA LA SELECCIÓN DE FAMILIAS HNPCC****ÁMSTERDAM I**

- Tres parientes con cáncer de colon
  - Uno de los casos debe ser familiar en primer grado de los otros dos
  - Al menos dos generaciones sucesivas deben estar afectadas
  - Al menos uno es diagnosticado antes de los 50 años
- Poliposis adenomatosa familiar debe ser excluida

**ÁMSTERDAM II**

- Tres parientes con cánceres asociados a HNPCC (cáncer colorrectal, endometrio, intestino delgado, uréter, o pelvis renal)
  - Uno de los casos debe ser familiar en primer grado de los otros dos
  - Al menos dos generaciones sucesivas deben estar afectadas
  - Al menos uno es diagnosticado antes de los 50 años
- Poliposis adenomatosa familiar debe ser excluida

**BETHESDA**

- 1- Individuos con cáncer en familias que completan los criterios Ámsterdam.
- 2- Individuos con dos cánceres relacionados a HNPCC, incluyendo el CC sincrónico y metacrónico o cánceres extracolónicos asociados (endometrial, ovárico, gástrico, hepatobiliar, intestino delgado o carcinoma de células transicionales de la pelvis renal o uréter).
- 3- Individuos con CC y un familiar en primer grado con CC y/o un adenoma colorrectal; uno de los cánceres debe ser diagnosticado antes de los 45 años y el adenoma antes de los 40 años.
- 4- Individuos con CC o cáncer endometrial diagnosticados a los 50 años.
- 5- Individuos con CC de lado derecho con un patrón histológico indiferenciado (sólido/cribiforme) diagnosticado antes de los 45 años.
- 6- Individuos con CC con células en anillo de sello diagnosticado antes de los 45 años.
- 7- Individuos con adenomas diagnosticados antes de los 40 años.

a la resección de tumores colónicos o extracolónicos, cuando ellos aparecen. Sobre la magnitud de la resección colónica, en el caso de un cáncer de colon todavía no hay un consenso definitivo. Sin embargo, debido a la alta tasa de tumores colónicos metacrónicos y al crecimiento acelerado de los adenomas con transformación maligna, nos hace pensar en la utilidad de una colectomía total o proctocolectomía en pacientes con un tumor colónico o rectal. Por otro lado, la realización de una colectomía parcial en combinación con una vigilancia endoscópica estricta y efectiva, parece ofrecer la misma seguridad oncológica con una menor morbilidad quirúrgica y mejor calidad de vida (25).

En mujeres menopáusicas o con planificación familiar terminada, se recomienda, además de la colectomía, la histerectomía y ooforectomía simultánea, debido a la alta tasa de desarrollo metacrónico de cáncer

de endometrio y ovario, y al bajo rendimiento de vigilancia para estos cánceres (26).

Finalmente, hay que considerar el deseo del paciente como un elemento importante en la toma de decisiones, una vez que el cirujano le haya entregado los conocimientos necesarios para tomar una postura fundamentada. La cirugía profiláctica en portadores de mutaciones asintomáticos no es lo más aconsejable en el síndrome de Lynch, dado que la penetrancia fluctúa entre un 43% y 83%. Además, como el colon no es el único órgano afectado, no se logra un control completo de la enfermedad solamente con la colectomía.

**POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF)**

La Poliposis adenomatosa familiar (PAF) es responsable del 1% de los

casos de cáncer colorrectal y se caracteriza por la aparición de cientos a miles de pólipos adenomatosos en el colon y recto, con una predisposición inevitable de éstos hacia el cáncer. Se presenta como un síndrome autosómico dominante, debido a una mutación en el gen supresor de tumores APC (adenomatous polyposis coli; OMIM-175100). Este gen se localiza en el cromosoma 5q21-22 (27,28), está constituido por 15 exones, su cDNA consta de 8538 pb (29). Mutaciones en este gen conducirán a alteraciones en distintas funciones celulares como el control del crecimiento celular, la estimulación de la diferenciación celular, y la regulación de la apoptosis (30).

Además, se han identificado mutaciones bialélicas en el gen MYH, como responsable de una forma recesiva del cáncer colorrectal y de predisposición a pólipos adenomatosos colónicos (31). Este síndrome se conoce como Poliposis Asociada a MYH (MAP) y tiene un fenotipo similar a una PAF (32), sin lograr distinguirse fenotípicamente con certeza si se trata de PAF ó MAP. El gen MYH (OMIM 604933) está localizado en el cromosoma 1p, constituido por 16 exones y su cDNA tiene un tamaño de 1641 pb. El gen MYH codifica para una DNA glicosilasa, involucrada en la vía de reparación del ADN por escisión de bases, jugando un rol básico en la reparación de mutaciones causadas por daño oxidativo (33). Mutaciones en este gen conducen a una acumulación de alteraciones somáticas del tipo G>T típicas de daño oxidativo, encontradas en el gen APC y otros genes (31). El estudio de mutaciones en MYH ha sido considerado en pacientes con múltiples adenomas colorrectales, sin mutación identificada en el gen APC. Cabe destacar, que estos pacientes presentan una historia familiar con uno o más casos en sólo una generación, existiendo la posibilidad de tratarse de un fenotipo recesivo. Como resultado de estudios genéticos en MYH, se ha identificado mutaciones asociadas a distintos grupos étnicos, es así como las mutaciones Y165C y G382D son las más comunes en la población caucásica, Y90X en Pakistán, E466X en India (34).

Con respecto a los tumores extracolónicos en la Poliposis adenomatosa familiar, los más destacables son los tumores desmoides, los cuales se observan en alrededor del 10% de estos pacientes (35), y representan la causa más importante de muerte después del cáncer colorrectal (36,37). Estos tumores de origen fibroblástico, se consideran como tumores de comportamiento "benigno" por no poder metastizar a distancia. Además, se caracterizan por un crecimiento local progresivo, y por su mala o nula respuesta al tratamiento con quimio o radioterapia. El tratamiento quirúrgico en la mayoría de los pacientes no es una opción, dado que tienden a localizarse en sitios anatómicos críticos, tales como la raíz del mesenterio, además, si son extirpados tienen una alta tasa de recidiva (15). Por otra parte, el tratamiento farmacológico consiste en el uso de un antiestrogénico, como el Tamoxifeno, asociado a un antiinflamatorio, como el Sulindac (15). Por lo que, el desarrollo de estos tumores puede acompañarse de una mala calidad de vida y mínimas posibilidades terapéuticas.

En la búsqueda de una correlación genotipo-fenotipo para el desarrollo de los tumores desmoides, se ha determinado que pacientes con

mutaciones entre los codones 1310 y 2011, tienen un riesgo 6 veces mayor de desarrollar estos tumores (38). En nuestro registro, el 29% de las familias con PAF presenta antecedentes de tumor desmoides en al menos un integrante, cuyas siete mutaciones identificadas fueron localizadas entre los codones 849 y 1533, en el exón 15 del gen APC (39). Cuatro de estas mutaciones se encuentran dentro de la región asociada a tumor desmoide por Bertario y cols. (38), mientras que el resto se encuentran río arriba de esta región. De las mutaciones fuera de la región asociada al desarrollo de tumores desmoides, se identificaron dos alteraciones en familias con más de tres casos afectados por estos tumores. Por lo tanto, la correlación genotipo-fenotipo no es tan estricta y requiere de posteriores estudios que definan cuales son los determinantes de esta manifestación extracolónica.

Otra lesión frecuente en estos pacientes, son los pólipos de glándula fúndica gástrica, que se observan entre el 28 y 68% de los casos (13). Estas lesiones no tienen riesgo de transformación maligna en su presentación esporádica, sin embargo, se han visto asociados a displasia de alto grado e incluso a desarrollo de adenocarcinoma en pacientes con PAF (40,41). En nuestro registro, tres pacientes han desarrollado estos tumores, cuyas mutaciones en el gen APC se encuentran entre los codones 829 y 1211 (39). De esta forma, y debido al riesgo de desarrollo de un adenocarcinoma, se recomienda una vigilancia anual mediante endoscopia digestiva alta, a partir del momento del diagnóstico de los pólipos en el colon y recto.

Debido a que la Poliposis adenomatosa familiar presenta una penetrancia del 100% y a que los pacientes desarrollan cáncer antes de los 50 años, es que el tratamiento quirúrgico de esta enfermedad, a diferencia del síndrome de Lynch, consiste en la colectomía profiláctica a una edad temprana (entre los 18 y los 20 años). En cuanto a la decisión sobre la magnitud de la intervención (colectomía total versus proctocolectomía con reservorio ileal), últimamente se observa una tendencia a favorecer la colectomía total en beneficio de una menor morbilidad quirúrgica, la posibilidad de evitar una ileostomía transitoria y una mejor calidad de vida (42). Dado que ambos procedimientos requieren vigilancia endoscópica (del muñon rectal en pacientes con colectomía, y de la mucosa rectal remanente en pacientes con reservorio ileal), la colectomía no parece comprometer la seguridad oncológica del paciente, salvo en casos de un compromiso rectal importante (más de 20 pólipos) (43).

#### **Genes que participan en el desarrollo tumoral**

A nivel molecular, se han hecho grandes progresos en la identificación y caracterización de los cambios genéticos involucrados en el desarrollo del cáncer colorrectal. Es así como, se han propuesto dos modelos, uno de ellos involucra a los genes APC, k-ras, DCC y p53 en la progresión temporal de la mucosa sana a un adenocarcinoma in situ, como es el caso de la Poliposis adenomatosa familiar; y una segunda vía que presenta inestabilidad genética y cariotipo normal atribuibles a los genes reparadores de DNA como MLH1, MSH2 y MSH6, como es el caso del síndrome de Lynch.

El inicio de la transformación tumoral en el colon y/o recto de pacientes PAF, que han heredado una mutación en el gen APC, es producto de la pérdida del alelo normal de este gen, en aquella célula que dará origen al tumor (44). Según el modelo de cáncer colorrectal descrito por Fearon y Vogelstein (45), posterior a la inactivación del gen APC ocurren alteraciones en otros genes, tales como el protooncogen k-ras (cromosoma 12p), el locus DCC (cromosoma 18q) y el supresor de tumores p53 (cromosoma 17p) (46,47). La participación de estos genes en el cáncer colorrectal los convierte en blancos en el estudio de otros tumores.

En resumen, es de gran importancia avanzar en el conocimiento sobre las alteraciones genéticas involucradas en el desarrollo de la Poliposis adenomatosa familiar (PAF) y síndrome de Lynch, así como también, en el manejo clínico de los pacientes y sus familiares. En Chile, hay pocos estudios al respecto, nuestros estudios han demostrado la existencia de mutación en los genes antes nombrados, algunas de estas alteraciones no han sido identificadas en otras poblaciones (39, 48). Esto último demuestra la importancia de continuar los estudios genético-moleculares en nuestra población. El hallazgo de la mutación en el caso índice permite identificar los familiares asintomáticos portadores, y de esta manera entregar un consejo genético y clínico antes de que la enfermedad se manifieste. O bien, en el caso de detectar un cáncer, aplicar el tratamiento quirúrgico adecuado.

Finalmente, todo lo expuesto, demuestra que estos estudios requieren de la participación de un equipo multidisciplinario que incluya médicos de distintas especialidades, enfermeras de registro, genetistas, biólogos moleculares y psicólogos. Este equipo debe abordar y discutir el riesgo de desarrollo de tumores colorrectales y extracolónicos, correlación genotipo-fenotipo de la mutación, seguimiento clínico, estrategias quirúrgicas, consideraciones psicológicas y sociales para el paciente y sus familiares. Es importante que este equipo sea capaz de difundir entre sus pares, el valor de considerar antecedentes clínicos de cáncer en la familia, para el buen diagnóstico de estas enfermedades. La participación de una enfermera en el registro se considera fundamental para la educación, manejo y seguimiento de los pacientes. Esta enfermera coordinadora contacta frecuentemente a las familias para vigilar el cumplimiento de las pautas de seguimiento y archivar la información sobre la situación de salud de los miembros del registro y su supervivencia. Un capítulo aparte, en el cual se detalla el papel de un registro de tumores hereditarios será publicado más adelante, siendo de suma importancia ampliar el número de pacientes registrados, y con ello completar una mejor representación a nivel nacional de estos síndromes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ, Thun MJ; American Cancer Society. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin.* 2004. 54(1):8-29. Review.
2. Rowley PT. Inherited susceptibility to colorectal cancer. *Annu Rev Med* 2005. 56:539-54. Review.
3. Medina E, Kaempffer AM. Cancer mortality in Chile: epidemiological considerations. *Rev. Med. Chil.* 2001 Oct. 129(10): 1195-202.
4. Donoso A, Villarroel L, Pinedo G. Aumento de la mortalidad por cáncer de colon en Chile, 1990-2003. *Revista Medica de Chile* 2006. 134: 152-158.
5. Lopez F, Fullerton D, Kronberg U, Soto G, Zuñiga A, Agandoña J, Miranda V, Pinto E. Estudio endoscópico en familiares de primer grado de pacientes operados por cáncer colorrectal. *Rev. Med. Chile* 2006. 134(8):997-1001.
6. Heresbach D, Manfredi S, D'halluin PN, Bretagne JF, Branger B. Review in depth and meta-analysis of controlled trials on colorectal cancer screening by faecal occult blood test. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006. 18: 427 – 433.
7. Strate LL, Syngal S. Hereditary colorectal cancer syndromes. *Cancer Causes Control* 2005. 16(3):201-13. Review.
8. Lynch HT. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC). *Cytogenet Cell Genet* 1999. 86(2):130-5. Review.
9. Merg A, Lynch HT, Lynch JF, Howe JR. Hereditary colorectal cancer-part II. *Curr Probl Surg* 2005b. 42(5):267-333. Review.
10. Wagner A, Van Kessel I, Kriege MG, tops CM, Wijnen JT, Vasen HF, van der Meer CA, van Oostrom II, Meijers-Heijboer H. Long term follow-up of HNPCC gene mutation carriers: compliance with screening and satisfaction with counseling and screening procedures. *Fam Cancer* 2005. 4(4):295-300.
11. Setti-Carraro P, Nicholls RJ. Choice of prophylactic surgery for the large bowel component of familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1996. 83(7):885-92. Review.
12. Church JM, McGannon E, Burke C, Clark B. Teenagers with familial adenomatous polyposis: what is their risk for colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2002. 45(7):887-9.
13. Merg A, Lynch HT, Lynch JF, Howe JR. Hereditary colon cancer--part I. *Curr Probl Surg* 2005a. 42(4):195-256. Review.
14. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006. 101(2):385-98. Review.
15. Church J, Berk T, Boman BM, Guillem J, Lynch C, Lynch P, Rodriguez-Bigas M, Rusin L, Weber T; Collaborative Group of the Americas on Inherited Colorectal Cancer. Staging intra-abdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: a search for a uniform approach to

a troubling disease. *Dis Colon Rectum* 2005. 48(8):1528-34.

**16.** Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, Warren G, Smith LG, Lescoe MK, Kane M, Earabino C, Lipford J, Lindblom A, et al. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature* 1994. 368(6468):258-6.

**17.** Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, Copeland NG, Jenkins NA, Garber J, Kane M, Kolodner R. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 1993. 3;75(5):1027-38.

**18.** Miyaki M, Konishi M, Tanaka K, Kikuchi-Yanoshita R, Muraoka M, Yasuno M, Igari T, Koike M, Chiba M, Mori T. Germline mutation of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Genet* 1997.17(3):271-2.

**19.** Worthley DL, Walsh MD, Barker M, Ruszkiewicz A, Bennett G, Phillips K, Suthers G. Familial mutations in PMS2 can cause autosomal dominant hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2005. 128(5):1431-6.

**20.** Woods MO, Williams P, Careen A, Edwards L, Bartlett S, McLaughlin JR, Younghusband HB. A new variant database for mismatch repair genes associated with Lynch syndrome. *Hum Mutat* 2007. Mar 8;28(7):669-673.

**21.** Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, Meltzer SJ, Rodriguez-Bigas MA, Fodde R, Ranzani GN, Srivastava S. 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(22):5248-57. Review.

**22.** Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991. 34:424-5.

**23.** Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999. 116:1453-6.

**24.** Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, Lynch H, Perucho M, Smyrk T, Sobin L, Srivastava S. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997. 89:1758-62.

**25.** Van Dalen R, Church J, McGannon E, et al. Patterns of surgery in patients belonging to amsterdam-positive families. *Dis Colon Rectum* 2003. 46: 617 – 620.

**26.** Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006. 354: 261 - 269

**27.** Leppert M, Dobbs M, Scambler P, O'Connell P, Nakamura Y, Stauffer D, Woodward S, Burt R, Hughes J, Gardner E, Lathrop M, Wasmuth J, Lalouel JM, White R. The gene for familial polyposis coli maps to the long arm of chromosome 5. *Science* 1987. 238:1411-1413.

**28.** Nakamura Y, Lathrop M, Leppert M, Dobbs M, Wasmuth J, Wolff E, Carlson M, Fujimoto E, Krapcho K, Sears T, Woodward S, Hughes J, Burt R, Gardner E, Lalouel JM, White R. Localization of the genetic defect in familial adenomatous polyposis within a small region of chromosome 5. *Am J Hum Genet* 1988. 43: 638-644.

**29.** Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H, Joslyn G, Stevens J, Spirio L, Robertson M, Sargeant L, Krapcho K, Wolff E, Burt R, Hughes JP, Warrington J, McPherson J, Wasmuth J, Paslier DL, Abderrahim H, Cohen D, Leppert M, White R. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991. 66: 589-600.

**30.** He TC, Sparks AB, Rago C, Hermeking H, Zawel L, da Costa LT, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Identification of c-MYC as a target of the APC pathway. *Science* 1998. 281: 1509-1512.

**31.** Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, Hodges AK, Davies DR, David SS, Sampson JR, Cheadle JP. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 2002. 30(2):227-32.

**32.** Kemp Z, Thirlwell C, Sieber O, Silver A, Tomlinson I. An update on the genetics of colorectal cancer. *Hum Mol Genet* 2004. 13(2): 177-85. Review.

**33.** Cheadle JP, Sampson JR. Exposing the MYTH about base excision repair and human inherited disease. *Hum. Mol. Genet* 2003. 12: 159-65.

**34.** Sampson JR, Dolwani S, Jones S, Eccles D, Ellis A, Evans DG, Frayling I, Jordan S, Maher ER, Mak T, Maynard J, Pigatto F, Shaw J, Cheadle JP. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet* 2003. 362(9377):39-41.

**35.** Clark SK, Phillips RK. Desmoids in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1996. 83(11):1494-504. Review.

**36.** Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW, Lavery IC, McGannon E. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1990. 33:639-642.

**37.** Bertario L, Presciuttini S, Sala P, Rossetti C, Pietroiusti M. Causes

of death and postsurgical survival in familial adenomatous polyposis: results from the Italian Registry. Italian Registry of Familial Polyposis Writing Committee. *Semin Surg Oncol* 1994. 10:225-234.

**38.** Bertario L, Russo A, Sala P, Varesco L, Giarola M, Mondini P, Pierotti M, Spinelli P, Radice P; Hereditary Colorectal Tumor Registry. Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol* 2003. 21:1698-1707.

**39.** De la Fuente M, Alvarez K, Letelier A, Bellolio F, Acuña M, León F, Pinto E, Carvallo P, Lopez-Kostner F. Mutational screening of the APC gene in Chilean Families with familial adenomatous polyposis: Nine novel truncating mutations. *Dis Colon Rectum* 2007. (en prensa).

**40.** Abraham SC, Nobukawa B, Giardiello FM, Hamilton SR, Wu TT. Fundic gland polyps in familial adenomatous polyposis: neoplasms with frequent somatic adenomatous polyposis coli gene alterations. *Am J Pathol* 2000. 157(3):747-54.

**41.** Stolte M, Vieth M, Ebert MP. High-grade dysplasia in sporadic fundic gland polyps: clinically relevant or not? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003. 15(11):1153-6. Review.

**42.** Andrews L, Mireskandari S, Jessen J, et al. Impact of familial

adenomatous polyposis on young adults: quality of life outcomes. *Dis Colon Rect* 2007. 50: 1306 –1315.

**43.** Bülow C, Vasen H, Järvinen H, et al. Ileorectal anastomosis is appropriate for a subset of patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2000. 119: 1454 – 1460.

**44.** Miyoshi Y, Nagase H, Ando H, Horii A, Ichii S, Nakatsuru S, Aoki T, Miki Y, Mori T, Nakamura Y. Somatic mutations of the APC gene in colorectal tumors: mutation cluster region in the APC gene. *Hum Mol Genet* 1992. 1(4):229-33.

**45.** Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990. 61(5):759-67. Review.

**46.** Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996. 87(2):159-70. Review.

**47.** Pinto D, Clevers H. Wnt, stem cells and cancer in the intestine. *Biol Cell* 2005. 97(3):185-96. Review.

**48.** Bellolio F, Álvarez K, De la Fuente M, León F, Fullerton D, Soto G, Carvallo P, López-Köstner F. Cáncer colorrectal hereditario: análisis molecular de los genes APC y MLH1. *Rev Med Chile* 2006. 134: 841-848.

## Soluciones Innovadoras para Patologías de la Columna Vertebral



**Discoceru™**  
Cervical Evolution

Prótesis de Disco Cervical  
Cerámica - Cerámica



**Isobar TTL**

Tecnología Dinámica  
Semirígida

