



Nota clínica

Pacientes con criterios clínicos de síndrome de Lynch con y sin mutación en genes reparadores del ADN (*MLH1* y *MSH2*). Un reto para el clínico

Raquel Seijas Tamayo^{a,*}, Teresa Martín Gómez^a, Jessica Pérez García^b, Laura Macías Álvarez^b, Mercedes Sánchez Barba^c, Elena Castro Marcos^a, Eva María Sánchez Tapia^b, Rogelio González Sarmiento^b y Juan Jesús Cruz Hernández^a

^a Unidad de Consejo Genético, Servicio de Oncología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^b Laboratorio de diagnóstico molecular de cáncer hereditario, Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer, Universidad de Salamanca, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Salamanca, España

^c CAIBER, Hospital Universitario de Salamanca, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de diciembre de 2010

Aceptado el 15 de marzo de 2011

On-line el 23 de mayo de 2011

Palabras clave:

Consejo genético
Cáncer colorrectal
Síndrome de Lynch
Cáncer hereditario
Heterogeneidad fenotípica

Keywords:

Genetic counseling
Colorectal cancer
Lynch syndrome
Hereditary cancer
Phenotypic heterogeneity

RESUMEN

Fundamento y objetivo: El objetivo del estudio es conocer las características clínico-patológicas de los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal (CCR) con criterios clínicos de síndrome de Lynch, en nuestro medio, con el fin de valorar y mejorar la atención de los mismos y de sus familias, a través de la Unidad de Consejo Genético de nuestro centro.

Pacientes y método: Se trata de un estudio con diseño observacional, transversal y con recogida de datos retrospectiva. La muestra objeto de estudio está constituida por todos los pacientes con criterios clínicos de síndrome de Lynch a los que se les realizó análisis molecular, a través de la Unidad de Consejo Genético de Salamanca, en el período 2004–2009. Se incluyeron variables relacionadas con el paciente, con el tumor, así como la presencia o ausencia de mutación en *MLH1* y *MSH2*.

Resultados: Se estudiaron un total de 76 pacientes, 15 de los cuales presentaban mutación, bien en *MLH1* bien en *MSH2*. La edad media al diagnóstico del cáncer colorrectal fue de 51,2 y 54,3 años en el grupo sin y con mutación, respectivamente, con una distribución por sexos similar en ambos grupos. Se ha observado una amplia heterogeneidad fenotípica en la muestra analizada.

Conclusiones: El síndrome de Lynch es una entidad difícil de categorizar desde un punto de vista clínico. Por lo tanto, es importante estar alerta para un mejor manejo de estos pacientes y de sus familias.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Patients with clinical criteria for Lynch syndrome with and without mutations in DNA repair genes (*MLH1* and *MSH2*). A challenge for the clinician

A B S T R A C T

Background and objectives: The objective was to study the clinicopathologic characteristics of patients diagnosed of colorectal cancer (CRC) with clinical criteria for Lynch syndrome, in our region, in order to assess and improve the care of them and their families in the Genetic Counseling Unit of our hospital.

Patients and methods: This was an observational, transversal retrospective study. The studied sample was made up of all the patients with clinical criteria for Lynch syndrome, who underwent a molecular analysis test in the Genetic Counseling Unit of Salamanca, during the period 2004–2009. We included patient and tumor related variables and the presence or absence of mutations in *MLH1* and *MSH2*.

Results: A total of 76 patients were included in the analysis. Fifteen of them carried a mutation either in *MLH1* or in *MSH2*. The mean age at diagnosis of colorectal cancer was 51.2 and 54.3 years in the group with and without mutation respectively, with a similar gender distribution in both groups. A wide phenotypic heterogeneity was found in the sample.

Conclusions: Lynch syndrome is an entity difficult to categorize from a clinical point of view. Therefore, it is important to be alert for a better management of these patients and their families.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: raquel_seijas@usal.es (R. Seijas Tamayo).

Introducción

En España, la localización colorrectal es el asiento más frecuente de tumores malignos, si se consideran ambos sexos conjuntamente¹, y supone la segunda causa de muerte por cáncer².

La supervivencia de un paciente con cáncer colorrectal (CCR) depende, fundamentalmente, del estadio al diagnóstico. La supervivencia a los 5 años de los pacientes diagnosticados en estadio I es del 85-95% frente a menos del 5% en estadio IV³, de ahí la importancia del diagnóstico precoz.

Aunque la mayoría de los casos de CCR corresponden a formas esporádicas en las que aparentemente no hay factores predisponentes para su desarrollo, en un 25-30% de ellos puede haber una historia familiar que favorezca esta neoplasia. Así, en el 3-5% de los casos el tumor aparece en el contexto de una enfermedad hereditaria, fundamentalmente el CCR hereditario no asociado a poliposis (CCHNP), también llamado síndrome de Lynch (por incluir otros tumores además del cáncer de colon), y la poliposis adenomatosa familiar u otros síndromes polipósicos⁴.

El síndrome de Lynch es la forma de CCR hereditario más frecuente; aproximadamente 1-5% de todos los casos de CCR en países occidentales están relacionados con él⁵. Sus principales características son⁶:

- Herencia autosómica dominante debida a mutaciones germinales en genes reparadores del ADN. En más del 90% es debido a mutaciones en los genes *MSH2* (38%) y *MLH1* (59%) y una pequeña proporción a mutaciones en los genes *MSH6* y *PMS2*.
- Desarrollo temprano de CCR, habitualmente antes de los 50 años de edad.
- Predominio en el colon derecho.
- Elevada tendencia a presentar neoplasias sincrónicas o metacrónicas, ya sea en el propio colon y recto o en otros órganos (endometrio, estómago, páncreas, sistema urinario, ovario, vías biliares, intestino delgado)^{7,8}.
- Con menor frecuencia pueden presentar tumores cerebrales (glioblastomas) o cutáneos (queratoacantomas, adenomas sebáceos o adenocarcinomas sebáceos), combinaciones que reciben el nombre de síndrome de Turcot y síndrome de Muir-Torres, respectivamente, y constituyen variantes del síndrome de Lynch⁹.
- Desde un punto de vista anatomopatológico, se caracteriza por localizarse preferentemente en el colon proximal, poseer una histología mucinosa, con células en anillo de sello, crecimiento medular, bajo grado de diferenciación celular, infiltración linfocitaria y/o reacción Crohn-like¹⁰.
- Rápida progresión, evolucionando del microadenoma al adenocarcinoma en 2-3 años, en contraposición con los 8-10 años que lleva este proceso en los casos esporádicos¹¹.

La heterogeneidad fenotípica del síndrome de Lynch y la ausencia de características patognomónicas hace que su diagnóstico suponga un reto para el clínico. Dicho diagnóstico debe basarse en la combinación de criterios clínicos y criterios moleculares.

El presente trabajo se trata de un estudio observacional que trata de acercarnos al conocimiento de las características de los pacientes diagnosticados de cáncer de colon, con criterios clínicos de síndrome de Lynch, en nuestro medio.

Material y método

El presente estudio se ha realizado en el contexto del programa de Consejo Genético de la Comunidad de Castilla y León, concretamente en la Unidad del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario de Salamanca, que trabaja en

colaboración con el Laboratorio 14, de Biología Molecular, en el Centro de Investigación del Cáncer. Este programa se inició en 2003 y permite el estudio y la identificación de personas con sospecha de cáncer hereditario.

Recogida de información de los sujetos a estudio

La población de la muestra de estudio está constituida por todos los pacientes con criterios clínicos de síndrome de Lynch a los que se les realizó análisis molecular, a través de la Unidad de Consejo Genético de Salamanca, en el período 2004-2009. Se excluyeron los pacientes del año 2003 por aspectos de calidad, relacionados con el tiempo necesario para el asentamiento del Programa de Consejo Genético, que permitiera asegurar la viabilidad del mismo en cuanto a estructuración se refiere.

Los datos referentes al paciente e histopatológicos del tumor se obtuvieron de las historias clínicas, de los sujetos a estudio, del Servicio de Oncología Médica de Salamanca. Las variables referentes al estudio molecular de los genes reparadores del ADN y la historia familiar se obtuvieron de los informes de análisis molecular y de los árboles genealógicos recogidos en la historia de consejo genético de los probandos. Para ello, se siguieron los protocolos establecidos en nuestro Centro en lo referente a la revisión de historias clínicas.

A cada paciente se le asignó un número individual que fue usado para la identificación del caso y posterior descripción de las variables, cumpliendo los principios éticos de investigación recogidos en la declaración de Helsinki.

Descripción de variables

Se recogieron y estudiaron las siguientes variables relacionadas con el probando: presencia de CCR, cáncer endometrial, y cualquier otro cáncer, relacionado o no con el síndrome de Lynch, así como su edad de diagnóstico y su sexo.

En los pacientes con cáncer metacrónico se describió el primero en ser diagnosticado y, en caso de tumores sincrónicos, el de mayor estadio.

En cuanto al tumor, se recogió su localización, histología, grado y estadio. En caso de focos con diferente grado tumoral se anotaron los de mayor grado.

En lo que se refiere al estudio molecular, la presencia o ausencia de mutación en los genes reparadores *MLH1* y *MSH2* fue la variable de estudio.

También se recogieron los distintos criterios clínicos de síndrome de Lynch, tanto de Amsterdam como de Bethesda revisados, descritos a continuación.

Criterios de Amsterdam¹²

1. Tres o más familiares afectados de CCR, uno de ellos familiar de primer grado de los otros dos, y
2. Afectación de al menos 2 generaciones consecutivas, y
3. Como mínimo un caso diagnosticado antes de los 50 años, y
4. Exclusión del diagnóstico de poliposis adenomatosa familiar.

Criterios de Bethesda revisados¹³

1. Paciente con CCR diagnosticado antes de los 50 años, o
2. Paciente con CCR sincrónico o metacrónico, o con otro tumor asociado al síndrome de Lynch (endometrio, estómago, ovario, páncreas, uréter y pelvis renal, tracto biliar, intestino delgado, cerebral, adenomas sebáceos y queratoacantomas), independientemente de la edad al diagnóstico, o

3. Paciente con CCR con histología característica del síndrome de Lynch (presencia de infiltrado linfocítico, reacción Crohn-like, diferenciación mucinosa/anillo de sello, o crecimiento medular) diagnosticado antes de los 60 años, o
4. Paciente con CCR y un familiar de primer grado con un tumor asociado al síndrome de Lynch, uno de los cánceres diagnosticados antes de los 50 años, o
5. Paciente con CCR y dos familiares de primer o segundo grado con un tumor asociado al síndrome de Lynch, independientemente de la edad al diagnóstico.

Análisis estadístico

Las respuestas de los participantes a los cuestionarios se introdujeron en una base de datos y se analizaron mediante el programa estadístico SPSS, versión 17.0 (SPSS, Chicago, IL). Se calcularon estadísticos descriptivos de frecuencia de las variables cuantitativas estudiadas (media y desviación estándar [DE]). La asociación entre las variables se estableció mediante los siguientes tests: t de Student, Chi al cuadrado y Fisher. El nivel de significación estadístico se estableció en valores de $p < 0,05$.

Resultados

Durante los años 2004-2009 se realizó análisis molecular a un total de 91 pacientes, diagnosticados de cáncer de colon, que cumplían criterios clínicos de síndrome de Lynch. En 15 de ellos (16,5%) se identificó mutación en genes reparadores, 9 en *MLH1* (60%) y 6 en *MSH2* (40%). De los 15 pacientes que presentaban mutación, 7 (46,7%) se consideraron de significado desconocido (SD), 3 en *MLH1* (20%) y 4 en *MSH2* (26,7%) (tabla 1).

De los 91 pacientes estudiados, 7 cumplían criterios de Amsterdam (7,7%) y 84 de Bethesda revisados (92,3%). De los pacientes con criterios de Amsterdam, el 42,9% portaban mutación (28,8% patogénicas y 14,2% de significado desconocido), frente al 14,3% (7,1% patogénicas y 7,1% de significado desconocido) de los pacientes con criterios de Bethesda.

En 15 de ellos, por proceder de otras provincias, no se disponía de las características anatomopatológicas del tumor, por lo que se procedió al estudio de los 76 restantes. De estos 76 se identificó mutación en 15, los cuales se corresponden con los anteriormente descritos.

Comparando los pacientes sin y con mutación de nuestro estudio, la edad media al diagnóstico fue de 51,2 y 54,3 años, respectivamente, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,461$).

La distribución por sexos fue parecida en ambos grupos, 53,3% de mujeres y 46,7% de varones en el grupo con mutación frente al 55,7% de mujeres y 44,3% de varones en el grupo sin mutación.

Se intentó clasificar a los pacientes por categorías pero se encontró una amplia heterogeneidad fenotípica que no nos permitió realizar agrupaciones, procediendo, por lo tanto, al análisis conjunto de los datos.

La mayoría de los CCR diagnosticados en el grupo sin mutación tenían localización izquierda (73,8%), mientras se distribuyeron de forma similar en los pacientes con mutación (53,3% izquierda y 40% derecha).

El porcentaje de CCR múltiples (sincrónicos o metacrónicos) fue similar en los pacientes sin y con mutación (13,1 y 13,3%, respectivamente).

Respecto al subtipo histológico, la gran mayoría fueron adenocarcinomas, tanto en el grupo sin como con mutación (91,8 y 100%, respectivamente); solamente cuatro presentaban características de mucosecretoras (6,6%) y uno de células en anillo de sello (1,6%), ambos subtipos en el grupo sin mutación.

Tabla 1
Mutaciones encontradas en los genes *MLH1* y *MSH2*

N.º laboratorio	Mutación	Gen	Tipo de mutación
5229	Patológica	<i>MLH1</i>	Missense
9560	Significado desconocido	<i>MLH1</i>	Missense
10556	Patológica	<i>MLH1</i>	Nonsense
11407	Patológica	<i>MSH2</i>	Frameshift
14128	Patológica	<i>MLH1</i>	Missense
15178	Significado desconocido	<i>MLH1</i>	Missense
15230	Significado desconocido	<i>MLH1</i>	Missense
15258	Significado desconocido	<i>MSH2</i>	Missense
15717	Significado desconocido	<i>MSH2</i>	Missense
15730	Significado desconocido	<i>MSH2</i>	Missense
15827	Patológica	<i>MLH1</i>	Frameshift
15983	Patológica	<i>MLH1</i>	Nonsense
16443	Significado desconocido	<i>MSH2</i>	Missense
16602	Patológica	<i>MSH2</i>	Nonsense
16784	Patológica	<i>MLH1</i>	Nonsense

En cuanto a la diferenciación tumoral, se encontró un porcentaje similar en tumores bien y pobremente diferenciados en ambos grupos.

La mayoría de los pacientes sin mutación (83,6%) presentaban un estadio II y III al diagnóstico, 41 y 31,1% respectivamente, siendo el estadio II el mayoritario en el caso de pacientes con mutación (46,7%). Se desconoce el porcentaje de casos diagnosticados en el contexto de un programa de cribado de cáncer de colon.

Varios pacientes presentaron, además de CCR, cáncer de endometrio y otros cánceres asociados y no al síndrome de Lynch, distribuidos en igual número para cada tipo, dos en el grupo sin mutación y uno en el caso de mutación. Los datos se presentan en la tabla 2.

En la tabla 2 aparece el correspondiente valor de p resultante de comparar, en cada característica de los pacientes analizados, las proporciones para los pacientes que presentan mutación y que no la presentan. Como se puede observar, no hemos encontrado diferencias estadísticas significativas en ninguna de las características analizadas en nuestro estudio.

Puesto que no se parte de una hipótesis empírica, los resultados se deben interpretar junto con la fundamentación teórica, lo que implica ensamblar de nuevo los elementos diferenciados en el proceso analítico para construir un todo estructurado y significativo, en relación con las características clínicopatológicas de los pacientes con cáncer de colon y características clínicas de síndrome de Lynch, en nuestro medio.

Discusión

Cada vez son más frecuentes los casos que acuden a la Unidad de Consejo Genético en busca de asesoramiento porque hay antecedentes de CCR o tumores asociados en la familia.

Tiene importancia resaltar la dificultad que entraña el diagnóstico del síndrome de Lynch desde un punto de vista clínico, debido a la gran heterogeneidad fenotípica y a la ausencia de características patogénicas. Por lo tanto, la selección de pacientes que deben acudir a la consulta de asesoramiento genético no debe ser restrictiva y debe abarcar todo el espectro motivacional que lleve a un sujeto a solicitar dicha intervención. En este sentido, se han desarrollado una serie de modelos predictivos que suponen nuevas herramientas clínicas para la identificación de individuos con síndrome de Lynch, si bien deben ser validados y comparados en nuevas poblaciones de estudio para ayudar a determinar su óptimo uso clínico¹⁴.

Nuestro trabajo trata de categorizar indicadores tanto de tipo clínico como de tipo molecular en el estudio de sujetos con riesgo de CCR familiar no polipósico, con el objetivo de conseguir dar un

Tabla 2Distribución porcentual de las características clínico-patológicas y valor de p comparando pacientes en función de la presencia o no de mutación en los genes *MLH1* y *MSH2*

Características	No mutación (n = 61)	Sí mutación (n = 15)	p
Sexo			
Varón, n (%)	27 (44,3)	7 (46,7)	0,867
Mujer, n (%)	34 (55,7)	8 (53,3)	
Localización^a			
Derecha, n (%)	16 (26,2)	6 (40,0)	0,468
Izquierda, n (%)	45 (73,8)	8 (53,3)	
Múltiple, n (%)	8 (13,1)	2 (13,3)	
Subtipo histológico			
Adenocarcinoma, n (%)	56 (91,8)	15 (100)	0,518
Mucosecretor, n (%)	4 (6,6)	0	
Anillo de sello, n (%)	1 (1,6)	0	
Diferenciación tumoral^a (Grado)			
Buena, n (%)	15 (24,6)	4 (26,7)	0,732
Moderada, n (%)	27 (44,3)	4 (26,7)	
Pobre, n (%)	4 (6,6)	1 (6,7)	
Estadio tumoral			
I, n (%)	4 (6,6)	3 (20,0)	0,240
II, n (%)	25 (41)	7 (46,7)	
III, n (%)	26 (42,6)	3 (20)	
IV, n (%)	6 (9,8)	2 (13,3)	
Cáncer endometrial			
No, n (%)	59 (96,7)	14 (93,3)	0,546
Sí, n (%)	2 (3,3)	1 (6,7)	
Cáncer asociado a síndrome de Lynch			
No, n (%)	59 (96,7)	14 (93,3)	0,546
Sí, n (%)	2 (3,3)	1 (6,7)	
Cáncer no asociado a síndrome de Lynch			
No, n (%)	59 (96,7)	14 (93,3)	0,546
Sí, n (%)	2 (3,3)	1 (6,7)	

^a No se disponía de los datos referentes al grado tumoral y la localización de los 76 pacientes. Test χ^2 o test de Fisher, $p < 0,05$.

mejor cumplimiento al logro de las expectativas de las personas que acuden a nuestra consulta de Consejo Genético.

Los pacientes incluidos en nuestro estudio presentan una edad media al diagnóstico de CCR de 54,3 y 51,2 años en los grupos con y sin mutación, respectivamente. Este dato nos indica que el hecho de presentar CCR a una edad joven (< 50 años) no significa que responda a un patrón hereditario de los genes estudiados en la actualidad. Esto nos plantea la búsqueda de alteraciones genéticas en otros genes, o de modificaciones ambientales que predispongan a este desarrollo precoz de la enfermedad.

La distribución por sexos fue parecida en ambos grupos. A este respecto, hay que tener en cuenta que el síndrome de Lynch sigue un patrón de herencia mendeliano, siendo independiente del sexo, no siendo, por lo tanto, una característica discriminatoria.

En cuanto a la localización tumoral, la presencia de CCR múltiples, el subtipo histológico, la diferenciación, o el estadio al diagnóstico, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con y sin mutación, confirmandonos, de este modo, la ausencia de datos específicos para este síndrome hereditario.

Lo anteriormente expuesto podría explicar, en parte, que solamente un pequeño porcentaje de los pacientes con criterios clínicos de síndrome de Lynch remitidos a nuestra Unidad de Consejo Genético sean portadores de mutación (16,5%), siendo aún más pequeño si tenemos sólo en cuenta el subgrupo con mutación patológica (8,8%), que son los que recibirán el diagnóstico definitivo de síndrome de Lynch.

Este hecho, sin embargo, no indica que solamente sea ese 8,8% de los pacientes los que se beneficiarán de acudir a una consulta de consejo genético, ya que en el proceso de asesoramiento genético en CCR no polipósico, el test de genética molecular es una parte y no el todo.

El asesoramiento genético no se limita a la realización de un test genético, sino que consiste en ofrecer la información médica y científica disponible a aquellas personas afectadas por una enfermedad o con riesgo de padecer o transmitir una determinada condición a su descendencia, incluyendo las posibles medidas para tratar o retrasar los síntomas de la enfermedad y evitar el desarrollo de la misma. Una vez comunicada dicha información, el sujeto puede tomar una decisión que estará también influida por su propio manejo de incertidumbre. El asesoramiento genético trata de:

- Definir la presencia de un síndrome hereditario en la familia, que habitualmente es de expresividad variable y por lo tanto de fenotipo heterogéneo. Para ello es fundamental contar con un árbol genealógico que incluya al menos tres generaciones y aportar la máxima información clínico-patológica.
- Estimar el riesgo tanto de desarrollar una enfermedad relacionada con el síndrome hereditario como de transmitir esta condición. Es importante reseñar a este respecto que la estimación del riesgo puede calcularse con herramientas clínicas (modelos predictivos de riesgo) y/o datos del test genético molecular que ayudan a acotar de forma más precisa dicha estimación.
- Ofrecer ayuda especializada en cuanto a las medidas disponibles de cribado, cirugía reductora de riesgo y apoyo psicológico en base a los resultados obtenidos. La información crítica y reflexiva, que permite la toma de decisiones, es el elemento clave del asesoramiento genético. No se prescriben soluciones, sino que se trata de un servicio de orientación de forma temporal y específica para un problema concreto.

De este modo, en nuestro estudio, el 57,1% de los pacientes que cumplían criterios de Amsterdam no eran portadores de mutación.

Sin embargo, el simple hecho de cumplir criterios de Amsterdam nos alerta de encontrarnos ante una familia de riesgo independientemente de que en el análisis molecular seamos capaces de encontrar o no la mutación responsable, indicándonos la necesidad de tomar medidas preventivas independientemente del estado molecular.

Las nuevas técnicas de inmunohistoquímica nos permiten acotar el número de personas a las que se les realizará el test genético, pero no indicará aquellas familias en las que hay que tomar medidas preventivas, ni el tipo de medidas a tomar en función de su resultado, siendo necesaria la derivación a una Unidad de Consejo Genético especializada para su manejo.

El mejor conocimiento de los pacientes con síndrome de Lynch nos permitirá poner en marcha medidas de seguimiento y estrategias para el diagnóstico precoz (presintomático) del CCR, consiguiendo de esta manera disminuir la morbimortalidad de nuestros pacientes, así como un mejor manejo de la incertidumbre y ansiedad presentada tanto por el paciente como por los familiares más cercanos.

La alta demanda social y los logros de la biología molecular, unidos al desarrollo tecnológico, la necesidad de actualizar o revisar en profundidad una entidad nosológica tan compleja como el síndrome hereditario de cáncer de colon no polipósico, se traducen en un cambio en la orientación de la labor de asesoramiento genético que debe ya entenderse como la prestación de un servicio sanitario de apoyo, que tiene en cuenta no sólo el contexto clínico y familiar, sino también el amplio espectro motivacional. Este objetivo se concreta en el trabajo interdisciplinario entre distintos profesionales sanitarios, pero también de psicólogos y otros servicios de la comunidad que ayuden a movilizar recursos que gestionen el manejo de incertidumbre en estos sujetos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez Gómez B, Hernández Barrera V, Lope V, et al. Situación del cáncer en España: incidencia. *An Sist Sanit Navar*. 2004;27:165-73.
2. Cabanes Domenech A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2009.
3. Gómez España MA, Méndez Vidal MJ, Aranda Aguilar E. Cáncer de colon. En: Cortés-Funes H, Colomer Bosch R, editores. *Tratado de Oncología. Sección gastrointestinal*. Barcelona: P. Permanyer; 2009. p. 711-53.
4. Castells A, Andreu M, en representación del Grupo de Oncología Gastrointestinal de la Asociación Española de Gastroenterología. Proyecto EPICOLON: una contribución al conocimiento del síndrome de Lynch y otras formas hereditarias o familiares de cáncer colorrectal. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:55-60.
5. Alonso A, Moreno S, Valiente A, Artigas M, Pérez-Juana A, Ramos-Arroyo MA. Mecanismos genéticos en la predisposición hereditaria al cáncer colorrectal. *An Sist Sanit Navar*. 2006;29:59-76.
6. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2009. Guía de práctica clínica. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 4. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, y Centro Cochrane Iberoamericano; 2009.
7. Lynch HT, De la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:919-32.
8. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med*. 2003;138:560-70.
9. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med*. 1995;332:839-47.
10. Jenkins MA, Hayashi S, O'Shea AM, Burgart LJ, Smyrk TC, Shimizu D, et al. Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. *Gastroenterology*. 2007;133:48-56.
11. Jass JR, Smyrk TC, Stewart SM, Lane MR, Lanspa SJ, Lynch HT. Pathology of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Anticancer Res*. 1994;14:1631-4.
12. 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.
13. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:261-8.
14. Quispe I, Balmaña J. Desarrollo y aplicación de modelos predictivos en el síndrome de Lynch. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:412-7.