Rev. Chilena de Cirugía. Vol 54 - Nº 2, Abril 2002; págs. 107-113

CIRUGÍA AL DÍA

Cáncer colorrectal hereditario no poliposo: bases genéticas del tratamiento quirúrgico

Drs. FRANCISCO LÓPEZ KOSTNER, ALVARO ZÚÑIGA A, IVÁN WISTUBA O

Departamento de Cirugía Digestiva. Departamento de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile

Generalidades

El cáncer colorrectal (CC) es la segunda causa de muerte por cáncer en EEUU, después del cáncer de pulmón.[1] En Chile no disponemos de un registro de tumores por lo que su incidencia es desconocida.[2] Sin embargo, a través de datos indirectos se ha podido estimar que su prevalencia va en aumento.[2] Cada año fallecen alrededor de 800 personas por cáncer de colon y recto en Chile. La distribución por sexo es similar y la edad promedio al momento del diagnóstico se ubica en la sexta década de la vida.[3] Entre los factores de riesgo que se asocian al desarrollo de CC se encuentran: edad mayor de 50 años en CC esporádico; historia familiar de cáncer colorrectal sin un patrón hereditario; historia personal y/o familiar de pólipos; síndromes hereditarios; enfermedades inflamatorias intestinales; antecedente de irradiación pelviana; anastomosis ureterocólica y dieta baja en fibra.[4]

Con respecto a los síndromes hereditarios, existen dos enfermedades bien caracterizadas que representan aproximadamente el 8-10% de los CC.[5] Estas son la Poliposis adenomatosa familiar (PAF) y el Cáncer colorrectal hereditario no poliposo (CCHNP).

La poliposis adenomatosa familiar y sus variantes, (síndrome de Gardner, síndrome de Turcot y poliposis adenomatosa familiar atenuada) representan el 1% de los CC. Los pólipos se presentan generalmente en la adolescencia y el desarrollo de CC se observa en el 90% de los pacientes que alcanzan los 45 años en el caso de no haber sido tratados. La enfermedad se produce por una mutación en el gen APC ubicado en el cromosoma 5.[6]

El CCHNP posee características clínicas y alteraciones genéticas diferentes a la poliposis adenomatosa familiar. El objetivo de esta revisión es dar a conocer su patogenia, los criterios actuales para su diagnóstico clínico, las recomendaciones actuales para su detección precoz y el rol de la cirugía frente a una familia con CCHNP

INTRODUCCIÓN

A fines del siglo XVIII, Alfred Warthin profesor de patología de la Universidad de Michigan, describió por primera vez una familia que presentaba cáncer de endometrio, gástrico y ovárico. Se postuló un rasgo familiar para el desarrollo de estas neoplasias y se denominó “Familia G”.[7, 8] Henry Lynch en 1962, estudió dos familias con CC en ausencia de pólipos del colon, dándolas a conocer en el American Society of Human Genetics. Esta condición familiar fue denominada “síndrome de cáncer familiar”, y se denominó a las familias como “N” y “M”, ya que respectivamente provenían de Nebraska y Michigan.[9] Con posterioridad y en honor al Dr. Lynch este tipo de cáncer de colon hereditario se conoció como síndrome de Lynch. Sin embargo, al término de la década de los ochenta, en Israel e Italia fueron descritas familias con características similares, por lo que el término “síndrome de cáncer familiar” fue reemplazado por “cáncer colorrectal no poliposo”.[10]

El cáncer colorrectal hereditario no poliposo se caracteriza por presentar una herencia auto-

Trabajo financiado parcialmente por Proyecto Fondecyt 1000556.

sómica dominante. En esta enfermedad los familiares de primer grado de un paciente CCHNP tienen un 50% de riesgo de portar uno de los genes que predisponen a la enfermedad; la penetración es cercana al 80% por lo que alrededor del 20% de los individuos que tienen la mutación que predispone a esta condición, no desarrollarán el cáncer. Su incidencia real es desconocida pero estudios epidemiológicos y genéticos han estimado que entre un 3-6% de los CC corresponden a CCHNP.[5]

Presentación clínica

Desde el punto de vista clínico el CCHNP se divide en dos subgrupos:

1. Síndrome Lynch I.
2. Síndrome Lynch II o Síndrome de cáncer familiar.

Ambos subgrupos tienen la misma expresión de la enfermedad a nivel del colon, ya que desarrollan cáncer colorrectal a edades tempranas, siendo la edad media de inicio los 42 años. Cerca del 70% de las lesiones se ubican proximales al ángulo esplénico y aproximadamente el 35% presenta un CC sincrónico (desarrollo simultáneo de dos o más tumores separados por intestino grueso normal) o metacrónico (desarrollo de un nuevo tumor 6 meses después de la detección del tumor primario, que no se ubica en la anastomosis quirúrgica). Los adenomas en este grupo de pacientes se desarrollan a temprana edad, son múltiples y tienen un mayor grado de displasia y de componente velloso al compararlos con la población general.[11]

Desde el punto de vista histopatológico los pacientes con CCHNP al compararlo con los esporádicos, presentan con mayor frecuencia características de: carcinomas pobremente diferenciados, mucinosos, con células en anillo de sello y de carcinomas con infiltración linfocítica peritumoral.[5] Sin embargo, a pesar de presentar estas características ominosas su pronóstico de sobrevida es mejor al comparalos con los casos esporádicos, ya que tendrían una menor predisposición para desarrollar metástasis a distancia.[12, 13]

Los pacientes con síndrome Lynch II se diferencia porque además desarrollan cánceres extracolónicos, siendo el endometrial el más frecuente (42%). Con una menor frecuencia se ha descrito la asociación con cáncer de ovario, estómago, intestino delgado, hepatobiliar, uréter y pelvis renal.[14]

Es importante diferenciar algunos síndromes asociados a neoplasias de colon que se prestan para confusión. Dentro de éstos se describe el síndrome Muir-Torre que se refiere a pacientes CCHNP que desarrollan tumores sebáceos de piel, y el síndrome de Turcot descrito en pacientes con glioblastomas multiforme en asociación con CCHNP.[15]

Patogenia

La alteración principal y actualmente aceptada en el desarrollo del cáncer hereditario no poliposo, consiste en la presencia de una mutación que afecta a la línea germinal de un grupo de genes muy importantes para la mantención de la estabilidad genómica (hMLH1, hMSH2, hPMS2, hPMS1 y hMSH6). La expresión de estos genes se traduce en el desarrollo de un grupo de enzimas que actúan como verdaderos “correctores de ortografía” frente a la presencia de mutaciones espontáneas que puedan generarse en la replicación del ADN. En otras palabras, en sitios de división celular activos (epitelios, médula ósea, etc.) es frecuente que ocurran errores durante la replicación del ADN que son reparados regularmente por estas enzimas.

En la Figura 1, se esquematiza (a) una secuencia errónea de nucleótidos en una de las hebras de ADN, luego de la acción de la ADN polimerasa. El error en la secuencia de nucleótidos (b) es reconocido por las enzimas reparadoras de ADN. Se co-

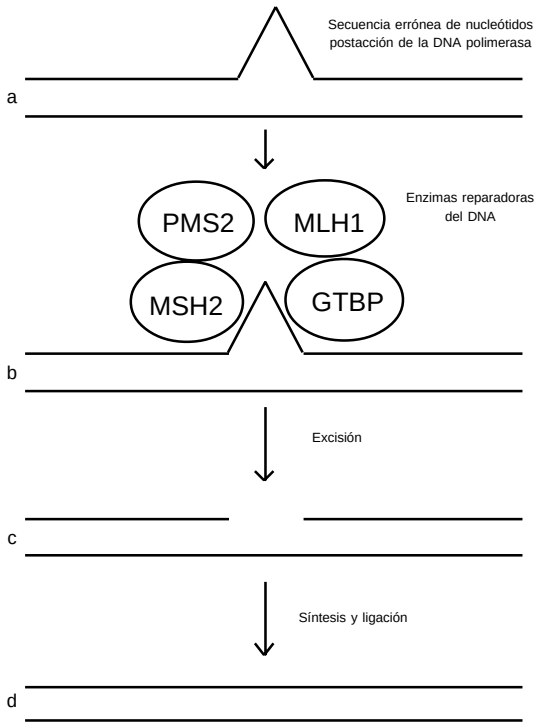

Figura 1. Secuencia errónea de nucleótidos y su corrección

rrige (c) la mutación a través de la excisión de la hebra de ADN dañada. La reparación (d) es completada con la síntesis de una nueva hebra de ADN, que es complementaria a la hebra de ADN normal.

La enzima que genera la nueva hebra de ADN (ADN polimerasa) durante la replicación, se desliza sobre los nucleótidos de la hebra madre de ADN. Dentro de esta hebra existen secuencias repetidas de nucleótidos denominados microsatélites, los cuales se encuentran entre los genes, no expresan proteínas y, por lo tanto, no se conoce precisamente cuál es su función, pero son un sitio común en el que la ADN polimerasa comete errores que posteriormente son corregidos por las enzimas reparadoras de ADN. En los pacientes CCHNP, al no contar con uno o más de los genes reparadores de ADN, se observa una inestabilidad en estas secuencias (Figura 2).[16] Es por esto que al comparar el ADN de las células tumorales con el de las células normales del mismo individuo, se encontrará una diferencia que se conoce con el nombre de inestabilidad del microsatélite (Figura 3).

Los integrantes de una familia CCHNP nacen con la alteración en uno de los alelos de los distintos genes reparadores de ADN. Para que se desarrolle la neoplasia se requiere de una segunda mutación en el otro alelo del gen que codificaría la enzima reparadora correspondiente. Este segundo evento, característicamente para esta enfermedad, se produce en los colonocitos y en los tejidos que se asocian a neoplasias CCHNP (endometrio, ovario, urotelio, e intestino delgado). La razón por la cual se produce esta segunda mutación no es clara.

La deficiencia de enzimas reparadoras ha llevado a denominar a dichas células como portadoras de un "fenotipo mutador" el cual tiene dos importantes consecuencias:[16]

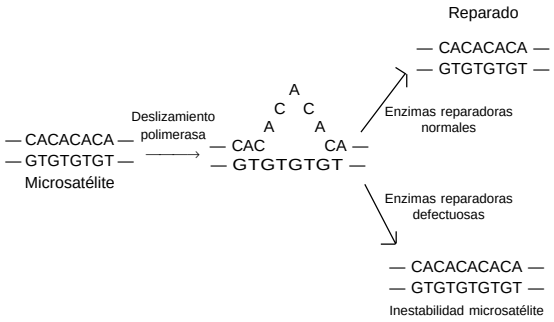

Figura 2. Esquema que demuestra el deslizamiento de la DNA polimerasa en zonas conocidas como microsatélites. En ocasiones se generan secuencias erróneas de nucleótidos, lo que debería ser corregido por las enzimas reparadoras de DNA. En el caso de que exista una alteración de las enzimas reparadoras se genera la inestabilidad microsatelital.

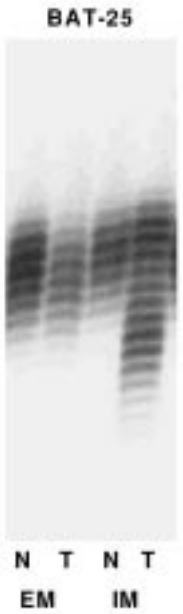

Figura 3. Cánceres colorrectales con inestabilidad microsatelital (IM) y estabilidad microsatelital (EM). El cáncer colorrectal (CC) con IM presenta una banda adicional en el ADN del tumor (T) al compararlo con el ADN normal (N) en el microsatélite BAT-25.En la misma figura vemos un CC en otro paciente en donde las bandas para el ADN normal y para el tumor son idénticas, por lo que presenta EM.

a) Genera una inestabillidad en los microsatélites (Figura 2) constituyéndose en un verdadero marcador de inestabilidad genómica, observándose en el 90% de casos CCHNP y en un 15% de los casos esporádicos.[12, 15]

b) Inicia así a un ciclo celular anómalo que acumula en forma continua mutaciones en distintos genes a lo largo del genoma, incluyendo oncosupresores, acelerando la progresión de la secuencia adenoma-carcinoma.

Actualmente se describen 5 genes que expresan a las enzimas reparadoras de ADN, que se asocian a CCHNP.[17-19]

– Gen hMSH2 *(The human Muts homologue)* ubicado en el cromosoma 2

– Gen hMLH1 *(The human MutL homologue)* ubicado en cromosoma 3

– Gen hPMS1 en el cromosoma 2

– Gen hPMS2 en el cromosoma 7

– Gen hMSH6 (también conocido como GTBP)

En más del 90% de los casos CCHNP, se encuentra una alteración del gen hMSH2 y/o hMLH1.[12,18] Sin embargo, publicaciones recientes demuestran que sólo entre un 30%-50% de pacientes que reúnen criterios clínicos para CCHNP presentan mutaciones en los genes reparadores de ADN,[12,15] lo que indicaría que existen otros genes no descritos involucrados en la tumorogénesis

Desde un punto de vista genético, la diferenciación entre Lynch I y Lynch II no es clara, ya que la mutación de un mismo gen reparador de DNA

podría desarrollar los 2 subtipos de CCHNP, hecho que para algunos investigadores ha llevado a concluir que ambos síndromes son en realidad uno solo.

Diagnóstico

En 1990 se reunió en Amsterdam el Grupo Colaborativo Internacional de CCHNP para establecer criterios de selección para familias CCHNP con el fin de unificar la forma de selección de pacientes y poder comparar resultados de diferentes investigadores[20] (Tabla 1). Sin embargo, este primer grupo de criterios excluía familias con rasgos CCHNP claros, ya que no incluía los cánceres extracolónicos. Esta falencia de los criterios llevó al desarrollo de criterios de mayor sensibilidad, conocidos como Bethesda (Tabla 2)[21] y Amsterdam II[14] (Tabla 3) que son los actualmente vigentes para realizar el diagnóstico, pero que continúan siendo criticados por algunos autores.

Sin embargo, desde el punto de vista clínico, más importante que el cumplimiento estricto de estos criterios, es la sospecha basada en la forma de presentación y complementado con un estudio molecular. Es decir, en pacientes que pertenecen a familias sospechosas que no cumplen en forma estricta los criterios, se recomienda realizar un estudio de inestabilidad microsatelital del tumor, ya que esta última característica es un clara huella de que existe una deficiencia genética. Según los autores de los criterios de Bethesda, los tumores que se desarrollen en individuos con alguna de las características incluidas en dichos criterios, se deberían realizar un estudio de inestabilidad microsatelital[21] (Tabla 3). Si el tumor es positivo para inestabilidad microsatelital se debe detectar el o los genes que se encontrarían alterados, a través de un estudio inmunohistoquímico del tumor en busca de las enzimas reparadoras del ADN. La ausencia de la expresión de estas proteínas nos permitirá acercarnos a determinar el gen reparador defectuoso. Sin embargo, la evidencia definitiva se logra a través de un estudio mutacional el cual es costoso y difícil de realizar.

En la práctica, para realizar un estudio de inestabilidad microsatelital se extrae ADN del tumor colorrectal y de tejido sano (ej. linfocitos o tejido adyacente a la lesión) en un mismo paciente. Utilizando técnicas de microdisección es posible extraer tejido desde una biopsia fijada para un estudio de inestabilidad microsatelital. El ADN extraído es usado para amplificar secuencias conocidas de microsatélites (BAT-25, BAT-26, D5S346, etcétera) a través de la técnica molecular conocida como reacción de polimerasa en cadena (PCR). El set de cinco marcadores para inestabilidad microsatelital

Tabla 1

CRITERIOS DE AMSTERDAM I

Deben existir por lo menos 3 familiares con CC, y que cumplan todas las siguientes características:
- Uno de los casos debe ser familiar de primer grado de los otros dos
- Dos generaciones sucesivas deben estar afectadas
- Por lo menos un caso diagnosticado antes de los 50 años
- Se deben excluir los casos de Poliposis adenomatosa familiar
- Los tumores deben ser confirmados por un patólogo.

Tabla 2

CRITERIOS DE BETHESDA

El diagnóstico de CCHNP se debe considerar en las siguientes condiciones:
- Individuos con cáncer en familias que cumplen con los criterios de Amsterdam
- Pacientes con dos cánceres asociados a CCHNP (CC, endometrial, ovárico, gástrico, hepatobiliar, intestino delgado o carcinoma de células transicionales de la pelvis renal o uréter), incluyendo los CC metacrónicos o sincrónicos.
- Pacientes con CC y con familiares de primer grado con CC y/o otros cánceres asociados a CCHNP y/o con antecedentes de adenomas colorrectales antes de los 40 años y alguno de los cánceres diagnosticado antes de los 45 años.
- Pacientes con CC de lado derecho con un patrón histopatológico indiferenciado (sólido/cribiforme) antes de los 45 años.
- Pacientes con CC con células en anillo de sello antes de los 45 años.
- Pacientes con adenomas diagnosticados antes de los 40 años.

Tabla 3

CRITERIOS DE AMSTERDAM II

- Deben existir por lo menos 3 familiares con cánceres asociados a CCHNP (CC, cáncer de endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal)
- Uno de los casos debe ser familiar de primer grado de los otros dos.
- Dos generaciones sucesivas deben estar afectadas
- Por lo menos un caso diagnosticado antes de los 50 años
- Se deben excluir los casos de Poliposis adenomatosa familiar en los casos de CC.
- Los tumores deben ser confirmados por un patólogo.

que se deben realizar y la información de la ubicación de estos microsatélites en el genoma (loci) proviene del Instituto Nacional del Cáncer Americano, su aplicación busca unificar criterios a nivel internacional en el estudio de inestabilidad microsatelital.[23] Una vez realizado la PCR se hace una electroforesis en geles de agarosa (Figura 3). La presencia de bandas adicionales en la PCR realizada con el ADN del tumor, al compararla con la PCR realizada en tejido sano, es interpretado como inestabilidad microsatelital positiva para ese loci (Figura 3).

Dado que la ausencia de uno de estos genes reparadores del ADN se asociará a una falla en la expresión de la proteína correspondiente, es posible a través de una inmunohistoquímica del tumor se confirme la ausencia de la proteína correspondiente. Los estudios concuerdan que el gen hMSH2 y hMLH1 son los más frecuentemente alterados,[12, 18] por lo que con inmuhistoquímica para estas dos proteínas se podría llegar al diagnóstico de CCHNP con alta probabilidad. La ventaja de la inmunohistoquímica respecto al estudio microsatelital, es que nos permite caracterizar cuál es el gen alterado. Sin embargo, la inmunohistoquímica tiene limitaciones en cuanto a su sensibilidad y especificidad, por lo que en la actualidad se realizan estudios de inestabilidad microsatelital e inmunohistoquímica para el diagnóstico de CCHNP.

En nuestra institución, desde el año 2000 se han realizado estudios de inestabilidad microsatelital y de inmuhistohistoquímica. Cabe destacar que éste es un estudio fácil de hacer y que a través de él ha sido posible caracterizar tres familias CCHNP.[24]

A pesar de lo anterior, el análisis molecular no se justificaría como método de rutina para la detección precoz en pacientes con cáncer colorrectal, ya que hasta un 15% de los cánceres esporádicos presenta inestabilidad microsatelital. Lo anterior queda demostrado en un estudio realizado en Finlandia, donde de una serie consecutiva de 509 pacientes con cáncer colorrectal, un 12% presentaba inestabilidad microsatelital, pero sólo el 2% correspondía a casos CCHNP según los criterios de Amsterdam.[22]

Detección precoz en familiares y pacientes HNPCC

El beneficio de realizar detección precoz en familiares de pacientes con CCHNP para interrumpir la secuencia adenoma-carcinoma, fue ilustrado en un estudio realizado con 22 familias CCHNP en la que se generaron 2 cohortes. Se realizaron colonoscopias de tamizaje cada 3 años en 133 individuos mientras que a 119 controles no se les practicó. El estudio demostró una disminución de la incidencia de cáncer colorrectal de un 62% y una mortalidad mayor para el grupo control (26 muertes v/s 10).[25]

Sin embargo, el obtener un estudio negativo en integrantes de familias afectadas por CCHNP no las excluye de poseer una alteración en los genes involucrados en el desarrollo de la enfermedad. Por lo tanto, estos familiares no se deben excluir de un seguimiento endoscópico en busca de cáncer colorrectal. Según un estudio realizado por Syngal y col.,[26] se observaron mutaciones en los genes MLH1 y MSH2, sólo en el 39% de familias que cumplían con los criterios de Amsterdam.

En 1997 se reunieron expertos con el fin de crear recomendaciones, para el seguimiento en pacientes CCHNP. Estas recomendaciones se aplican a todos los pacientes en que se sospecha alteraciones en sus genes y/o aquellos en que se sabe que las poseen.[27]

Se sugiere:

– Colonoscopia completa cada 1 a 3 años desde los 25 años.

– Estudio anual para cáncer endometrial desde los 25-35 años con ecografía TV o aspirado endometrial

– Estudio anual para cáncer ovárico desde lo 25-35 años con ecografía TV o niveles séricos de Ca-125

Sin embargo, algunos expertos recomiendan realizar los exámenes anteriores junto con los siguientes:[28]

– Examen anual de orina completa y citológico desde los 25 años.

– Evaluación dermatológica anual

– Gastroscopia en familias con antecedentes de cáncer gástrico

Tratamiento Quirúrgico en CCHNP

¿Cirugía Profiláctica en familiares CCHNP?

Actualmente, el efectuar una cirugía profiláctica comparado al seguimiento endoscópico en pacientes con CCHNP es motivo de controversia, y en general existe tendencia al manejo conservador. Aquellos que justifican la cirugía se apoyan en el hecho de que existe un riesgo del 80% para desarrollar cáncer colorrectal en pacientes CCHNP a lo largo de su vida. El posponer la cirugía significaría un período de seguimiento endoscópico y un aumento en la edad de los pacientes al momento de la cirugía.[29] Sin embargo, se debe tomar en cuenta

que la penetrancia es del 80% por lo que existiría un grupo de individuos que jamás desarrollarán un cáncer colorrectal y que la cirugía implica algún grado de impacto psicológico, físico y riesgo de morbilidad y mortalidad operatoria.[5]

Los tipo de cirugía profiláctica disponibles serían la colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal[27,29] o la proctocolectomía con mucosectomía del recto distal remanente y anastomosis reservorio-anal[5]. La colectomía subtotal a pesar de preservar la continencia y la función sexual, se asociaría a un riesgo cercano al 11% de desarrollar un cáncer rectal metacrónico por lo que requiere de un seguimiento endoscópico post-quirúrgico.[30] Este riesgo de desarrollar una cáncer rectal metacrónico no existiría al realizar una proctocolectomía con mucosectomía, sin embargo, esta cirugía se asocia a una mayor morbimortalidad y no existen hasta el momento publicaciones que la avalen como una alternativa profiláctica.[5] Recientemente en Europa se inició un estudio multicéntrico prospectivo aleatorio con respecto a la cirugía profiláctica en pacientes CCHNP.

Cirugía en pacientes con CCHNP

En aquellos pacientes que desarrollan un cáncer de colon la alternativa terapéutica más aceptada es la colectomía total más anastomosis ileorrectal.[30-33] En pacientes con cáncer de recto, dado la alta probabilidad de un cáncer metacrónico del colon remanente después de una resección anterior, la tendencia es favorecer la proctocolectomía con reservorio ileal.[34, 35]

En cuanto a la población CCHNP femenina, no existe suficiente evidencia para la realización de una histerectomía total más salpingooferectomía profiláctica entre los 35-40 años, por lo que se debe evaluar para cada caso en particular.[27] Sin embargo, en pacientes con paridad cumplida, la colectomía total se debería complementar con una panhisterectomía total más salpingooferectomía bilateral.

La colectomía segmentaria podría ser planteada a pacientes de mayor edad y/o alto riesgo quirúrgico. Sin embargo, se debe considerar el riesgo que significa un control colonoscópico de por vida, en particular en un país como el nuestro donde la calidad de los seguimientos dista de lo óptimo.

En resumen frente a la sospecha clínica de CCHNP:

– Se debe realizar un estudio de inestabilidad microsateltal de la biopsia preoperatoria.

– Si éste resultara positivo se complementará con un estudio inmunohistoquímico.

– En caso de que este último se encuentre alterado, la probabilidad de estar frente a un CCHNP es muy alto y se deberá actuar en consecuencia. Todos estos estudios se pueden realizar en un plazo breve. Con posterioridad a la cirugía se realizará un estudio mutacional, que tomará más tiempo, pero permitirá confirmar y precisar el defecto genético heredado.

– Una vez confirmado el defecto genético estaría indicado realizar un estudio mutacional en los familiares.

Creemos que existe una gran responsabilidad en el cuerpo médico de conocer esta variante del CC y de organizar a futuro un registro nacional que vaya en beneficio de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ghahremani G, Dowwlatshahi K: Colorectal carcinomas: diagnostic implications of their changing frecuency and anatomic distribution. World J Surg 1989; 13: 321-5.
2. Medina E, Csendes A: El cáncer de colon y recto en Chile; características epidemiológicas. Rev Med Chile 1989; 117: 707-13.
3. Ferreccio C, Chianale J, González C y cols: Epidemiología descriptiva del cáncer digestivo en Chile (1982-1991): Una aproximación desde la mortalidad. 1991; 77-104.
4. Lawrence S, Ahnen D: Risk factor for the development of colorectal cancer, in Up to Date Library, R. Burton, Ed, 2000.
5. Anwar S, Hall C, White J y cols: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an update review. European J Surg Oncol 2000. 26: 635-45.
6. Burt R, DiSario J, Cannon-Albright L: Genetics of colon cancer: Impact of inheritance on colon cancer risk. Ann Rev Med 1995; 46: 371.
7. Warthin A: Heredity with reference to carcinoma. Arch Intern Med 1913; 12: 546-55.
8. Warthin A: Heredity of carcinoma in man. Ann Int Med 1931; 4: 681-96.
9. Lynch H, Shaw M, Magnuson C y cols: Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. Arch Intern Med 1966; 117: 206-12.
10. Boland C, Troncale F: Familial colonic cancer without antecedent polyposis. Ann Intern Med 1984; 100: 700-1.
11. Lynch H, Smyrk T, Watson P y cols: Genetics, natural history, tumor spectrum and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal camcer: An updated review. Gastroenterogy 1993; 104: 1535.
12. Gryfe R, Hyeja K, Aronson M y cols: Tumor microsatellite inestability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. New Engl J Med 2000; 342: 69-77.
13. Sankila R, Aaltonen L, Jarvinen H y cols: Better survival rates in patients with MLH1-associated hereditary colorectal cancer. Gastroenterology 1996; 110: 682.

14. Vasen H, Watson P, Lynch H y cols: New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch Syndrome) proposed by the international collaborative group on HNPCC. Gastroenterology 1999; 116: 1453-56.
15. Lawrence S, Ahnen D: Genetics and clinical features of FAP and HNPCC, in UpToDate library. B. Rose, Editor, 2000.
16. Toft N, Arends N: DNA mismatch repair and colorectal cancer. J Pathol 1998; 185: 123-29.
17. Miyaki M, Konishi M, Tanaka K: Germline mutation of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Nat Genet 1997; 17: 271-2.
18. Kinzler K, Vogelstein B: Lessons from hereditary colorectal cancer. Cell 1996; 87: 159-70.
19. Peltomäki P, Vasen H: Mutations predisponing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer: database and result of a collaborative study. Gatroenterology, 1997; 113: 1146-58.
20. Vasen H, Mecklin J, Meera K cols: The International Collaborative Group on hereditary non-polyposis colorectal cancer. Dis Colon Rectum 1991; 34: 424-5.
21. Rodriguez-Bigas M, Boland C, Hamilton S y cols: A National Cancer Institute workshop on HNPCC syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1762-85.
22. Aaltonen L, Salovaara R, Kristo P y cols: Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and feasibility of molecular of molecular screening for the disease. New Engl J Med 1998; 338: 1481-7.
23. Boland C, Thibodeau S, Hamilton S y cols: A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite inestability in colorectal cancer. Cancer Res 1998. 58: 5248-57.
24. Lopez-Kostner F, Wistuba I, Kronberg U y cols: Detection of Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer in Chile: Clinical and Molecular Assessment. in 3rd Joint Meeting Leeds Castle Polyposis Group and International Collaborative Group for HNPCC. 2001 Venecia, Italia, Abril 2001.
25. Järvinen H, Aarnio M, Mustonen H y cols: Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Gastroenterology 2000: 118: 829-34.
26. Syngal S, Fox E, Li C y cols: Interpretation of genetics test results for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Implications for predisposition testing. JAMA 1999; 287: 247.
27. Burke W, Petersen G, Lynch P y cols: Recommendations for Follow-up Care of individuals With an Inherited Predisposition to Cancer. Jama, 1997; 277: 915-9.
28. Bonis P, Ahnen D: Screening strategies in patients and families with colon cancer syndrome, in UpToDate Library, R. Burton, Editor, 2000.
29. Church J: Prophylactic subtotal colectomy among hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Ann Med 1996; 28: 479-82.
30. Rodríguez-Bigas M, Vasen H, Pekka Mecklin J y cols: Rectal cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer after abdominal colectomy: International Collaborative Group on HNPCC. Ann Surg, 1997; 225: 202-7.
31. Mecklin J, Jarvinen H: Treatment and follow-up strategies in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum 1993; 36: 927-9.
32. Fitzgibbons R, Lynch H, Stanislav G y cols: Recognition and treatment of patients with hereditary non polyposis colon cancer (Lynch syndromes I and II). Ann Surg 1987; 206: 289-95.
33. Fajobi O, Yiu C, Sen-Gupta S y cols: Metachronous colorectal cancers. Br J Surg 1998; 85: 897-901.
34. Moslein G: Hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (HNPCC): surgical aspects. Schweiz Rundsch Med Prax 2001; 22: 483-9.
35. Pistorius S, Schackert H, Nagel M y cols: Surgery of hereditary colorectal carcinoma. Zentralbl Chir 2000; 125(Suppl 1): 23-7.