

CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO ASOCIADO A POLIPÓISIS - SÍNDROME DE LYNCH. ARTICULO DE REVISION

Cristina Isabel Martínez Hincapié, MD (1)

Fellow Coloproctología. Universidad del Rosario

Cirujano de cáncer colorrectal. Universidad de Chile

Asesoría Genética en Cáncer Heredofamiliar. Universidad de Chile

Cirugía General. Universidad Pontificia Bolivariana

Servicio Cirugía Colorrectal, Hospital Pablo Tobón Uribe

Medellín, Antioquia

Luis Francisco Pérez Montaguth, MD (1)

Cirujano General. Universidad de Antioquia

Medicina General. Universidad Industrial de Santander

Servicio Cirugía General. Hospital San Vicente de Paul

Medellín, Antioquia

David Baquero Zamarra, MD (2)

Fellow Coloproctología. Universidad del Rosario

Medico epidemiólogo. Universidad del Rosario

Cirugía General. Universidad del Rosario

Medicina General. Universidad del Rosario

Andrés Barco, MD (2)

Fellow Coloproctología. Universidad del Rosario

Cirugía General. Universidad Industrial de Santander

Medicina General. Universidad Autónoma de Santander

Resumen

El cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCRHNP) también llamado Síndrome de Lynch (SL), es reconocido como un síndrome hereditario de patrón autosómico dominante de penetrancia incompleta en el cual hay mutación en los genes reparadores del ADN (Mismatch Repair Gene por su sigla en inglés).

Su presentación es la más frecuente de los síndromes hereditarios y genera predisposición a desarrollar cáncer colorrectal, representando el 2 a 3% del total de estos tumores. El ser portador de este síndrome genético incrementa de forma individual además del riesgo de desarrollar cáncer de colon, cáncer metacrónico y otros tipos de cáncer extracolónico como cáncer de endometrio, intestino delgado, uréter, pelvis renal, en los sujetos que lo padecen. Por lo tanto es indispensable reconocer este síndrome, identificar a los individuos en riesgo de ser portadores para: prevenir, diagnosticar y tratar de manera precoz la aparición de estas neoplasias, y poder disminuir las tasas de morbilidad y mortalidad asociada.

Palabras clave: Prevención; Síndrome de Lynch; neoplasia colorrectal;

Abstract: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) also known as Lynch syndrome (LS) is recognized as an autosomal dominant hereditary syndrome of incomplete penetrance, characterized by mutations in DNA repair genes (Mismatch Repair Genes).

It is the most frequent of all the hereditary syndromes, and increases the likelihood of developing colorectal cancer, representing 2-3% of all colorectal cancers (CRC) . This syndrome predisposes to metachronous (CRC) and other extracolonic cancers as endometrium, small bowel, ureter and renal pelvis among others. Therefore, it is necessary to recognize this syndrome and identify individuals with HNPCC to prevent, diagnose and provide, if possible, early treatment in an effort to decrease its morbidity and mortality.

Key words: Prevention; Lynch síndrome; colorrectal neoplasm; inherited colon cáncer; hereditary nonpoyposis colorrectal cáncer.

INTRODUCCION

Datos publicados por la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC por sus siglas en inglés), reporta que el cáncer colorrectal es la tercera causa mas común de cáncer en hombres correspondiente al 10.0% del total de los canceres y la segunda causa de cáncer en mujeres correspondiente al

9.2% del total de cánceres a nivel mundial, según datos publicados en el 2012. Ocupando el quinto lugar en muerte por cáncer, con una mortalidad baja correspondiente al 9.8%. El 55% de estos casos ocurrieron en países con alto índice de desarrollo, y se estima que la incidencia por cáncer en la población mundial podría aumentar un 75% en el año 2030. Según el índice de desarrollo humano los países más ricos tendrían un 40% de la incidencia global y los países más pobres tendrían una incidencia cercana al 15%(1).

Sin embargo la mortalidad por esta enfermedad ha tenido una disminución sostenida cercana al 50% en los últimos años con respecto a las tasas de mortalidad pico previamente reportadas (2).

Se estima que en el 20-30% de los pacientes con cáncer colorrectal se presenta historia familiar de cáncer, con frecuencia los familiares de primer grado de pacientes con adenomas colorrectales o cáncer colorrectal tienen mayor riesgo de desarrollar este tipo de tumor, sugiriendo un componente hereditario, sin embargo solo en el 5% de los casos se logra identificar un patrón hereditario bien establecido o síndrome genético como es el caso de: Síndrome de Lynch (LS), Poliposis adenomatosa familiar (PAF), Poliposis asociada mutY (MUTYH), Poliposis Juvenil, Poliposis hereditaria mixta y el Síndrome de Peutz-Jeghers.(3)(4).

Es fundamental para la identificación de pacientes con riesgo de padecer cáncer hereditarios una adecuada anamnesis con descripción e identificación detallada de

su grupo familiar, caracterizando de manera estricta los integrantes o miembros afectados por cáncer, la edad de presentación y los diferentes órganos afectados por cáncer en su familia(5)

Fue el Doctor Aldred Warthin, patólogo de la Universidad de Michigan quien sentó bases para la comprensión de la heredabilidad de algunos tipos de cáncer y ha sido descrito como "el padre de la genética del cáncer"(6). Publicándose en 1913 su investigación basada en la historia familiar de una de sus empleadas, quien en su familia había tenido varios miembros afectados por cáncer, decidiendo llamarla "Familia G", este trabajo es considerado como uno de los primeros manuscritos en identificar el efecto de la herencia y la expresión fenotípica del cáncer en los seres humanos. Considerada una de las genealogías de cáncer más largas y mejor detalladas en el mundo(5). A pesar de su larga investigación y grandes esfuerzos se necesitaron muchas décadas para que su teoría sobre la heredabilidad del cáncer fuera aceptada. Soportada en posteriores investigaciones del Dr. Henry T. Lynch quien en 1966 reporto dos familias con cáncer colorrectal hereditario y posterior a esto se reportaron cientos de familias con el mismo patrón hereditario de cáncer a nivel mundial. Siendo a principios de los años 1990's que se logra identificar el defecto genético o mutación en los genes reparadores del ADN que producen este síndrome (7).

El avance continuo en la ciencia y tecnología, el mejor entendimiento molecular y genético del cáncer, la identificación de genes implicados en los diferentes síndromes, las pruebas genéticas para el diagnóstico, la asociación entre los

diferentes tipos de cáncer que han demostrado agregación familiar y proponen una predisposición hereditaria al desarrollo de cáncer, incluyendo los tumores de mama, endometrio, ovario, urotelio, colorrectal y próstata. Han mejorado nuestra comprensión de los síndrome hereditarios en especial el conocimiento sobre el cáncer colorrectal hereditario, el riesgo de padecerlo, la patogénesis de la enfermedad y han propuesto estrategias para prevención y diagnóstico precoz (6)(7).

El descubrimiento e identificación de los genes de predisposición genética para el desarrollo de cáncer de mama y ovario BRCA1 en 1994 y BRCA2 un año después (6)(8). La secuenciación del genoma humano en el 2003, han dirigido de manera mas fuerte la atención en los últimos años para tratar de identificar grupos familiares en riesgo de padecer canceres hereditarios para identificar a las personas en riesgo y poder brindar los beneficios derivados de una adecuada atención en este grupo de pacientes.

A pesar de lo anterior hay pocos registros a nivel mundial que nos acerquen a la realidad sobre la incidencia de los diferentes síndromes familiares y hereditarios causantes de cáncer. Registros aislados como el registro nacional de familias con síndrome de Lynch en Holanda promueve la identificación de familias afectadas y alienta a la participación de estos individuos en programas de vigilancia, mostrando una disminución significativa en la mortalidad por cáncer en estas familias(9)(10) .

SÍNDROME DE LYNCH

En 1966 el Dr. Henry T. Lynch realiza el primer reporte de 2 familias que en su pedigree fueron identificados varios casos de cáncer colorrectal asociado a tumores de endometrio y gástrico nombrándolos como Síndrome de Cáncer Familiar que posteriormente se renombra como Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCNAP) para diferenciarlo otra entidad previamente conocida como Poliposis Adenomatosa Familiar la cual también es un síndrome hereditario por mutación en el gen APC.

En la actualidad se deja el termino Síndrome de Lynch (SL) solo a pacientes y familias con la manifestación clínica del síndrome con mutación genética confirmada de alguno de los genes reparadores del ADN o con perdida de expresión del gen MSH2 por delación en el gen EPCAM (11). Y el termino de Cáncer colorrectal no asociado a poliposis (llamado antiguamente cáncer colorrectal no polipósico hereditario (HNPCC) se deja a pacientes que cumplan criterios de Amsterdam II pero a quienes no se le haya confirmado mutación genética.

En la actualidad el SL es el fenotipo mas conocido de cáncer colorrectal hereditario, renombrado ya que la mayoría de los canceres se desarrollan en pólipos con histología adenomatosa pero como condición en pacientes sin el

síndrome de Polipósis adenomatosa familiar(11).

BIOLOGIA MOLECULAR

El SL es un trastorno autosómico dominante de penetrancia incompleta pero cercana al 80%. Este síndrome se produce por mutación germinal en uno de los alelos de los genes reparadores del ADN (MMR del inglés mismatch repair genes) como primer evento y una segunda mutación que se da posterior al nacimiento en el alelo sano de estos genes (Teoría de Knudson o del segundo golpe). En individuos con mutación de alguno de estos genes el riesgo de padecer cáncer colorrectal o cánceres asociados al síndrome es del 80% a lo largo de la vida (12).

En este síndrome la aparición de los tumores en diferentes órganos esta dada por mutación en la línea germinal de uno de los genes reparadores del ADN (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, y silenciamiento de MSH2 por mutación en el gen EpCAM), que produce inestabilidad microsatelital como otra característica fenotípica en los tumores de este síndrome hereditario.

Los genes reparadores tienen como función mantener y garantizar durante la replicación del ADN una copia exacta de la cadena replicada, mediante la corrección de pequeñas inserciones o deleciones generadas por incorporaciones erróneas o deslizamientos de la polimerasa durante la replicación del ADN, especialmente en las secuencias repetidas, es decir los microsatelites que se

expresa o traduce a su vez como inestabilidad micro satelital. La cual es típica en estos tumores, encontrada en el 90% de los pacientes con tumores malignos portadores del síndrome de Lynch y en el 12% de los pacientes con tumores esporádicos siendo en estos casos un tumores de mejor pronóstico oncológico (13).

Mientras que la alteración en el gen EpCAM (Epithelial celular adhesión molecul) que se encuentra en el extremo de MSH2 produce un silenciamiento de la función reparadora del gen MSH2, inactivando su función y generando también un fenotipo similar al síndrome de Lynch.(13)(14).

Las mutaciones en los MMR ocurren con mayor frecuencia en los genes MLH 1 y MSH 2, siendo responsables de cerca del 71% de las mutaciones en el síndrome de Lynch, mientras que solo 15% son por mutación en MSH6, y una minoría por mutación PMS2 hasta 14% y EpCAM(15).

Además también se pueden producir cambios epigenéticos como la hipermetilación de promotores que causan una inactivación o silenciamiento de genes y dan una expresión fenotípica similar al síndrome de Lynch sin haber mutación de los genes MMR, en cuyo caso se denomina al paciente como caso de cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis.

El defecto en los genes reparadores se puede establecer por inmunohistoquímica

en el tejido tumoral usando anticuerpos contra las proteínas reparadoras del ADN: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Al demostrarse pérdida de expresión de alguna de las proteínas reparadoras del ADN se puede dirigir y asistir a la identificación del gen mutado por medio de un estudio genético para confirmación del posible gen afectado disminuyendo los costos del estudio al ser dirigido. No obstante se debe tener en cuenta que en el 75% de los tumores colorrectales con pérdida de expresión en la inmunohistoquímica de MLH1 se logra identificar mutación, en el resto de estos tumores se encuentran hipermetilación somática del promotor de MLH1 lo que se expresa como inactivación del gen(15).

INESTABILIDAD MICRO SATELITAL

Los microsatélites por su acrónimo (SSR o STR en inglés Simple sequence repeat y short tandem repeat) son secuencias del ADN en las que un fragmento se repite de manera consecutiva, los cuales se encuentran en regiones no codificantes del ADN.

La inestabilidad microsatelital (IMS) se caracteriza por una expansión o contracción anormal de estos microsatélites en el tejido tumoral pero no en el ADN de la mucosa colorrectal sana adyacente. Dado por defecto en la capacidad de reparar los errores cuando se realiza una copia del ADN en la célula de pacientes con mutación en los genes reparadores (mutación germinal) o hipermetilación del promotor del gen MLH1 (cambios somáticos en el gen)(11). La IMS se encuentra

en el 90% de los tumores en pacientes con SL y en el 12% - 20% de los pacientes con cáncer colorrectal esporádico asociado a hipermetilación somática en el promotor del gen MLH1 (11)(12).

PRESENTACION CLÍNICA

El cáncer colorrectal es la expresión fenotípica mas conocida del síndrome de Lynch, se estima que el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal a lo largo de la vida en los portadores de esta mutación es del 50-80%, seguido del cáncer de endometrio entre 40-60%, además del riesgo de cáncer en otros órganos que va a depender del tipo de gen reparador del ADN que este mutado(16).

El promedio de edad de presentación de cáncer colorrectal en pacientes con síndrome de Lynch es precoz, frecuentemente diagnosticado antes de los 50 años mas específicamente entre los 44 y 61 años comparado con el grupo de pacientes que presentan cáncer colorrectal esporádico que en promedio se diagnostica a los 69 años.

La carcinogénesis acelerada expresada en la enfermedad se debe a que la secuencia adenoma-carcinoma tiene una progresión mas rápida en el síndrome de Lynch con promedio de adenoma a cáncer de 35 meses en el síndrome de Lynch, en comparación con el cáncer esporádico la cual se estima que la secuencia adenoma carcinoma se da entre 10 a 15 años. Como se muestra en la tabla 1

(17)(18).

TABLA 1. EDAD PROMEDIO DE DIAGNOSTICO DE CÁNCER COLORRECTAL SEGÚN MUTACIÓN EN GENES REPARADORES DEL ADN

PORTADORES MUTACION	EDAD PROMEDIO PARA DIAGNOSTICO DE CÁNCER	RIESGO (%) DESARROLLO DE CANCER
CCR ESPORADICO	69 años	5.5
MLH1 y MSH2	27 – 46 años	22 - 74
MSH6	54 – 63 años	10 - 22
PMS2	47 – 66 años	15 - 22

Otra característica fenotípica de este síndrome es la predilección de los tumores por el colon proximal al ángulo esplénico, reportada entre 60 – 80% de los casos(19). El desarrollo de cáncer de colorrectal sincrónico o metacrónico es otra característica importantes en este síndrome(18), se estima el riesgo acumulado de tumores metacrónicos por cada 10 años de vida en estos individuos es (16% a 10 años y 41% a 20 años) el cual es directamente proporcional a la aparición de nuevos canceres tanto del mismo órgano, como en otros órganos diferentes que se ven afectados en el síndrome según el gen mutado. Como se muestra en la tabla 2

Tabla 2. RIESGO DE TUMORES EXTRACOLONICOS SEGÚN EL GEN REPARADOR DEL ADN MUTADO.

CANCER	RIESGO POBLACION GENERAL (%) 70 años	RIESGO EN SINDROME LYNCH (%)	EDAD PROMEDIO DIAGNOSTICO (%)
ENDOMETRIO	2.7%	-	65 años
MLH1-MSH2	-	14 – 54 %	48 – 62 años
MSH6	-	17 – 71 %	54 – 57 años
PMS2	-	15 %	49 años
ESTOMAGO	- 1	2.2 – 13 %	49 – 55 años
OVARIO	1.6 %	4 – 20%	43 – 45 años
MAMA	12.4 %	5 – 18%	52 años
PROSTATA	16.2 %	9 – 30 %	59 – 60 años
TRACTO URINARIO	- 1 %	0.2 – 25%	52 – 60 años
INTESTINO DELGADO	- 1 %	0.4 – 12 %	46 – 49 años
PANCREAS	1.5 %	0.4 – 4.0 %	63 – 65 años
TRACTO HEPATOBILIAR	- 1 %	0.02 – 4%	54 – 57 años
CEREBRO / SNC	- 1 %	1 – 4 %	50 años
NEOPLASIA CUTANEAS	- 1 %	1 – 9 %	NA

Además se reconocen otras características histológicas de cáncer colorrectal en este síndrome como la pobre diferenciación de las células tumorales, células en anillo de sello, infiltrado linfocitario, tumores mucoprodutores con abundantes

acúmulos de mucina, reacción desmoplásica importante, al ser comparados estos hallazgos con tumores del mismo estadio en el cáncer esporádico(19).

Otra de las manifestaciones de este síndrome es el riesgo elevado de otros tumores extracolónicos malignos, dado por el gen afectado como en el caso de cáncer endometrial que se presenta en el 18 a 60% de las mujeres con mutación en MSH6 en una edad promedio de diagnóstico a los 50 años. Otras neoplasias asociadas a síndrome son el carcinoma gástrico cuyo riesgo estimado está entre 6% y 13% pero puede variar según la endemicidad de este tipo de cáncer en la población, como en Corea del Norte que puede alcanzar el 30% y supera el cáncer de endometrio(19)

Hay otros subtipos del síndrome de carcinoma colorrectal hereditario no polipósico como Síndrome de Muir-Torres que se asocia a carcinoma sebáceo y queratoacantoma. El síndrome de Turcot que se asocia neoplasias malignas en el sistema nervioso central como Glioblastoma y la presencia de adenomas de colon de manera sincrónica, ambos síndromes también manifestados clínicamente por mutación en los genes reparadores del ADN. Menos clara está dada la asociación entre cáncer de mama y pancreático en esta entidad aunque ha sido descrita por algunos investigadores(19)(20).

Con el fin de unificar conceptos y establecer criterios de diagnóstico en 1990 se proponen los criterios de Ámsterdam I para tratar de identificar pacientes con riesgo de ser portadores las mutaciones causantes del síndrome de Lynch los

cuales fueron posteriormente modificados para ampliar su sensibilidad en 1999, hoy llamados criterios de Ámsterdam II ingresando los tumores extracolonicos en esta definición con una sensibilidad del 22% y una especificidad del 98% para identificación de los pacientes con síndrome de Lynch(21). Se reconoce la nemotecnia 3-2-1 para estos criterios, la cual es: **3** o mas familiares con canceres asociados al síndrome de Lynch y uno de ellos con primer grado de co-saguinidad con el afectado, **2** generaciones afectadas, **1** de los individuos diagnosticado con cáncer antes de los 50 años. Y que en dicha familia se haya descartado Polipósis adenomatosa familiar (19) (22). Como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3.

CRITERIOR PARA DIAGNOSTICO DE SÍNDROME CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO ASOCIADO A POLIPÓISIS (CRITERIOS DE AMSTERDAM II)
Debe haber 3 familiares afectados con alguno de los canceres asociados al síndrome (Cáncer colorrectal, Endometrio, Intestino delgado, Ureter, o pelvis renal).
Debe haber al menos 2 generaciones sucesivas afectadas con alguno de los tipos de cáncer (ejemplo: padre-hijo, Abuelo-Padre)
Uno de los familiares debe tener primer grado de co-sanguinidad con el individuo
Uno de los familiares afectados o el paciente haber sido diagnosticado con

cáncer antes de los 50 años

Haber sido verificados los tumores con anatomopatología

Excluirse la Poliposis adenomatosa familiar en los casos de cáncer colorrectal.

ESTUDIO GENÉTICO

Las pruebas genéticas deben ser ofrecidas previa consejería a el grupo de pacientes que cumplan criterios de Amsterdam II o Criterios revisados de Bethesda (podrían excluir cerca hasta e 28% de los pacientes con síndrome de Lynch)(21) o pacientes jóvenes con cáncer asociado a síndrome de Lynch e inmunohisquímica en el tumor con perdida de expresión de las proteínas reparadoras del ADN, A pacientes con inmunohistoquímica con pérdida de expresión de proteínas reparadoras del ADN menores de 70 años y en pacientes mayores de 70 años e historia familiar sugestiva de síndrome de Lynch, inestabilidad microsatelital alta (23). En caso de identificarse mutación en los estudios genéticos en los genes asociados al síndrome de Lynch el paciente deberá ser remitido a asesoría genética para evaluación del riesgo individual de otros tumores según el gen afectado. Confirmando el diagnostico de síndrome de Lynch como primer objetivo y además lograr una posterior identificación en miembros de la familia en situación de riesgo de padecer el síndrome(11).

VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO SEGÚN LA MUTACIÓN GENÉTICA

Los pacientes portadores con mutación confirmada causantes del síndrome de Lynch presentan un riesgo elevado de cáncer colorrectal y extracolónicos en edades tempranas. Por lo tanto se recomienda evaluación clínica anual, educación tanto a paciente como a su familia partir de los 20 a 25 años y Colonoscopia de tamizaje cada 1 a 2 años a partir de los 20 a 25 años o 2 a 5 años antes del diagnóstico del individuo más joven con cáncer colorrectal en la familia teniendo en cuenta que la secuencia adenoma-carcinoma es acelerada por lo cual se da la recomendación de un intervalo más corto entre la colonoscopia, demostrándose que con estudio de tamizaje en cáncer colorrectal se da una disminución en la mortalidad por cáncer cercana al 72%, además una reducción del 62% en la incidencia de cáncer colorrectal y aumento en la expectativa de vida(21). Para el tamizaje y prevención del cáncer endometrial se debe realizar examen pélvico, biopsia de endometrio cada año a todas las mujeres a partir de los 30 a 35 años. Para el cribado de cáncer de ovario se ofrece ecografía transvaginal anual a partir de los 30 a 35 años. La histerectomía y ooforectomía profiláctica bilateral en mujeres con paridad satisfecha o en edades cercanas a los 40 años ha demostrado ser una estrategia eficaz para la prevención del cáncer de ovario y endometrio disminuyendo la mortalidad por cáncer de ovario(24). Para el cribado de cáncer gástrico esta indicada la endoscopia digestiva superior con biopsias después de los 30 años y la irradiación de *Helicobacter Pylori* con endoscopia de control cada 2 a 3 años. Para el diagnóstico temprano de cáncer urotelial debe considerarse análisis de orina a partir de los 30 a 35 años(24). En la

tabla 2 a continuación se estima el riesgo de padecer los diferentes tipos de cáncer según el gen mutado(11).

MANEJO

El manejo quirúrgico y médico de los pacientes con síndrome de Lynch debe estar enfocado por grupos multidisciplinarios. La Colectomía total con anastomosis íleorrectal es el tratamiento de elección para pacientes portadores del síndrome de Lynch y cáncer de colon no susceptible de manejo endoscópico, con disminución de riesgo de tumor metacrónico colorrectal del 30% a 10 años. El riesgo acumulado de cáncer colorrectal a 10-20-30 años asociado a Colectomía parcial y colonoscopia de frecuente posterior es de 19, 41 y 62% respectivamente. La Colectomía parcial o segmentaria es una estrategia quirúrgica a tener en cuenta en pacientes ancianos, personas con disfunción o daño esfinteriano previo, radioterapia pélvica. Los estudios previos han demostrado que no hay diferencias en la calidad de vida entre los pacientes que fueron sometidos a Colectomía parcial en comparación a la Colectomía subtotal pero esta última intervención se asocia a peores resultados funcionales en cuanto a frecuencia defecatoria e impactó social (25). La proctocolectomía total con bolsa ileal y anastomosis ileoanal se reserva a pacientes con cáncer de recto portadores del síndrome, previo manejo según su estadio del cáncer rectal al momento del diagnóstico.

Aunque creciente pero no concluyente es la evidencia a favor del uso de aspirina en pacientes portadores de la mutación, se debe tener en cuenta y ser planteada según una adecuada explicación de los riesgos y beneficios ofrecidos por esta

quimioprofilaxis sobre todo en pacientes con lesiones preneoplásicas previas(26).

BIBLIOGRAFIA

1. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008?2030): a population-based study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012 Aug [cited 2017 Jul 4];13(8):790–801. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22658655>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2017 Jan [cited 2017 Jul 4];67(1):7–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28055103>
3. Quintero E, Carrillo M, Leoz M-L, Cubiella J, Gargallo C, Lanas A, et al. Risk of Advanced Neoplasia in First-Degree Relatives with Colorectal Cancer: A Large Multicenter Cross-Sectional Study. Franco EL, editor. *PLoS Med* [Internet]. 2016 May 3 [cited 2017 Jul 4];13(5):e1002008. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1002008>
4. Jansen M, Menko FH, Brosens LAA, Giardiello FM, Offerhaus GJ. Establishing a clinical and molecular diagnosis for hereditary colorectal cancer syndromes: Present tense, future perfect? *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2014 Dec [cited 2017 Jul 4];80(6):1145–55. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016510714020422>
5. McKusick VA. Mendelian Inheritance in Man and Its Online Version, OMIM. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2007 Apr [cited 2017 Jul 4];80(4):588–604. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17357067>

6. Lynch HT. Classics in oncology. Aldred Scott Warthin, M.D., Ph.D. (1866-1931). CA Cancer J Clin [Internet]. [cited 2017 Jul 4];35(6):345–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3931867>
7. Vasen HFA, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. Gut [Internet]. 2013 Jun [cited 2017 Jul 4];62(6):812–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23408351>
8. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science [Internet]. 1994 Oct 7 [cited 2017 Jul 4];266(5182):66–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7545954>
9. Vasen HF, den Hartog Jager FC, Menko FH, Nagengast FM. Screening for hereditary non-polyposis colorectal cancer: a study of 22 kindreds in The Netherlands. Am J Med [Internet]. 1989 Mar [cited 2017 Jul 4];86(3):278–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2919609>
10. Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomäki P, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Gastroenterology [Internet]. 2000 May [cited 2017 Jul 4];118(5):829–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10784581>
11. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a

consensus statement by the US Multi-society Task Force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Aug 22 [cited 2017 Jul 4];109(8):1159–79. Available from:

<http://www.nature.com/doi/10.1038/ajg.2014.186>

12. Boyle TA, Bridge JA, Sabatini LM, Nowak JA, Vasalos P, Jennings LJ, et al. Summary of microsatellite instability test results from laboratories participating in proficiency surveys: proficiency survey results from 2005 to 2012. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2014 Mar [cited 2017 Jul 5];138(3):363–70. Available from:

<http://www.archivesofpathology.org/doi/abs/10.5858/arpa.2013-0159-CP>

13. Ghanipour L, Jirström K, Sundström M, Glimelius B, Birgisson H. Associations of defect mismatch repair genes with prognosis and heredity in sporadic colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2017 Feb [cited 2017 Jul 5];43(2):311–21. Available from:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0748798316309519>

14. Bhattacharya P, McHugh T. Lynch Syndrome [Internet]. *StatPearls*. 2017 [cited 2017 Jul 5]. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28613748>

15. Romero-Laorden N, Castro E. Inherited mutations in DNA repair genes and cancer risk. *Curr Probl Cancer* [Internet]. 2017 Mar 22 [cited 2017 Jul 5]; Available from:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0147027216300782>

16. Samadder NJ, Jasperson K, Burt RW. Hereditary and common familial colorectal cancer: evidence for colorectal screening. *Dig Dis Sci* [Internet].

2015 Mar 12 [cited 2017 Jul 5];60(3):734–47. Available from:
<http://link.springer.com/10.1007/s10620-014-3465-z>

17. Edelstein DL, Axilbund J, Baxter M, Hyland LM, Romans K, Griffin CA, et al. Rapid Development of Colorectal Neoplasia in Patients With Lynch Syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2011 Apr [cited 2017 Jul 5];9(4):340–3. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21070872>
18. Colling R, Church DN, Carmichael J, Murphy L, East J, Risby P, et al. Screening for Lynch syndrome and referral to clinical genetics by selective mismatch repair protein immunohistochemistry testing: an audit and cost analysis. J Clin Pathol [Internet]. 2015 Dec [cited 2017 Jul 5];68(12):1036–9. Available from: <http://jcp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jclinpath-2015-203083>
19. Wells K, Wise PE. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes. Surg Clin North Am [Internet]. 2017 Jun [cited 2017 Jul 5];97(3):605–25. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039610917300099>
20. Flux K. Sebaceous Neoplasms. Surg Pathol Clin [Internet]. 2017 Jun [cited 2017 Jul 5];10(2):367–82. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1875918117300223>
21. Bui QM, Lin D, Ho W. Approach to Lynch Syndrome for the Gastroenterologist. Dig Dis Sci [Internet]. 2017 Feb 18 [cited 2017 Jul 5];62(2):299–304. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10620-016-4346-4>
22. 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 [Internet]. 1999 Jun [cited 2017 Jul 5];116(6):1453–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10348829>

23. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. Genet Med [Internet]. 2009 Jan [cited 2017 Jul 5];11(1):35–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19125126>
24. Brosens LAA, Offerhaus GJA, Giardiello FM. Hereditary Colorectal Cancer: Genetics and Screening. Surg Clin North Am [Internet]. 2015 Oct [cited 2017 Jul 5];95(5):1067–80. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S003961091500078X>
25. Kalady MF, Lipman J, McGannon E, Church JM. Risk of colonic neoplasia after proctectomy for rectal cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Ann Surg [Internet]. 2012 Jun [cited 2017 Jul 5];255(6):1121–5. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000658-201206000-00017>
26. Burn J, Bishop DT, Mecklin J-P, Macrae F, Möslein G, Olschwang S, et al. Effect of Aspirin or Resistant Starch on Colorectal Neoplasia in the Lynch Syndrome. N Engl J Med [Internet]. 2008 Dec 11 [cited 2017 Jul 6];359(24):2567–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19073976>

