

Identificación de cáncer colorrectal hereditario: Síndrome de Lynch

 18 min.



El síndrome de Lynch representa aproximadamente 4% de todos los tipos de cáncer colorrectal. Este síndrome se manifiesta en las familias de manera autosómica dominante y predispone al desarrollo del cáncer temprano. El objetivo de esta revisión es describir los nuevos avances y conceptos sobre el síndrome de Lynch, su espectro tumoral, las características clínicas-patológicas, la correlación genotipo-fenotipo, los métodos de diagnóstico e identificación de mutaciones, así como resaltar su impacto en salud pública.



César Ñique-Carbajal^{1a},
Fernando Sanchez-Renteria^{2,b},
Patrik Wernhoff^{3,c},
Mev Dominguez-Valentin^{4,5,a}

1. Departamento de Ciencias de la Salud Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo, Lambayeque, Perú.
 2. Escuela de Medicina Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo, Lambayeque, Perú.
 3. Department of Experimental Medical Science, Unit of Muscle Biology, Lund Transgenic CoreFacility/Reproductive Immunology, Lund University, Lund, Sweden.
 4. HNPCC-Register, Clinical Research Centre, Hvidovre University Hospital, Copenhagen University, Hvidovre, Dinamarca.
 5. Department of Oncology, Institute of Clinical Sciences, Lund University, Lund, Suecia.
- a. Biólogo Mg.

b. Estudiante de Medicina.

c. Biólogo PhD.

Revisión de pares:

Recibido: 12/02/2014

Aceptado: 28/03/2014



Correspondencia

Mev Dominguez Valentin

HNPCC-Register, Clinical Research Centre
Hvidovre University Hospital, Copenhagen
University.

E-mail: mev_dv@yahoo.com



Resumen

El síndrome de Lynch representa aproximadamente 4% de todos los tipos de cáncer colorrectal. Este síndrome se manifiesta en las familias de manera autosómica dominante y predispone a los individuos al desarrollo de cánceres temprano en la vida. El síndrome de Lynch es causado por mutaciones en la línea germinal de los genes que codifican las proteínas responsables de la reparación del daño al ADN, MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. La correcta historia familiar es en la actualidad el principal método para la identificación de pacientes con alto riesgo de presentar esta enfermedad, no obstante existen criterios clínicos ya establecidos. Es muy importante establecer medidas de vigilancia y monitoreo en las personas identificadas como portadoras de este síndrome, con la finalidad de ofrecer un programa de diagnóstico a sus familiares, ya que ayuda a reducir la morbilidad y mortalidad. El objetivo de esta revisión es describir los nuevos avances

y conceptos sobre el síndrome de Lynch, su espectro tumoral, las características clínicas-patológicas, la correlación genotipo-fenotipo, los métodos de diagnóstico e identificación de mutaciones, así como resaltar su impacto en salud pública.

Palabras clave: Síndrome de Lynch, cáncer colorrectal hereditario, genes de reparo, características clínicas, diagnóstico molecular (**Fuente:** DeCS-BIREME).

La herencia representa la principal causa de la génesis del cáncer colorrectal, encontrándose que aproximadamente el 20% de los casos estimados se deben a factores genéticos y el 5% se encuentra vinculado de manera específica a mutaciones hereditarias en los genes de predisposición a cáncer (1). La identificación de las familias con cáncer colorrectal hereditario ofrece posibilidades de vigilancia y monitoreo que han demostrado reducir la morbilidad y la mortalidad del cáncer colorrectal (2,3).

El cáncer colorrectal hereditario puede ser dividido en síndromes polipósicos y síndromes no polipósicos. Los síndromes polipósicos representa <1% de los casos e incluye la poliposis adenomatosa familiar (PAF), asociada a mutaciones en el gen APC; poliposis asociada a MUTYH (PAM) causado por mutaciones en el gen MUTYH; síndrome de Peutz-Jegher causado por mutaciones en el gen STK11 y poliposis juvenil asociado con mutaciones en los genes SMAD4 y BMPR1A (4-10). El término de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (HNPCC) fue establecido para diferenciarse de los síndromes

poliposicos y se divide en síndrome de Lynch (4% de los casos), síndrome Lynch-like (<1% de los casos) y cáncer colorrectal familiar tipo X (4% de los casos) (11-14).

El síndrome de Lynch es causado por mutaciones germinativas en los genes de reparo al daño del ADN: MLH1 (MIM#12 0436), MSH2 (MIM#609309), MSH6 (MIM#600678) y PMS2 (MIM#600259) (11,12). Con el fin de estratificar a las familias para el análisis genético, se definieron los criterios de Amsterdam (CA) basado en el desarrollo de cáncer colorrectal (CA-I) o en la co-ocurrencia de tumores extracolónicos en las familias con síndrome de Lynch (CA-II). Posteriormente se incluyó la evaluación molecular para identificar a los pacientes con sospecha de síndrome de Lynch (Directrices revisadas de Bethesda) (Tabla 1) (15,16).



Tabla 1: Criterios clínicos para la selección de pacientes con síndrome de Lynch.

CRITERIOS DE AMSTERDAM I (CA-I)
- Al menos 3 familias afectadas con cáncer colorrectal - Al menos dos generaciones consecutivas afectadas - Uno de los familiares en primer grado de los otros dos - Poliposis adenomatosa familiar (PAF) descartada
CRITERIOS DE AMSTERDAM II (CA-II)
- Al menos 3 familiares afectados con cáncer colorrectal u otro tumor extracolónico asociado* - Al menos dos generaciones consecutivas afectadas - Uno de los familiares en primer grado de los otros dos - Al menos uno de los tumores diagnosticados antes de los 50 años - Poliposis adenomatosa familiar (PAF) descartada
* tumor ovárico, endometrial, intestino delgado, recto y páncreas
DIRECTRICES REVISADAS DE BETHESDA
- Cumplir al menos uno de los siguientes criterios: - Cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años - Presencia de tumores sincrónicos o metacrónicos, colorrectales o relacionados**, independientemente de la edad del diagnóstico - Cáncer colorrectal con histología de MSI-H*** diagnosticado antes de los 60 años - Paciente con cáncer colorrectal y un familiar en primer grado con cáncer colorrectal o tumor relacionado** con alguno de los dos tumores diagnosticado antes de los 50 años - Paciente con cáncer colorrectal y dos familiares en primer o segundo grado con cáncer colorrectal o tumores relacionados**, independientemente de la edad del diagnóstico
**tumor sincrónico: endometrial, ovárico, páncreas, recto, páncreas, intestino delgado, glándulas sebáceas y ginecomastectomía
***Histología por inmunohistoquímica, con microsatélites, células en anillo de sello, deficiencia de expresión de proteínas de reparación

Fuente: Umar et al 2004

La consejería genética y el diagnóstico molecular para el

síndrome de Lynch recientemente ha sido introducido en varios países de América del Sur, sin embargo aún no está disponible en el sistema público de salud (17,18). En el Perú, según las estimaciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, la incidencia de cáncer colorrectal es de 7,05 por cada 100,000 habitantes, por lo tanto, se espera que el 20% de estos casos se deban a factores genéticos. Es de gran relevancia tener una mejor comprensión del riesgo de cáncer colorrectal hereditario, los tumores asociados a este síndrome, la patogénesis y prevención en el síndrome de Lynch (19), siendo el objetivo de esta revisión. Así también, se describirá las características clínico-patológicas, la correlación genotipo-fenotipo, los métodos de diagnóstico molecular, las recomendaciones para la vigilancia y su impacto en la salud pública.

Síndrome de Lynch

Es el cáncer colorrectal hereditario más frecuente, representa entre el 0,9 y el 4% de los casos (2). El síndrome de Lynch se manifiesta siguiendo un patrón de herencia autosómico dominante y está asociado a mutaciones germinativas en los genes de reparo al daño del ADN: MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. Recientemente se ha reportado que la delección constitucional en el extremo 3' del gen EPCAM (localizada inmediatamente upstream del gen MSH2) está asociada también al síndrome de Lynch mediante el silenciamiento epigenético del gen MSH2 (20,21). Estas mutaciones conducen a una inestabilidad de microsatélites (MSI) en el ADN tumoral y permiten la inactivación de genes supresores de tumor que contiene microsatélites en sus regiones codificadores, como por ejemplo, TGFBR2 y BAX. Anivel proteico, las mutaciones de los genes de de reparo al daño del ADN pueden afectar la expresión del gen afectado y es detectado por inmunohistoquímica (16).

En América del Sur, se ha reportado que el espectro mutacional del síndrome de Lynch es caracterizado por el 60% de las mutaciones en el gen MLH1 y el 40% en el gen MSH2, difiriendo del 42% y 33%, respectivamente de la reportada por la Internacional Society for Gastrointestinal Hereditary Tumors (InSIGHT) (<http://www.insight-group.org>) (22). Esta diferencia puede ser explicada por la falta de análisis de los genes MSH6 y PMS2 o por la heterogeneidad genética de las poblaciones de América del Sur (18,22-30).

MEG@NALIZAR

Tecnología y Calidad al servicio de la Salud

- El Megalaboratorio Institucional más completo de Cuyo
- Alta tecnología y bajos costos
- Participación constante en programas de control de calidad Externo

- Endocrinología
- Marcadores Tumorales
- Hematología
- Hemostasia
- Química Clínica
- Inmunoserología
- Virología
- Inmunología

Sede Laboratorio | Montecaseros 2478 Mendoza | Tel. 0261 4373241/42 | mega@analizar-lab.com.ar

Administración | Belgrano 925 Mendoza | Tel. 0261 4236647/9125/9333 | asocbioqma@speedy.com.ar / abmgerencia@speedy.com.ar



Espectro Tumoral

El síndrome de Lynch presenta un alto riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal (riesgo de vida, 30% -70%) y cáncer de endometrio (riesgo de vida, 30%-60%) (11,31). Otros tumores extracolónicos que presentan un alto riesgo en el síndrome de Lynch son: tracto urinario (8%), intestino delgado, ovario (4%-12%), tumor gástrico, páncreas (4%), tracto biliar, cerebro y piel (32-34). Los sarcomas, tumores neuroendocrinos, cáncer de mama y próstata también han sido reportados, pero aún no están considerados en el espectro tumoral del síndrome de Lynch (35-37).

Características clínico-patológicas

La edad promedio de diagnóstico de cáncer colorrectal en el síndrome de Lynch es de aproximadamente 48 años, edad temprana al ser comparado con la edad de inicio en cáncer colorrectal esporádico, que se estima es a los 65 años (31,38,40). Entre las características clínicas, los portadores del síndrome de Lynch presentan una preferencia por el desarrollo de los tumores en el colon proximal (60-70%) (41). La escasa diferenciación, un patrón de crecimiento expansivo, la presencia de linfocitos infiltrantes en el tumor, las reacciones tipo Crohn, y la ausencia de necrosis, son las características morfológicas que más destacan en este síndrome (42).

Los tumores colorrectales en el síndrome de Lynch se desarrollan de acuerdo a la secuencia adenomacarcinoma, sin embargo la tasa de detección de adenomas en el síndrome de Lynch es del 13% y presentan una propensión al desarrollo de una displasia de alto grado y de componente vellosa (43). La secuencia adenomacarcinoma es acelerada en el síndrome de Lynch, desarrollándose en 2-3 años, comparado con los 8-10 años en la población general (41).

Correlación genotipo-fenotipo

Las correlaciones de genotipo-fenotipo han sido ampliamente observadas en el síndrome de Lynch. Los portadores de mutaciones en el gen MLH1 presentan un alto riesgo de desarrollar cáncer colorrectal a una edad temprana, a diferencia de los portadores de mutaciones en el gen MSH2 que tienen un alto riesgo para tumores extracolónicos. Los portadores de mutaciones en el gen MSH6 presentan un alto riesgo para cáncer endometrial y los de PMS2 presentan un bajo riesgo para cáncer colorrectal y endometrio (15-20%) (Tabla N°02)(40, 44, 45).

Métodos de Rastreamiento de Mutaciones

Inestabilidad de Microsatélites (MSI)

El estudio de inestabilidad de microsatélites (MSI) en el tejido tumoral es uno de los marcadores moleculares que se utiliza ampliamente para revelar de forma indirecta, la probable presencia de mutaciones en la línea germinal de los pacientes con sospecha de síndrome de Lynch, Los microsatélites son regiones del ADN con

múltiples repeticiones de uno a ocho nucleótidos (por ejemplo, AAAAA o CGCGCGCG). Los microsatélites son susceptibles a errores durante el proceso de replicación del ADN, los cuales son corregidos por un sistema de reparación, sin embargo, cuando este sistema se encuentra dañado, estos errores permanecerán, lo que se reflejará en un aumento o disminución de la longitud de los microsatélites en el tejido tumoral comparado con el tejido normal (46)(Figura N°01). En el síndrome de Lynch, la sensibilidad reportada para MSI es de 89% para MLH1/MSH2 y 77% para MSH6.

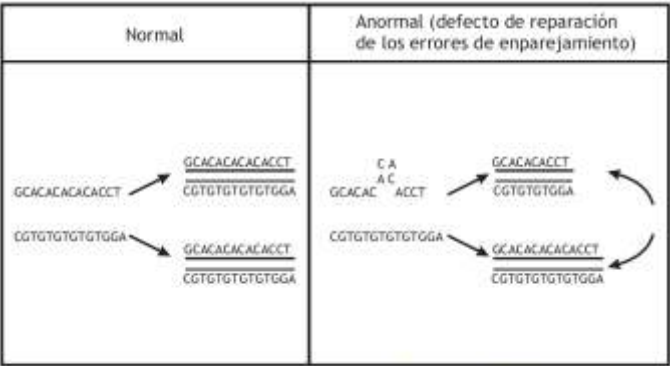


Tabla 2: Establecimiento del riesgo acumulativo de cáncer en pacientes con síndrome de Lynch.

Genes de reparo al daño de ADN	Riesgo acumulativo de cáncer colorrectal (a los 70 años)	Edad media de diagnóstico de cáncer colorrectal	Riesgo acumulativo de cáncer de endometrio (a los 70 años)	Edad media de diagnóstico de cáncer de endometrio
MLH1 , hombre	65%	43 años		
MLH1 , mujer	53%	43 años	27%	48 años
MSH2 , hombre	63%	44 años		
MSH2 , mujer	68%	44 años	40%	49 años
MSH6 , hombre	69%	55 años		
MSH6 , mujer	30%	57 años	71%	54 años



Figura 1: Mecanismo de la replicación de microsatélites. En el proceso anormal debido a la no corrección de la perdida de bases nitrogenadas durante la replicación del ADN, se originan células que presentan repeticiones de bases nitrogenadas redundantes al azar en el genoma de las células hijas, llamadas microsatélites.

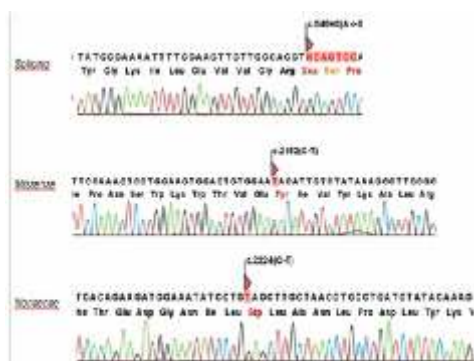


(Fuente: Gruber SB, Kohlmann Wen [J Natl Compr Canc Netw. 2003](#))



Figura 2: Caracterización y representación de tres tipos de mutaciones patogénicas encontradas en el gen MLH1: splicing, missense y

nonsense.



Fuente: Texto de doctorado de Dr. Dominique Valentin, 2009.

Inmunohistoquímica (IHQ)

La detección de la expresión de las proteínas involucradas en el sistema de reparación del daño al ADN en pacientes con sospecha de síndrome de Lynch es realizada mediante inmunohistoquímica. De manera general, una mutación en la línea germinal puede ocasionar la pérdida de expresión de la proteína correspondiente al gen mutado en el tejido tumoral. La pérdida de expresión puede ser debido a la degradación de la proteína o porque la proteína expresada (trunca) no

es detectable por los anticuerpos utilizados (47). En el síndrome de Lynch, la sensibilidad reportada para IHQ de las proteínas del sistema de reparación de daño al ADN es de 77% a 83% (48).

Secuenciación.

La secuenciación es la técnica que permite detectar las mutaciones germinales de los genes MLH1, MSH2, MSH6 y/o PMS2 a partir del ADN extraído (sangre periférica, muestra tumoral o de parafina). Las regiones codificadoras (exones) y límites entre los exones e intrones son analizados sistemáticamente mediante el secuenciamiento directo usando un secuenciador automático de capilar o un secuenciador de próxima generación. La secuenciación es la técnica definitiva y confirmatoria de los resultados proporcionados por la IHQ y la MSI (Figura N°02).

Modelo universal de referencia para la detección molecular de síndrome de Lynch

A nivel de América del Sur, los estudios genéticos para enfermedades hereditarias no se encuentran ampliamente disponibles e implican la utilización de recursos que son limitados. Sabiendo que >90% de los pacientes con síndrome de Lynch presentan MSI y/o pérdida de expresión de la proteína correspondiente, los estudios de MSI e IHQ representan una gran estrategia universal para

Alere Triage NGAL

La solución para el diagnóstico de la Injuría Renal Aguda.

El único sistema portátil que realiza la determinación cuantitativa por fluoroinmunoanálisis de la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL), en muestras de sangre completa o de plasma con EDTA, en sólo 20 minutos.

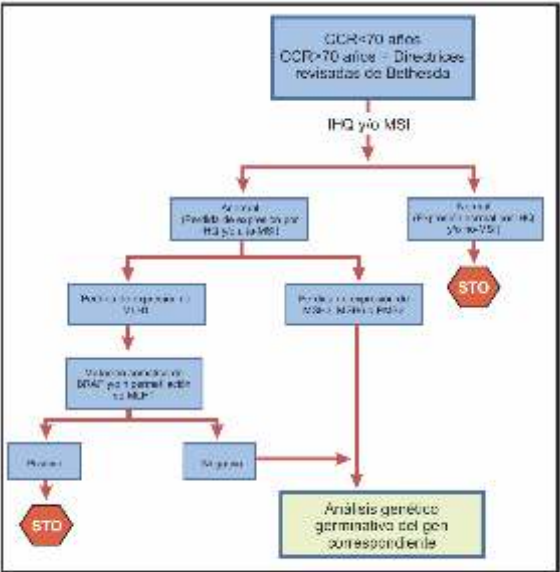


la selección de pacientes que tienen alta probabilidad de ser portadores de una mutación en los genes reparadores del ADN y en aquellos con escasa historia familiar. Recientemente se ha demostrado que la implementación universal de MSI/IHQ asociado a una adecuada consejería genética permitió una alta tasa de detección de individuos con síndrome de Lynch (49). Este estudio confirma investigaciones previas que mostraron la falta de sensibilidad y especificidad de los CA así como de las directrices revisadas de Bethesda para la selección de individuos con sospecha de síndrome de Lynch (6% y 25%) (33).

El modelo universal recomendado se basa en realizar los tests genéticos de MSI y/o IHQ a todos los pacientes <70 años diagnosticados con cáncer colorectal y a los pacientes >70 años diagnosticados con cáncer colorectal pero que cumpla con una de las directrices revisadas de Bethesda (Tabla N°01, Figura N°03). Si el resultado de uno de los tests presenta anomalía en la expresión proteica y/o alta MSI, se continúa con la siguiente etapa del diagnóstico molecular. Cuando la IHQ sugiera la ausencia de expresión de la proteína MLH1, se procede a realizar el análisis mutacional (somática) del gen BRAF y/o análisis de hipermetilación de MLH1 para descartar que se trate de un caso esporádico. Si no se trata de un caso esporádico, el siguiente paso sería el análisis de secuenciación del gen alterado. Cuando la IHC sugiera la falta de expresión de las proteínas MSH2, MSH6 o PMS2, el siguiente paso sería el análisis de secuenciación para esos genes (Figura N°03). Esta estrategia ha demostrado ser efectiva con una pérdida de solo 4.9% de los casos con síndrome de Lynch (33).



Figura 3: Modelo universal para el diagnóstico molecular del síndrome de Lynch.



Fuente: Balmana et al. 2013
CCR: Cáncer colorectal

Vigilancia en Síndrome de Lynch

Se ha demostrado que la vigilancia clínica intensa en portadores de síndrome de Lynch y sus familiares es beneficiosa, conduciendo a la reducción de la morbilidad y mortalidad del cáncer colorrectal (50). Para cáncer colorrectal, se recomienda el examen de la colonoscopia a partir de 20-25 años (o la edad de 30 años en los pacientes con mutaciones en MSH6 y PMS2) cada 1-2 años (Tabla N°03) (32,51). Para el cáncer de endometrio y cáncer de ovario, se recomienda el examen ginecológico, ecografía pélvica, análisis CA125 y la aspiración de biopsia endometrial a partir de los 30-35 años. Para los otros tumores asociados a síndrome de Lynch, la recomendación se basa en la historia familiar y puede incluir endoscopia y ultrasonido abdominal con citología de la orina a partir de los 30-35 años con intervalos de 1-2 años (32,33).



Tabla 3: Recomendaciones para la vigilancia en pacientes con síndrome de Lynch.

Tumor	Vigilancia
Colon	Colonoscopia a partir de los 20-25 años, cada 1 a 2 años
Endometrio y ovario	Examen ginecológico, ultrasonido pélvico, análisis de Ca125 y biopsia aspirativa a partir de los 30-35 años anualmente
Gástrico	Endoscopia cada 1-3 años

Fuente: Balmana et al. 2013

La necesidad de una vigilancia intensiva después de la cirugía y la opción de una colectomía ampliada deberán ser discutidas en el momento del diagnóstico de cáncer colorrectal, especialmente en pacientes jóvenes. Algunos datos preclínicos sugieren que la MSI puede jugar un rol importante como factor predictivo de quimio-sensibilidad así como factor de pronóstico y tratamiento, sin embargo la evidencia actual no permite la recomendación definitiva sobre los regímenes de quimioterapia en base a MSI (32).

Impacto en Salud Pública

El síndrome de Lynch genera un gran impacto en salud pública, por lo que es muy importante resaltar los beneficios del programa de rastreamiento, principalmente en los no afectados o en los familiares de alto riesgo, cuyo impacto se da en términos de prevención del cáncer y reducción del riesgo (50). La herencia representa el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal, por ejemplo, al tener un familiar de primer grado con cáncer colorrectal, el riesgo se incrementa en aproximadamente 2 veces; si el familiar es diagnosticado a una edad temprana de 45 años, el riesgo se incrementa en 4 veces al ser comparados con aquellos que no presentan historia familiar de cáncer colorrectal (31). En Estados Unidos, el modelo universal de diagnóstico molecular de síndrome de Lynch ha demostrado ser rentable con una relación de costo-efectividad de <\$25.000 por año de vida salvada comparado al no

rastreamiento de la enfermedad.

Conclusiones

- El síndrome de Lynch es la forma más común de cáncer colorrectal hereditario, en el cual generaciones futuras pueden ser afectadas a una temprana edad.
- El síndrome de Lynch es causado por mutaciones germinativas en los genes de reparo de daño al ADN durante la replicación, lo cual conlleva a una inestabilidad genética alterando el control y proliferación celular.
- Existe asociación de Síndrome de Lynch con la presencia de tumores extracolónicos, siendo el carcinoma endometrial el más común. Otras neoplasias asociadas incluye ovario, estómago, páncreas, hígado, pelvis renal y el uréter.
- Los criterios clínicos para el diagnóstico de síndrome de Lynch son los criterios de Ámsterdam I, Ámsterdam II y los criterios de Bethesda.

- Los programas de prevención y diagnóstico precoz en cáncer hereditario deben implementarse con la finalidad de identificar poblaciones en riesgo en donde sea posible la introducción de medidas eficaces para la disminución de la incidencia y el diagnóstico oportuno a las personas y familiares con sospecha de esta patología, ya que esto tendría su impacto en el costo-beneficio de la enfermedad.

Conflictos de interés: Los autores niegan conflictos de interés.



Referencias Bibliográficas

1. Dominguez-Valentin M, Therkildsen C, Da Silva SD, Nilbert M. Genotypic and Phenotypic Features of Familial Colorectal Cancer Type X. *Modern Pathol* 2014.
2. Castells A, Marzo-Castillejo M, Mascort JJ, Amador FJ, Andreu M, Bellas B, Ferrandez A, Ferrandiz J, Giraldez M, Gonzalo V et al: [Clinical practice guideline. Prevention of colorectal cancer. 2009 update. Asociacion Espanola de Gastroenterologia]. *Gastroenterologia y hepatologia* 2009, 32(10): 717 e711-758.
3. Castells A, Giardiello FM: Familial colorectal cancer screening: so close, so far. *Gastroenterology* 2013, 144(3): 492-494.
4. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991; 66(3): 589-600.
5. Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK, et al. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science* 1991; 253(5020): 661-5.
6. Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, et al. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science* 1991; 253(5020): 665-9.

NO LO PIENSE MÁS, TENEMOS EL EQUIPO IDEAL PARA SU LABORATORIO

Química Clínica



240 Test/Hora
DIRUI CS-T240



400 Test/Hora
DIRUI CS-400



600 Test/Hora
DIRUI CS-600B

Orinas



514 Tiras/Hora
DIRUI H-500

Hematología



60 Hemogramas/Hora
DIRUI BCC-3000B



60 Hemogramas/Hora
DIRUI BF-6500



80 Hemogramas/Hora
Con AUTO-SAMPLER
DIRUI BF-6800

DIRUI 20 años



Bernardo Lew

7. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *The New England journal of medicine* 2003; 348(9): 791-9.
8. Amos CI, Keitheri-Cheteri MB, Sabripour M, et al. Genotype-phenotype correlations in Peutz-Jeghers syndrome. *Journal of medical genetics* 2004; 41(5): 327-33.
9. Howe JR, Roth S, Ringold JC, et al. Mutations in the SMAD4/DPC4 gene in juvenile polyposis. *Science* 1998; 280(5366): 1086-8.
10. Sweet K, Willis J, Zhou XP, et al. Molecular classification of patients with unexplained hamartomatous and hyperplastic polyposis. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2005; 294(19): 2465-73.
11. Lynch HT, Lynch PM. Molecular screening for the Lynch syndrome--better than family history? *The New England journal of medicine* 2005; 352(18): 1920-2.
12. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis cancer). *Journal of medical genetics* 2007; 44(6): 353-62.
13. Rodríguez-Soler M, Pérez-Carbonell L, Guarinos C, et al. Risk of cancer in cases of suspected lynch síndrome without germline mutation. *Gastroenterology* 2013; 144(5): 926-32 e1; quiz e13-4.
14. Koh PK, Kalady M, Skacel M, et al. Familial colorectal cancer type X: polyp burden and cancer risk stratification via a family history score. *ANZ journal of surgery* 2011; 81(7-8): 537-42.
15. Rodríguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR et al (1997) A national cancer institute workshop on hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 89: 1758-1762
16. Umar A, Boland CR, Terdiman JP et al (2004) Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 96: 261-268.
17. Monteiro Santos EM, Valentin MD, Carneiro F, de Oliveira LP, de Oliveira FF, Junior SA, Nakagawa WT, Gomy I, de Faria Ferraz VE, da Silva Junior WA, et al: Predictive models for mutations in mismatch repair genes: implication for genetic counseling in developing countries. *BMC Cancer* 2012, 12:64.
18. Dominguez-Valentin M, Nilbert M, Wernhoff P, López-Köstner F, Vaccaro C, Sarroca C, Palmero EI, Giraldo A, Ashton-Prolla P, Alvarez K, Ferro A, Neffa F, Caris J, Carraro DM, Rossi BM. Mutation spectrum in South American Lynch syndrome families. *Hered Cancer Clin Pract.* 2013 Dec 18; 11(1):18. doi: 10.1186/1897-4287-11-18.
19. Instituto Nacional Enfermedades Neoplásicas [sede Web]. Boletín Epidemiológico. Disponible en: <http://www.inen.sld.pe/portal/estadisticas/datos Epidemiologicos.html>
20. Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Chan TL, Goossens M, Hebeda KM, Voorendt M, Lee TY, Bodmer D, Hoenselaar E, Hendriks-Cornelissen SJ, Tsui WY, Kong CK, Brunner HG, van Kessel AG, Yuen ST, van Krieken JH, Leung SY, Hoogerbrugge N. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet.* 2009 Jan; 41(1):112-7. doi:10.1038/ng.283.
21. Kovacs ME, Papp J, Szentirmay Z, Otto S, Olah E. Deletions removing the last exon of TACSTD1 constitute a distinct class of mutations predisposing to Lynch syndrome. *Hum Mutat.* 2009; 11:197-203. doi: 10.1002/humu.20942.
22. Plazzer JP, Sijmons RH, Woods MO, Peltomäki P, Thompson B, DenDunnen JT, Macrae F: The InSiGHT database: utilizing 100 years of insights into Lynch Syndrome. *Fam Cancer* 2013, 12: 175-180.
23. Rossi BM, Lopes A, Oliveira Ferreira F, Nakagawa WT, Napoli Ferreira CC, Casali Da Rocha JC, Simpson CC, Simpson AJ: hMLH1 and hMSH2 gene mutation in Brazilian families with suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2002, 9: 555-561.
24. Giraldo A, Gomez A, Salguero G, Garcia H, Aristizabal F, Gutierrez O, Angel LA, Padron J, Martinez C, Martinez H, et al: -MLH1 and MSH2 mutations in Colombian families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) description of four novel mutations. *Fam Cancer* 2005, 4: 285-290.
25. Sarroca C, Valle AD, Fresco R, Renkonen E, Peltomäki P, Lynch H: Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer among Uruguayan patients with colorectal cancer. *Clin Gen* 2005, 68: 80-87.
26. Vaccaro CA, Bonadeo F, Roverano AV, Peltomäki P, Bala S, Renkonen E, Redal MA, Mocetti E, Mullen E, Ojea Quintana G, et al: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch Syndrome) in Argentina: report from a referral hospital register. *Dis Colon Rectum* 2007, 50: 1604-1611.
27. Dominguez MV, Bastos EP, Santos EM, Oliveira LP, Ferreira FO, Carraro DM, Rossi BM: Two new MLH1 germline mutations in Brazilian Lynch syndrome families. *Int J Colorectal Dis* 2008, 23: 1263-1264.
28. Alvarez K, Hurtado C, Hevia MA, Wielandt AM, de la Fuente M, Church J, Carvallo P, Lopez-Kostner F: Spectrum of MLH1 and MSH2 mutations in Chilean families with suspected Lynch syndrome. *Dis Colon Rectum* 2010, 53: 450-459.
29. Valentin MD, da Silva FC, dos Santos EM, Lisboa BG, de Oliveira LP, Ferreira Fde O, Gomy I, Nakagawa WT, Aguiar Junior S, Redal M, et al: Characterization of germline mutations of MLH1 and MSH2 in unrelated south American suspected Lynch syndrome individuals. *Fam Cancer* 2011, 10: 641-647.
30. Valentin MD, Da Silva FC, Santos EM, Da Silva SD, De Oliveira FF, Aguiar Junior S, Gomy I, Vaccaro C, Redal MA, Della Valle A, et al: Evaluation of MLH1 I219V polymorphism in unrelated South American individuals suspected of having Lynch syndrome. *Anticancer Res* 2012, 32: 4347-4351.
31. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2005; 293(16): 1979-85.
32. Balmana J, Castells A, Cervantes A, Group EGW: Familial colorectal cancer risk: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2010; 21 Suppl 5: v78-81.
33. Balmana J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D, Group EGW: Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2013; 24 Suppl 6: vi73-80.
34. Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, Snyder CL, Lynch JF, Boland CR. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet.* 2009; 76: 1-18. Review.
35. Win AK, Hopper JL, Buchanan DD, et al. Are the common genetic variants associated with colorectal cancer risk for DNA mismatch repair gene mutation carriers? *European journal of cancer* 2013; 49(7): 1578-87.
36. Da Silva FC, de Oliveira LP, Santos EM, Nakagawa WT, Aguiar Junior S, Valentin MD, Rossi BM, de Oliveira Ferreira F: Frequency of extracolonic tumors in Brazilian families with Lynch syndrome: analysis of a hereditary colorectal cancer institutional registry. *Fam Cancer* 2010, 9: 563-570.
37. Nilbert M, Therkildsen C, Nissen A, Akerman M, Bernstein I. Sarcomas associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer: broad anatomical and morphological spectrum. *Fam Cancer.* 2009; 8 (3): 209-13. doi:10.1007/s10689-008-9230-8.
38. Boland CR, Goel A: Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010, 138(6): 2073-2087 e2073.
39. Jenkins MA, Hayashi S, O'Shea AM, Burgart LJ, Smyrk TC, Shimizu D, Waring PM, Ruszkiewicz AR, Pollett AF, Redston M et al: Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. *Gastroenterology* 2007, 133(1): 48-56.
40. de la Chapelle A, Hampel H: Clinical relevance of microsatellite instability in colorectal cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010, 28(20): 3380-3387.
41. Vasen HF: Review article: The Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2007, 26 Suppl 2: 113-126.

42. Klarskov L, Holck S, Bernstein I, Nilbert M: Hereditary colorectal cancer diagnostics: morphological features of familial colorectal cancer type X versus Lynch syndrome. *Journal of clinical pathology* 2012; 65(4):352-356.

43. de Jong AE, van Puijnenbroek M, Hendriks Y, Tops C, Wijnen J, Ausems MG, Meijers-Heijboer H, Wagner A, van Os TA, Bröcker-Vriends AH, Vasen HF, Morreau H. Microsatellite instability, immunohistochemistry, and additional PMS2 staining in suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2004 Feb 1; 10(3):972-80.

44. Senter L, Clendenning M, Sotamaa K, Hampel H, Green J, Potter JD, Lindblom A, Lagerstedt K, Thibodeau SN, Lindor NM, Young J, Winship I, Dowty JG, White DM, Hopper JL, Baglietto L, Jenkins MA, de la Chapelle A. The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germline PMS2 mutations. *Gastroenterology*. 2008; 135: 419-28.

45. Hendriks et al 2006.

46. Gruber SB, Kohlmann W. The genetics of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2003; 1: 137-44.

47. Jover R, Payá A. [Microsatellite instability in colorectal cancer: concept, detection methods and clinical utility]. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;

26: 656-63. Review. Spanish. Erratum in: *Gastroenterol Hepatol*. 2004; 27: 72.

48. Shia J, Stadler Z, Weiser MR, Rentz M, Gonen M, Tang LH, Vakiani E, Katabi N, Xiong X, Markowitz AJ, Shike M, Guillem J, Klimstra DS. Immunohistochemical staining for DNA mismatch repair proteins in intestinal tract carcinoma: how reliable are biopsy samples? *Am J Surg Pathol*. 2011; 35: 447-54.

49. Heald B, Plesec T, Liu X, Pai R, Patil D, Moline J, Sharp RR, Burke CA, Kalady MF, Church J, Eng C. Implementation of universal microsatellite instability and immunohistochemistry screening for diagnosing Lynch syndrome in a large academic medical center. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 1336-40.

50. Hampel H, de la Chapelle A. How do we approach the goal of identifying everybody with Lynch syndrome? *Fam Cancer*. 2013; 12(2):313-7.

51. Lynch HT, Lynch JF, Attard TA: Diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes: Lynch syndrome as a model. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2009; 181: 273-280.

La importancia de un buen control metabólico

NycoCard[®]
HbA1c

Sistema sencillo y confiable para el monitoreo de pacientes diabéticos en sólo 3 minutos.

Test de afinidad de Boronato.

Rango de Medición: 3-18 % HbA1c. ✓

Muestra: 5 ul de sangre capilar o venosa anticoagulada. ✓

Sin interferencia de otras variantes o derivados de Hemoglobina. ✓

Presentación: NycoCard kit x 24 determinaciones. ✓

