

Genética del cáncer colorrectal y poliposis

Francesc Balaguer Prunés

Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

RESUMEN

En la última década se ha producido un avance muy significativo en el campo del cáncer colorrectal hereditario. Estos avances se han producido principalmente en la identificación del síndrome de Lynch o cáncer colorrectal hereditario no polipósico, mediante criterios clínicos y técnicas moleculares (inmunohistoquímica, inestabilidad de microsátélites), así como en la reciente implicación del gen *MYH* en la carcinogénesis colorrectal. Las mutaciones bialélicas en el gen *MYH* causan, por un lado, una forma de poliposis adenomatosa familiar atenuada con herencia recesiva, y por otro lado, predisponen al desarrollo de cáncer colorrectal. Es fundamental conocer los síndromes hereditarios asociados al cáncer colorrectal para así poder detectar los individuos potencialmente portadores de mutaciones, y ser derivados a centros de referencia especializados para la realización de estudios moleculares y la aplicación de programas de cribado y vigilancia específicos.

Palabras clave: *Cáncer colorrectal hereditario. Síndrome de Lynch. MYH. PAF. BRAF.*

GENETICS OF COLORECTAL CANCER AND POLYPOSIS

In the last decade, highly significant advances have been made in the field of hereditary colorectal cancer. These advances have been produced mainly in the identification of Lynch syndrome or hereditary non-polyposis colorectal cancer through clinical criteria and molecular techniques (immunohistochemistry, microsatellite instability), as well as in the recent implication of the *MYH* gene in colorectal carcinogenesis. Biallelic mutations in the *MYH* gene cause a form of attenuated familial adenomatous polyposis, with recessive inheritance, on the one hand, and predispose affect

ted individuals to the development of colorectal cancer, on the other hand. It is essential to determine the hereditary syndromes associated with colorectal cancer in order to detect individuals potentially carrying mutations and to refer these individuals to specialized centers performing molecular studies and specific screening and monitoring programs.

Key words: *Hereditary colorectal cancer. Lynch syndrome. MYH. PAF. BRAF.*

INTRODUCCIÓN

En la última década se ha producido un avance muy significativo en el campo de la biología molecular del cáncer colorrectal (CCR), fundamentalmente en el campo del síndrome de Lynch, o cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCHNP), y la reciente implicación del gen *MYH* en la carcinogénesis colorrectal. Sin embargo, estos descubrimientos han trascendido poco en la práctica clínica, fundamentalmente por el desconocimiento de éstos en la comunidad médica, la complejidad y, en ocasiones, la ausencia de guías de práctica clínica, así como por la necesidad de realizar estudios moleculares que tan sólo se efectúan en centros de referencia. El factor más importante reside en la estratificación del riesgo de CCR, para poder así identificar a aquellos individuos con mayor probabilidad de desarrollar esta neoplasia y, por tanto, poder aplicar programas de cribado de CCR específicos y, eventualmente, estudios moleculares. Por ello, es fundamental conocer los fundamentos genéticos del CCR, para así poder detectar a los individuos potencialmente portadores de mutaciones en genes causantes del CCR, y por tanto poder derivarlos a centros de referencia especializados.

A continuación, se describen las novedades más relevantes presentadas en la reunión de la American Gastroenterological Association (AGA) en el campo del CCR, haciendo especial énfasis en los descubrimientos prácticos, tanto en el campo de la biología molecular, como en el abordaje clínico de los síndromes hereditarios.

Correspondencia: Dr. F. Balaguer.
Servicio de Gastroenterología.
Institut de Malalties Digestives i Metabòliques. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: fprunes@clinic.ub.es

SÍNDROME DE LYNCH O CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO ASOCIADO A POLIPOSIS

El síndrome de Lynch, también conocido como CCHNP, es la forma más frecuente de CCR hereditario, y representa más del 2% de todos los CCR incidentes¹. Este síndrome autosómico dominante se caracteriza por aparecer a edad temprana (< 50 años), presentar una frecuencia aumentada de CCR sincrónico y metacrónico, localizarse predominantemente en el colon derecho y asociarse con frecuencia a neoplasias extracolónicas, fundamentalmente endometrial.

El síndrome de Lynch está causado por mutaciones germinales en los genes reparadores del ADN (*MLH1* [34%], *MSH2* [42%], *MSH6* [10%], *PMS2* [$< 5\%$], *PMS1*)². Estas mutaciones ocasionan un fenotipo mutador: los errores frecuentes que ocasiona la ADN polimerasa al duplicar el ADN que contiene secuencias repetitivas de ADN no se reparan. Existen genes que regulan el crecimiento celular (p. ej., *TGF- β -RII*, *BAX*, *IGFIR*) que contienen estas secuencias repetitivas y que, al mutarse, ocasionan el desarrollo del CCR.

Las mutaciones germinales en los genes reparadores del ADN ocasionan dos fenómenos biológicos detectables en el seno del tumor (cambios somáticos): la pérdida de expresión de la proteína correspondiente (detectable por inmunohistoquímica) y la inestabilidad de microsatélites (IMS). Este fenómeno es un hecho distintivo del fallo en los genes reparadores³. Los microsatélites son secuencias repetitivas de nucleótidos en el ADN no codificante. Mantener el número de repeticiones es un proceso complejo que requiere un correcto funcionamiento entre el sistema de reparación y la ADN polimerasa. Cuando existe una mutación en los genes reparadores, la ADN polimerasa falla en la replicación de estas secuencias, y este error, llamado IMS, es detectable por biología molecular. Varios estudios han demostrado que constituye una estrategia efectiva para la detección de individuos a los realizar un estudio genético germinal⁴.

En relación con la estrategia de diagnóstico molecular del síndrome de Lynch, este año se han presentado 2 estudios relevantes realizados dentro del estudio EPICOLON. El primero⁵ es un estudio que evalúa la utilidad del panel de marcadores propuesto en la reunión de consenso de Bethesda, para la definición de IMS. Este panel está constituido por 5 marcadores, 2 mononucleótidos (repeticiones de una base) y 3 dinucleótidos (repetición de secuencia de 2 bases), y requiere analizar tejido tumoral y normal para obtener un resultado. Cuando 2 marcadores o más son inestables, se denomina IMS-H (*high*), cuando un marcador es inestable se denomina IMS-L (*low*) y cuando ninguno de ellos es inestable, se denomina MSS (*stable*). En los individuos IMS-H estaría indicado realizar el estudio genético de los genes reparadores del ADN. Este estudio evalúa la utilidad de un panel de 5 mononucleótidos, comparándolo con el panel de Bethesda. Los resultados muestran que, comparado con el panel original, la utilización del nuevo panel tiene una sensibilidad mayor para la detección de los individuos con IMS-H. Además, los in-

dividuos clasificados como IMS-H por marcadores dinucleótidos con el panel original deberían reevaluarse con marcadores mononucleótidos, dada su menor sensibilidad. Ninguno de los individuos clasificados como IMS-L se reclasificó como IMS-H con el nuevo panel. En conclusión, el estudio propone el uso de un panel más simplificado con la combinación de tan sólo 2 mononucleótidos, sin la necesidad de evaluar tejido sano para la evaluación de la inestabilidad de microsatélites. El segundo estudio⁶, relacionado con la estrategia diagnóstica molecular del síndrome de Lynch, evalúa la utilidad de la determinación de mutaciones somáticas en el gen *BRAF* para la identificación de los individuos con CCR susceptibles de estudio genético germinal de los genes reparadores. Hasta un 15% de los CCR esporádicos se deben a hipermetilación (silenciación) del promotor del gen *MLH1*, lo que conlleva el desarrollo de CCR a una edad más avanzada que los portadores de mutaciones en *MLH1*, pero por un mecanismo oncogénico idéntico; por tanto, presentan inestabilidad de microsatélites y pérdida de expresión de *MLH1* en el tumor³. No obstante, en estos pacientes, no existe mutación germinal en *MLH1*. Recientemente, se ha sugerido que las mutaciones somáticas en *BRAF* son específicas de estos pacientes y no están presentes en los individuos con mutación germinal en *MLH1*. La detección de estas mutaciones evitaría la realización del estudio genético, con el consecuente ahorro de tiempo y dinero. En este estudio se evaluó la presencia de mutaciones en *BRAF* en los individuos con alteraciones en el sistema de reparación del ADN (IMS o pérdida de expresión de ADN) detectados en el estudio EPICOLON (n = 91), y halló mutaciones en 20 de ellos (21,4%). Ninguno de ellos presentaba mutaciones en *MLH1*. Además, se realizó un análisis de minimización de costes, y se concluyó que la determinación de mutaciones en el gen *BRAF* en el tumor, simplifica la estrategia diagnóstica y es coste-efectiva, especialmente si no se realiza una preselección clínica con los criterios de Bethesda.

En relación con el cribado de CCR en los individuos en riesgo de tener un síndrome de Lynch (familiares de primer grado de individuo afectado), las guías actuales recomiendan la realización de colonoscopias cada 1-2 años desde los 25 años, y se ha demostrado previamente una mejoría de la supervivencia siguiendo un programa de cribado⁷. Sin embargo, la adherencia a este programa de cribado suele ser baja. En relación con este problema, la aportación más relevante presentada este año es un estudio⁸ en el que se evaluaron los factores predictivos de adherencia al programa de cribado en una cohorte de 261 individuos en riesgo de CCHNP. Un 86% de los individuos a los que se les había realizado un estudio genético (independientemente del resultado) se ajustaban al programa, comparado con el 34% de aquéllos a los que no se les había realizado estudio genético (p < 0,0001). En conclusión, los individuos en riesgo de tener un CCHNP deben derivarse a centros especializados para la realización de un estudio genético y así adherirse con más probabilidad a un programa de cribado específico, con el consecuente aumento de la supervivencia.

Los criterios de Ámsterdam se diseñaron para definir e identificar a las familias con síndrome de Lynch. Sin embargo, tras la identificación de los genes reparadores del ADN, se ha demostrado que hasta un 40% de las familias que cumplen criterios de Ámsterdam no presentan mutaciones en los genes reparadores y, por tanto, cada vez más se considera una enfermedad diferente, llamada cáncer colorrectal hereditario tipo X⁹. Este síndrome dominante con base genética desconocida, hasta el momento, comporta un mayor riesgo de CCR, pero en menor medida que el síndrome de Lynch, y presenta con menor frecuencia neoplasias extracolónicas asociadas. Hasta el momento se desconoce el tipo de cribado que deben realizar estos pacientes. Este año se ha presentado un estudio¹⁰ en el que se evaluó de forma prospectiva el riesgo de presentar neoplasia colorrectal avanzada en 126 individuos con historia familiar dominante de CCR; éstos se dividieron en 2 subgrupos: uno definido como síndrome de Lynch (IMS; n = 29) y el otro como no-Lynch (MSS; n = 69). Los resultados de este estudio muestran que aunque el riesgo de desarrollar adenomas avanzados es similar en ambos grupos (el 7,7 frente al 8,5%, respectivamente), tan sólo se detectó CCR en el grupo de Lynch (el 4,4 frente al 0%; p = 0,017). Estos resultados, junto con los de estudios previos, sugieren que el denominado CCR hereditario tipo X requiere cribado endoscópico específico, pero que probablemente deba ser menos intensivo que en síndrome de Lynch.

Finalmente, como se ha comentado, dada la complejidad de los criterios clínicos que definen los síndromes hereditarios, en muchas ocasiones éstos no se identifican en la práctica clínica. En este sentido, y con el objetivo de definir unos criterios generales para identificar individuos potencialmente portadores de un síndrome hereditario, se presentó un estudio¹¹ en el que de forma prospectiva se analizó a 615 sujetos a los que se les realizó una colonoscopia, y se llevó a cabo un cuestionario exhaustivo sobre factores de riesgo de CCR. El estudio propone la realización de forma sistemática de 4 preguntas:

1. ¿Tiene a un familiar de primer grado con una neoplasia del entorno del CCHNP diagnosticado con < 50 años?
2. ¿Tiene a 3 o más familiares con CCR?
3. ¿Tiene a un familiar de primer grado con pólipos colónicos diagnosticados antes de los 50 años?
4. ¿Ha tenido pólipos colónicos antes de los 40 años?

Estas preguntas tienen una sensibilidad del 75% para la detección de individuos de alto riesgo de presentar un CCR hereditario, y una especificidad del 100%. Los autores proponen que la incorporación de este cuestionario en la práctica clínica podría aumentar la detección de los individuos con alto riesgo de CCR.

POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF)

La PAF es una enfermedad hereditaria autosómica dominante causada por mutaciones germinales en el gen *APC* (*adenomatous polyposis coli*). Esta enfermedad posee un

alto potencial de malignización de manera que si no se efectúa el tratamiento quirúrgico, la práctica totalidad de pacientes desarrollarán un CCR antes de los 50 años de edad¹². Los estudios presentados este año con relación a la PAF hacen referencia principalmente al cribado de las manifestaciones extracolónicas. Así, un estudio ha evaluado el papel de la endoscopia de alta resolución asociando con cromosendoscopia en la evaluación de la poliposis duodenal en los pacientes con PAF¹³. Los pólipos duodenales ocurren en el 90% de los pacientes con PAF, y alrededor del 5% desarrolla un cáncer de duodeno, la primera causa de muerte en estos pacientes. El cribado de estos pólipos duodenales forma parte de los programas de cribado específico, utilizando la clasificación de Spigelman. Esta clasificación incluye el número, el tamaño y la histología de los pólipos duodenales, y se correlaciona con el riesgo de desarrollar cáncer duodenal. Las recomendaciones actuales basan el intervalo entre endoscopias en la clasificación de Spigelman (I-IV). En este estudio, 39 pacientes con PAF se sometieron a una endoscopia de alta resolución con visión lateral, seguida de una cromosendoscopia con índigo carmín, y se evaluaron las diferencias en la detección de adenomas y en la clasificación de Spigelman. La realización de cromosendoscopia detectó más pólipos duodenales en 13 procedimientos (27 frente a 30; p = 0,03), sin embargo, ello condicionó un aumento en la clasificación de Spigelman en tan sólo 3 casos (6,4%). Por tanto, aunque en este contexto la cromosendoscopia detecta más pólipos duodenales que la endoscopia de alta resolución, parece tener un valor limitado en la práctica clínica.

En relación con el tratamiento de la poliposis duodenal, se presentó un estudio en que se evaluaba el tratamiento endoscópico de esta afección¹⁴. Basándose en la clasificación de Spigelman, un 2% de los estadios III y un 36% de los IV desarrollaron un carcinoma duodenal en los siguientes 10 años. Las opciones terapéuticas actuales contemplan en estos casos el uso de inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) 2 y la duodenopancreatectomía céfálica. En este estudio se evaluaron los resultados del tratamiento endoscópico de 28 pacientes con PAF, con un seguimiento a 23 meses (2-97). Tras el tratamiento endoscópico (resección asistida, Argon-Plasma, endoclips en caso de resecciones amplias), en 8 pacientes disminuyó la clasificación de Spigelman, en ninguno progresó, 12 permanecieron igual, y los 8 restantes estaban pendientes de reevaluación endoscópica. Ningún paciente desarrolló un carcinoma duodenal en el seguimiento. Como complicaciones, 9 pacientes presentaron hemorragia digestiva, 4 de ellos requiriendo transfusión, sin necesidad de intervención quirúrgica. Por tanto, parece que el tratamiento endoscópico podría controlar y diferir la necesidad de cirugía de los pacientes con PAF y pólipos duodenales. Sin embargo, se requieren estudios longitudinales a largo plazo que determinen si el tratamiento endoscópico reduce la aparición del carcinoma de duodeno.

El carcinoma papilar de tiroides es una de las manifestaciones extraintestinales de la PAF, con una edad de presentación alrededor de los 25-33 años, una frecuencia del

1-2% y un importante predominio en mujeres (17:1). Esta neoplasia presenta habitualmente buen pronóstico, y aunque se ha sugerido el cribado mediante ecografía, se desconoce la aproximación óptima para la detección de esta neoplasia. Un estudio retrospectivo en 50 pacientes con PAF¹⁵ ha evaluado el papel de la ecografía para la detección de esta neoplasia. El resultado más relevante es que en esta serie de pacientes, la prevalencia de carcinoma de tiroides fue del 12% (6/50). A diferencia de otras manifestaciones (tumores desmoides, poliposis difusa), no se identificó ninguna correlación genotipo-fenotipo entre las mutaciones en *APC* y la presencia de carcinoma de tiroides. El tumor fue multifocal en el 100% de los casos, y en el 60%, bilateral. La ecografía de tiroides detectó nódulos en el 79% de los individuos cribados (19/24). En 10 de ellos se realizó una punción-aspiración con aguja fina (PAAF), lo que permitió diagnosticar 2 de los 6 carcinomas. El estudio concluye que el cribado del carcinoma de tiroides mediante ecografía puede detectar tumores asintomáticos, y aunque el tiroides nodular es frecuente en los individuos con PAF, dado que los nódulos < 5 mm pueden tener potencial maligno, es necesario un seguimiento que puede requerir PAAF. Sin embargo, no existen todavía datos que permitan establecer el impacto de la implantación de este cribado en el pronóstico de los pacientes con PAF.

CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A MUTACIONES EN EL GEN *MYH* Y POLIPOSIS ASOCIADA A *MYH*

Recientemente, se han descrito mutaciones en el gen *MYH* como causa de CCR y poliposis¹⁶. El gen *MYH* forma parte del sistema por escisión de bases y se encarga de reparar el daño oxidativo del ADN producido durante el metabolismo aerobio. Mutaciones bialélicas germinales en este gen se han relacionado, por una parte, con una forma de poliposis atenuada (llamada poliposis asociada a *MYH*), que representa entre un 35-60% de las poliposis atenuadas sin mutaciones en el gen *APC*¹⁷, y por otro lado, al CCR con herencia recesiva, que representa cerca del 1% de todos los CCR^{18,19}. Uno de los aspectos más controvertidos en relación con el gen *MYH* es el riesgo de CCR en los individuos con una sola mutación (mutación monoalélica). En este sentido, aunque los estudios realizados hasta el momento sugieren un aumento del riesgo, ninguno de ellos lo ha podido demostrar de forma significativa. Este año se han presentado los resultados de un estudio²⁰ de casos y controles realizado dentro del proyecto EPICOLON, que caracteriza el papel de las mutaciones germinales en el gen *MYH* en el CCR en España. En este estudio se analizaron las mutaciones prevalentes del gen *MYH* (G382D y Y165C) en 1.116 casos y en 934 controles sanos. La frecuencia de mutaciones bialélicas en los pacientes con CCR fue del 0,8%. Los individuos con mutaciones bialélicas presentaron el CCR a una edad más temprana (57 frente a 71 años), y presentaron con más frecuencia adenomas sincrónicos (el 50% de ellos tiene > 15 adenomas sincrónicos). Sin embargo, un 30% de

ellos no tenía adenomas en el momento del diagnóstico. Con la intención de diseñar criterios clínicos para la detección de estos individuos, los autores realizaron un análisis de regresión logística, e identificaron como variables independientes asociadas a la presencia de mutaciones bialélicas: CCR diagnosticado antes de los 50 años y a presencia de > 15 adenomas sincrónicos. En este estudio, la aplicación de estos criterios para identificar a estos individuos mostró una sensibilidad del 75%, una especificidad del 93% y un valor predictivo positivo del 8%. Por otro lado, este estudio muestra que, aunque de forma global los individuos con mutaciones monoalélicas no tienen más riesgo de presentar CCR (*odds ratio* [OR] = 0,72; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,39-1,33), los individuos portadores de la mutación Y165C presentan un riesgo aumentado (OR = 6,70; IC del 95%, 1,08-41,3). Por tanto, este estudio pone de manifiesto que cerca del 1% de todos los CCR incidentes se debe a mutaciones bialélicas en el gen *MYH*, y que éste suele acontecer en individuos < 50 años y/o con > 15 adenomas sincrónicos. Además, los individuos portadores de la mutación Y165C podrían tener un riesgo aumentado de CCR.

En relación con la poliposis asociada a *MYH*, se ha presentado un estudio francés²¹ que evalúa a implicación del gen *MYH* en una serie de 56 pacientes con poliposis sin mutaciones en el gen *APC*. La frecuencia de mutaciones bialélicas en el gen *MYH* en el subgrupo de individuos con > 10 pólipos fue del 34,4% (11/32). En estos pacientes, la media de adenomas encontrados fue de 53 (11-100), y en un 63% (7/11) de los casos, existía un CCR asociado. La mayoría de los pacientes con mutaciones bialélicas se intervino con una colectomía total. En un caso (9%) se detectaron adenomas gástricos con displasia de alto grado. Este estudio pone de manifiesto el papel del gen *MYH* en los individuos con fenotipo de PAF atenuada (> 10 adenomas acumulados) con estudio del gen *APC* negativo y, por tanto, la importancia del estudio genético en estos individuos, ya que puede conllevar un cambio en el pronóstico (colectomía total, evaluación de manifestaciones extraintestinales, estudio a los familiares en riesgo).

Otro aspecto abordado en relación con el gen *MYH* fue la prevalencia de determinadas mutaciones en diferentes etnias estudiadas. Como se ha comentado, más del 80% de las mutaciones detectadas en la población caucásica se concentran en 2 mutaciones: G382D y Y165C. Sin embargo, diferentes estudios han mostrado variaciones étnicas importantes²². Así, en los registros italianos, la mutación 1395delGGA es muy prevalente, y en las etnias de origen asiático predominan las mutaciones E466C y Y90X. En un estudio realizado en el Reino Unido²³, se pone de manifiesto que la mutación E466X es frecuente en la población asiática, y que por tanto debe considerarse de forma relevante al realizar el estudio genético.

CONCLUSIONES

– Un nuevo panel de microsatélites basado en 2 mononucleótidos podría reemplazar al panel de Bethesda original

para la determinación de la inestabilidad de microsatélites en pacientes con CCR susceptibles de presentar un síndrome de Lynch, lo que, por tanto, simplificaría el estudio molecular.

– La determinación de mutaciones somáticas del gen *BRAF* puede simplificar el algoritmo diagnóstico genético del CCR y podría permitir detectar a aquellos pacientes que desarrollan el CCR por hipermetilación del promotor del gen *MLH1*.

– Los individuos en riesgo de tener un CCHNP deben derivarse a centros especializados para la realización de estudio genético y así adherirse con más probabilidad a un programa de cribado específico, con el consecuente aumento de la supervivencia.

– La cromoscopia para el cribado de pólipos duodenales en la PAF detecta más pólipos duodenales que la endoscopia convencional, pero parece tener un valor limitado en la práctica clínica, dado que modifica la clasificación de Spigelman en pocos casos.

– El uso de la ecografía tiroidea en el cribado del carcinoma papilar de tiroides en los pacientes con PAF permite el diagnóstico de tumores asintomáticos. Sin embargo, el valor pronóstico del cribado con esta técnica es todavía desconocido.

– Mutaciones bialélicas germinales en el gen *MYH* causan cerca del 1% de todos los CCR. Los pacientes con mutaciones bialélicas son más jóvenes que los individuos sin mutaciones (57 frente a 71 años) y suelen presentar > 15 adenomas sincrónicos. Sin embargo, hasta en un 30% de los casos no existen adenomas en el momento del diagnóstico. Aunque los individuos portadores de mutaciones monoalélicas no parecen tener un mayor riesgo de CCR, los portadores de la mutación Y165C podrían presentar un riesgo aumentado de desarrollar esta neoplasia.

– Hasta un 30% de los individuos con PAF atenuada son portadores de mutaciones en el gen *MYH*, por lo que el análisis de este gen debería incluirse en el estudio de los individuos con poliposis.

BIBLIOGRAFÍA

- De la Chapelle A. The incidence of Lynch syndrome. *Fam Cancer*. 2005;4:233-7.
- Lynch HT, Boland CR, Gong G, Shaw TG, Lynch PM, Fodde R, et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in the Lynch syndrome: diagnostic, surveillance and management implications. *Eur J Hum Genet*. 2006;14:390-402.
- Gruber SB. New developments in Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) and mismatch repair gene testing. *Gastroenterology*. 2006;130:577-87.
- Piñol V, Castells A, Andreu M, Castellvi-Bel S, Alenda C, Llor X, et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA*. 2005;293:1986-94.
- Xicola R, Llor X, Pons E, Giros A, Gassull M. Selection and suitability of microsatellite markers for colorectal cancer classification according to microsatellite instability degree. *Gastroenterology*. 2006;130:A88.
- Bessa X, Balleste B, Bellosillo B, Andreu M. Role of *BRAF* mutation in HNPCC screening strategies. *Gastroenterology*. 2006;130:A33.
- Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomaki P, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2000;118:829-34.
- Stoffel E, Mercado R, Grover S, Ford B, Kohlmann W. Genetic testing is associated with appropriate colorectal cancer screening among individuals at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC). *Gastroenterology*. 2006;130:A639.
- Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R, Casey G, Baron J, et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA*. 2005;293:1979-85.
- Dove-Edwin I, De Jong A, Adams J, Lipton L, Sasieni P. Prospective results of surveillance colonoscopy in autosomal dominant familial colorectal cancer with and without Lynch syndrome. *Gastroenterology*. 2006;130:A151.
- Kastrinos F, Stockwell D, Venugopal R, Stoffel E, Mutinga M. Development of a risk assessment tool for patients undergoing colonoscopy to identify individuals at risk for hereditary colorectal cancer syndromes. *Gastroenterology*. 2006;130:A472.
- Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:385-98.
- Dekker E, Dees J, Mathus-Vliegen L, Poley J, Offerhaus J. High-resolution endoscopy and the additional value of chromoendoscopy in the evaluation of duodenal polyposis in FAP patients. *Gastroenterology*. 2006;130:A309.
- Latchford A, Gallagher M, Newton D, David SS, Phillips R. Therapeutic Endoscopy for duodenal adenomatosis in FAP. *Gastrointest Endoscop*. 2006;63:AB176.
- Herraiz M, Barbesino G, Daniels G, Chung D. Role of ultrasound for thyroid cancer screening in the FAP syndrome. *Gastroenterology*. 2006;130:A637.
- Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, et al. Inherited variants of *MYH* associated with somatic G:C->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet*. 2002;30:227-32.
- Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinimann K, Fidalgo P, Phillips RK, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in *MYH*. *N Engl J Med*. 2003;348:791-9.
- Croitoreu ME, Cleary SP, Di Nicola N, Manno M, Selander T, Aronson M, et al. Association between biallelic and monoallelic germline *MYH* gene mutations and colorectal cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1631-4.
- Farrington SM, Tenesa A, Barnetson R, Wiltshire A, Prendergast J, Porteous M, et al. Germline susceptibility to colorectal cancer due to base-excision repair gene defects. *Am J Hum Genet*. 2005;77:1.
- Balaguer F, Castellvi-Bel S, Gonzalo V, Castells A. Biallelic and monoallelic germline *MYH* mutations and Colorectal Cancer (CRC): correlation with family history of CRC and related cancer. *Gastroenterology*. 2006;130:A152.
- Bouguen G, Manfredi S, Blayau M, Dugast D, Buecher B. Colorectal adenomatous polyposis linked to *MYH* gene mutations: genotype and phenotype characteristics in a french serie of 56 patients. *Gastroenterology*. 2006;130:A637.
- Sampson JR, Dolwani S, Jones S, Eccles D, Ellis A, Evans DG, et al. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of *MYH*. *Lancet*. 2003;362:39-41.
- Dolwani S, Williams G, Kevin W, Newman J, Stock D. Contribution of *MYH* mutations to Colorectal Cancer in a British Asian Population. *Gastroenterology*. 2006;130:A422.