

# Genética del cáncer del colon

Cristóbal Passalacqua H.<sup>(1)</sup>, Teresa Aravena C.<sup>(1,2)</sup>, Silvia Castillo T.<sup>(1,3)</sup>.

<sup>(1)</sup>Sección Genética, HCUCh.

<sup>(2)</sup>Unidad Genética, Hospital Dr. Sótero del Río.

<sup>(3)</sup>Laboratorio Citogenética, Clínica Alemana.

## SUMMARY

Colon cancer (CC) is a prevalent disease, with 800,000 new cases annually worldwide. In Chile the mortality is 6.2 per 100,000 inhabitants, which has increased in recent years, being more common in developed countries. Although, CC are most sporadic forms (70%), there are patients with family history (30%) and 10% have a hereditary component, with a predisposition to the formation of tumors, including CC, the most studied syndrome are: Familial Adenomatous Polyposis (FAP), Peutz-Jeghers syndrome and hereditary non-polyposis colon cancer (HNPCC). The progresses made by the human genome sequencing have allowed to known mutations in oncogenes and tumor suppressor genes that occur in a cell of the normal intestinal mucosa and lead to carcinogenic transformation. This review is an update of the known genes related to the sporadic form of the CC, as well as the most common inherited forms of CC. It is important that health professionals, be aware of developments in this area, because they are who should promote in the community a timely screening for patients with increased risk factors for CC, with the aim of giving an accurate counseling for decrease the morbidity and mortality of this condition.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon (CC) es una patología prevalente con 800.000 nuevos casos anuales a nivel mundial<sup>(1)</sup>. En Chile la mortalidad es de 6.2 por 100.000 habitantes, la cual ha aumentado en los últimos años, siendo más frecuente en países desarrollados (25,1/100.000 habitantes) en comparación con países en vía de desarrollo (3,9/100.000 habitantes)<sup>(2)</sup>. En Estados Unidos, la incidencia ajustada a la edad es de 61.2/100.000 para los varones y 44.8 /100.000 para las mujeres<sup>(3)</sup>, lo que se ha asociado a un mejor diagnóstico, como también a factores ambientales, dentro de los que destaca consumo de tabaco, sedentarismo, alta ingesta de alcohol y también factores nutricionales<sup>(4)</sup>,

con dietas altas en grasas y bajas en fibra, lo que es respaldado por el aumento de la incidencia en inmigrantes de países de baja frecuencia de cáncer de colon, quienes adquieren una incidencia similar al país donde residen<sup>(5)</sup>.

Aunque la mayoría de los CC son esporádicos (70%), existen también pacientes con antecedentes familiares (30%). Menos del 10% del total presentan un componente hereditario importante, con predisposición a la formación de neoplasias, incluyendo CC<sup>(6)</sup>. Los más estudiados son el síndrome de poliposis múltiple familiar (FAP)<sup>(7)</sup>, síndrome de Peutz-Jeghers<sup>(8)</sup> y cáncer de colon hereditario no póliposico (HNPCC).

## DESDE LA CÉLULA NORMAL A CANCERÍGENA

Los avances dados por la secuenciación del genoma humano han permitido conocer las mutaciones que tienen lugar desde una célula de la mucosa intestinal normal hasta su transformación cancerígena.

El epitelio normal proviene de una serie de interacciones entre distintas células totipotenciales. Se ha propuesto que a diferencia de esto, la célula neoplásica evoluciona a partir de una célula totipotencial<sup>(9)</sup> que se independiza, en menor o mayor grado, de la regulación de su entorno. Actualmente se discute esta teoría<sup>(10)</sup>, sugiriéndose un origen policlonal. Lyon utilizó marcadores ligados al cromosoma X para observar el origen clonal de las células, en relación a la inactivación de un cromosoma X, sin obtener resultados contundentes. Posteriormente Merritt<sup>(11)</sup>, usando ratones quimeras para cáncer humano de colon, buscó mutaciones en el gen APC y observó que un 79% de los adenomas tiene un origen policlonal.

En esta evolución que tiene una célula hasta su conversión neoplásica se han identificado mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumores.

Los oncogenes son genes provenientes de los protooncogenes, que se encuentran normalmente en la célula, pero han sufrido mutaciones, las cuales pueden ser cambios puntuales en una base o alternativamente amplificaciones o rearrreglos que conducen a un aumento de la actividad de la proteína o evitan su inactivación, lo que conlleva por distintos mecanismos a una ventaja comparativa con su entorno. La mutación de uno de los alelos condiciona el cambio en la actividad de la proteína.

Los genes supresores de tumores cumplen, entre otras, funciones de controladores de la proliferación y de apoptosis y se requiere la mutación de ambas

copias del gen para que se vea alterada su acción, lo que se conoce como teoría de Knudson<sup>(12)</sup>, en la cual la mutación constitucional de un alelo determina que se requiera menos eventos para que se alcance la condición de homocigoto que favorece la transformación neoplásica. Esta secuencia puede ser vista, por ejemplo, en el retinoblastoma, donde se hereda un alelo mutado para la proteína Rb y posteriormente muta a nivel somático el segundo alelo, gatillando el proceso de proliferación.

## MUTACIONES EN FORMAS ESPORÁDICAS DE CÁNCER DE COLON

En 1990, Fearon and Vogelstein propusieron el modelo de tumorogénesis como un proceso secuencial, llamado secuencia adenoma-carcinoma, que propone que la acumulación de mutaciones germinales y somáticas condiciona las características del tumor.

La mayoría de los CC provienen de adenomas, en los cuales la mutación más característica es la del gen APC (*adenomatous polyposis coli*) (MIM: 611731), asociado a inestabilidad cromosómica<sup>(13)</sup>. APC actúa como *gatekeeper*, es decir, como controlador de proliferación, manteniendo un equilibrio entre la población celular en división y apoptosis. El mecanismo de acción de APC en la proliferación, es participando en la vía WNT con una directa relación con la acumulación de  $\beta$ -catenina en el núcleo<sup>(14)</sup>, favoreciendo su unión con factores de transcripción (TCF, LEF). A su vez, Smith<sup>(15)</sup> publicó que sólo el 15% de los CC presentaban una función de APC conservada.

Se ha descrito que entre el 10-15% de los CC se producen debido a inestabilidad de microsátélites. Lonov<sup>(16)</sup> observó que el 12% de los CC portaban deleciones en la secuencia poli(dA.dT) y en otras repeticiones, favoreciendo los errores en la replicación del ADN.

Se ha observado en etapas tempranas del CC, la sobreexpresión de las ciclo oxigenasas COX1 (gen PTGS1 *prostaglandin-endoperoxide sintetasa 1*) y COX2 (gen PTGS2 *prostaglandin-endoperoxide sintetasa 2*). COX2 se ha relacionado con una disminución de e-caderina, lo que produce un aumento de la proliferación celular<sup>(17)</sup>. En un 20% de los casos no se encuentran mutaciones de COX2, por lo que se sugiere un rol similar a COX1. El uso de AINES produce un efecto positivo en la disminución del tamaño y número de pólipos en FAP y en CC esporádico, proponiéndose el uso de inhibidores de COX-2 como quimioprevención<sup>(18)</sup>.

En esta secuencia adenoma-carcinoma, una de las primeras mutaciones es APC, seguida de mutaciones en el gen HRAS (*Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog*) (MIM: 16653), descrito por Yusa en 1986. HRAS es un oncogen con actividad GTPasa, que al mutar se mantiene constitutivamente activo, induciendo la proliferación celular. Las mutaciones en este gen se encuentran en el 50% de CC esporádicos y en el 50% de adenomas de colon mayores a un centímetro<sup>(19)</sup>.

El receptor para el factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR)(MIM: 131550) es miembro de la familia de factores epidérmicos de crecimiento. Ha sido asociado a múltiples neoplasias<sup>(20)</sup>. En CC se ha observado mutaciones en el 30 a 85% de los pacientes, lo cual se ha relacionado a una disminución en la supervivencia<sup>(21)</sup>, debido a que favorece la proliferación, angiogénesis y metástasis<sup>(22)</sup>.

Las mutaciones en el gen supresor de tumores TP53 (*tumor protein p53*) (MIM: 191170) se observa en un 70% en etapas tardías del carcinoma, siendo poco frecuente en adenomas<sup>(23)</sup>.

Existen otros genes que se han asociados a CC. En 1989 se denominó al gen DCC (*deleted in colon cancer*) (MIM 120470)<sup>(24)</sup>, ubicado en el cromosoma 18q21.3, siendo un receptor de transmembrana,

miembro de la superfamilia de moléculas de adhesión celular de las inmunoglobulinas. Otro gen asociado es SMAD4 (SMAD *family member 4*) (MIM 600993)<sup>(25)</sup>, ubicado en 18q21.1, perteneciente a la familia de proteínas SMAD, que al ser fosforiladas actúan en la vía de señalización del factor de transcripción TGF- $\beta$  con efecto supresor de crecimiento. Se ha descrito que mutaciones o deleciones de la región que contienen a estos dos genes, predisponen tanto para CC, detectado en el 15% de los casos, como para cáncer de páncreas (confiriendo peor pronóstico)<sup>(26)</sup>, síndrome de poliposis juvenil y síndrome de telangiectasias hemorrágicas hereditaria.

Mutaciones germinales en los genes de reparación se han descrito en algunos pacientes con CC e historia familiar de CC, el gen MYH (*mutY homolog E. coli*) (MIM 604933) ubicado en 1p34.3-p32.1, codifica para una glicosilasa del ADN con función reparadora frente a estrés oxidativo. Su mutación se asocia a formas hereditarias de CC<sup>(27)</sup>, cáncer gástrico, pulmonar, entre otros.

### MUTACIONES EN FORMAS HEREDITARIAS DE CÁNCER DE COLON

Del total de pacientes, un 30% presentan historia familiar de CC, pero sólo un 10%<sup>(28)</sup> presentan mutaciones que condicionan mayor riesgo de presentar cáncer de colon, las cuales son denominadas formas hereditarias.

Existen diversas enfermedades genéticas que condicionan mayor riesgo de CC. El síndrome de Lynch o cáncer de colon hereditario no polipósico (con su sigla en inglés HNPCC) condiciona mayor riesgo de cánceres (endometrio, ovario, estómago, intestino delgado, vías biliares, tracto urinario superior, cerebro y piel) incluyendo CC, pudiendo presentarse éstas de forma sincrónica (dos neoplasias de origen distinto en el mismo momento) o metacrónicas (dos neoplasias de origen

distinto en diferentes momentos). HNPCC se debe a una mutación en algún gen del mecanismo de reparación de desfase de apareamiento (en inglés MMR) o se asocia a tumores con MSI (inestabilidad de microsatélites<sup>(29)</sup>), siendo en el 90% de los casos mutaciones en los genes MLH1 (*mutL homolog 1, colon cancer, nonpolyposis type 1 E. coli*) (MIM: 6120436) y MSH2 (*mutS homolog 2, colon cancer, nonpolyposis type 1 E. coli*) (MIM: 609309)<sup>(30)</sup>, 7 a 10% mutaciones en MSH6 (*mutS homolog 6 E. coli*) (MIM: 600678)<sup>(31)</sup> y <5% mutaciones en PMS2 (*postmeiotic segregation increased 2 S. cerevisiae*) (MIM: 600259)<sup>(32)</sup>.

Los síndromes asociados a mutaciones de APC incluyen: poliposis adenomatosa familiar (en inglés FAP), que es un síndrome donde se desarrollan cientos a miles de pólipos preneoplásicos con predisposición a cáncer de colon que está presente en un 93% de los pacientes a los 50 años; FAP atenuado, donde el número de pólipos es menor o la presentación es a edades más tardías<sup>(33)</sup>; síndrome de Gardner que además de los pólipos, presenta osteomas y tumores de tejidos blandos y el síndrome de Turcot, que asocia al CC, tumores del sistema nervioso central, generalmente meduloblastoma.

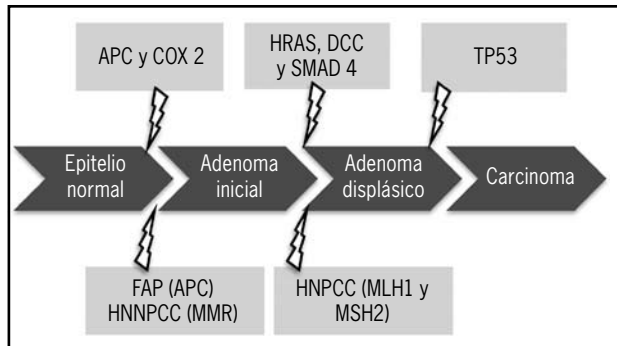
En la Figura 1 se entrega un resumen de las mutaciones y la secuencia propuesta en relación a cáncer esporádico y formas heredables.

### LA RESISTENCIA A QUIMIOTERÁPICOS ESTÁ ESCRITA EN LOS GENES

Dentro de los mecanismos que presenta la célula en su transformación hacia la neoplasia, la amplificación génica, con el aumento del número de copias de un determinado gen, juega un rol tanto en la proliferación tumoral, como en la generación de resistencia a quimioterápicos<sup>(34)</sup>.

El metotrexato (MTX) y sus derivados son potentes inhibidores de la enzima dihidrofolatoreductasa

**Figura 1. Genes mutados que participan en la progresión del cáncer esporádico (superior) y en formas hereditarias (inferior)**



APC: adenomatous polyposis coli.  
 PTGS2: prostaglandin-endoperoxido sintetasa 2.  
 HRAS: Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog.  
 DCC: deleted in colon cancer.  
 SMAD 4: SMAD family member 4.  
 TP53: tumor protein p53.  
 MMR: genes del mecanismo de reparación de desfase de apareamiento.  
 MLH1: mutL homolog 1, colon cancer, nonpolyposis type 2 (E. Coli).  
 MSH2: mutS homolog 2, colon cancer, nonpolyposis type 1 (E. Coli).  
 FAP: poliposis adenomatosa familiar.  
 HNPCC: Cáncer de colon hereditario no polipósico.

(DHFR), la cual es clave en el metabolismo del folato, necesario para la síntesis de ADN y crecimiento celular. Aunque el MTX se ha utilizado ampliamente en distintos tipos de cáncer, en el CC se ha observado una rápida resistencia en la utilización como monodroga, la cual se explica por diversos mecanismos, siendo el más frecuente la amplificación génica, incluyendo la sobreexpresión al gen de la DHFR, que vence la inhibición dada por el fármaco<sup>(35)</sup>.

Debido a los distintos niveles en los que actúa el EGFR, ha sido propuesto como un excelente blanco terapéutico. Cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que actúa bloqueando el sitio de unión del receptor, siendo aprobado por la FDA en el año 2004 como monoterapia o asociado a iridotecan en pacientes con CC resistentes a este fármaco<sup>(36)</sup>. Posteriormente se ha observado diferencias en la expresión de EGFR entre el tumor de origen y las metástasis con una respuesta diferente a cetuximab<sup>(37)</sup>.

Como EGFR es parte de diversas cascadas de activación celular, incluyendo a PTEN, pacientes que presentan bajos niveles de mutación en EGFR pueden ser resistentes a su inhibición, pues presentan mutaciones en PTEN o en otros componentes de la vía<sup>(38)</sup>.

## CONCLUSIONES

El conocimiento de las mutaciones puntuales que condicionan un mayor riesgo de cáncer de colon, como también la aparición secuencial en la progresión desde lesiones benignas a malignas, tiene un rol emergente en el manejo de esta patología.

La anamnesis detallada, incluyendo el tipo de cáncer del paciente, la edad de presentación y el grado de parentesco de los afectados, permite evaluar con mayor certeza el riesgo de presentar CC, tanto en una forma familiar como en un caso aparentemente aislado. En la Tabla 1 se enumeran factores de riesgo para CC familiar,

adaptado de los criterios de Amsterdam<sup>(39)</sup> y Bethesda<sup>(40)</sup>.

El uso de protocolos de estudio y seguimiento en pacientes con mutaciones detectadas permite enfocar la necesidad de exámenes y controles, en relación a su riesgo individual, liberando a sus familiares que no porten esta mutación, de la ansiedad y de exámenes innecesarios.

El desafío es crear mejores técnicas de tamizaje para un diagnóstico precoz y nuevos quimioterápicos que tengan como blancos los productos o la vía en la que actúa la mutación con el fin de seleccionar como blanco a la población alterada, manteniendo la indemnidad de la normal.

Los médicos al estar al tanto de los avances en esta área contribuirán a promover en la comunidad una pesquisa oportuna y un asesoramiento adecuado a familias en riesgo.

**Tabla 1: Factores de riesgo sugerentes de cáncer de colon hereditario**

Diagnóstico de cáncer colorrectal antes de los 50 años.

Pariente de primer grado afectado con un cáncer de colon antes de los 50 años.

Cáncer de colon en dos o más familiares de primer y segundo grado a cualquier edad.

Dos o más generaciones consecutivas afectadas.

100 o más pólipos adenomatosos observados en una colonoscopia.

Presencia de cáncer sincrónico o metacrónico de colon u otra neoplasia del grupo (endometrio, ovario, estómago, intestino delgado, vías biliares, tracto urinario superior, cerebro y piel), independiente de la edad.

Cáncer de colon con alto patrón MSI (inestabilidad de microsatélites), antes de los 60 años.

## REFERENCIAS

1. Cancer mundial. Statistical information system. International Agency for Research on Cancer. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr/>. Acceso: 10 de junio de 2005.
2. Donoso A, Villarroel L, Pinedo G. Aumento de la mortalidad por cáncer de colon en Chile, 1990-2003. *Rev Med Chile* 2006;134:152-8.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-49.
4. Hawk ET, Umar A, Viner JL. Colorectal cancer chemoprevention - an overview of the science. *Gastroenterology* 2004;126:1423-47.
5. Whittemore AS, Wu-Williams AH, Lee M, Zheng S, Gallagher RP, Jiao DA *et al.* Diet, physical activity, and colorectal cancer among Chinese in North America and China. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:915-26.
6. Souglakos J. Genetic Alterations in Sporadic and Hereditary Colorectal Cancer: Implementations for Screening and Follow-Up. *Dig Dis* 2007;25:9-19.
7. Lamlum H, Ilyas M, Rowan A, Clark S, Johnson V, Bell J *et al.* The type of somatic mutation at APC in familial adenomatous polyposis is determined by the site of the germline mutation: a new facet to Knudson's 'two-hit' hypothesis. *Nat Med* 1999;5:1071-5.
8. Wirtzfeld DA, Petrelli NJ, Rodriguez-Bigas MA. Hamartomatous polyposis syndromes: molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations. *Ann Surg Oncol* 2001;319-27.
9. Hahn M, Saeger HD, Schackert HK. Hereditary colorectal cancer: clinical consequences of predictive molecular testing. *Int J Colorectal Dis* 1999;14:184-93.
10. Wright N. Epithelial stem cell repertoire in the gut: clues to the origin of cell lineages, proliferative units and cancer. *International Journal of Experimental Pathology* 2008;81:117-43.
11. Merrit AJ, Gould KA, Dove WF. Polyclonal structure of intestinal adenomas in APCMin/ $\beta$  mice with coincomitant loss of APC+ from all tumour lineages. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:13927-31.
12. Knudson AG. Anti oncogenes and human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:10914-21.
13. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996;87:159-70.
14. Fearnhead NS, Britton MP, Bodmer WF. The ABC of APC. *Hum Mol Genet* 2001;10:721-33.
15. Smith KJ, Johnson KA, Bryan TM, Hill DE, Markowitz S, Willson JK *et al.* The APC gene product in normal and tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:2846-50.
16. Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, Shibata D, Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* 1993;363:558-61.
17. Zhang YH, Sheng JQ, Geng HG, Wu ZT, Li AQ, Li SR. Effects of cyclooxygenase-2 and proliferating cell nuclear antigen on the onset and development of familial adenomatous polyposis. *Chin J Cancer* 2009;28:1181-5.
18. Terdiman JP, Johnson LK, Kim YS, Sleisenger MH, Gum JR, Hayes A *et al.* Chemoprevention of colonic polyps with balsalazide: an exploratory, double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci* 2009;54:2488-96.

19. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Mark B *et al.* Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988;319:525–32.
20. Scaltriti M, Baselga J. The epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy. *Clin Cancer Res* 2006;12:5268-72.
21. Galizia G, Lieto E, Orditura M, Castellano P, Mura AL, Imperatore V *et al.* Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression is associated with a worse prognosis in gastric cancer patients undergoing curative surgery. *World J Surg* 2007;31:1458-68.
22. Quesnelle KM, Boehm AL, Grandis JR. STAT-mediated EGFR signaling in cancer. *J Cell Biochem* 2007;102:311-9.
23. Kirsch DG, Kastan MB. Tumor-suppressor p53: implications for tumor development and prognosis. *J Clin Oncol* 1998;6:3158-68.
24. Keino-Masu K, Masu M, Hinck L, Leonardo ED, Chan SS, Culotti JG *et al.* Deleted in colorectal cancer (DCC) encodes a netrin receptor. *Cell* 1996;87:175–85.
25. Blackford A, Serrano OK, Wolfgang CL, Parmigiani G, Jones S, Zhang X *et al.* SMAD4 gene mutations are associated with poor prognosis in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:4674-9.
26. Yang G, Yang X. Smad4-mediated TGF-beta signaling in tumorigenesis. *Biofactors* 2010;36:8-18.
27. 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.
28. Gatalica Z, Torlakovic E. Pathology of the hereditary colorectal carcinoma. *Familial Cancer* 2008;7:15-26.
29. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW *et al.* A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58:5248-57.
30. Peltomaki P. Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1174-9.
31. Gruber SB, Kohlmann W. The genetics of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *J Nat Comp Cancer Net* 2003;1:137-44.
32. Hendriks YM, Jagmohan-Changur S, Van der Klift HM, Morreau H, van Puijenbroek M, Tops C *et al.* Heterozygous mutations in PMS2 cause hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (Lynch syndrome). *Gastroenterology* 2006;130:312–22.
33. Nielsen M, Hes FJ, Nagengast FM, Weiss MM, Mathus-Vliegen EM, Morreau H *et al.* Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. *Clin Genet* 2007;71:427–33.
34. Morales C, García MJ, Ribas M, Miró R, Muñoz M, Caldas C *et al.* Dihydrofolate reductase amplification and sensitization to methotrexate of methotrexate-resistant colon cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2009;8:424-32.
35. Krajcinovic M, Moghrabi A. Pharmacogenetics of methotrexate. *Pharmacogenomics* 2004;5:819-34.
36. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A *et al.* Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.

37. Bralet MP, Paule B, Falissard B, Adam R, Guettier C. Immunohistochemical variability of epidermal growth factor receptor (EGFR) in liver metastases from colonic carcinomas. *Histopathology* 2007;50:210-6.
38. Jhaver M, Goel S, Wilson AJ, Montagna C, Ling YH, Byun DS *et al.* PIK3CA mutation/PTEN expression status predicts response of colon cancer cells to the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab. *Cancer Res* 2008;68:1953-61.
39. 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* 1999;116:1453-6.
40. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff J *et al.* Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261-8.

#### **CORRESPONDENCIA**



Dr. Cristóbal Passalacqua Hidalgo  
Sección Genética, Departamento de Medicina  
Hospital Clínico Universidad de Chile  
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago  
Fono: 02-9788513  
E-mail: cpassalacqua@gmail.com