

revisiones en

CÁNCER

Cáncer colorrectal hereditario

Hereditary colorectal cancer

10.20960/revcancer.00129

01/26/2026

Cáncer colorrectal hereditario

Hereditary colorectal cancer

Beatriz Grau Mirete, Ana Beatriz Sánchez Heras
Servicio de Oncología Médica y Unidad de Consejo Genético en Cáncer.
Hospital General Universitario de Elche. Elche, Alicante

Correspondencia: Ana Beatriz Sánchez Heras. Servicio de Oncología
Médica. Hospital General Universitario de Elche. Carrer Almazara, 11.
03203 Elche, Alicante
e-mail: sanchez_ana@gva.es

DOI: 10.20960/revcancer.00129

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

RESUMEN

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad por cáncer a nivel mundial. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, entre un 5 y un 10 % presentan una base hereditaria reconocible. La identificación de estos síndromes es crucial para establecer estrategias de prevención, diagnóstico precoz y tratamiento personalizado. El síndrome de Lynch constituye la forma más frecuente de CCR hereditario, seguido de la poliposis

adenomatosa familiar (PAF) y la poliposis asociada a *MUTYH*. Otros síndromes menos frecuentes, entre los que están las poliposis hamartomatosas, completan el espectro genético. En esta revisión se actualizan los conocimientos sobre las bases moleculares, manifestaciones clínicas, diagnóstico y manejo de los principales síndromes de predisposición al cáncer colorrectal, con especial atención al consejo genético y las implicaciones terapéuticas.

Palabras clave: Cáncer colorrectal hereditario. Síndrome de Lynch. Consejo genético. Poliposis gastrointestinales.

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is one of the leading causes of cancer-related morbidity and mortality worldwide. Although most cases are sporadic, between 5 % and 10 % have a recognizable hereditary basis. The identification of these syndromes is crucial to establish effective strategies for prevention, early diagnosis, and personalized treatment. Lynch syndrome represents the most common form of hereditary CRC, followed by familial adenomatous polyposis (FAP) and *MUTYH*-associated polyposis. Other less common syndromes, including hamartomatous polyposis, complete the genetic spectrum. This review provides an updated overview of the molecular basis, clinical features, diagnostic approaches, and management of the main hereditary colorectal cancer syndromes, with special emphasis on genetic counseling and therapeutic implications.

Keywords: Hereditary colorectal cancer. Lynch syndrome. Genetic counseling. Gastrointestinal polyposis.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer tumor más diagnosticado y la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo. Se estima que en España será el más frecuentemente diagnosticado en 2025 (44 573 nuevos casos, 27 224 en hombres, 17 349 en mujeres) (1). Representa aproximadamente el 15 % de todos los tumores malignos, con una incidencia creciente pese a los programas de cribado poblacional. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, se estima que un 20-30 % presenta un componente familiar y alrededor del 5-10 % son consecuencia de síndromes hereditarios bien definidos (2). La identificación de personas con predisposición genética a CCR tiene una gran relevancia clínica, ya que permite la prevención secundaria mediante colonoscopias periódicas, estrategias quirúrgicas específicas y vigilancia de otros órganos diana, además de facilitar el asesoramiento y diagnóstico genético directo en familiares (3).

Se han descrito tres rutas moleculares en la transformación neoplásica del CCR, basadas en la secuencia adenoma-carcinoma: la vía de señalización Wnt/ β -catenina, con inestabilidad cromosómica, cuyo paradigma es la poliposis adenomatosa familiar (PAF), de predilección en el colon izquierdo; la vía de la inestabilidad de microsatélites (MSI por su sigla en inglés) por disfunción de los genes de reparación del ADN de los errores del apareamiento de bases o *mismatch repair* (MMR por su sigla en inglés) bien conocida por ser la base del síndrome de Lynch (SF), de predilección en el colon derecho; y la vía serrada, sin preferencia de lateralidad. Cada una presenta unas características moleculares y biológicas específicas (4) (Fig. 1). La comprensión de las bases moleculares y clínicas de estos trastornos ha evolucionado notablemente en la última década, impulsada por la introducción de la secuenciación masiva (NGS por su sigla en inglés) y por los avances en terapias dirigidas e inmunoterapia en tumores con deficiencia de reparación del ADN.

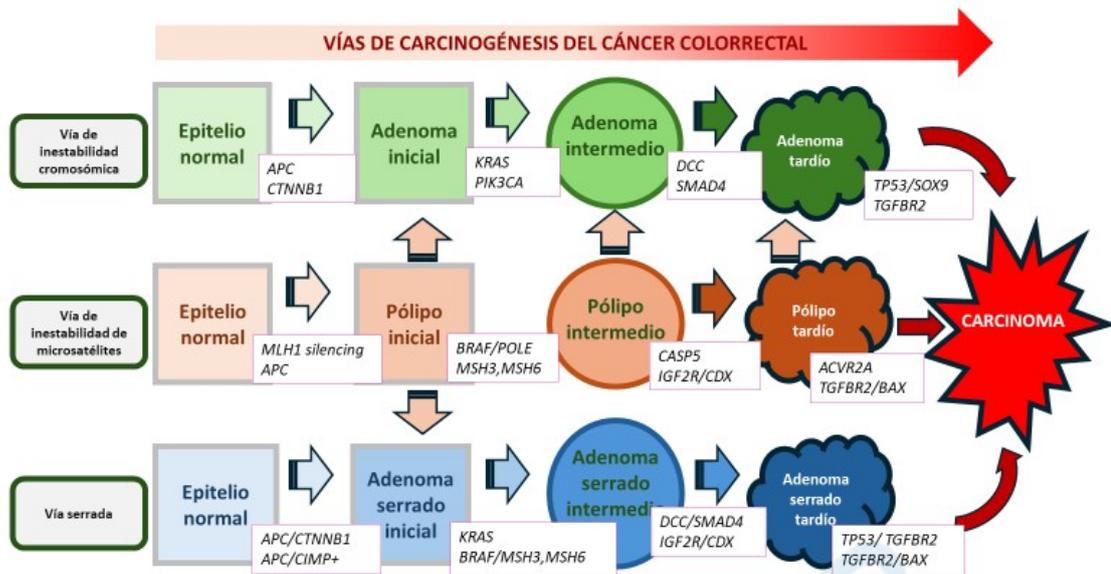


Figura 1. Vías de la carcinogénesis del CCR. Adaptada de: Kim JC, Bodmer WF. Genomic landscape of colorectal. J Cancer Res Clin Oncol 2022 Mar;148(3):533-45. DOI: 10.1007/s00432-021-03888-w

Fig. 1. Vías de la carcinogénesis del CCR. Adaptada de: Kim JC, Bodmer WF. Genomic landscape of colorectal. J Cancer Res Clin Oncol 2022;148(3):533-45. DOI: 10.1007/s00432-021-03888-w

Por su forma de presentación se pueden clasificar en síndromes polipósicos y síndromes no polipósicos (Fig. 2).

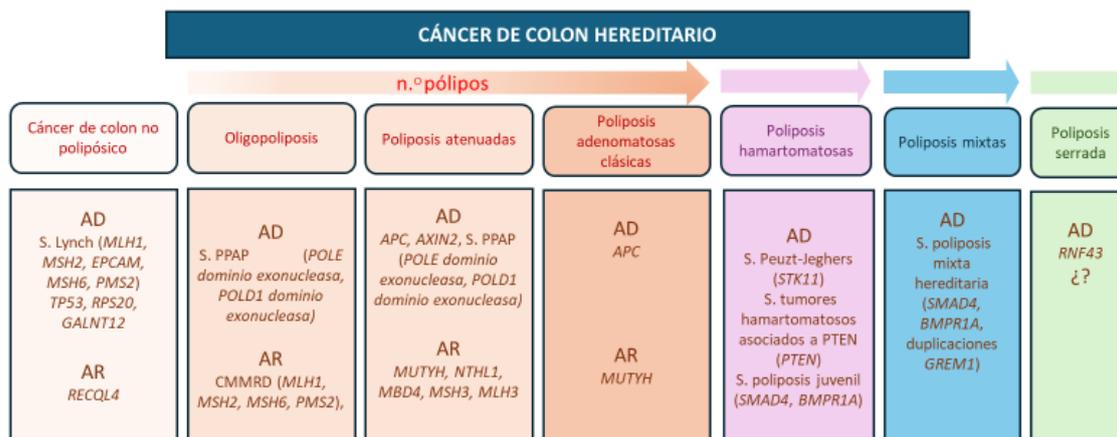


Figura 2. Cáncer colorrectal hereditario. Síndromes más frecuentes, genes y modos de herencia. Adaptada de: Valle L, Monahan KJ. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024 Jan;9(1):68-82. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00240-6

Fig. 2. Cáncer colorrectal hereditario. Síndromes más frecuentes, genes y modos de herencia. Adaptada de: Valle L, Monahan KJ. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024;9(1):68-82. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00240-6

SÍNDROMES NO POLIPÓNICOS

Síndrome de Lynch

Definición y bases moleculares

El síndrome de Lynch (SL), también conocido como CCR hereditario no polipósico, es el síndrome de predisposición hereditaria al CCR más frecuente, responsable del 2-4 % de los casos. Se estima una prevalencia de 1:279 habitantes, aunque algunos estudios en población general indican frecuencia de 1:100 (5). Es un síndrome de herencia autosómica y dominante, y se origina por la presencia de variantes patogénicas y probablemente patogénicas (VP/VPP) germinales en los genes del sistema de reparación MMR del ADN *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* y, con menor frecuencia, deleciones del

extremo 3' del gen *EPCAM*, que conllevan inactivación epigenética de *MSH2* (6).

El sistema MMR es crucial para mantener la estabilidad genómica. Este proceso depende de la actividad coordinada de complejos proteicos especializados: MutS α (*MSH2* y *MSH6*), que detecta eficazmente errores de emparejamiento de un solo par de bases y pequeños bucles de inserción/delección, y MutS β (*MSH2* y *MSH3*), que se dirige a bucles de inserción/delección de mayor tamaño. Una vez identificados los errores, la reparación se lleva a cabo mediante los complejos MutL, incluido MutL α (*MLH1* y *PMS2*), que actúa como endonucleasa, y MutL β (*MLH1* y *PMS1*) y MutL γ (*MLH1* y *MLH3*), que contribuyen a la escisión y resíntesis (7,8). El déficit de función del sistema MMR requiere la inactivación bialélica, donde una variante germinal en un alelo de un gen MMR se acompaña de inactivación somática del otro alelo. El defecto en el sistema MMR provoca una acumulación de errores durante la replicación del ADN, especialmente en regiones repetitivas denominadas microsatélites, lo que da lugar al fenómeno de inestabilidad de microsatélites (MSI *de su sigla en inglés*), característica molecular fundamental de este síndrome. Los tumores con MSI alta (MSI-H) presentan una alta carga mutacional, hipermutabilidad, lo que se asocia a un fenotipo inmunogénico y una respuesta favorable a los inhibidores de puntos de control inmunitario. Con mayor frecuencia los CCR MSI se diagnostican en etapas tempranas (20 %) y menos en estadios avanzados (4-5 %) (9). Se han propuesto diferentes vías de transformación malignas: desde criptas displásicas con déficit MMR a adenoma-cáncer o directamente de mucosa, sin paso previo por adenoma, a cáncer (10,11).

Manifestaciones clínicas y riesgo tumoral

Las personas con síndrome de Lynch tienen además de CCR un mayor riesgo de otros tipos de cánceres como cáncer de endometrio, ovario,

estómago, intestino delgado, tracto urinario, próstata, mama, cerebro (habitualmente glioblastoma), biliopancreático y piel (adenomas sebáceos, carcinomas sebáceos y queratoacantomas) (Tabla I). El riesgo vital acumulado de CCR a los 70 años es muy variable y depende del sexo y del gen *MMR* mutado, variando entre el 3 % para portadores de VP/VPP en *PMS2* y el 75 % para *EPCAM*, con predilección por el colon proximal. Las VP/VPP en *MLH1* y *MSH2* asocian un riesgo más elevado y aparición más precoz de CCR, mientras que *MSH6* y *PMS2* confieren un riesgo moderado y debut más tardío. También se observan diferencias en las frecuencias de los otros cánceres asociados y los más frecuentes son los cánceres extracolónicos en portadores de VP/VPP en *MSH2*, mientras que son menos frecuentes en portadores de VP/VPP en *PMS2* (12,13). El SL no es una enfermedad única, y sus manifestaciones dependen del gen afectado.

Tabla I. Síndrome de Lynch, riesgo vital acumulado de cáncer por gen y sexo comparado con riesgo poblacional

Localización del cáncer	Población general	Riesgo de cáncer a los 70 años							
		MLH1		MSH2		MSH6		PMS2	EPCAM
		F	M	F	M	F	M	F y M	F y M
Cualquiera	20 %	78 %	64 %	77 %	71 %	62 %	28 %	22 %	
Colorrecto	5-6 %	44 %	53 %	42 %	46 %	20 %	12 %	3 %	75 %
Endometrio	2-3 %	35 %		46 %		41 %		13 %	12 %
Ovario	1-2 %	11 %		17 %		11 %		3 %	

Estómago	<1 %								
Intestino delgado	<1 %	8 %	16 %	10 %	16 %	2 %	4 %	4 %	
Uréter, riñón	<1 %	3 %	4 %	13 %	16 %	6 %	2 %		
Vejiga urinaria	<1 %	3 %	5 %	7 %	9 %	1 %	4 %		
Próstata	6-7 %		7 %		16 %		5 %	5 %	
Cerebro	<1 %	2 %	1 %	2 %	4 %	1 %	2 %		
Mama	8-12 %	11 %		13 %		11 %		8 %	

Adaptada de: Idos G, Valle L. Lynch Syndrome. 2004 Feb 5 (Updated 2021 Feb 4). In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews®.

Las VP/VPP en los genes MMR son principalmente de tipo *missense* y truncantes: *MLH1* (40 % ambas), *MSH2* (31 % y 49 %, respectivamente) y *MSH6* (49 % y 43 %, respectivamente). En cambio, en *PMS2* las VP/VPP son predominantemente de tipo *missense* (62 % frente a 24 %) (14).

Diagnóstico clínico y molecular

La sospecha de SL e indicación de estudio genético se basaba en los criterios clínicos de Ámsterdam I y posteriormente Ámsterdam II que establecen que deben existir al menos tres familiares con CCR o tumores relacionados (endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal), uno de los cuales sea familiar de primer grado de los otros dos, que afecten a dos generaciones y con diagnóstico antes de los 50 años, con alta especificidad y baja sensibilidad (15). Posteriormente

se desarrollaron las guías de Bethesda que incluyen el diagnóstico de CCR en un paciente < 50 años, paciente con presencia de tumores colorrectales metacrónicos o sincrónicos u otros tumores relacionados con el síndrome, paciente con CCR con infiltración linfocitaria, diferenciación mucinosa/células en anillo de sello o de crecimiento medular en pacientes < 60 años, uno o más familiares de primer grado con CCR o neoplasias de la esfera asociadas al síndrome diagnosticados < 50 años, o dos o más familiares de primer o segundo grado con CCR o neoplasias relacionadas con el síndrome independientemente de la edad, que aumentan la sensibilidad (16). También se han desarrollado modelos predictivos para determinar el riesgo individual de SL (MMRpredict, MMRpro, PREMM_{1,2,6}) (12) y todos ellos han demostrado tener un rendimiento superior a los criterios clínicos. Sin embargo, la constatación de características moleculares específicas de los tumores asociados, detectables por inmunohistoquímica en tejido tumoral (IHQ) o determinación de MSI por prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) han llevado a la realización del cribado universal para la deficiencia de MMR en todos los casos de CCR y cáncer de endometrio (Fig. 3). Los métodos de detección incluyen:

- *IHQ de proteínas MMR en el tumor.* Se puede estudiar la expresión de las cuatro proteínas (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) o de dos (MSH6 y PMS2) basándose en que las deficiencias de MLH1 y MSH2 suelen provocar la pérdida secundaria de PMS2 y MSH6, respectivamente. Sin embargo, este método puede no detectar ciertas variantes de *MSH2*, lo que aumenta el riesgo de resultados falsos negativos. La sensibilidad y especificidad de la IHQ se sitúa en torno al 83 % y 89 %, respectivamente (17).

En tumores que presentan pérdida de expresión de MLH1, se debe realizar estudio de metilación del promotor de *MLH1* (habitualmente un evento somático por epimutación) y la mutación somática V600E

en *BRAF* (evento somático). Su presencia indica que es un tumor esporádico, no hereditario. Aproximadamente el 10-15 % de los CCR tienen la VP V600E en el gen *BRAF*, que en general se considera excluyente del diagnóstico del SL. Sin embargo, las mutaciones de *BRAF* en el cáncer de endometrio esporádico son muy infrecuentes y por lo que no está indicado estudiarla (18). Algunas personas tienen metilación constitutiva, germinal, del promotor de *MLH1*, que puede ser transmisible a la descendencia. El estudio en línea germinal de la hipermetilación de *MLH1* está indicado en pacientes con CCR \leq 55 años o con cáncer de endometrio \leq 60 años (19,20).

- *Determinación de MSI por PCR* con el panel estándar de cinco marcadores de microsatélites BAT25, BAT26, D2S123, D5S346 y D17S250.
- *NGS del ADN tumoral*: el estudio por secuenciación masiva con panel de múltiples genes y de MSI, permite un análisis exhaustivo de múltiples genes implicados en la reparación de errores de emparejamiento y mejora la sensibilidad en la identificación de variantes patogénicas, así como MSI y tasa mutacional del tumor (2).

Fig. 3. Algoritmo diagnóstico del síndrome de Lynch.

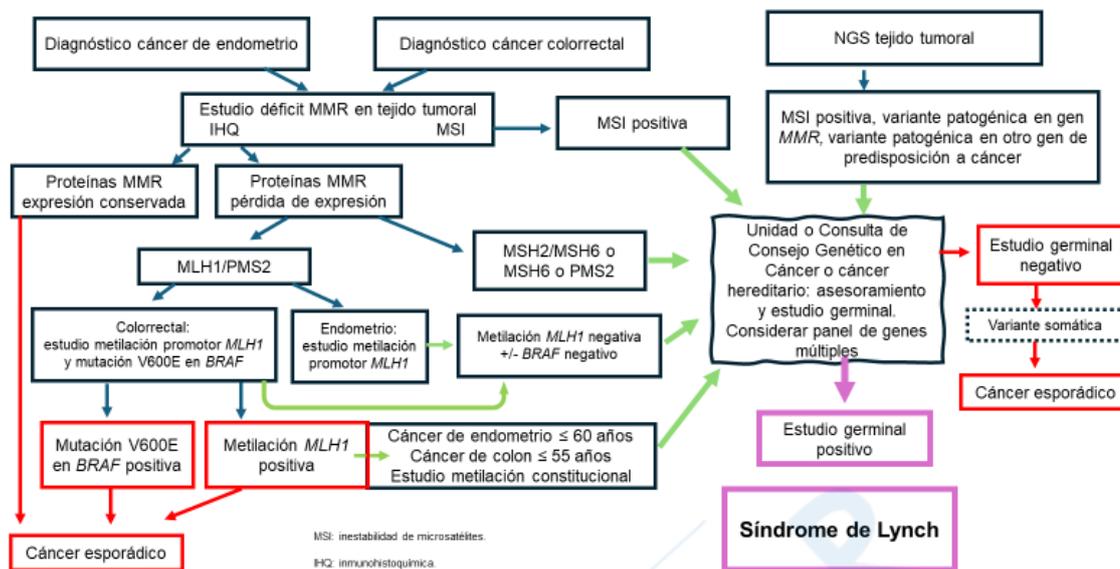


Figura 3. Algoritmo diagnóstico del síndrome de Lynch (MSI: inestabilidad de microsatélites; IHQ: inmunohistoquímica).

Dado que la sensibilidad de la IHQ y de la determinación de MSI no cubre el 100 %, se puede considerar realizar estudio de secuenciación NGS en pacientes con tumor con expresión de proteínas MMR conservada, pero que cumplen criterios de Ámsterdam o Bethesda (21).

Los hallazgos de VP/VPP en los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* en tejido tumoral con frecuencias alélicas (VAF) $\geq 30\%$ si son sustituciones o $\geq 20\%$ si son de tipo *indels*, se deben estudiar en línea germinal para establecer el diagnóstico (22).

La inteligencia artificial se perfila como una opción prometedora en los próximos años. Deepath-MSI ofrece una herramienta eficaz de precribado para detectar MSI en imágenes histológicas que podría reducir la necesidad de pruebas moleculares más costosas, con una sensibilidad y especificidad del 95 y 92 %, respectivamente (23).

Se debe ofrecer asesoramiento y estudio genético directo a los familiares en riesgo de ser portadores, aconsejable a la edad de inicio de las recomendaciones de diagnóstico precoz, que dependerá del gen afectado y de la historia familiar.

Variantes clínicas de SL

- *Síndrome de Muir-Torre*: se caracteriza por la presencia de tumores sebáceos cutáneos (adenomas, carcinomas sebáceos, queratoacantomas) y CCR o cáncer de endometrio (12).
- *Síndrome de Turcot*: se define por la coexistencia de CCR o pólipos adenomatosos con tumores del sistema nervioso central. Las mutaciones de genes *MMR* se relacionan con glioblastomas (12).

Estrategias de seguimiento y prevención

Las recomendaciones de diagnóstico precoz o prevención secundaria no son uniformes y varía según diferentes guías clínicas, aunque sí existe consenso en que la vigilancia debe realizarse cada 1-3 años (intervalos superiores a 3 años aumentan el riesgo de no detectar a tiempo un CCR, y los intervalos inferiores a 1 año no muestran beneficio) (24):

- *Vigilancia colorrectal*: se recomienda seguimiento con colonoscopia cada 1-2 años, que se inicia entre los 20-25 años o entre 2-5 años antes del caso más precoz en la familia, si el diagnóstico fue < 25 años. En portadores de VP/VPP en *MSH6* o *PMS2*, podría retrasarse el inicio a los 35 años dada su menor penetrancia (3,25). Las técnicas de cromoendoscopia y Linked Color Imaging son más eficaces para detectar lesiones en pacientes con SL que la endoscopia de luz blanca (26).
- *Vigilancia ginecológica*: en cáncer de endometrio no ha demostrado beneficio en supervivencia ni de detección en estadios más precoces, ya que habitualmente la manifestación de metrorragia es

motivo de consulta temprana y lo que permite el diagnóstico en estadios precoces y curables (27). No hay estudios específicos sobre el papel del cribado en la detección precoz del cáncer de ovario. Se recomienda exploración ginecológica anual con ecografía transvaginal, análisis con antígeno CA 125 y biopsia endometrial a partir de los 30-35 años (3,25).

- *Vigilancia gástrica e intestinal:* no hay evidencia de la eficacia del cribado. Se recomienda estudio y tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. En familias con casos de cáncer gástrico, origen asiático o factores de riesgo se recomienda endoscopia digestiva alta a partir de los 30-35 años, cada 3-5 años (25).
- *Vigilancia del tracto urinario:* el riesgo es mayor en portadores de VP/VPP en el gen *MSH2*. La citología urinaria tiene baja sensibilidad (25 step). Considerar realización anual en familias con casos de cáncer urotelial, a partir de los 30-35 años (12).
- *Quimioprevención:* el programa de Prevención de Adenoma/Carcinoma Colorrectal 2 (CAPP2) demostró una reducción del 60 % en la incidencia de CCR y otros tumores en personas tratadas con 600 mg diarios de aspirina durante ≥ 2 años; la dosis y duración óptimas están actualmente en evaluación en el ensayo CAPP3 (3,12,25).
- *Cirugías reductoras de riesgo:* en pacientes jóvenes con CCR, la colectomía total con anastomosis ileorrectal puede considerarse preferiblemente a la resección segmentaria, dada la elevada incidencia de tumores metacrónicos (20-25 % a 10 años) (3). Sin embargo, existe evidencia de que las resecciones extendidas, aun reduciendo el riesgo de cánceres metacrónicos, no mejoran la supervivencia global y afectan a la calidad de vida, por lo que hay que considerar su recomendación individualmente y en portadores de *MSH6* o *PMS2* optar por resecciones segmentarias (28). En caso de resección limitada, el seguimiento endoscópico debe ser estricto.

Se ha desarrollado una herramienta de apoyo Lynch Choices™ para ayudar en la toma de decisiones sobre cirugía preventiva y uso de aspirina en individuos con SL (29).

- *Cirugía ginecológica*: aunque no ha demostrado beneficio en supervivencia, la histerectomía profiláctica con ooforectomía bilateral es una opción que podría considerarse a los 35-40 años en mujeres con SL que no desean tener hijos o que han cumplido el deseo genésico (27).

Opciones terapéuticas

En cuanto al tratamiento médico, los tumores asociados al SL (con déficit de expresión de MMR y/o presentan MSI-H) en estadio II no se benefician del tratamiento adyuvante con fluoropirimidinas. Por el contrario, el uso de la inmunoterapia neoadyuvante ha mostrado resultados prometedores. El ensayo clínico NICHE evaluó la eficacia de ipilimumab y nivolumab neoadyuvante en pacientes con cáncer de colon con pérdida de expresión de MMR, y presentó un perfil de seguridad aceptable y una respuesta patológica completa en una alta proporción de pacientes (30). En CCR avanzado, la presencia de MSI-H también predice una excelente respuesta a los inhibidores de PD-1 (pembrolizumab, nivolumab), con tasas de respuesta superiores al 40 % y supervivencias prolongadas (31).

Intercepción inmunitaria

Algunos estudios enfocados a la identificación de neoantígenos están teniendo resultados preliminares alentadores y actualmente se está explorando su potencial en la prevención del CCR (32,33). Se está estudiando el papel del haplotipo de alelos de los antígenos leucocitarios humanos HLA-I y HLA-II para valorar la respuesta inmunitaria y para el desarrollo de tratamientos con células dendríticas

(34). Otro estudio en desarrollo utiliza vacunas con adenovirus-5, ensayo clínico NCT05419011 (35).

Síndrome constitucional de deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento o *constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD)*

Este síndrome se debe a VP/VPP bialélicas germinales en los genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*, es muy grave y tiene altísima penetrancia. Las personas afectas presentan en la piel manchas café con leche, como en la neurofibromatosis de tipo 1, oligopoliposis de colon y suelen desarrollar cánceres ya a edad infantil, siendo los más frecuentes los tumores del SNC (48 %), gastrointestinales (32 %) como CCR y carcinoma de intestino delgado, neoplasias hematológicas (15 %), de endometrio y del tracto urinario. Existe un consenso unánime que propone medidas de vigilancia para el diagnóstico precoz que incluye desde el diagnóstico y ya en la infancia la exploración clínica, análisis y ecografía abdominal cada 6 meses, resonancia magnética del SNC y corporal total anual, endoscopia digestiva alta, videocápsula intestinal y colonoscopia anual, examen ginecológico desde los 20 años y planteamiento de cirugía reductora de riesgo precozmente (36-38).

Síndrome de Lynch-*like*

El término síndrome de Lynch-*like* describe a individuos con tumores que muestran MSI alta o pérdida de expresión de alguna de las proteínas reparadoras MMR, pero en los que no se identifica VP/VPP germinal en los genes MMR.

En muchos de estos casos, se han identificado dobles mutaciones somáticas en genes MMR. Los mecanismos subyacentes de estas mutaciones no están bien aclarados, pero en algunas series se ha descrito que mutaciones germinales en los genes *POLE*, *POLD1* o

MUTYH generan un fenotipo de hipermutabilidad que origina las mutaciones adquiridas en genes MMR (39,40).

Aunque estos pacientes no presentan agregación familiar clara, su riesgo de CCR metacrónico o recurrente es superior al de la población general, y se aproxima al de los portadores de mutaciones asociadas al síndrome de Lynch, por lo que se recomienda un seguimiento similar al del síndrome de Lynch clásico, ajustando la frecuencia a la historia familiar individual. No existe evidencia de aumento del riesgo de tumores extracolónicos (41).

Cáncer de colon MMR competente (previamente cáncer de colon hereditario de tipo X)

Algunas familias cumplen criterios clínicos de Ámsterdam I, sin embargo, sus tumores no presentan déficit MMR, ni VP/VPP en los genes MMR en línea germinal. A este fenotipo se le denominaba síndrome de cáncer de colon hereditario de tipo X. Los estudios sugieren que estas familias tienen un riesgo de CCR aumentado respecto a la población general, pero inferior al de los portadores de mutaciones en genes MMR. El riesgo de tumores extracolónicos no está significativamente incrementado (42). El seguimiento propuesto consiste en colonoscopia cada 3 años, que se inicia a los 45 años o 5-10 años antes del diagnóstico más precoz en la familia.

El uso de la secuenciación masiva y paneles de genes múltiples en el diagnóstico está permitiendo detectar en algunos casos VP/VPP en genes hasta ahora no claramente asociados a CCR, como genes de la vía de reparación del ADN por recombinación homóloga (*BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *ATM*). En el síndrome de Li-Fraumeni (*TP53*) también se describe un mayor riesgo de CCR, pero no es uno de los tumores representativos. Por otra parte, se están realizando estudios de asociación genómica (GWA *por su sigla en inglés*) y multiómicos que

están permitiendo identificar nuevos genes candidatos a explicar estas agrupaciones familiares (43).

SÍNDROMES DE POLIPOSIS GASTROINTESTINALES

Poliposis adenomatosas

Poliposis adenomatosa familiar

Definición y bases moleculares

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es un síndrome de predisposición hereditaria al CCR, de herencia autosómica y dominante, causado por VP/VPP germinales en el gen *APC* (85 % mutaciones puntuales y aproximadamente el 15 % grandes reordenamientos), que actúa como supresor tumoral. La proteína APC participa en la regulación de la vía Wnt/ β -catenina, crucial para el control de la proliferación celular y la apoptosis. La pérdida de función bialélica de *APC* conduce a una activación constitutiva de β -catenina y proliferación epitelial descontrolada. Aproximadamente el 20-30 % de los casos corresponden a mutaciones *de novo*, por lo que pueden presentarse en familias sin antecedentes de la enfermedad (44-46).

Manifestaciones clínicas y variantes fenotípicas

La PAF se caracteriza por la aparición de cientos a miles de pólipos adenomatosos a lo largo del colon y especialmente en el recto, generalmente durante la adolescencia. Si no se instaura un manejo preventivo, el riesgo de desarrollar CCR a lo largo de la vida se aproxima al 100 %, con una edad media de diagnóstico entre 35 y 40 años. Representa menos del 1 % de todos los casos de CCR y constituye la causa más frecuente de poliposis con una etiología conocida (45,46). Se describen dos formas de presentación según el número de pólipos: *PAF clásica* > 100 pólipos adenomatosos y *PAF atenuada (PAFA)*.

PAF clásica: el CCR es inevitable, y presentan manifestaciones extracolónicas características (3,46):

- *Pólipos y cáncer de intestino delgado:* aparecen pólipos duodenales hasta en el 50-59 % de los individuos con PAF, frecuentemente en la 2.^a y 3.^{era} porción duodenal, con riesgo de malignización del 4-12 %. El adenocarcinoma duodenal ocurre con mayor frecuencia a nivel periampular y la mediana de edad está entre los 42-52 años.
- *Pólipos y cáncer gástrico:* aparecen pólipos fúndicos hasta en el 50 % de los individuos, y adenocarcinoma en el 1,3 %.
- *Tumores desmoides:* se diagnostican en el 10-30 % de los individuos con PAF, con una penetrancia del 80 % a los 40 años. El 65 % de estos tumores se localizan en la pared y cavidad abdominales.
- *Osteomas y alteraciones dentales:* osteomas en la mandíbula y en el cráneo, sobre todo, aunque pueden aparecer en cualquier hueso y ser en ocasiones la primera manifestación de la enfermedad. El 17 % de los individuos presentan dientes supernumerarios o quistes dentales.
- *Patología tiroidea:* el 10 % de los individuos desarrollan patología tiroidea benigna. La incidencia de carcinoma papilar de tiroides es del 1-12 %.
- *Otros cánceres:* cáncer de páncreas 1 %, hepatoblastoma a edad infantil 1,6 %.
- *Hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (HCEPR),* aunque a veces aparece poco después de nacer. Puede detectarse antes de la aparición de los pólipos. Es generalmente múltiple o bilateral, sin repercusión funcional sobre la visión.

Variantes clínicas de PAF

- *Síndrome de Gardner*: combinación de PAF clásica con osteomas, tumores desmoides, quistes epidérmicos y alteraciones dentarias.
- *Síndrome de Turcot*: combinación de PAF clásica con tumores en el sistema nervioso central (meduloblastomas).

La PAF atenuada (PAFA): se caracteriza por presentar menor número de pólipos (< 100), de aparición más tardía. El riesgo acumulado de CCR a los 80 años es del 70 % aproximadamente, y la media de edad de 50-55 años. También aparecen manifestaciones extracolónicas como pólipos y cáncer del tracto digestivo superior, pero los tumores desmoides son infrecuentes (46).

Diagnóstico clínico y molecular

El diagnóstico clínico lo da la presencia de múltiples pólipos adenomatosos, pero la confirmación es por identificación de una VP/VPP germinal en *APC*. Se debe ofrecer asesoramiento y estudio genético directo a los familiares en riesgo de ser portadores, aconsejable ya a los 10-12 años en las formas clásicas y a los 18-20 años en las formas atenuadas (3).

Está indicada la utilización de las técnicas de secuenciación masiva (*Next Generation Sequencing, NGS*), mediante el uso de paneles de genes múltiples que incluya todos los genes asociados a poliposis adenomatosas, lo que permite resultados más completos y de aplicación clínica (22).

Los criterios actuales de estudio genético germinal en España ante sospecha de susceptibilidad genética a poliposis adenomatosa colon incluidas en la cartera común de servicios de pruebas genéticas del Ministerio de Sanidad de España (https://cgen.sanidad.gob.es/cgen_fe/#/consulta-general) son (22):

- ≥ 20 adenomas acumulados a cualquier edad.

- ≥ 10 adenomas antes de los 40 años, asociado a CCR o con alguna de las manifestaciones clínicas asociadas a la PAF.
- ≥ 10 adenomas y al menos un familiar de primer grado con > 10 pólipos, o con CCR, o con alguna de las manifestaciones extra colónicas asociadas a la PAF.

Estrategias de seguimiento y prevención

Hay correlación entre genotipo y fenotipo, pero las indicaciones de vigilancia no se deben basar en el genotipo sino en las manifestaciones clínicas de la persona. Las recomendaciones actuales son (3,24,46):

- *Vigilancia colorrectal:* colonoscopia desde los 10-12 años para la PAF clásica, y desde los 18-20 años para la PAF atenuada, cada 1-2 años en función de los hallazgos.
- *Vigilancia del tracto digestivo superior:* gastroduodenoscopia desde los 25-30 años, cada 1-5 años en función de los hallazgos y la clasificación de Spigelman: estadio 0 cada 3-5 años, estadio I cada 3 años, estadio II cada 2 años, estadio III cada año, estadio IV cada 6 meses hasta la cirugía.
- *Vigilancia de los tumores desmoides:* tomografía computarizada o resonancia magnética abdominal cada 1-3 años o cada 5-10 años tras la colectomía, si hay antecedentes familiares de tumores desmoides o si presenta síntomas abdominales.
- *Vigilancia tiroides:* palpación y/o ecografía tiroidea anual desde la adolescencia.
- *Vigilancia del hepatoblastoma:* determinación semestral de los niveles séricos de alfa-fetoproteína y ecografía abdominal en hijos de pacientes con PAF, desde el nacimiento hasta los 5-7 años.
- *Cirugía preventiva:* en casos de PAF clásica, presencia de pólipos de > 1 cm, o enfermedad sintomática, se recomienda la

proctocolectomía total con reservorio ileal y anastomosis ileoanal o la colectomía total con anastomosis ileorrectal (3,46). En este último caso, el seguimiento del remanente rectal es esencial, cada 6-12 meses, así como del reservorio ileal cada 1-3 años en función de la presencia o no de pólipos.

- *Quimioprevención:* varios ensayos controlados han confirmado la disminución del número de pólipos durante el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos. Sin embargo, se observó una rápida reaparición o aumento del número de pólipos tras la interrupción del tratamiento sin reducción de la incidencia de CCR, además de importantes efectos secundarios cardiovasculares, por lo que actualmente no está aprobado su uso (3,46).

Poliposis Adenomatosa asociada a MUTYH

Definición y bases moleculares

La poliposis adenomatosa asociada a *MUTYH* (PAM) es un síndrome de herencia autosómica recesiva causado por mutaciones bialélicas en el gen *MUTYH*, implicado en la reparación por escisión de bases (BER). Este gen participa en la corrección de errores de oxidación del ADN, evitando las transversiones G:C→T:A durante la replicación (Nielsen *GeneReview*). Existen diferencias étnicas y geográficas en el perfil mutacional. Las variantes más frecuentes en la población caucásica son c.1187G>A (p.Gly396Asp) y c.536A>G (p.Tyr179cys). La prevalencia de mutaciones en heterocigosis para *MUTYH* en la población general de origen europeo oscila entre 1-2 % (47).

Características clínicas

Los individuos desarrollan un fenotipo similar a la PAF atenuada, con 10-100 adenomas colorrectales, incluso con menos, localizados más frecuentemente en el colon proximal. Los pólipos son predominantemente adenomatosos, aunque pueden coexistir pólipos

hiperplásicos, serrados y mixtos. El riesgo de CCR a lo largo de la vida oscila entre el 43 y el 100 %, dependiendo del número de pólipos y la adherencia al seguimiento. Se diagnostican adenomas duodenales en el 17-25 % y el riesgo de cáncer es aproximadamente de un 4 %. Hasta en un 11 % de individuos también aparecen pólipos gástricos y pueden desarrollar adenocarcinoma. Se ha descrito incremento de riesgo de otros cánceres (ovario, vejiga, mama, endometrio, estómago, páncreas, piel entre otros) (47), aunque no está confirmada una relación causal patogénica.

Los portadores de VP/VPP en heterocigosis tienen un riesgo moderadamente aumentado de CCR, 2-3 veces mayor que la población general, si en la familia ha habido casos de CCR previos (48).

Diagnóstico clínico y molecular

El diagnóstico se basa en características clínicas y la confirmación molecular de VP/VPP germinales. Se debe realizar el estudio de toda la secuencia de MUTYH y no limitarse a las VP recurrentes en la población.

Está indicada la utilización de las técnicas de secuenciación masiva (*Next Generation Sequencing, NGS*), mediante el uso de paneles de genes múltiples que incluya todos los genes asociados a poliposis adenomatosas, lo que permite resultados más completos y de aplicación clínica (22).

Se debe ofrecer asesoramiento y estudio genético directo a los familiares en línea horizontal (hermanos) en riesgo de ser portadores bialélicos, aconsejable a la edad de inicio de las recomendaciones de diagnóstico precoz, que dependerá de la forma de presentación y de la historia familiar. Los descendientes son portadores obligados heterocigotos, aunque se puede plantear estudio para descartar la presencia de otra VP/VPP heredada por la otra línea parental.

Estrategias de seguimiento y prevención

- *Vigilancia colorrectal*: se recomienda colonoscopia completa desde los 18-20 años, cada 1-2 años, con polipectomías sucesivas o cirugía profiláctica cuando los pólipos no se pueden controlar endoscópicamente (colectomía total con anastomosis ileorrectal o proctocolectomía total con anastomosis anal con reservorio). El seguimiento del recto depende del tipo de cirugía. En individuos heterocigotos se recomienda realizar una colonoscopia cada 5 años a partir de los 40 años o 10 años antes de la edad de diagnóstico del caso de CCR más joven en la familia (3,24).
- *Vigilancia tracto digestivo superior*: gastroduodenoscopia completa desde los 30-35 años, cada 3-5 años en función de los hallazgos (3,24).

Síndrome de déficit de polimerasas POLE y POLD1

El síndrome de predisposición a cáncer por VP/VPP en el dominio exonucleasa de los genes que codifican para las polimerasas *POLE* y *POLD1* es una entidad de herencia autosómica y dominante, con alta frecuencia de casos *de novo*. Estas mutaciones son poco frecuentes, se detectan en 0,1-0,4 % de los casos de CCR hereditario (49).

Las VP/VPP en los dominios exonucleasa de estos genes generan pérdida de función de las polimerasas, implicadas en la corrección de errores durante la replicación del ADN. Los tumores con estas alteraciones presentan un fenotipo hipermutado o ultramutado.

Las manifestaciones clínicas dibujan un fenotipo intermedio entre el SL y la PAF: presencia pólipos adenomatosos en un número < 100, con inicio en torno a los 20 años, riesgo significativamente aumentado de CCR (*POLD1* 50-60 %) (*POLE* 30-40 %), adenomas y cáncer duodenal, cáncer de endometrio (*POLD1* > *POLE*), cáncer de ovario (*POLE*) y tumores cerebrales (12,50). El diagnóstico se confirma mediante

secuenciación de *POLE* y *POLD1*, generalmente dentro de paneles multigénicos de predisposición a CCR (22,49).

La edad recomendada de estudio genético directo en familiares es igual que en SL o 5 años antes del caso más joven de CCR en la familia, de cara al inicio de las medidas de prevención.

Las medidas de vigilancia son las mismas que para la FAP para el tracto gastrointestinal y las mismas que para cánceres ginecológicos recomendadas para SL (50).

Los pacientes con CCR metastásico presentan resultados favorables en términos de respuesta tumoral y supervivencia con tratamiento con anti PD-1/PD-L1 (51).

Otras poliposis adenomatosas

Las VP/VPP en el gen *AXIN2*, que participa en la vía Wnt/ β -catenina, producen un fenotipo de poliposis adenomatosa atenuada, CCR, oligodontia y displasia ectodérmica (45).

Las VP/VPP bialélicas de los genes *NTHL1*, *MBD4*, *MSH3* y genes MMR producen poliposis adenomatosa generalmente de tipo atenuada y CCR (45).

Poliposis hamartomatosas

Poliposis juvenil

La poliposis juvenil (PJ) es un síndrome de herencia autosómica y dominante causado por VP/VPP en los genes *SMAD4* y *BMPR1A*. Tiene una incidencia muy baja (1-1,5 casos/100 000 habitantes), aunque es el síndrome de poliposis hamartomatosa más frecuente. Se caracteriza por la presencia de pólipos hamartomatosos a lo largo del tubo digestivo, y un incremento del riesgo de CCR que es diferente según el gen afectado, 88 % para *BMPR1A* y 58 % para *SMAD4*, y cáncer gástrico para *SMAD4* (27 %). Los pólipos aparecen desde una edad

temprana, y la forma más grave y de peor pronóstico es la de debut en la infancia, con diarrea, hemorragia digestiva baja y enteropatía pierde proteínas. La mayoría de las personas portadoras de VP/VPP en *SMAD4* presentan además telangiectasia hemorrágica hereditaria, caracterizada por frecuentes episodios de epistaxis, malformaciones arteriovenosas y telangiectasias (44,52).

La definición de PJ incluye: tres o más pólipos juveniles colorrectales, pólipos juveniles a lo largo del tracto gastrointestinal o cualquier número de pólipos juveniles en un individuo con historia familiar de PJ (53).

El seguimiento debe iniciarse sobre los 15 años, con colonoscopia y endoscopia digestiva alta, cada 1-3 años. En portadores de VP/VPP en *SMAD4* deben evaluarse las posibles manifestaciones de telangiectasia hemorrágica hereditaria (52). En algunos casos puede requerirse colectomía subtotal por altísimo número de pólipos (53).

Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ)

El síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) es un síndrome de herencia autosómica y dominante causada por VP/VPP germinales en el gen *STK11*, aunque el 45 % de los afectados no tienen historia familiar (54). Se caracteriza por la presencia de pólipos específicos de tipo Peutz-Jegher en el tracto gastrointestinal (sobre todo en el yeyuno, pero también pueden afectar al resto del tubo digestivo), pigmentación mucocutánea característica (labios, mucosa oral, región perianal y dedos) que suele aparecer antes de los 5 años, y aumento de riesgo de CCR (riesgo de 39 % a lo largo de la vida, con mediana de edad al diagnóstico de 42 años), cáncer de mama en mujeres (32-54 %), de estómago (29 %), de intestino delgado (13 %), de páncreas (11-36 %), en mujeres adenoma maligno de cérvix (10 %), tumores de cordones sexuales y tumores mucinosos de trompas y ovarios (28 %), y en hombres tumor testicular de células de Sertoli (9 %).

El diagnóstico clínico lo sugiere la presencia de ≥ 2 pólipos hamartomatosos de tipo Peutz-Jeghers histológicamente confirmados, cualquier número de pólipos del tipo SPJ en individuos con historia familiar de SPJ, hiperpigmentación mucocutánea característica en individuo con historia familiar de SPJ o cualquier número de pólipos de tipo SPJ en un individuo que también presenta hiperpigmentación mucocutánea (54,55).

La detección de VP/VPP germinal en *STK11* confirma el diagnóstico.

Vigilancia para tumores del tracto digestivo

Se recomienda endoscopia digestiva alta, enterografía por resonancia magnética enteral o endoscopia por vídeo-capsula y colonoscopia a partir de los 8 años o cuando aparezcan síntomas, cada 1-3 años (54).

Síndrome de tumores hamartomatosos asociado a PTEN (S. Cowden)

Entidad poco frecuente, de herencia autosómica y dominante, penetrancia cercana al 90 % y fenotipo variable, causada por VP/VPP en el gen *PTEN*, un gen supresor que es regulador negativo de la vía PI3K-AKT-MTOR e interviene en el control del ciclo celular y la apoptosis.

Se caracteriza por la aparición de hamartomas múltiples, lesiones mucocutáneas y alto riesgo de tumores benignos y malignos del tracto gastrointestinal (pólipos hamartomatosos pero también adenomatosos), de tiroides, de mama, de endometrio y del sistema nervioso central entre otros. El riesgo vital de CCR a lo largo vida es el 9 % para el CCR (44,56).

Se han establecido criterios clínicos diagnósticos (56):

- *Criterios patognomónicos:* enfermedad de Lhermitte-Duclos del adulto definida por un gangliocitoma cerebeloso displásico (lesión hamartomatosa, benigna y de crecimiento lento); lesiones

mucocutáneas: tricolemomas faciales, queratosis acral, lesiones papilomatosas, lesiones mucosas.

- *Criterios mayores:* cáncer de mama, cáncer de tiroides (no medular) especialmente carcinoma folicular, macrocefalia, cáncer de endometrio.
- *Criterios menores:* otras lesiones tiroideas benignas, déficit intelectual (coeficiente intelectual < 75 %), pólipos gastrointestinales hamartomatosos, enfermedad fibroquística de la mama, lipomas (incluido testicular), fibromas, tumores genitourinarios incluyendo cáncer renal, malformaciones genitourinarias, fibrosis uterina.

El diagnóstico clínico se establece si una persona presenta (56):

- Lesiones mucocutáneas patognomónicas (seis o más pápulas faciales, de las cuales tres o más deben ser trichilemmomas; o pápulas cutáneas faciales y papilomatosis de la mucosa oral; o papilomatosis de la mucosa oral y queratosis acral; o seis o más queratosis palmoplantares).
- Dos o más criterios mayores.
- Un criterio mayor y tres o más criterios menores.
- Cuatro o más criterios menores.

La sospecha diagnóstica se basa en signos clínicos, pero el diagnóstico definitivo solo se hace cuando se identifica una VP/VPP en *PTEN*.

Vigilancia colorrectal

Se recomienda colonoscopia a partir de los 35 años (o 5 años antes del caso más joven de la familia) cada 2 años (56).

Síndrome de poliposis serrada

Se caracteriza por la presencia de pólipos serrados grandes y/o numerosos, que se extienden por todo el colon y el recto. El riesgo de desarrollar CCR a lo largo de la vida es de entre el 15-35 % (57,58). También pueden presentar pólipos y cáncer duodenal.

La base genética de este síndrome no es conocida, aunque en algunos casos hay características sugestivas de susceptibilidad genética por edad de diagnóstico temprana, historia familiar de neoplasia (50 % de los casos tienen historia familiar de CCR) o multiplicidad de lesiones. Sin embargo, es raro encontrar varias personas con SPS en una misma familia. En algunos pacientes, que presentaban también pólipos adenomatosos se han detectado VP/VPP bialélicas en *MUTYH*, y el gen *RNF-43* con patrón de herencia autosómica dominante (58,59).

El diagnóstico clínico se basa en el recuento acumulado de pólipos hiperplásicos, adenomas serrados tradicionales y pólipos serrados sésiles según los criterios de la Organización Mundial de la Salud de 2019 (60):

- Cinco pólipos serrados proximales al recto, todos de al menos 5 mm de tamaño, con dos que miden al menos 10 mm.
- Veinte o más pólipos serrados de cualquier tamaño en todo el colon, con cinco proximales al recto.

La indicación de estudio genético consensuada (22) e incluida en la cartera común de servicios de pruebas genéticas del Ministerio de Sanidad de España (https://cgen.sanidad.gob.es/cgen_fe/#/consulta-general) es:

- Persona diagnosticada de poliposis serrada antes de los 50 años y con al menos un familiar de primer grado con poliposis serrada:
 - *Vigilancia colorrectal*: colonoscopias de vigilancia cada 1-2 años realizando resección de todos los pólipos, o al menos de aquellos > 3-5 mm. Para familiares de primer grado diagnosticados de este síndrome, una colonoscopia inicial a los

40 años, a la edad a la que se diagnosticó el síndrome al familiar de primer grado más joven, o 10 años antes del diagnóstico del CCR más temprano. Se repite cada 5 años si no se objetivan pólipos, o cada 1-3 años si se detectan (57,58).

La cirugía se reserva para los pacientes con CCR o aquellos en los que el tratamiento endoscópico no sea seguro. Tras la intervención, se recomienda continuar con controles cada 1-2 años del segmento colorrectal restante (57).

CONCLUSIONES

El CCR hereditario representa un grupo heterogéneo de entidades cuya identificación tiene un profundo impacto en la prevención y el manejo clínico.

El síndrome de Lynch continúa siendo el más prevalente, seguido de la PAF y la poliposis asociada a *MUTYH*, pero los avances genómicos están revelando nuevos genes implicados y fenotipos intermedios.

La incorporación de paneles multigénicos y las estrategias personalizadas de cribado están mejorando el diagnóstico genético y redefiniendo el enfoque clínico.

El papel del consejo genético multidisciplinar es fundamental para reducir la incidencia de cáncer y mejorar la supervivencia en estas familias.

BIBLIOGRAFÍA

1. El cáncer en cifras | SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica (Internet). (Citado: 25 de noviembre de 2025). Disponible en: <https://www.seom.org/publicaciones/el-cancer-en-espanyacom>
2. Pericay C, Montagut C, Reina JJ, et al. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for the adjuvant treatment of colon cancer (2023). Clin Transl Oncol 2024 Nov;26(11):2812-25. DOI: 10.1007/s12094-024-03559-5

3. Guillén-Ponce C, Lastra E, Lorenzo-Lorenzo I, et al. SEOM clinical guideline on hereditary colorectal cancer (2019). *Clin Transl Oncol* 2020 Feb;22(2):201-12. DOI: 10.1007/s12094-019-02272-y
4. Kim JC, Bodmer WF. Genomic landscape of colorectal carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2022 Mar;148(3):533-45. DOI: 10.1007/s00432-021-03888-w
5. Guan Y, Huang M, Macrae F, et al. Population frequency of Predicted pathogenic Mismatch Repair (MMR) gene variants in Lynch syndrome from bioinformatic analyses of the general population. *Sci Rep* 2025 Oct 3;15(1):34545. DOI: 10.1038/s41598-025-17881-7
6. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003 Mar 6;348(10):919-32. DOI: 10.1056/NEJMra012242
7. Rahman MM, Mohiuddin M, Shamima Keka I, et al. Genetic evidence for the involvement of mismatch repair proteins, PMS2 and MLH3, in a late step of homologous recombination. *J Biol Chem* 2020 Dec 18;295(51):17460-75. DOI: 10.1074/jbc.RA120.013521
8. Pannafino G, Alani E. Coordinated and Independent Roles for MLH Subunits in DNA Repair. *Cells* 2021 Apr 20;10(4):948. DOI: 10.3390/cells10040948
9. Keshinro A, Ganesh K, Vanderbilt C, et al. Characteristics of Mismatch Repair-Deficient Colon Cancer in Relation to Mismatch Repair Protein Loss, Hypermethylation Silencing, and Constitutional and Biallelic Somatic Mismatch Repair Gene Pathogenic Variants. *Dis Colon Rectum* 2023 Apr 1;66(4):549-58. DOI: 10.1097/DCR.0000000000002452
10. Ahadova A, Gallon R, Gebert J, et al. Three molecular pathways model colorectal carcinogenesis in Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2018 Jul 1;143(1):139-50. DOI: 10.1002/ijc.31300
11. Møller P, Ahadova A, Kloor M, et al. Colorectal carcinogenesis in the Lynch syndromes and familial adenomatous polyposis: trigger

- events and downstream consequences. *Hered Cancer Clin Pract* 2025 Jan 23;23(1):3. DOI: 10.1186/s13053-025-00305-y
12. Idos G, Valle L. Lynch Syndrome. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 (Citado: 25 de noviembre de 2025). Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/>
 13. Møller P, Seppälä TT, Ahadova A, et al. Dominantly inherited microsatellite instable cancer - the four Lynch syndromes - an EHTG, PLSD position statement. *Hered Cancer Clin Pract* 2023 Oct 11;21(1):19. DOI: 10.1186/s13053-023-00263-3
 14. Andini KD, Nielsen M, Suerink M, et al. PMS2-associated Lynch syndrome: Past, present and future. *Front Oncol* 2023 Feb 21;13:1127329. DOI: 10.3389/fonc.2023.1127329
 15. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999 Jun;116(6):1453-6. DOI: 10.1016/s0016-5085(99)70510-x
 16. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004 Feb 18;96(4):261-8. DOI: 10.1093/jnci/djh034
 17. Eikenboom EL, van der Werf-'t Lam AS, Rodríguez-Girondo M, et al. Universal Immunohistochemistry for Lynch Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis of 58,580 Colorectal Carcinomas. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Mar;20(3):e496-e507. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.04.021
 18. Hampel H, Pearlman R, Beightol M, et al. Assessment of Tumor Sequencing as a Replacement for Lynch Syndrome Screening and Current Molecular Tests for Patients With Colorectal Cancer. *JAMA Oncol* 2018 Jun 1;4(6):806-13. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0104.

- Erratum in: JAMA Oncol 2018 Jun 1;4(6):891. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.1672
- 19.Hitchins MP, Dámaso E, Álvarez R, et al. Constitutional MLH1 Methylation Is a Major Contributor to Mismatch Repair-Deficient, MLH1-Methylated Colorectal Cancer in Patients Aged 55 Years and Younger. J Natl Compr Canc Netw 2023 Jul;21(7):743-52.e11. DOI: 10.6004/jnccn.2023.7020
 - 20.Hitchins MP, Álvarez R, Zhou L, et al. MLH1-methylated endometrial cancer under 60 years of age as the "sentinel" cancer in female carriers of high-risk constitutional MLH1 epimutation. Gynecol Oncol 2023 Apr;171:129-40. DOI: 10.1016/j.ygyno.2023.02.017
 - 21.Huang J, Xu L, Cai Y, et al. Certain pMMR colorectal cancer patients should undergo additional MSI-PCR testing to reduce the risk of misdiagnosing MSI-H and Lynch syndrome. BMC Cancer 2025 Jul 1;25(1):1103. DOI: 10.1186/s12885-025-14484-3
 - 22.Carballal S, Balaguer F, Bujanda L, et al; en representación de AEG; SEOM; AEGH y consorcio IMPaCT-Genómica. Use of multi-gene panels in patients at high risk of hereditary digestive cancer: position statement of AEG, SEOM, AEGH and IMPaCT-GENÓMICA consortium. Gastroenterol Hepatol 2024 Mar;47(3):293-318. English, Spanish. Doi: 10.1016/j.gastrohep.2023.06.004
 - 23.Feng X, Yin W, Ye Q, et al. Deepath-MSI: a clinic-ready deep learning model for microsatellite instability detection in colorectal cancer using whole-slide imaging. NPJ Precis Oncol 2025 Aug 28;9(1):302. DOI: 10.1038/s41698-025-01094-2
 - 24.Syngal S, Brand RE, Church JM, et al; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. Am J Gastroenterol 2015 Feb;110(2):223-62; quiz 263. DOI: 10.1038/ajg.2014.435

25. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2019 Oct 1;30(10):1558-71. DOI: 10.1093/annonc/mdz233
26. Hanen G, Mohammed HE, Nasser M, et al. Optimizing surveillance in Lynch syndrome: lesion detection and comparative performance of different colonoscopy modalities—a systematic review and network meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2025 Aug 12;40(1):175. DOI: 10.1007/s00384-025-04970-2
27. Lim N, Hickey M, Young GP, et al. Screening and risk reducing surgery for endometrial or ovarian cancers in Lynch syndrome: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2022 May 3;32(5):646-55. DOI: 10.1136/ijgc-2021-003132
28. Jenkin A, Phan-Thien KC. Contemporary Surgical Management of Colorectal Cancer in Lynch Syndrome: Considering the Implications of Known Genotype. *ANZ J Surg* 2025 Nov;95(11):2283-90. DOI: 10.1111/ans.70287
29. Kohut K, Morton K, Turner L, et al. Optimizing risk-reducing surgery and aspirin decision aids for Lynch syndrome carriers using the person-based approach: A think-aloud interview study. *J Genet Couns* 2025 Aug;34(4):e70089. DOI: 10.1002/jgc4.70089
30. Chalabi M, Verschoor YL, Tan PB, et al. Neoadjuvant Immunotherapy in Locally Advanced Mismatch Repair-Deficient Colon Cancer. *N Engl J Med* 2024;390(21):1949-58. DOI: 10.1056/NEJMoa2400634
31. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020;383(23):2207-18. DOI: 10.1056/NEJMoa2017699
32. Abidi A, Gorris MAJ, Brennan E, et al. Challenges of Neoantigen Targeting in Lynch Syndrome and Constitutional Mismatch Repair

- Deficiency Syndrome. *Cancers (Basel)* 2021 May 13;13(10):2345. DOI: 10.3390/cancers13102345
33. Sei S, Ahadova A, Keskin DB, et al. Lynch syndrome cancer vaccines: A roadmap for the development of precision immunoprevention strategies. *Front Oncol* 2023 Mar 22;13:1147590. DOI: 10.3389/fonc.2023.1147590
 34. Bayó C, Castellano G, Marín F, et al. Discovery and validation of frameshift-derived neopeptides in Lynch syndrome: paving the way for novel cancer prevention strategies. *J Immunother Cancer* 2025 Apr 20;13(4):e011177. DOI: 10.1136/jitc-2024-011177
 35. Testing a combination of vaccines for cancer prevention in Lynch Syndrome. *ClinicalTrials.gov* ID: NCT05419011. Available From: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05419011>
 36. Bakry D, Aronson M, Durno C, et al. Genetic and clinical determinants of constitutional mismatch repair deficiency syndrome: report from the constitutional mismatch repair deficiency consortium. *Eur J Cancer* 2014 Mar;50(5):987-96. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.12.005
 37. Durno C, Ercan AB, Bianchi V, et al. Survival Benefit for Individuals With Constitutional Mismatch Repair Deficiency Undergoing Surveillance. *J Clin Oncol* 2021 Sep 1;39(25):2779-90. DOI: 10.1200/JCO.20.02636
 38. Colas C, Guerrini-Rousseau L, Suerink M, et al. ERN GENTURIS guidelines on constitutional mismatch repair deficiency diagnosis, genetic counselling, surveillance, quality of life, and clinical management. *Eur J Hum Genet* 2024 Dec;32(12):1526-41. DOI: 10.1038/s41431-024-01708-6
 39. Rofes P, Dueñas N, Del Valle J, et al. Tumor analysis of MMR genes in Lynch-like syndrome: Challenges associated with results interpretation. *Cancer Med* 2024 Apr;13(7):e7041. DOI: 10.1002/cam4.7041

40. Castillejo A, Vargas G, Castillejo MI, et al. Prevalence of germline MUTYH mutations among Lynch-like syndrome patients. *Eur J Cancer* 2014 Sep;50(13):2241-50. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.05.02
41. Picó MD, Sánchez-Heras AB, Castillejo A, et al. Risk of Cancer in Family Members of Patients with Lynch-Like Syndrome. *Cancers (Basel)* 2020 Aug 9;12(8):2225. DOI: 10.3390/cancers12082225
42. 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* 2005;293(16):1979-85. DOI: 10.1001/jama.293.16.1979
43. Fernández-Rozadilla C, Timofeeva M, Chen Z, et al. Deciphering colorectal cancer genetics through multi-omic analysis of 100,204 cases and 154,587 controls of European and east Asian ancestries. *Nat Genet* 2023 Jan;55(1):89-99. DOI: 10.1038/s41588-022-01222-9. Erratum in: *Nat Genet* 2023 Mar;55(3):519-20. DOI: 10.1038/s41588-023-01334-w
44. Valle L. Recent Discoveries in the Genetics of Familial Colorectal Cancer and Polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(6):809-19. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.09.148
45. Valle L, Monahan KJ. Genetic predisposition to gastrointestinal polyposis: syndromes, tumour features, genetic testing, and clinical management. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024 Jan;9(1):68-82. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00240-6
46. Yen T, Stanich PP, Axell L, et al. APC-Associated Polyposis Conditions. 1998 Dec 18 (Updated 2022 May 12). In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1345/>
47. Nielsen M, Infante E, Brand R. MUTYH Polyposis. 2012 Oct 4 (Updated 2021 May 27). In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* (Internet). Seattle (WA): University of

- Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107219/>
48. Win AK, Dowty JG, Cleary SP, et al. Risk of colorectal cancer for carriers of mutations in MUTYH, with and without a family history of cancer. *Gastroenterology* 2014 May;146(5):1208-11.e1-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.022
 49. Mur P, García-Mulero S, Del Valle J, et al. Role of POLE and POLD1 in familial cancer. *Genet Med* 2020;22(12):2089-2100. DOI: 10.1038/s41436-020-0922-2
 50. Palles C, Martin L, Domingo E, et al. The clinical features of polymerase proof-reading associated polyposis (PPAP) and recommendations for patient management. *Fam Cancer* 2022 Apr;21(2):197-209. DOI: 10.1007/s10689-021-00256-y
 51. Ambrosini M, Rousseau B, Manca P, et al. Immune checkpoint inhibitors for POLE or POLD1 proofreading-deficient metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2024;35(7):643-55. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.03.009
 52. Larsen Haidle J, MacFarland SP, Howe JR. Juvenile Polyposis Syndrome. 2003 May 13 (Updated 2022 Feb 3). In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1469/>
 53. Matsumoto T, Umeno J, Jimbo K, et al. Clinical Guidelines for Diagnosis and Management of Juvenile Polyposis Syndrome in Children and Adults-Secondary Publication. *J Anus Rectum Colon* 2023;7(2):115-25. DOI: 10.23922/jarc.2023-002
 54. McGarrity TJ, Amos CI, Baker MJ. Peutz-Jeghers Syndrome. 2001 Feb 23 (Updated 2021 Sep 2). In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266/>

55. Yamamoto H, Sakamoto H, Kumagai H, et al. Clinical Guidelines for Diagnosis and Management of Peutz-Jeghers Syndrome in Children and Adults. *Digestion*. 2023;104(5):335-47. DOI: 10.1159/000529799
56. Yehia L, Eng C. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. 2001 Nov 29 (Updated 2025 Aug 7). In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/>
57. Mankaney G, Roupael C, Burke CA. Serrated Polyposis Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr;18(4):777-9. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.09.006
58. Carballal S, Balaguer F, Ijspeert JEG. Serrated polyposis syndrome; epidemiology and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2022 Jun-Aug;58-59:101791. DOI: 10.1016/j.bpg.2022.101791
59. Quintana I, Mejías-Luque R, Terradas M, et al. Evidence suggests that germline *RNF43* mutations are a rare cause of serrated polyposis. *Gut* 2018 Dec;67(12):2230-2. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315733
60. Dekker E, Bleijenberg A, Balaguer F; Dutch-Spanish-British Serrated Polyposis Syndrome collaboration. Update on the World Health Organization Criteria for Diagnosis of Serrated Polyposis Syndrome. *Gastroenterology* 2020 May;158(6):1520-3. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.310